

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Prograf 0,5 mg capsule rigide
Prograf 1 mg capsule rigide
Prograf 5 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Prograf 0,5 mg capsule rigide

Ciascuna capsula contiene 0,5 mg di tacrolimus (come monoidrato).

Eccipiente con effetti noti: 62,85 mg di lattosio monoidrato

L'inchiostro di stampa utilizzato per contrassegnare le capsule contiene tracce di lecitina di soia (0,48% della composizione totale dell'inchiostro di stampa).

Prograf 1 mg capsule rigide

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

Eccipiente con effetti noti: 61,35 mg di lattosio monoidrato

L'inchiostro di stampa utilizzato per contrassegnare le capsule contiene tracce di lecitina di soia (0,48% della composizione totale dell'inchiostro di stampa).

Prograf 5 mg capsule rigide

Ciascuna capsula contiene 5 mg di tacrolimus (come monoidrato).

Eccipiente con effetti noti: 123,60 mg di lattosio monoidrato

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Prograf 0,5 mg capsule rigide

Capsule, rigide

Capsule di gelatina dura di colore giallo chiaro opaco con impresso in rosso "0,5 mg" e "[f] 607", contenenti polvere bianca.

Prograf 1 mg capsule rigide

Capsule, rigide

Capsule di gelatina dura di colore bianco opaco con impresso in rosso "1 mg" e "[f] 617", contenenti polvere bianca.

Prograf 5 mg capsule rigide

Capsule, rigide

Capsule di gelatina dura di colore rosso grigiastro opaco con impresso in bianco "5 mg" e "[f] 657", contenenti polvere bianca.

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

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

Considerazioni generali

Il dosaggio iniziale raccomandato, presentato qui di seguito, deve servire soltanto come linea guida. Il dosaggio di Prograf deve essere principalmente basato individualmente su valutazioni cliniche di rigetto e 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.

Prograf 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 Prograf viene normalmente somministrato in associazione ad altri farmaci immunosoppressivi. La dose di Prograf può variare in base al regime immunosoppressivo prescelto.

Posologia

Dosaggi raccomandati – Trapianto di Fegato

Profilassi del rigetto del trapianto - pazienti adulti

La terapia per via orale con Prograf 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 endovenosa di 0,01 - 0,05 mg/kg/die mediante infusione endovenosa continua per 24 ore.

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, somministrare una dose endovenosa iniziale di 0,05 mg/kg/die mediante infusione endovenosa continua per 24 ore.

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

Le dosi di Prograf vengono generalmente ridotte nel periodo post-trapianto. È possibile in alcuni casi sospendere le terapie immunosoppressive concomitanti fino alla monoterapia con Prograf. 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 gestire episodi di rigetto, sono stati utilizzati l'aumento del dosaggio di Prograf, 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 reazioni avverse rilevanti - vedere paragrafo 4.8) può rendere necessaria la diminuzione della dose di Prograf.

Per la conversione a Prograf, la terapia deve cominciare con una dose orale iniziale consigliata per l'immunosoppressione primaria.

Per informazioni sulla conversione da ciclosporina a Prograf, vedere più avanti al paragrafo "Aggiustamenti posologici in specifiche popolazioni di pazienti".

Dosaggi raccomandati – Trapianto di Rene

Profilassi del rigetto del trapianto - pazienti adulti

La terapia per via orale con Prograf 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 endovenosa 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 una terapia iniziale endovenosa 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 Prograf vengono generalmente ridotte nel periodo post-trapianto. È possibile in alcuni casi, sospendere le terapie immunosoppressive concomitanti fino alla duplice terapia a base di Prograf. 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 gestire episodi di rigetto, sono stati utilizzati l'aumento del dosaggio di Prograf, 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 reazioni avverse rilevanti - vedere paragrafo 4.8) può rendere necessaria la diminuzione della dose di Prograf.

Per la conversione a Prograf, la terapia deve cominciare con una dose orale iniziale consigliata per l'immunosoppressione primaria.

Per informazioni sulla conversione da ciclosporina a Prograf, vedere più avanti al paragrafo "Aggiustamenti posologici in specifiche popolazioni di pazienti".

Dosaggi raccomandati – Trapianto di cuore

Profilassi del rigetto del trapianto - pazienti adulti

Prograf può essere usato in concomitanza con un'induzione con un anticorpo (che permette l'introduzione ritardata della terapia con Prograf) o in alternativa in pazienti clinicamente stabili senza induzione con un anticorpo.

Dopo l'induzione con l'anticorpo, la terapia per via orale con Prograf 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 endovenosa mediante infusione endovenosa continua per 24 ore con un dosaggio pari a 0,01-0,02 mg/kg/die.

È stata pubblicata una strategia alternativa nella quale tacrolimus è stato somministrato entro 12 ore dall'intervento chirurgico. Tale approccio terapeutico è stato riservato a pazienti che non hanno disfunzione d'organo (ad esempio disfunzione 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

Prograf 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 Prograf viene iniziata per via endovenosa, la dose iniziale raccomandata 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 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 Prograf viene iniziata per via orale, la dose iniziale consigliata è 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 Prograf 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 gestire episodi di rigetto, sono stati utilizzati l'aumento del dosaggio di Prograf, 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 Prograf, 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 Prograf, 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 Prograf, vedere più avanti al paragrafo "Aggiustamenti posologici in specifiche popolazioni di pazienti".

Dosaggi raccomandati – Terapia antirigetto, altri allotrapianti

Le dosi raccomandate 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 Prograf è stato utilizzato a una dose orale iniziale pari a 0,10 – 0,15 mg/kg/die, in pazienti sottoposti a trapianto di pancreas Prograf è stato utilizzato a una dose orale iniziale pari a 0,2 mg/kg/die e in pazienti sottoposti a trapianto di intestino Prograf è stato utilizzato a una dose orale 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 sierica, il calcolo della clearance della creatinina e il controllo della diuresi).

Popolazione pediatrica

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

Pazienti anziani

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

Trasferimento da ciclosporina

Occorre prestare attenzione quando si trasferiscono pazienti in terapia con ciclosporina alla terapia con Prograf (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). La terapia a base di Prograf deve essere iniziata 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 Prograf deve essere ritardata. In pratica, la terapia a base di Prograf 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

Il dosaggio deve essere principalmente basato 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 delle concentrazioni 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 sono determinati utilizzando metodi di immunodosaggio.

I livelli ematici di valle di tacrolimus devono essere monitorati nel periodo post-trapianto. Quando Prograf 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 Prograf è un medicinale a bassa clearance, possono essere necessari parecchi giorni prima che gli aggiustamenti della dose siano evidenti nei livelli ematici. I livelli ematici di valle devono essere controllati, nel primo periodo dopo il trapianto, 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 variazioni del regime immunosoppressivo o dopo la contemporanea somministrazione di sostanze che possano alterare le concentrazioni ematiche di tacrolimus (vedere paragrafo 4.5).

L'analisi degli studi clinici suggerisce che la maggior parte dei pazienti può essere trattata con successo se le concentrazioni ematiche di valle di tacrolimus vengono mantenute sotto i 20 ng/ml. È necessario considerare le condizioni cliniche del paziente quando si interpretano le concentrazioni ematiche.

Nella pratica clinica, nell'immediato periodo post-trapianto, i livelli ematici di valle si sono generalmente mantenuti 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.

Modo di somministrazione

Si consiglia di somministrare la dose orale giornaliera totale in due dosi separate (ad es., mattino e sera). Le capsule devono essere assunte immediatamente dopo la rimozione dal blister. I pazienti devono essere avvertiti di non ingerire l'essiccante. 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 sopprimere 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.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a tacrolimus o ad altri macrolidi.

