B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Foglio illustrativo: Informazioni per il paziente

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

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

Contenuto di questo foglio:

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

1. Cos’è Advagraf e a cosa serve

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

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

Advagraf è utilizzato in pazienti adulti.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Advagraf

Non prenda Advagraf
- se è allergico (ipersensibile) a tacrolimus o ad uno qualsiasi degli altri componenti di Advagraf (vedere paragrafo 6).
- se è allergico a sirolimus o a qualsiasi antibiotico macrolide (per esempio eritromicina, claritromicina, josamicina).

Avvertenze e precauzioni
Prograf e Advagraf contengono entrambi il principio attivo tacrolimus. Tuttavia, Advagraf si deve prendere una volta al giorno, mentre Prograf si deve prendere due volte al giorno. Ciò deriva dal fatto che le capsule di Advagraf permettono un rilascio prolungato (rilascio più lento in un periodo di tempo più lungo) di tacrolimus. Advagraf e Prograf non sono intercambiabili.

Riferisca al medico se una delle seguenti situazioni la riguarda:
- se sta assumendo qualsiasi medicinale citato sotto nel paragrafo “Altri medicinali e Advagraf’’
- se ha o ha avuto problemi al fegato

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- se ha diarrea da più di un giorno
- se ha forti dolori addominali accompagnati o no da altri sintomi, quali brividi, febbre, nausea o vomito
- se ha un'alterazione dell'attività elettrica del cuore definita "prolungamento QT".

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

Il medico può aggiustare la sua dose di Advagraf.

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

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

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

Bambini e adolescenti
L'uso di Advagraf non è consigliato in bambini e adolescenti con meno di 18 anni.

Altri medicinali e Advagraf
Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica e prodotti erboristici.

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

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

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

Alcuni pazienti hanno manifestato aumenti delle concentrazioni di tacrolimus nel sangue mentre prendevano altri medicinali. Ciò può causare gravi effetti indesiderati, quali problemi renali, problemi del sistema nervoso e disturbi del ritmo cardiaco (vedere paragrafo 4).
Un effetto sulle concentrazioni di Advagraf nel sangue può verificarsi molto presto dopo l'inizio dell'uso di un altro medicinale, pertanto può essere necessario un monitoraggio frequente e continuato della concentrazione di Advagraf nel sangue nei primi giorni dopo aver iniziato l'altro medicinale e frequentemente durante il trattamento con l'altro medicinale. Alcuni altri medicinali possono causare una diminuzione delle concentrazioni di tacrolimus nel sangue, che può aumentare il rischio di rigetto dell'organo trapiantato. In particolare, deve informare il medico se assume o ha recentemente assunto medicinali quali:
- medicinali antifungini e antibiotici, in particolare i cosiddetti antibiotici macrolidi, utilizzati per trattare le infezioni, quali ketoconazolo, fluconazolo, itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo,

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

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

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

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

Se deve vaccinarsi, ne parli prima con il medico.

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Advagraf con cibi e bevande
Eviti il pompelmo (anche il succo) durante l'utilizzo di Advagraf dal momento che può variarne la concentrazione nel sangue.

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al medico prima di usare Advagraf.
Advagraf passa nel latte materno. È pertanto sconsigliato l'allattamento al seno durante la terapia con Advagraf.

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

Advagraf contiene lattosio, sodio e lecitina (soia)
Advagraf contiene lattosio (lo zucchero del latte). Se il medico le ha diagnosticato un'intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.
L'inchiostro per stampa utilizzato sulle capsule di Advagraf contiene lecitina di soia. Se è allergico alle arachidi o alla soia, ne parli con il medico per stabilire se deve assumere questo medicinale.

3. Come prendere Advagraf

Prenda Advagraf seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista. Questo farmaco deve essere prescritto soltanto da un medico con esperienza nel trattamento del paziente trapiantato.

Si assicuri di ricevere sempre la stessa formulazione di tacrolimus quando ritira la prescrizione, a meno che lo specialista in trapianti abbia concordato la modifica della formulazione di tacrolimus. Questo medicinale deve essere assunto una volta al giorno. Se l'aspetto di questo medicinale non è lo stesso di sempre, o se le istruzioni sulla dose sono cambiate, si rivolga al medico o al farmacista appena possibile per accertarsi che abbia ricevuto il medicinale corretto.