Ipersensibilità ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Sono stati osservati errori di terapia, compresa la sostituzione involontaria, o non intenzionale o senza supervisione tra le formulazioni a rilascio immediato o a rilascio prolungato di tacrolimus. Ciò ha portato a eventi avversi gravi compreso il rigetto dell'organo trapiantato o ad altri effetti indesiderati che possono essere la conseguenza di un'esposizione insufficiente o eccessiva a tacrolimus. I pazienti devono essere mantenuti in terapia con una singola formulazione di tacrolimus con il corrispondente regime di dosaggio giornaliero; eventuali cambi della formulazione o del regime devono essere effettuati solo sotto la stretta supervisione di uno specialista in trapianti (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Durante il periodo iniziale post-trapianto è richiesto il monitoraggio 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 modifiche al regime immunosoppressivo.

Sostanze con potenzialità di interazione

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

Inibitori del CYP3A4

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

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

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

Induttori del CYP3A4

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

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

Preparazioni di origine vegetale

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

Altre interazioni

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

Devono essere evitate l'assunzione di elevate quantità di potassio o la somministrazione di diuretici risparmiatori di potassio (vedere paragrafo 4.5).

La combinazione di tacrolimus con alcuni medicinali noti per avere effetti neurotossici può incrementare il rischio che si verifichino questi effetti (vedere paragrafo 4.5).

Vaccinazione

I medicinali immunosoppressori possono modificare la risposta alle vaccinazioni, e la vaccinazione nel corso del trattamento con tacrolimus può essere meno efficace. Deve essere evitato l'uso di vaccini vivi attenuati.

Nefrotossicità

Tacrolimus può causare compromissione della funzionalità renale nei pazienti post-trapianto. I pazienti con funzionalità renale compromessa devono essere monitorati attentamente perché può rendersi necessaria una riduzione della dose di tacrolimus. Il rischio di nefrotossicità può aumentare quando tacrolimus è somministrato in concomitanza con farmaci associati a nefrotossicità (vedere paragrafo 4.5). L'uso concomitante di tacrolimus con farmaci noti per avere effetti nefrotossici deve essere evitato. Quando la co-somministrazione non può essere evitata, il livello ematico di valle di tacrolimus e la funzionalità renale devono essere monitorati attentamente e la riduzione della dose deve essere presa in considerazione in caso di nefrotossicità.

Disordini gastrointestinali

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

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

Disordini cardiaci

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 raccomandati. Altri fattori ritenuti in grado di aumentare il rischio di queste condizioni cliniche includevano malattie cardiache preesistenti, uso di corticosteroidi, ipertensione, disfunzione renale o epatica, infezioni, sovraccarico volemico ed edema. Di conseguenza 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 sviluppo di alterazioni, si deve prendere in considerazione la riduzione del dosaggio di Prograf, oppure il trasferimento al trattamento con un altro medicinale immunosoppressivo. Tacrolimus può causare il prolungamento dell'intervallo QT e Torsioni di punta. Si raccomanda di usare cautela nei pazienti con fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QT, compresi pazienti con storia personale o

familiare di prolungamento del tratto QT, insufficienza cardiaca congestizia, bradiaritmia e anomalie elettrolitiche. Deve essere usata cautela anche in pazienti con diagnosi o con sospetto di Sindrome Congenita del Prolungamento dell'Intervallo QT o prolungamento acquisito del tratto QT o pazienti che assumano contemporaneamente medicinali noti per prolungare l'intervallo QT, indurre anomalie elettrolitiche o noti per incrementare l'esposizione a tacrolimus (vedere paragrafo 4.5)

Malattie linfoproliferative e tumori

È stato riportato che pazienti trattati con Prograf hanno sviluppato malattie linfoproliferative associate ad infezione da Epstein-Barr Virus (EBV) (vedere paragrafo 4.8). I pazienti trasferiti al trattamento con Prograf non devono ricevere un concomitante trattamento antinfocitario. È stato riportato 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 Prograf, 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 di per sé indicative di malattie linfoproliferative o di linfoma.

Come con altri medicinali immunosoppressori, 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 medicinali immunosoppressori, non è noto il rischio di un tumore di derivazione secondaria (vedere paragrafo 4.8).

Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES)

È stato riportato che pazienti trattati con tacrolimus hanno sviluppato sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome - PRES). Se i pazienti che assumono tacrolimus presentano sintomi da PRES quali cefalea, stato mentale alterato, convulsioni e disturbi visivi, deve essere effettuata una indagine radiologica (per esempio una risonanza magnetica). Se la PRES viene diagnosticata, si raccomanda un opportuno controllo della pressione sanguigna e l'immediata sospensione di tacrolimus sistemico. La maggior parte dei pazienti si ristabilisce completamente dopo che le opportune misure sono state adottate.

Patologie dell'occhio

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

Infezioni, incluse infezioni opportunistiche

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

Aplasia pura delle cellule della serie rossa

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

Eccipienti

Poichè Prograf contiene lattosio, i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

L'inchiostro di stampa utilizzato per contrassegnare le capsule di Prograf da 0,5 mg e 1 mg contiene lecitina di soia. In pazienti ipersensibili alle arachidi o alla soia, il beneficio di usare Prograf deve essere valutato rispetto al rischio e alla gravità dell'ipersensibilità. Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme 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 medicinali o di rimedi di origine vegetale notoriamente in grado di provocare un'inibizione o un'induzione di CYP3A4 può influire sul metabolismo di tacrolimus e quindi aumentarne o diminuirne il livello ematico. Analogamente, l'interruzione di tali prodotti o di rimedi di origine vegetale può influire sulla velocità del metabolismo di tacrolimus e di conseguenza sulle concentrazioni ematiche di tacrolimus.

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

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

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

Medicinali che hanno effetti su tacrolimus

Classe o nome del farmaco/della sostanza	Effetto dell'interazione farmacologica	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione
Pompelmo o succo di pompelmo	Può aumentare le concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero e il rischio di reazioni avverse gravi (ad es. neurotossicità, prolungamento dell'intervallo QT) [vedere paragrafo 4.4].	Evitare pompelmo o succo di pompelmo
Assunzione di potassio a dosi elevate o di diuretici risparmiatori di potassio (ad es. amiloride, triamterene o	Può aumentare l'iperkaliemia associata a tacrolimus o l'iperkaliemia pre-esistente.	Deve essere evitata l'assunzione di potassio a dosi elevate oppure l'assunzione di diuretici risparmiatori di

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

Classe o nome del farmaco/della sostanza	Effetto dell'interazione farmacologica	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione
	L'effetto sulle concentrazioni ematiche di tacrolimus può permanere per diversi giorni dopo la fine della co-somministrazione.	dopo la fine del trattamento con l'inibitore del CYP3A4. Al termine, la dose e la frequenza di somministrazione appropriate di tacrolimus devono essere guidate dalle concentrazioni ematiche di tacrolimus. Monitorare attentamente la funzionalità renale, l'ECG per il prolungamento dell'intervallo QT e altri effetti indesiderati.
Inibitori moderati o deboli del CYP3A4: i farmaci antifungini (ad es. fluconazolo, isavuconazolo, clotrimazolo, miconazolo), gli antibiotici macrolidi (ad es. azitromicina), i bloccanti dei canali del calcio (ad es. nifedipina, nicardipina, diltiazem, verapamil), amiodarone, danazolo, etinilestradiolo, lansoprazolo, omeprazolo, gli antivirali anti-HCV elbasvir/grazoprevir e glecaprevir/pibrentasvir, l'antivirale anti-CMV letermovir, gli inibitori della tirosina-chinasi nilotinib, crizotinib, imatinib e i rimedi di origine vegetale (cinesi) contenenti estratti di <i>Schisandra sphenanthera</i>	Possono aumentare le concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero e il rischio di reazioni avverse gravi (ad es. neurotossicità, prolungamento dell'intervallo QT) [vedere paragrafo 4.4]. Può verificarsi un rapido aumento della concentrazione di tacrolimus.	Monitorare frequentemente le concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero, a partire dai primi giorni di co-somministrazione. Se necessario, ridurre la dose di tacrolimus [vedere paragrafo 4.2]. Monitorare attentamente la funzionalità renale, l'ECG per il prolungamento dell'intervallo QT e altri effetti indesiderati.
<i>In vitro</i> le seguenti sostanze hanno dimostrato di essere potenziali inibitori del metabolismo di tacrolimus: bromocriptina, cortisone, dapsonsone, ergotamina, gestodene, lidocaina, mefenitoina, midazolam, nilvadipina, noretisterone, chinidina, tamoxifene.	Possono aumentare le concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero e il rischio di reazioni avverse gravi (ad es. neurotossicità, prolungamento dell'intervallo QT) [vedere paragrafo 4.4].	Monitorare le concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero e, se necessario, ridurre la dose di tacrolimus [vedere paragrafo 4.2]. Monitorare attentamente la funzionalità renale, l'ECG per il prolungamento

Classe o nome del farmaco/della sostanza	Effetto dell'interazione farmacologica	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione
		dell'intervallo QT e altri effetti indesiderati.
Forti induttori del CYP3A4: rifampicina, fenitoina, carbamazepina, apalutamide, enzalutamide, mitotano o erba di San Giovanni (<i>Hypericum perforatum</i>)	Possono diminuire le concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero e aumentare il rischio di rigetto [vedere paragrafo 4.4]. L'effetto massimo sulle concentrazioni ematiche di tacrolimus può essere raggiunto 1-2 settimane dopo la co-somministrazione. L'effetto può persistere 1-2 settimane dopo la fine del trattamento.	Si raccomanda di evitare l'uso concomitante. Se l'uso è inevitabile, i pazienti potrebbero avere necessità di un aumento della dose di tacrolimus. Le variazioni della dose di tacrolimus devono essere personalizzate e aggiustate al bisogno in base alle concentrazioni di valle di tacrolimus, che devono essere valutate all'inizio del trattamento, monitorate frequentemente durante l'intero trattamento (a partire dai primi giorni) e rivalutate durante e dopo la fine del trattamento con l'induttore del CYP3A4. Alla fine dell'uso dell'induttore del CYP3A4, potrebbe rendersi necessario l'aggiustamento graduale della dose di tacrolimus. Monitorare attentamente la funzionalità dell'organo trapiantato.
Moderati induttori del CYP3A4: metamizolo, fenobarbital, isoniazide, rifabutina, efavirenz, etravirina, nevirapina	Possono diminuire le concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero e aumentare il rischio di rigetto [vedere paragrafo 4.4].	Monitorare le concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero e, se necessario, aumentare la dose di tacrolimus [vedere paragrafo 4.2]. Monitorare attentamente la funzionalità dell'organo trapiantato.
Prodotti noti per avere una grande affinità con le proteine plasmatiche, ad es.: FANS, anticoagulanti orali, antidiabetici orali	Tacrolimus è ampiamente legato alle proteine plasmatiche. Devono essere considerate le possibili interazioni con altri principi attivi noti per avere una grande affinità con le proteine plasmatiche.	Monitorare le concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero e, se necessario, aggiustare la dose di tacrolimus [vedere paragrafo 4.2].
Agenti procinetici: metoclopramide, cimetidina e magnesio-alluminio idrossido	Possono aumentare le concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero e il rischio di reazioni avverse gravi (ad es. neurotossicità, prolungamento dell'intervallo QT).	Monitorare le concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero e, se necessario, ridurre la dose di tacrolimus [vedere paragrafo 4.2]. Monitorare

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

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

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

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

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 può potenzialmente diminuire la clearance e aumentare l'emivita di pentobarbital e di fenazone.

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati 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. Sono comunque stati riportati casi di aborto spontaneo. 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 raccomandato 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).

Allattamento

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

Fertilità

Nei ratti è stato osservato un effetto negativo di tacrolimus sulla fertilità maschile sottoforma di ridotta conta e motilità spermatiche (vedere paragrafo 5.3).

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

Tacrolimus può causare disturbi visivi e neurologici. Questi disturbi possono accentuarsi nel caso di concomitante uso di Prograf 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 ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Infezioni e infestazioni

Come è ben noto per altri potenti medicinali immunosoppressori, i pazienti in trattamento con tacrolimus sono frequentemente soggetti ad un maggior rischio di infezioni (virali, batteriche, fungine,

da protozoi). Il decorso di malattie infettive preesistenti può risultare aggravato. Le infezioni possono verificarsi sia in forma generalizzata, sia in forma localizzata.

Casi di nefropatia associata al virus BK, come anche casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy - PML) associata al virus JC sono stati riportati in pazienti trattati con immunosoppressori, Prograf compreso.

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

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

Patologie del sistema emolinfopoietico

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, microangiopatia trombotica
non nota: aplasia pura delle cellule della serie rossa, agranulocitosi, anemia emolitica, neutropenia febbrile

Disturbi del sistema immunitario

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

Patologie endocrine

Raro: irsutismo

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

molto comune: iperglicemia, diabete mellito, iperkaliemia
comune: ipomagnesemia, ipofosfatemia, ipokaliemia, ipocalcemia, iponatriemia, sovraccarico di fluidi, iperuricemia, diminuzione dell'appetito, 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

Patologie 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, amnesia
raro: ipertonia
molto raro: miastenia
non nota: sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES)

Patologie dell'occhio

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

Patologie dell'orecchio e del labirinto

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

Patologie cardiache

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

Patologie vascolari

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

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

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 distress respiratorio acuto

Patologie gastrointestinali

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, pancreatite acuta e cronica, reflusso gastroesofageo, compromissione dello svuotamento gastrico
raro: ileo subocclusivo, pseudocisti pancreatica

Patologie epatobiliari

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

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

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

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

Patologie renali e 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

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

non comune: dismenorrea e sanguinamento uterino

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione

comune: stati di astenia, disturbi febbrili, edema, dolore e sensazione di disagio, 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

raro: sete, lipotimia, costrizione toracica, ulcera

molto raro: aumento del tessuto adiposo

Esami di laboratorio

comune: alterazioni della funzione epatica e degli enzimi epatici, aumento della fosfatasi alcalina ematica, aumento di peso

non comune: aumento dell'amilasi nel sangue, esami ECG alterati, esami del ritmo e frequenza cardiaca alterati, perdita di peso, aumento della lattato deidrogenasi ematica

molto raro: ecocardiogramma alterato, QT prolungato nell'elettrocardiogramma

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura

comune: disfunzione da trapianto primario

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

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

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 Prograf. 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 tossica. In caso di intossicazione conseguente a somministrazione orale, può essere di aiuto la lavanda gastrica e/o l'uso di adsorbenti (come carbone attivato), se assunti immediatamente dopo l'ingestione.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione 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 esperimenti *in vitro* ed *in vivo*.

In particolare, tacrolimus inibisce la produzione di linfociti citotossici che sono i principali responsabili del rigetto del trapianto. Tacrolimus sopprime 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 γ -interferone) nonché l'espressione del recettore dell'interleuchina-2.

Risultati dai dati pubblicati in altri trapianti d'organo primari

Prograf è ormai considerato un trattamento accettato quale medicinale immunosoppressore primario in seguito a trapianto di pancreas, polmone e intestino. In studi prospettici pubblicati tacrolimus è stato studiato quale immunosoppressore primario in circa 175, 475 e 630 pazienti sottoposti rispettivamente a trapianto di polmone, di pancreas e di intestino. Nel complesso, il profilo di sicurezza di tacrolimus 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 una dose compresa tra 0,01 e 0,03 mg/kg/die mentre la terapia orale di tacrolimus è stata somministrata a una dose compresa tra 0,05 e 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., 3rd 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 una dose di 0,025 mg/kg/die mentre la terapia orale è stata somministrata a una dose di 0,15 mg/kg/die con successivi 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% dei pazienti trattati con ciclosporina ($p = 0,025$). Un numero significativamente maggiore di pazienti trattati con ciclosporina ($n = 13$) ha 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 una dose pari a 0,05 mg/kg/die mentre

la terapia orale è stata somministrata a una dose 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 orale di tacrolimus secondo protocollo 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 nell'arco di 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 compresi tra 10 e 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 Prograf 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 Prograf vengono raggiunte in 3 giorni nella maggior parte dei pazienti.