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

0,10-0,30 mg per kg di peso al giorno

in base all'organo trapiantato. Le stesse dosi possono essere utilizzate per il trattamento del rigetto.

La sua dose dipende dalle sue condizioni generali e da quale altro medicinale immunosuppressivo lei sta assumendo.

Subito dopo l'inizio del trattamento con Advagraf le sarà richiesto dal medico di sottoporsi a frequenti esami del sangue per definire la dose corretta. Successivamente, 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 Advagraf una volta che la sua condizione si sarà stabilizzata. Il medico le dirà esattamente quante capsule prendere.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Advagraf deve essere assunto una volta al giorno per via orale, al mattino. Assuma Advagraf a stomaco vuoto, oppure 2 o 3 ore dopo il pasto. Attenda almeno un'ora prima di assumere il pasto successivo. Assuma le capsule immediatamente dopo la rimozione dal blister. Le capsule devono essere ingerite **intere** con un bicchiere d'acqua. Non ingoiare il disidratante contenuto nell'involucro di alluminio.

Se prende più Advagraf di quanto deve
Se ha assunto accidentalmente troppo Advagraf contatti immediatamente il medico o il Pronto Soccorso dell'ospedale a lei più vicino.

Se dimentica di prendere Advagraf
Se ha dimenticato di prendere le capsule di Advagraf al mattino, le prenda il prima possibile lo stesso giorno. Non prenda una dose doppia il mattino successivo.

Se interrompe il trattamento con Advagraf
L'interruzione del trattamento con Advagraf 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 farmaco, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

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

Advagraf riduce i meccanismi di difesa (sistema immunitario) del corpo che non sarà più così efficiente nel combattere le infezioni. Quindi, può essere più soggetto alle infezioni mentre sta assumendo Advagraf.
Alcune infezioni potrebbero essere gravi o fatali e possono includere infezioni causate da batteri, virus, funghi, parassiti o altre infezioni.
Informi immediatamente il medico se manifesta segni di una infezione, tra cui:
- Febbre, tosse, mal di gola, sensazione di debolezza o malessere generale
- Perdita di memoria, difficoltà di pensiero, difficoltà a camminare o perdita della vista – questi possono essere dovuti ad un'infezione cerebrale molto rara e grave, che può essere fatale (Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva o PML)

Si possono verificare gravi effetti indesiderati, comprese reazioni allergiche e anafilattiche. È stata segnalata la comparsa di tumori benigni e maligni in seguito al trattamento con Advagraf.
Informi immediatamente il medico se ha o sospetta di poter avere uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati gravi:

Effetti indesiderati comuni gravi (possono colpire fino a 1 persona su 10)
- Perforazione gastrointestinale: forte dolore addominale accompagnato o no da altri sintomi, come brividi, febbre, nausea o vomito.
- Insufficiente funzionalità dell'organo trapiantato.
- Visione annebbiata.

Effetti indesiderati non comuni gravi (possono colpire fino a 1 persona su 100)
- Sindrome uremica emolitica, una condizione con i seguenti sintomi: escrezione urinaria ridotta o nulla (insufficienza renale acuta), estremo affaticamento, ingiallimento della pelle o degli occhi (ittero) e comparsa di lividi (ecchimosi) o sanguinamento anomali e segni di infezione.

Effetti indesiderati rari gravi (possono colpire fino a 1 persona su 1.000)
- Porpora trombotica trombocitopenica (o TPP), una condizione caratterizzata da febbre ed ecchimosi sottocutanee che possono presentarsi come punti rossi, con o senza estrema

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

stanchezza non giustificata, confusione, ingiallimento della pelle o degli occhi (ittero), con sintomi di insufficienza renale acuta (escrezione urinaria ridotta o assente).
- Necrolisi epidermica tossica: erosione e formazione di vesciche sulla cute o sulle membrane mucose, pelle arrossata e gonfia che può staccarsi da ampie parti del corpo.
- Cecità.