Nei soggetti sani le capsule rigide di Prograf da 0,5 mg, 1 mg e 5 mg si sono dimostrate bioequivalenti, quando somministrate a dosi 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 Prograf 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 Prograf 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 Prograf.

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 α -1.

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

Tacrolimus è una sostanza a bassa clearance. In volontari sani la clearance totale media (Total Body Clearance - 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 trapiantati di fegato. Fattori quali bassi livelli di ematocrito e di proteine, che determinano un incremento della frazione non legata di tacrolimus, oppure l'incremento del metabolismo indotto dai corticosteroidi, sono considerati responsabili delle maggiori velocità di clearance osservate dopo il trapianto.

L'emivita di tacrolimus è prolungata e variabile. Nei volontari sani l'emivita media nel sangue intero risulta di circa 43 ore. Nei pazienti adulti e pediatrici sottoposti a trapianto di fegato è risultata 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 ^{14}C -marcato, gran parte della radioattività è stata eliminata nelle feci. Circa il 2% della radioattività è stata eliminata nelle urine. Meno dell'1% di tacrolimus viene escreto immodificato nelle urine e nelle feci, indicando la sua quasi 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 tacrolimus ha causato effetti tossici a carico del sistema nervoso e degli occhi. Sono stati osservati effetti cardiotoxici reversibili nel coniglio in seguito a somministrazione per via endovenosa di tacrolimus.

In alcune specie animali, in seguito a somministrazione per via endovenosa di tacrolimus come infusione rapida alla dose da 0,1 a 1,0 mg/kg, è stato osservato prolungamento dell'intervallo QT. Il picco di concentrazione plasmatica raggiunto con questi dosaggi era pari a circa 150 ng/ml, circa 6 volte superiore al picco medio di concentrazione osservato con Prograf durante i trapianti clinici.

È stata osservata tossicità embrionale e fetale nei ratti e nei conigli, limitata a dosi che causavano tossicità significativa nelle madri. Nei ratti, la funzione riproduttiva femminile, nascita compresa, è

risultata compromessa a 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 sottoforma di conta spermatica e motilità, ridotte.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Prograf 0,5 mg capsule rigide

Contenuto della capsula:

Ipromellosa
Croscarmellosa sodica
Lattosio monoidrato
Magnesio stearato

Involucro della capsula:

Titanio diossido (E 171)
Ossido di ferro giallo (E 172)
Gelatina

Inchiostro per stampa dell'involucro della capsula: gommalacca, lecitina (soia), idrossipropilcellulosa, simeticone, ossido di ferro rosso (E 172).

Prograf 1 mg capsule rigide

Contenuto della capsula:

Ipromellosa
Croscarmellosa sodica
Lattosio monoidrato
Magnesio stearato

Involucro della capsula:

Titanio diossido (E 171)
Gelatina

Inchiostro per stampa dell'involucro della capsula: gommalacca, lecitina (soia), idrossipropilcellulosa, simeticone, ossido di ferro rosso (E 172).

Prograf 5 mg capsule rigide

Contenuto della capsula:

Ipromellosa
Croscarmellosa sodica
Lattosio monoidrato
Magnesio stearato

Involucro della capsula:

Titanio diossido (E 171)
Ossido di ferro rosso (E 172)
Gelatina

Inchiostro per stampa dell'involucro della capsula: gommalacca, titanio diossido (E 171) e propilenglicole.

6.2 Incompatibilità

Tacrolimus non è compatibile con il PVC. Sonde, siringhe e qualsiasi altro strumento utilizzato per

preparare o somministrare una sospensione del contenuto di Prograf capsule non devono contenere PVC.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Dopo l'apertura dell'involucro di alluminio: 1 anno

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

Le capsule rigide devono essere immediatamente assunte una volta tolte dal blister.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister PVC/PVDC/ alluminio o blister divisibile per dose unitaria PVC/PVDC/ alluminio. 10 capsule in ogni blister. 2, 3, 5, 6, 9 o 10 blister e una bustina di essiccante contenuti in un involucro d'alluminio.

Prograf 0,5 mg capsule rigide

Confezioni da 20, 30, 50, 60 e 100 capsule rigide in blister.

Confezioni da 20×1, 30×1, 50×1, 60×1 e 100×1 capsule rigide in blister divisibile per dose unitaria.

Prograf 1 mg capsule rigide

Confezioni da 20, 30, 50, 60, 90 e 100 capsule rigide in blister.

Confezioni da 20×1, 30×1, 50×1, 60×1, 90×1 e 100×1 capsule rigide in blister divisibile per dose unitaria.

Prograf 5 mg capsule rigide

Confezioni da 30, 50, 60 e 100 capsule rigide in blister.

Confezioni da 30×1, 50×1, 60×1 e 100×1 capsule rigide in blister divisibile per dose unitaria.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Astellas Pharma S.p.A.

Via Dante, 7

20123 Milano (MI)

Italia

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Prograf 0,5 mg capsule rigide

A.I.C. n° 029485099 (30 capsule)

A.I.C. n° 029485101 (50 capsule)

A.I.C. n° 029485113 (100 capsule)

A.I.C. n° 029485125 (30X1 capsule)

A.I.C. n° 029485137 (50X1 capsule)

A.I.C. n° 029485149 (100X1 capsule)

Prograf 1 mg capsule rigide

A.I.C. n° 029485012 (30 capsule)
A.I.C. n° 029485075 (60 capsule)
A.I.C. n° 029485087 (90 capsule)
A.I.C. n° 029485152 (30X1 capsule)
A.I.C. n° 029485164 (60X1 capsule)
A.I.C. n° 029485176 (90X1 capsule)

Prograf 5 mg capsule rigide

A.I.C. n° 029485048 (30 capsule)
A.I.C. n° 029485051 (50 capsule)
A.I.C. n° 029485188 (30X1 capsule)
A.I.C. n° 029485190 (50X1 capsule)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prograf 0,5 mg capsule rigide

Data della prima autorizzazione: 24 marzo 2000
Data dell'ultimo rinnovo più recente: 12 ottobre 2021

Prograf 1 mg capsule rigide

Data della prima autorizzazione: 13 maggio 1998
Data dell'ultimo rinnovo più recente: 27 novembre 2007

Prograf 5 mg capsule rigide

Data della prima autorizzazione: 13 maggio 1998
Data dell'ultimo rinnovo più recente: 27 novembre 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Prograf 5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 5 mg di tacrolimus
Eccipiente con effetti noti: 200 mg di olio di ricino poliossidrilato idrogenato e 638 mg di etanolo anidro.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.
Il concentrato è una soluzione trasparente incolore.

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

Considerazioni generali

Il dosaggio iniziale raccomandato, presentato qui di seguito, deve servire soltanto come linea guida. Il dosaggio di Prograf deve essere principalmente basato individualmente su valutazioni cliniche di rigetto e 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.

Prograf 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 Prograf viene normalmente somministrato in associazione ad altri farmaci immunosoppressivi. La dose di Prograf può variare in base al regime immunosoppressivo prescelto.

Posologia_

Dosaggi raccomandati – Trapianto di Fegato

Profilassi del rigetto del trapianto - pazienti adulti

La terapia per via orale con Prograf 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 endovenosa di 0,01 - 0,05 mg/kg/die mediante infusione endovenosa continua per 24 ore.

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, somministrare una dose endovenosa iniziale di 0,05 mg/kg/die mediante infusione endovenosa continua per 24 ore.

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

Le dosi di Prograf vengono generalmente ridotte nel periodo post-trapianto. È possibile in alcuni casi sospendere le terapie immunosoppressive concomitanti fino alla monoterapia con Prograf. 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 gestire eventuali episodi di rigetto, sono stati utilizzati l'aumento del dosaggio di Prograf, 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 reazioni avverse rilevanti - vedere paragrafo 4.8) può rendere necessaria la diminuzione della dose di Prograf.

Per la conversione a Prograf, la terapia deve cominciare con una dose orale iniziale consigliata per l'immunosoppressione orale primaria.

Per informazioni sulla conversione da ciclosporina a Prograf, vedere più avanti al paragrafo "Aggiustamenti posologici in specifiche popolazioni di pazienti".

Dosaggi raccomandati – Trapianto di Rene

Profilassi del rigetto del trapianto - pazienti adulti

La terapia per via orale con Prograf 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 endovenosa 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 una terapia iniziale endovenosa 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 Prograf vengono generalmente ridotte nel periodo post-trapianto. È possibile in alcuni casi, sospendere le terapie immunosoppressive concomitanti fino alla duplice terapia a base di Prograf. 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 gestire eventuali episodi di rigetto, sono stati utilizzati l'aumento del dosaggio di Prograf, 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 reazioni avverse rilevanti - vedere paragrafo 4.8) può rendere necessaria la diminuzione della dose di Prograf.

Per la conversione a Prograf, la terapia deve cominciare con una dose orale iniziale consigliata per l'immunosoppressione primaria.

Per informazioni sulla conversione da ciclosporina a Prograf, vedere più avanti al paragrafo "Aggiustamenti posologici in specifiche popolazioni di pazienti".

Dosaggi raccomandati – Trapianto di cuore

Profilassi del rigetto del trapianto - pazienti adulti

Prograf può essere usato in concomitanza con un'induzione con un anticorpo (che permette l'introduzione ritardata della terapia con Prograf) o in alternativa in pazienti clinicamente stabili senza induzione con un anticorpo.

Dopo l'induzione con l'anticorpo, la terapia per via orale con Prograf 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 endovenosa mediante infusione endovenosa continua per 24 ore con un dosaggio pari a 0,01-0,02 mg/kg/die. È stata pubblicata una strategia alternativa nella quale tacrolimus è stato somministrato entro 12 ore dall'intervento chirurgico. Tale approccio terapeutico è stato riservato a pazienti che non hanno disfunzione d'organo (ad esempio disfunzione 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 pediatriche

Prograf è stato utilizzato con o senza induzione con anticorpo nei pazienti pediatriche sottoposti a trapianto di cuore. In pazienti senza induzione con anticorpo, se la terapia con Prograf viene iniziata per via endovenosa, la dose iniziale raccomandata 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 Prograf viene iniziata per via orale, la dose iniziale consigliata è 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 pediatriche

Le dosi di Prograf 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 pediatriche

Per gestire eventuali episodi di rigetto, sono stati utilizzati l'aumento del dosaggio di Prograf, 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 Prograf, una dose orale iniziale di 0,15 mg/kg/die deve essere somministrata in due dosi separate (ad es., mattina e sera).

Nei pazienti pediatriche trasferiti alla terapia con Prograf, 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 Prograf, vedere più avanti al paragrafo "Aggiustamenti posologici in specifiche popolazioni di pazienti".

Dosaggi raccomandati – Terapia antirigetto, altri allotrapianti

Le dosi raccomandate 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 Prograf è stato utilizzato a una dose orale iniziale pari a 0,10 – 0,15 mg/kg/die, in pazienti sottoposti a trapianto di pancreas Prograf è stato utilizzato a una dose orale iniziale pari a 0,2 mg/kg/die e in pazienti sottoposti a trapianto di intestino Prograf è stato utilizzato a una dose orale 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 sierica, il calcolo della clearance della creatinina e il controllo della diuresi).

Popolazione pediatrica

In generale, i pazienti pediatrici richiedono dosi 1/2 - 2 volte superiori a quelle degli adulti per raggiungere livelli ematici simili.

Pazienti anziani

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

Trasferimento da ciclosporina

Occorre prestare attenzione quando si trasferiscono i pazienti in terapia con ciclosporina alla terapia con Prograf (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). La terapia a base di Prograf 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 Prograf deve essere ritardata. In pratica, la terapia a base di Prograf 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

Il dosaggio deve essere principalmente basato 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 delle concentrazioni 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 sono determinati utilizzando metodi di immunodosaggio.

I livelli ematici di valle di tacrolimus devono essere monitorati nel periodo post-trapianto. Quando Prograf 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 Prograf è un medicinale a bassa clearance, possono essere necessari parecchi giorni prima che gli aggiustamenti della dose siano evidenti nei livelli ematici. I livelli ematici di valle devono essere controllati, nel primo periodo dopo il trapianto, 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 variazioni del regime immunosoppressivo o dopo la contemporanea somministrazione di sostanze che possano alterare le concentrazioni ematiche di tacrolimus (vedere paragrafo 4.5).

L'analisi degli studi clinici suggerisce che la maggior parte dei pazienti può essere trattata con successo se le concentrazioni ematiche di valle di tacrolimus vengono mantenute sotto i 20 ng/ml. È necessario considerare le condizioni cliniche del paziente quando si interpretano le concentrazioni ematiche.

Nella pratica clinica, nell'immediato periodo post trapianto, i livelli ematici di valle si sono generalmente mantenuti nell'intervallo tra 5 - 20 ng/ml nei pazienti trapiantati di fegato, e nell'intervallo tra 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 5 - 15 ng/ml nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato, rene e cuore.

Modo di somministrazione

Il concentrato deve essere utilizzato per infusione endovenosa solo previa diluizione con un veicolo idoneo.

La concentrazione di una soluzione per infusione deve essere compresa nell'intervallo tra 0,004 e 0,100 mg/ml. Il volume totale di infusione nell'arco delle 24 ore deve essere compreso nell'intervallo tra 20 e 500 ml.

La soluzione diluita non deve essere somministrata come bolo (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.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a tacrolimus o ad altri macrolidi.

Ipersensibilità ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 - in particolare all'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 modifiche al regime immunosoppressivo.

Sostanze con potenzialità di interazione

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

Inibitori del CYP3A4

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

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

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

Induttori del CYP3A4

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

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

Preparazioni di origine vegetale

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

Altre interazioni

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

Devono essere evitate l'assunzione di elevate quantità di potassio o la somministrazione di diuretici risparmiatori di potassio (vedere paragrafo 4.5).

La combinazione di tacrolimus con alcuni medicinali noti per avere effetti neurotossici può incrementare il rischio che si verifichino questi effetti (vedere paragrafo 4.5).

Vaccinazione

I medicinali immunosoppressori possono modificare la risposta alle vaccinazioni e la vaccinazione nel corso del trattamento con tacrolimus può essere meno efficace. Deve essere evitato l'uso di vaccini vivi attenuati.

Nefrotossicità

Tacrolimus può causare compromissione della funzionalità renale nei pazienti post-trapianto. I pazienti con funzionalità renale compromessa devono essere monitorati attentamente perché può rendersi necessaria una riduzione della dose di tacrolimus. Il rischio di nefrotossicità può aumentare quando tacrolimus è somministrato in concomitanza con farmaci associati a nefrotossicità (vedere paragrafo 4.5). L'uso concomitante di tacrolimus con farmaci noti per avere effetti nefrotossici deve essere evitato. Quando la co-somministrazione non può essere evitata, il livello ematico di valle di tacrolimus e la funzionalità renale devono essere monitorati attentamente e la riduzione della dose deve essere presa in considerazione in caso di nefrotossicità.