Effetti indesiderati molto rari gravi (possono colpire fino a 1 persona su 10.000)
- Sindrome di Stevens-Johnson: dolore diffuso cutaneo inspiegabile, rigonfiamento della faccia, malattia grave con formazione di vesciche sulla pelle, sulla bocca, sugli occhi e sui genitali, orticaria, rigonfiamento della lingua, arrossamento cutaneo rosso o violaceo che si diffonde, desquamazione cutanea.
- Torsioni di Punta: cambio della frequenza cardiaca che può essere o no accompagnato da sintomi quali dolore toracico (angina), mancamento, vertigini o nausea, palpitazioni (forte percezione del proprio battito cardiaco) e difficoltà di respiro.

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

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

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)
- Aumento di glucosio nel sangue, diabete mellito, aumento del potassio nel sangue
- Difficoltà a dormire
- Tremore, mal di testa
- Aumento della pressione sanguigna
- Risultati anomali di esami di funzionalità epatica
- Diarrea, nausea
- Problemi renali

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

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

- Riduzione del numero delle cellule del sangue (piastrine, globuli rossi o globuli bianchi), aumento del numero dei globuli bianchi, anomalie nel numero dei globuli rossi (evidenziati negli esami del sangue)
- Diminuzione del magnesio, del fosfato, del potassio, del calcio o del sodio nel sangue, aumento dei liquidi, aumento dell'acido urico o dei lipidi nel sangue, diminuzione dell'appetito, aumento dell'acidità nel sangue, altri cambiamenti nell'equilibrio salino del sangue (evidenziati negli esami del sangue)
- Sintomi di ansietà, confusione e disorientamento, depressione, sbalzi d'umore, incubi, allucinazioni, disturbi mentali
- Crisi convulsive, alterazioni della coscienza, formicolio e intorpidimento di mani e piedi (a volte doloroso), senso di perdita di equilibrio, compromessa capacità di scrivere, disturbi del sistema nervoso
- Aumentata sensibilità alla luce, disturbi all'occhio
- Ronzii nell'orecchio
- Riduzione del flusso sanguigno nei vasi cardiaci, aumento del battito cardiaco
- Sanguinamento, blocco completo o parziale dei vasi sanguigni, pressione sanguigna bassa
- Respiro affannoso, alterazioni del tessuto polmonare, raccolta di liquidi attorno al polmone, infiammazione della faringe, tosse, sintomi simil-influenzali
- Infiammazioni o ulcere che causano dolore addominale o diarrea, sanguinamento a livello dello stomaco, infiammazioni o ulcere nella bocca, accumulo di liquidi nello stomaco, vomito, dolori addominali, indigestione, stitichezza, flatulenza, gonfiore, feci molli, problemi gastrici
- Patologie del condotto biliare, ingiallimento della pelle dovuto a problemi del fegato, danno e infiammazione del fegato
- Prurito, eruzione cutanea, perdita di capelli, acne, aumentata sudorazione
- Dolore alle articolazioni, agli arti, alla schiena e ai piedi, crampi muscolari
- Insufficiente funzionalità renale, ridotta produzione di urine, minzione ridotta o dolorosa
- Debolezza generale, febbre, gonfiore (edema), dolore e disagio, aumento dell'enzima fosfatasi alcalina nel sangue, aumento di peso, sensazione di alterazione nella percezione della temperatura

<u>Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)</u>
- Alterazioni dei processi di coagulazione, riduzione del numero di tutti i tipi di cellule del sangue (evidenziata dagli esami del sangue)
- Disidratazione
- Riduzione delle proteine o dello zucchero nel sangue, aumento del fosfato nel sangue
- Coma, emorragie cerebrali, ictus, paralisi, disordini cerebrali, alterazioni del linguaggio e dell'espressione, problemi di memoria
- Opacità del cristallino
- Indebolimento dell'udito
- Battito irregolare, sospensione del battito, ridotta resa del cuore, disturbi del muscolo cardiaco, ispessimento del muscolo cardiaco, battito aumentato, elettrocardiogramma (ECG) anomalo, ritmo e frequenza cardiaca alterati
- Trombo in una vena degli arti, shock
- Difficoltà a respirare, disturbi dell'apparato respiratorio, asma
- Blocco intestinale, aumento dei livelli ematici dell'enzima amilasi, reflusso del contenuto dello stomaco nella gola, svuotamento gastrico ritardato
- Infiammazione della pelle, sensazione di bruciore durante l'esposizione al sole
- Dolore alle articolazioni
- Incapacità ad urinare, mestruazioni dolorose e perdite mestruali anomale
- Insufficienza di diversi organi, malattia simil-influenzale, aumentata sensibilità al caldo e al freddo, sensazione di oppressione a livello toracico, sensazione di irrequietezza e di disagio, aumento dell'enzima lattato-deidrogenasi nel sangue, perdita di peso.