Disordini gastrointestinali

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

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

Disordini cardiaci

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 raccomandati. Altri fattori ritenuti in grado di aumentare il rischio di queste condizioni cliniche includevano malattie cardiache preesistenti, uso di corticosteroidi, ipertensione, disfunzione renale o epatica, infezioni, sovraccarico volemico ed edema. Di conseguenza 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 sviluppo di alterazioni, si deve prendere in considerazione la riduzione del dosaggio di Prograf, oppure il trasferimento al trattamento con un altro medicinale immunosoppressivo. Tacrolimus può causare il prolungamento dell'intervallo QT e Torsioni di Punta. Si raccomanda di usare cautela nei pazienti con fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QT, compresi pazienti con storia personale o familiare di prolungamento del tratto QT, insufficienza cardiaca congestizia, bradiaritmia e anomalie elettrolitiche. Deve essere usata cautela anche in pazienti con diagnosi o con sospetto di Sindrome Congenita del Prolungamento dell'Intervallo QT o prolungamento acquisito del tratto QT o pazienti che assumano contemporaneamente medicinali noti per prolungare l'intervallo QT, indurre anomalie elettrolitiche o noti per incrementare l'esposizione a tacrolimus (vedere paragrafo 4.5)

Malattie linfoproliferative e tumori

È stato riportato che pazienti trattati con Prograf hanno sviluppato malattie linfoproliferative associate ad infezione da Epstein-Barr virus (EBV) (vedere paragrafo 4.8). I pazienti trasferiti al trattamento con Prograf non devono ricevere un concomitante trattamento antilinfocitario. È stato riportato 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 Prograf, 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 medicinali immunosoppressori, 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 con altri potenti medicinali immunosoppressori, il rischio di insorgenza di tumori secondari non è noto (vedere paragrafo 4.8)

Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES)

È stato riportato che pazienti trattati con tacrolimus hanno sviluppato sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome - PRES). Se i pazienti che assumono tacrolimus presentano sintomi da PRES quali cefalea, stato mentale alterato, convulsioni, disturbi visivi, deve essere effettuata una indagine radiologica (per esempio una risonanza magnetica). Se la PRES viene diagnosticata, si raccomanda un opportuno controllo della pressione sanguigna e l'immediata sospensione di tacrolimus sistemico. La maggior parte dei pazienti si ristabilisce completamente dopo che le opportune misure sono state adottate.

Patologie dell'occhio

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

Infezioni, incluse infezioni opportunistiche

I pazienti trattati con immunosoppressori, Prograf incluso, sono esposti a un maggior rischio di infezioni, incluse infezioni opportunistiche (batteriche, fungine, virali e da protozoi) quali l'infezione da virus BK associata a nefropatia e l'infezione da virus di John Cunningham associata a leucoencefalopatia multifocale progressiva (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy - PML). I

pazienti sono esposti anche a un maggior rischio di infezioni da epatite virale (ad esempio, riattivazione di epatite B e C e infezione de novo, oltre a epatite E, che può diventare cronica). Tali infezioni sono spesso correlate a un alto carico immunosoppressivo totale e possono portare a condizioni gravi o addirittura fatali, che il personale medico deve tenere in considerazione nella diagnosi differenziale nei pazienti immunodepressi con funzione epatica o renale in progressivo peggioramento o con sintomi neurologici. La prevenzione e la gestione devono essere conformi alle linee guida cliniche di riferimento.

Aplasia pura delle cellule della serie rossa

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

Eccipienti

Prograf 5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione contiene olio di ricino poliossidrilato idrogenato ritenuto fattore scatenante di 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 nei pazienti con predisposizione allergica. Il rischio di anafilassi può essere ridotto con infusione lenta di Prograf 5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione ricostituito o con precedente somministrazione di antistaminico. I pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione durante i primi 30 minuti di infusione per la possibilità di reazione anafilattoide. Questo medicinale contiene 638 mg di alcol (etanolo) in 5 ml di infusione e.v. che è equivalente a 16 ml di birra o a 7 ml di vino. La piccola quantità di alcol in questo medicinale non produrrà effetti rilevanti.

Prograf 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.

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 medicinali o di rimedi di origine vegetale notoriamente in grado di provocare un'inibizione o un'induzione di CYP3A4 può influire sul metabolismo di tacrolimus e quindi aumentarne o diminuirne il livello ematico. Analogamente, l'interruzione di tali prodotti o di rimedi di origine vegetale può influire sulla velocità del metabolismo di tacrolimus e di conseguenza sulle concentrazioni ematiche di tacrolimus.

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

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

I medicinali che hanno effetti su tacrolimus sono riportati nella tabella che segue. Gli esempi di interazioni farmacologiche non sono esaustivi o onnicomprensivi, pertanto si deve consultare la documentazione relativa a ciascun farmaco co-somministrato con tacrolimus per informazioni relative

alla via di metabolismo, alle vie di interazione, ai rischi potenziali e alle azioni specifiche da intraprendere in caso di co-somministrazione.

Medicinali che hanno effetti su tacrolimus

Classe o nome del farmaco/della sostanza	Effetto dell'interazione farmacologica	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione
Pompelmo o succo di pompelmo	Può aumentare le concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero e il rischio di reazioni avverse gravi (ad es. neurotossicità, prolungamento dell'intervallo QT) <i>[vedere paragrafo 4.4]</i> .	Evitare pompelmo o succo di pompelmo
Assunzione di potassio a dosi elevate o di diuretici risparmiatori di potassio (ad es. amiloride, triamterene o spironolattone)	Può aumentare l'iperkaliemia associata a tacrolimus o l'iperkaliemia pre-esistente.	Deve essere evitata l'assunzione di potassio a dosi elevate oppure l'assunzione di diuretici risparmiatori di potassio <i>[vedere paragrafo 4.4]</i> .
Ciclosporina	Può aumentare le concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero. Inoltre, si possono verificare effetti nefrotossici sinergici/additivi.	Deve essere evitato l'uso contemporaneo di ciclosporina e tacrolimus <i>[vedere paragrafo 4.4]</i> .
Prodotti noti per avere effetti nefrotossici o neurotossici: aminoglicosidi, inibitori della girasi, vancomicina, sulfametoxazolo + trimetoprim, FANS, ganciclovir, aciclovir, amfotericina B, ibuprofene, cidofovir, foscarnet	Possono intensificare gli effetti nefrotossici o neurotossici di tacrolimus.	L'uso concomitante di tacrolimus con farmaci noti per avere effetti nefrotossici deve essere evitato. Quando la co-somministrazione non può essere evitata, monitorare la funzionalità renale e altri effetti indesiderati e, se necessario, aggiustare la dose di tacrolimus.
Forti inibitori del CYP3A4: i farmaci antifungini (ad es. ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo), gli antibiotici macrolidi (ad es. telitromicina, troleandomicina, claritromicina, josamicina), gli inibitori della proteasi dell'HIV (ad es. ritonavir, nelfinavir, saquinavir), gli inibitori della proteasi dell'HCV (ad es. telaprevir, boceprevir e la combinazione di ombitasvir e paritaprevir con ritonavir, quando utilizzata con e senza dasabuvir), nefazodone, il	Possono aumentare le concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero e il rischio di reazioni avverse gravi (ad es. nefrotossicità, neurotossicità, prolungamento dell'intervallo QT), per cui è richiesto un attento monitoraggio <i>[vedere paragrafo 4.4]</i> . Possono verificarsi aumenti rapidi e improvvisi delle concentrazioni di tacrolimus, già entro 1-3 giorni dopo la co-somministrazione, nonostante la riduzione immediata della dose di tacrolimus. Complessivamente, l'esposizione a	Si raccomanda di evitare l'uso concomitante. Se la co-somministrazione di un forte inibitore del CYP3A4 è inevitabile, considerare l'omissione della dose di tacrolimus il giorno in cui viene iniziato il forte inibitore del CYP3A4. Riprendere la somministrazione di tacrolimus il giorno successivo utilizzando una dose ridotta in base alle concentrazioni ematiche di tacrolimus. Le variazioni della dose e/o della frequenza di somministrazione di

Classe o nome del farmaco/della sostanza	Effetto dell'interazione farmacologica	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione
<p>potenziatore farmacocinetico cobicistat e gli inibitori della chinasi idelalisib, ceritinib. Sono state osservate forti interazioni anche con l'antibiotico macrolide eritromicina.</p>	<p>tacrolimus può aumentare di >5 volte. Quando sono cosomministrate combinazioni di ritonavir, l'esposizione a tacrolimus può aumentare di >50 volte. Nella quasi totalità dei pazienti potrebbe rendersi necessaria una riduzione della dose di tacrolimus e potrebbe essere inoltre necessaria l'interruzione temporanea di tacrolimus. L'effetto sulle concentrazioni ematiche di tacrolimus può permanere per diversi giorni dopo la fine della co-somministrazione.</p>	<p>tacrolimus devono essere personalizzate e aggiustate al bisogno in base alle concentrazioni di valle di tacrolimus, che devono essere valutate all'inizio del trattamento, monitorate frequentemente durante l'intero trattamento (a partire dai primi giorni) e rivalutate durante e dopo la fine del trattamento con l'inibitore del CYP3A4. Al termine, la dose e la frequenza di somministrazione appropriate di tacrolimus devono essere guidate dalle concentrazioni ematiche di tacrolimus. Monitorare attentamente la funzionalità renale, l'ECG per il prolungamento dell'intervallo QT e altri effetti indesiderati.</p>
<p>Inibitori moderati o deboli del CYP3A4: i farmaci antifungini (ad es. fluconazolo, isavuconazolo, clotrimazolo, miconazolo), gli antibiotici macrolidi (ad es. azitromicina), i bloccanti dei canali del calcio (ad es. nifedipina, nicardipina, diltiazem, verapamil), amiodarone, danazolo, etinilestradiolo, lansoprazolo, omeprazolo, gli antivirali anti-HCV elbasvir/grazoprevir e glecaprevir/pibrentasvir, l'antivirale anti-CMV letermovir, gli inibitori della tirosina-chinasi nilotinib, crizotinib e imatinib e i rimedi di origine vegetale (cinesi) contenenti estratti di <i>Schisandra sphenanthera</i></p>	<p>Possono aumentare le concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero e il rischio di reazioni avverse gravi (ad es. neurotossicità, prolungamento dell'intervallo QT) [vedere paragrafo 4.4]. Può verificarsi un rapido aumento della concentrazione di tacrolimus.</p>	<p>Monitorare frequentemente le concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero, a partire dai primi giorni di co-somministrazione. Se necessario, ridurre la dose di tacrolimus [vedere paragrafo 4.2]. Monitorare attentamente la funzionalità renale, l'ECG per il prolungamento dell'intervallo QT e altri effetti indesiderati.</p>
<p><i>In vitro</i> le seguenti sostanze</p>	<p>Possono aumentare le</p>	<p>Monitorare le</p>

Classe o nome del farmaco/della sostanza	Effetto dell'interazione farmacologica	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione
<p>hanno dimostrato di essere potenziali inibitori del metabolismo di tacrolimus: bromocriptina, cortisone, dapsone, ergotamina, gestodene, lidocaina, mefenitoina, midazolam, nilvadipina, noretisterone, chinidina, tamoxifene.</p>	<p>concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero e il rischio di reazioni avverse gravi (ad es. neurotossicità, prolungamento dell'intervallo QT) [vedere paragrafo 4.4].</p>	<p>concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero e, se necessario, ridurre la dose di tacrolimus [vedere paragrafo 4.2]. Monitorare attentamente la funzionalità renale, l'ECG per il prolungamento dell'intervallo QT e altri effetti indesiderati.</p>
<p>Forti induttori del CYP3A4: rifampicina, fenitoina, carbamazepina, apalutamide, enzalutamide, mitotano o erba di San Giovanni (<i>Hypericum perforatum</i>)</p>	<p>Possono diminuire le concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero e aumentare il rischio di rigetto [vedere paragrafo 4.4]. L'effetto massimo sulle concentrazioni ematiche di tacrolimus può essere raggiunto 1-2 settimane dopo la co-somministrazione. L'effetto può persistere 1-2 settimane dopo la fine del trattamento.</p>	<p>Si raccomanda di evitare l'uso concomitante. Se l'uso è inevitabile, i pazienti potrebbero avere necessità di un aumento della dose di tacrolimus. Le variazioni della dose di tacrolimus devono essere personalizzate e aggiustate al bisogno in base alle concentrazioni di valle di tacrolimus, che devono essere valutate all'inizio del trattamento, monitorate frequentemente durante l'intero trattamento (a partire dai primi giorni) e rivalutate durante e dopo la fine del trattamento con l'induttore del CYP3A4. Alla fine dell'uso dell'induttore del CYP3A4, potrebbe rendersi necessario l'aggiustamento graduale della dose di tacrolimus. Monitorare attentamente la funzionalità dell'organo trapiantato.</p>
<p>Moderati induttori del CYP3A4: metamizolo, fenobarbital, isoniazide, rifabutina, efavirenz, etravirina, nevirapina</p>	<p>Possono diminuire le concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero e aumentare il rischio di rigetto [vedere paragrafo 4.4].</p>	<p>Monitorare le concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero e, se necessario, aumentare la dose di tacrolimus [vedere paragrafo 4.2]. Monitorare attentamente la funzionalità dell'organo trapiantato.</p>
<p>Prodotti noti per avere una grande affinità con le proteine plasmatiche, ad es.: FANS, anticoagulanti orali,</p>	<p>Tacrolimus è ampiamente legato alle proteine plasmatiche. Devono essere considerate le possibili interazioni con altri principi attivi</p>	<p>Monitorare le concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero e, se necessario,</p>

Classe o nome del farmaco/della sostanza	Effetto dell'interazione farmacologica	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione
antidiabetici orali	noti per avere una grande affinità con le proteine plasmatiche.	aggiustare la dose di tacrolimus [vedere paragrafo 4.2].
Agenti procinetici: metoclopramide, cimetidina e magnesio-alluminio idrossido	Possono aumentare le concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero e il rischio di reazioni avverse gravi (ad es. neurotossicità, prolungamento dell'intervallo QT).	Monitorare le concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero e, se necessario, ridurre la dose di tacrolimus [vedere paragrafo 4.2]. Monitorare attentamente la funzionalità renale, il prolungamento dell'intervallo QT con l'ECG e altri effetti indesiderati.
Dosi di mantenimento di corticosteroidi	Possono diminuire le concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero e aumentare il rischio di rigetto, [vedere paragrafo 4.4].	Monitorare le concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero e, se necessario, aumentare la dose di tacrolimus [vedere paragrafo 4.2]. Monitorare attentamente la funzionalità dell'organo trapiantato.
Prednisolone o metilprednisolone ad alte dosi	Può influire sulle concentrazioni ematiche di tacrolimus (aumento o diminuzione) quando somministrato per il trattamento del rigetto acuto.	Monitorare le concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero e, se necessario, aggiustare la dose di tacrolimus.
Terapia con antivirali ad azione diretta (DAA)	Può influire sulla farmacocinetica di tacrolimus con variazioni della funzionalità epatica durante la terapia con DAA, correlate alla clearance del virus HCV. Può verificarsi una diminuzione delle concentrazioni ematiche di tacrolimus. Tuttavia, il potenziale di inibizione del CYP3A4 di alcuni DAA può contrastare tale effetto o determinare un aumento delle concentrazioni ematiche di tacrolimus.	Monitorare le concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero e, se necessario, aggiustare la dose di tacrolimus al fine di assicurare efficacia e sicurezza continue.

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 raccomandata e si deve fare attenzione quando

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

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

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

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 può potenzialmente diminuire la clearance e aumentare l'emivita di pentobarbital e di fenazone.

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati 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. Sono comunque stati riportati casi di aborto spontaneo. 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 raccomandato 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).

Allattamento

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

Fertilità

Nei ratti è stato osservato un effetto negativo di tacrolimus sulla fertilità maschile sottoforma di ridotte conta e motilità spermatiche.

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 ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100, < 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$); raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Infezioni e infestazioni

Come è ben noto per altri potenti medicinali immunosoppressori, i pazienti in trattamento con tacrolimus sono frequentemente soggetti ad un maggior rischio di infezioni (virali, batteriche, fungine, da protozoi). Il decorso di malattie infettive preesistenti può risultare aggravato. Le infezioni possono verificarsi sia in forma generalizzata, sia in forma localizzata.