<u>Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 persona su 1.000)</u>
- Piccole emorragie della pelle causate da coaguli del sangue
- Aumento della rigidità muscolare
- Sordità

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

- Raccolta di liquidi attorno al cuore
- Sindrome da mancanza acuta di respiro
- Formazione di cisti nel pancreas
- Problemi di circolazione del sangue a livello del fegato
- Malattia grave con formazione di vesciche sulla pelle, nella bocca, sugli occhi e sui genitali, aumento della presenza di peli
- Sete, svenimenti, sensazione di costrizione toracica, diminuzione della mobilità, ulcera.

Effetti indesiderati molto rari (possono interessare fino a 1 persona su 10.000)
- Debolezza muscolare
- Ecocardiogramma alterato
- Insufficienza epatica
- Minzione dolorosa con presenza di sangue nelle urine
- Aumento del tessuto adiposo.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Advagraf

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi Advagraf dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese. Usi tutte le capsule a rilascio prolungato entro 1 anno dall'apertura dell'involucro di alluminio.

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

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

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Advagraf
- Il principio attivo è tacrolimus.
  Ciascuna capsula di Advagraf da 0,5 mg contiene 0,5 mg di tacrolimus (come monoidrato).
  Ciascuna capsula di Advagraf da 1 mg contiene 1 mg di tacrolimus (come monoidrato).
  Ciascuna capsula di Advagraf da 3 mg contiene 3 mg di tacrolimus (come monoidrato).
  Ciascuna capsula di Advagraf da 5 mg contiene 5 mg di tacrolimus (come monoidrato).

- Gli altri componenti sono:
  Contenuto della capsula: ipromellosa, etilcellulosa, lattosio, magnesio stearato.
  Involucro della capsula: titanio diossido (E 171), ossido di ferro giallo (E 172), ossido di ferro rosso (E 172), sodio lauril solfato, gelatina.
  Inchiostro per stampa: gommalacca, lecitina (soia), simeticone, ossido di ferro rosso (E 172), idrossipropilcellulosa.

Descrizione dell'aspetto di Advagraf e contenuto della confezione
Advagraf 0,5 mg capsule rigide a rilascio prolungato sono capsule di gelatina dura con impresso in rosso "0.5 mg" sulla parte superiore giallo chiaro della capsula e "✶ 647" sul corpo arancione della stessa, contenenti polvere bianca.

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Advagraf 0,5 mg è fornito in blister o in blister divisibile per dose unitaria da 10 capsule, all'interno di un involucro protettivo contenente un disidratante. Sono disponibili confezioni da 30, 50 e 100 capsule rigide a rilascio prolungato in blister e confezioni da 30×1, 50×1 e 100×1 capsule rigide a rilascio prolungato in blister divisibili per dose unitaria.

Advagraf 1 mg capsule rigide a rilascio prolungato sono capsule di gelatina dura con impresso in rosso "1 mg" sulla parte superiore bianca della capsula e "✶ 677" sul corpo arancione della stessa, contenenti polvere bianca.
Advagraf 1 mg è fornito in blister o in blister divisibile per dose unitaria da 10 capsule, all'interno di un involucro protettivo contenente un disidratante. Sono disponibili confezioni da 30, 50, 60 e 100 capsule rigide a rilascio prolungato in blister e confezioni da 30×1, 50×1, 60×1 e 100×1 capsule rigide a rilascio prolungato in blister divisibili per dose unitaria.

Advagraf 3 mg capsule rigide a rilascio prolungato sono capsule di gelatina dura con impresso in rosso "3 mg" sulla parte superiore arancione della capsula e "✶ 637" sul corpo arancione della stessa, contenenti polvere bianca.
Advagraf 3 mg è fornito in blister o in blister divisibile per dose unitaria da 10 capsule, all'interno di un involucro protettivo contenente un disidratante. Sono disponibili confezioni da 30, 50 e 100 capsule rigide a rilascio prolungato in blister e confezioni da 30×1, 50×1 e 100×1 capsule rigide a rilascio prolungato in blister divisibili per dose unitaria.

Advagraf 5 mg capsule rigide a rilascio prolungato sono capsule di gelatina dura con impresso in rosso "5 mg" sulla parte superiore rosso grigiastra della capsula e "✶ 687" sul corpo arancione della stessa, contenenti polvere bianca.
Advagraf 5 mg è fornito in blister o in blister divisibile per dose unitaria da 10 capsule, all'interno di un involucro protettivo contenente un disidratante. Sono disponibili confezioni da 30, 50 e 100 capsule rigide a rilascio prolungato in blister e confezioni da 30×1, 50×1 e 100×1 capsule rigide a rilascio prolungato in blister divisibili per dose unitaria.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore
Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Paesi Bassi

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

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

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

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

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Danmark
Astellas Pharma a/s
Tlf: + 45 43 430355

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

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

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

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

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

Hrvatska
Astellas d.o.o.
Tel: +38516700102

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

Ísland
Vistor hf
Sími: + 354 535 7000

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

Κύπρος
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija
Biocodex SIA
Tel: + 371 67 619365

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

Malta
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

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

Norge
Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

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

Polska
Astellas Pharma Sp.z.o.o.
Tel.: + 48 (0) 225451 111

Portugal
Astellas Farma, Lda.
Tel: + 351 21 4401320

România
S.C.Astellas Pharma SRL
Tel: +40 (0)21 361 0495/96/92

Slovenija
Astellas Pharma d.o.o.
Tel: + 3864011400

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Astellas Pharma Co., Limited
Free call from Northern Ireland: 0800 783 5018
International number: +353 (0)1 4671555

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

ALLEGATO IV

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Conclusioni scientifiche

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

Alla luce dei dati disponibili, a seguito di segnalazioni spontanee sull'infezione da citomegalovirus (inclusi alcuni casi con una stretta correlazione temporale) e tenendo in considerazione il meccanismo d'azione plausibile, il PRAC ritiene che ci sia almeno una possibilità ragionevole di un nesso causale tra tacrolimus sistemico e l'infezione da citomegalovirus. Il PRAC ha concluso che le informazioni di prodotto dei medicinali contenenti tacrolimus sistemico devono essere modificate di conseguenza.

Alla luce dei dati disponibili a seguito di segnalazioni spontanee sulle infezioni e tenendo in considerazione il meccanismo d'azione plausibile, il PRAC ritiene che le informazioni di prodotto dei medicinali contenenti tacrolimus sistemico devono essere modificate di conseguenza.

Alla luce dei dati disponibili di letteratura riguardanti le interazioni con la flucloxacillina e tenendo in considerazione il plausibile meccanismo d'azione, il PRAC ritiene che le interazioni farmacocinetiche con la flucloxacillina siano almeno una possibilità ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni di prodotto dei medicinali contenenti tacrolimus sistemico devono essere modificate di conseguenza.

Alla luce dei dati disponibili a seguito di segnalazioni spontanee e dati di letteratura sull'interazione farmacodinamica con trimetoprim e sulfametossazolo/trimetoprim, il PRAC ritiene che l'interazione farmacodinamica con trimetoprim e sulfametossazolo/trimetoprim sia almeno una possibilità ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni di prodotto dei medicinali contenenti tacrolimus sistemico devono essere modificate di conseguenza.

Alla luce dei dati disponibili in letteratura sulla nefrotossicità e sul rischio di progressione verso compromissione renale cronica, il PRAC ritiene che le informazioni di prodotto devono essere aggiornate per rafforzare l'avvertenza relativa alla nefrotossicità.

Il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

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

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).