Casi di nefropatia associata al virus BK, come anche casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy - PML) associata al virus JC sono stati riportati in pazienti trattati con immunosoppressori, Prograf compreso.

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

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

Patologie del sistema emolinfopoietico

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, microangiopatia trombotica
non nota: aplasia pura delle cellule della serie rossa, agranulocitosi, anemia emolitica, neutropenia febbrile

Disturbi del sistema immunitario

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

Patologie endocrine

Raro: irsutismo

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

molto comune: iperglicemia, diabete mellito, iperkaliemia
comune: ipomagnesemia, ipofosfatemia, ipokaliemia, ipocalcemia, iponatriemia, sovraccarico di fluidi, iperuricemia, diminuzione dell'appetito, 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

Patologie 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, amnesia

raro: ipertonia
molto raro: miastenia
non nota: sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES)

Patologie dell'occhio

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

Patologie dell'orecchio e del labirinto

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

Patologie cardiache

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

Patologie vascolari

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

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

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 stress respiratorio acuto

Patologie gastrointestinali

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, pancreatite acuta e cronica, reflusso gastroesofageo, compromissione dello svuotamento gastrico
raro: ileo subocclusivo, pseudocisti pancreatica

Patologie epatobiliari

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

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

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

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

Patologie renali e 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

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

non comune: dismenorrea e sanguinamento uterino

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione

comune: stati di astenia, disturbi febbrili, edema, dolore e sensazione di disagio, 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
raro: sete, lipotimia, costrizione toracica, ulcera
molto raro: aumento del tessuto adiposo

Esami di laboratorio

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

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura

comune: disfunzione da trapianto primario

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

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 Prograf. 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 tossica. In caso di intossicazione conseguente a somministrazione orale, può essere di aiuto la lavanda gastrica e/o l'uso di adsorbenti (come carbone attivato), se assunti immediatamente dopo l'ingestione.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Immunosoppressivi - inibitori della calcineurina, codice ATC: L04A D02

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 esperimenti *in vitro* ed *in vivo*.

In particolare, tacrolimus inibisce la produzione di linfociti citotossici che sono i principali responsabili del rigetto del trapianto. Tacrolimus sopprime 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 γ -interferone nonché l'espressione del recettore dell'interleuchina-2.

Risultati dai dati pubblicati in altri trapianti d'organo primari

Prograf è ormai considerato un trattamento accettato quale medicinale immunosoppressore primario in seguito a trapianto di pancreas, polmone e intestino. In studi prospettici pubblicati tacrolimus è stato studiato quale immunosoppressore primario in circa 175, 475 e 630 pazienti sottoposti rispettivamente a trapianto di polmone, di pancreas e di intestino. Nel complesso, il profilo di sicurezza di tacrolimus 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 una dose compresa tra 0,01 e 0,03 mg/kg/die mentre la terapia orale di tacrolimus è stata somministrata a una dose compresa tra 0,05 e 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., 3rd 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 una dose di 0,025 mg/kg/die mentre la terapia orale è stata somministrata a una dose di 0,15 mg/kg/die con successivi 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% dei pazienti trattati con ciclosporina ($p = 0,025$). Un numero significativamente maggiore di pazienti trattati con ciclosporina ($n = 13$) ha 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 una dose pari a 0,05 mg/kg/die mentre la terapia orale è stata somministrata a una dose 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 orale di tacrolimus secondo protocollo 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 nell'arco di 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 compresi tra 10 e 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 Prograf 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 Prograf vengono raggiunte in 3 giorni nella maggior parte dei pazienti.

Nei soggetti sani le capsule rigide di Prograf da 0,5 mg, 1 mg e 5 mg si sono dimostrate bioequivalenti, quando somministrate a dosi 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 Prograf 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 Prograf 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 Prograf.

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 α -1.

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

Tacrolimus è una sostanza a bassa clearance. In volontari sani la clearance totale media (Total Body Clearance - 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 trapiantati di fegato. Fattori quali bassi livelli di ematocrito e di proteine, che determinano un incremento della frazione non legata di tacrolimus, oppure l'incremento del metabolismo indotto dai corticosteroidi, sono considerati responsabili delle maggiori velocità di clearance osservate dopo il trapianto.

L'emivita di tacrolimus è prolungata e variabile. Nei volontari sani l'emivita media nel sangue intero risulta di circa 43 ore. Nei pazienti adulti e pediatrici sottoposti a trapianto di fegato è risultata 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 ^{14}C -marcato, gran parte della radioattività è stata eliminata nelle feci. Circa il 2% della radioattività è stata 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 tacrolimus ha causato sono stati osservati effetti tossici a carico del sistema nervoso e degli occhi. Sono stati osservati effetti cardiotossici reversibili nel coniglio in seguito a somministrazione per via endovenosa di tacrolimus.

In alcune specie animali, in seguito a somministrazione per via endovenosa di tacrolimus come infusione rapida alla dose da 0,1 a 1,0 mg/kg, è stato osservato prolungamento dell'intervallo QT. Il picco di concentrazione plasmatica raggiunto con questi dosaggi era pari a circa 150 ng/ml che era circa 6 volte superiore al picco medio di concentrazione osservato con Prograf durante i trapianti clinici.

È stata osservata tossicità embrionale e fetale nei ratti e nei conigli, limitata a dosi che causavano tossicità significativa nelle madri. Nei ratti, la funzione riproduttiva femminile, nascita compresa, è risultata compromessa a 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 sottoforma di conta spermatica e motilità, ridotte.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Olio di ricino poliossidrilato idrogenato
Etanolo anidro

6.2 Incompatibilità

Quando si effettua la diluizione, il presente prodotto medicinale non deve essere mescolato con altri prodotti medicinali ad eccezione di quelli citati nel paragrafo 6.6.

Tacrolimus è assorbito dalla plastica PVC. Sonde, siringhe e qualsiasi altro strumento utilizzato per preparare e somministrare Prograf 5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione non devono contenere PVC.

Tacrolimus è instabile in condizioni alcaline. Si deve evitare la combinazione di Prograf 5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione in soluzione ricostituita con altri farmaci che producono una marcata soluzione alcalina (p.e. aciclovir e ganciclovir).

6.3 Periodo di validità

2 anni

È stata dimostrata stabilità chimica e fisica in condizioni d'uso per 24 ore a 25°C.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione in condizioni d'uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e non sono normalmente superiori a 24 ore da 2 fino a 8°C, a meno che la diluizione sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare la fiala nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Per le condizioni di conservazione dopo diluizione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1 ml di concentrato per soluzione per infusione in fiale da 2 ml di vetro trasparente incolore, di tipo I secondo Farmacopea Europea.

Ciascuna confezione contiene 10 fiale.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

Prograf 5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione deve essere iniettato previa diluizione.

Prograf 5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione deve essere diluito in soluzione di glucosio al 5% p/v o in soluzione fisiologica salina in flaconi di polietilene, polipropilene o vetro, ma non in contenitori di PVC (vedere paragrafo 6.2). Soltanto le soluzioni trasparenti e incolori devono essere utilizzate.

La concentrazione di una soluzione per infusione deve essere compresa nell'intervallo tra 0,004 e 0,100 mg/ml. Il volume totale di infusione nell'arco delle 24 ore deve essere compreso nell'intervallo tra 20 e 500 ml.

Non somministrare la soluzione diluita come bolo.

Il concentrato non utilizzato in una fiala aperta oppure la soluzione ricostituita non utilizzata devono essere eliminati immediatamente in accordo alla normativa locale vigente per evitare la contaminazione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Astellas Pharma S.p.A.
Via Dante, 7
20123 Milano (MI)
Italia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. n°. 029485063

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 maggio 1998
Data dell'ultimo rinnovo più recente: 27 novembre 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO