

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

PROGRAF 0,5 mg capsule

PROGRAF 1 mg capsule

PROGRAF 5 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Prograf 0,5 mg capsule

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

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat: 62,85 mg.

Cerneala utilizată pentru inscripționarea capsulelor conține urme de lecitină de soia (0,48% din compoziția totală din cerneala pentru inscripționare).

Prograf 1 mg capsule

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

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat: 61,35 mg.

Cerneala utilizată pentru inscripționarea capsulelor conține urme de lecitină de soia (0,48% din compoziția totală din cerneala pentru inscripționare).

Prograf 5 mg capsule

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

Excipienți cu efect cunoscut: lactoză monohidrat: 123,60 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Prograf 0,5 mg capsule

Capsule tari

Capsule gelatinoase tari, de culoare galben deschis opac având imprimate cu cerneală roșie „0,5 mg” și „★607”, conținând pulbere de culoare albă.

Prograf 1 mg capsule

Capsule tari

Capsule gelatinoase tari, de culoare albă opacă, având imprimate cu cerneală roșie „1 mg” și „★617”, conținând pulbere de culoare albă.

Prograf 5 mg capsule

Capsule tari

Capsule gelatinoase tari, de culoare roșu cenușiu opac, având imprimate cu cerneală albă „5 mg” și „★657”, conținând pulbere de culoare albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Profilaxia rejetului la pacienții cu transplant hepatic, renal sau cardiac.

Tratamentul reacției de rejet la pacienții cu alogrefă rezistentă la alte regimuri imunosupresoare.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Prograf necesită monitorizarea atentă de către personalul medical calificat și echipat corespunzător. Medicamentul ar trebui prescris și modificarea terapiei imunosupresoare ar trebui făcută numai de către medici cu experiență în tratamentul imunosupresor și managementul pacienților cu transplant.

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

Considerații generale

Dozele inițiale recomandate mai jos reprezintă doar indicații generale. Doza de Prograf trebuie adaptată individual, în funcție de evaluările clinice privind rejetul și tolerabilitatea fiecărui pacient, susținute în fiecare caz prin monitorizarea concentrațiilor plasmatiche (vezi mai jos concentrațiile minime recomandate în sângele integral). Dacă semnele clinice de rejet sunt evidente, trebuie luată în considerare modificarea regimului imunosupresor.

Prograf poate fi administrat oral sau intravenos. În general, tratamentul poate fi început pe cale orală; dacă este necesar, conținutul capsulei poate fi administrat după realizarea unei suspensii în apă, prin sondă nazogastrică.

În mod obișnuit, Prograf este administrat împreună cu alte imunosupresoare în perioada de început a tratamentului, post-operator. Doza de Prograf poate varia în funcție de regimul imunosupresor ales.

Doze

Doze recomandate – Transplant hepatic

Profilaxia rejetului de organ - adulți

Terapia orală cu Prograf trebuie inițiată cu doza recomandată de 0,10 - 0,20 mg/kg și zi, administrată în două prize (de exemplu, dimineața și seara). Administrarea trebuie să înceapă după aproximativ 12 ore de la intervenția chirurgicală.

Dacă doza nu poate fi administrată oral datorită stării clinice a pacientului, trebuie inițiat tratamentul intravenos cu o doză de 0,01- 0,05 mg/kg și zi, sub formă de perfuzie continuă timp de 24 ore.

Profilaxia rejetului de organ - copii

Doza inițială orală este de 0,30 mg/kg și zi și trebuie administrată în două prize (de exemplu, dimineața și seara). Dacă starea clinică a pacientului nu permite administrarea orală, trebuie inițiat tratamentul intravenos cu o doză de 0,05 mg/kg și zi, sub formă de perfuzie continuă timp de 24 ore.

Ajustarea dozei post-transplant - adulți și copii

De obicei, dozele de Prograf se scad treptat în perioada post-transplant. În unele cazuri este posibil să se întrerupă tratamentul imunosupresor concomitent, continuându-se cu Prograf în monoterapie. Ameliorarea stării clinice a pacientului post-transplant poate modifica farmacocinetica tacrolimus și poate fi necesară ajustarea dozei în continuare.

Tratamentul rejetului - adulți și copii

Pentru a rezolva episoadele de rejet s-a utilizat creșterea dozelor de Prograf, tratament suplimentar cu corticosteroizi și introducerea de anticorpi mono/policlonali. Dacă se observă semne de toxicitate (de exemplu, reacții adverse severe, vezi pct. 4.8) poate fi necesară reducerea dozei de Prograf.

Pentru conversia la Prograf, tratamentul trebuie început cu doza orală inițială recomandată pentru imunosupresie primară.

Pentru informațiile privind trecerea de la tratamentul cu ciclosporină la Prograf vezi pct. „Ajustarea dozei la populații specifice de pacienți”.

Doze recomandate - Transplant renal

Profilaxia rejetului de organ - adulți

Doza inițială recomandată de Prograf este de 0,2 - 0,3 mg/kg și zi și trebuie administrată în două prize (de exemplu, dimineața și seara). Administrarea trebuie să înceapă după aproximativ 24 ore de la intervenția chirurgicală.

Dacă starea clinică a pacientului nu permite administrarea orală, se va iniția terapie intravenoasă, cu doza de 0,05 - 0,10 mg/kg și zi, în perfuzie continuă timp de 24 ore.

Profilaxia rejetului de organ - copii

Doza inițială orală este de 0,30 mg/kg și zi și trebuie administrată în două prize (de exemplu, dimineața și seara). Dacă starea clinică a pacientului nu permite administrarea orală, trebuie inițiat tratamentul intravenos cu o doză de 0,075 - 0,100 mg/kg și zi, sub formă de perfuzie continuă timp de 24 ore.

Ajustarea dozei post-transplant - adulți și copii

De obicei, dozele de Prograf se scad treptat în perioada post-transplant. În unele cazuri este posibil să se întrerupă tratamentul imunosupresor concomitent, continuându-se cu o schemă terapeutică duală care include Prograf. Ameliorarea stării clinice a pacientului post-transplant poate modifica farmacocinetica tacrolimusului și poate fi necesară ajustarea dozei în continuare.

Tratamentul rejetului - adulți și copii

Pentru a rezolva episoadele de rejet s-a utilizat creșterea dozelor de Prograf, tratament suplimentar cu corticosteroizi și introducerea de anticorpi mono-/policlonali. Dacă se observă semne de toxicitate (de exemplu reacții adverse severe, vezi pct. 4.8) poate fi necesară reducerea dozei de Prograf.

Pentru conversia la Prograf, tratamentul trebuie început cu doza orală inițială recomandată pentru imunosupresie primară.

Pentru informațiile privind trecerea de la tratamentul cu ciclosporină la Prograf vezi pct. „Ajustarea dozei la populații specifice de pacienți”.

Doze recomandate - Transplant de cord

Profilaxia rejetului - adulți

Prograf poate fi administrat simultan cu tratamentul de inducere a anticorpilor (permițând întârzierea inițierii tratamentului cu Prograf) sau, la pacienții stabiliți clinic, fără inducere de anticorpi.

La pacienții care au primit tratament de inducere a anticorpilor se recomandă inițierea tratamentului cu Prograf cu doza de 0,075 mg/kg și zi administrată în două prize (de exemplu, dimineața și seara).

Administrarea trebuie să înceapă în 5 zile de la intervenția chirurgicală, imediat ce starea clinică a pacientului este stabilă. Dacă starea clinică a pacientului nu permite administrarea orală, se va iniția terapie intravenoasă, cu doza de 0,01 - 0,02 mg/kg și zi, în perfuzie continuă timp de 24 ore.

A fost publicată o strategie alternativă în care tacrolimus a fost administrat oral la 12 ore post-transplant. Această strategie este rezervată pacienților fără disfuncții de organ (de exemplu, disfuncție renală). În acest caz, doza inițială de tacrolimus administrată oral este de 2 - 4 mg/zi în asociere cu micofenolat mofetil și corticosteroizi sau cu sirolimus și corticosteroizi.

Profilaxia rejetului de organ - copii

Prograf a fost utilizat cu sau fără tratament de inducere a anticorpilor, la copii cu transplant de cord.

La pacienții care nu au primit tratament de inducere a anticorpilor se recomandă inițierea terapiei intravenoase, cu doza de 0,03 - 0,05 mg/kg și zi, în perfuzie continuă timp de 24 ore, pentru obținerea unui

nivel al concentrației de tacrolimus în sângele integral de 15 - 25 ng/ml. Se va trece la administrarea orală imediat ce starea clinică a pacientului o va permite. Administrarea primei doze orale trebuie să înceapă la 8 - 12 ore de la întreruperea administrării intravenoase și va fi de 0,30 mg/kg și zi.

După tratamentul de inducere a anticorpilor, în cazul inițierii terapiei orale cu Prograf se recomandă o doză de 0,10 - 0,30 mg/kg și zi administrată în două prize (de exemplu dimineața și seara).

Ajustarea dozei post-transplant - adulți și copii

De obicei, dozele de Prograf se scad treptat în perioada post-transplant.

Ameliorarea stării clinice a pacientului post-transplant poate modifica farmacocinetica tacrolimusului și poate fi necesară ajustarea dozei în continuare.

Tratamentul rejetului - adulți și copii

Pentru a rezolva episoadele de rejet s-a utilizat creșterea dozelor de Prograf, tratament suplimentar cu corticosteroizi și introducerea de anticorpi mono-/policlonali pe perioade scurte.

La pacienții adulți, la care s-a realizat conversia la tratamentul oral cu Prograf, se recomandă o doză orală inițială de 0,15 mg/kg și zi administrată în două prize (de exemplu dimineața și seara).

La pacienții copii, cu conversie la tratament oral cu Prograf, se recomandă o doză inițială de 0,20 - 0,30 mg/kg și zi administrată în două prize (de exemplu dimineața și seara).

Pentru informațiile privind trecerea de la tratamentul cu ciclosporină la Prograf vezi pct. „Ajustarea dozei la populații specifice de pacienți”.

Doze recomandate - Tratamentul rejetului în alte tipuri de transplant (alogrefă)

Dozele recomandate în transplantul pulmonar, pancreatic și intestinal au la bază rezultatele câtorva studii clinice prospective. Prograf a fost administrat oral în doză inițială de 0,10 - 0,15 mg/kg și zi la pacienții cu transplant pulmonar, în doză inițială de 0,2 mg/kg și zi la pacienții cu transplant pancreatic și de 0,3 mg/kg și zi la pacienții cu transplant intestinal.

Ajustarea dozei la populații specifice de pacienți

Pacienți cu insuficiență hepatică

Poate fi necesară reducerea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică severă pentru a menține concentrațiile plasmatice minime în intervalul recomandat.

Pacienți cu insuficiență renală

Deoarece farmacocinetica tacrolimus nu este influențată de funcția renală, nu este necesară ajustarea dozei. Totuși, datorită potențialului nefrototoxic se recomandă monitorizarea atentă a funcției renale (incluzând determinarea concentrației plasmatice de creatinină, calcularea clearance-ului creatininei și monitorizarea debitului urinar).

Copii și adolescenți

În general, pacienții copii necesită doze de 1½ - 2 ori mai mari decât dozele adulților pentru a obține concentrații plasmatice similare.

Pacienți vârstnici

Nu există dovezi care să sugereze că este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

Trecerea de la tratamentul cu ciclosporină

Se recomandă precauție la trecerea de la o schemă terapeutică cu ciclosporină la una cu Prograf (vezi pct. 4.4 și 4.5). Tratamentul cu Prograf trebuie inițiat după evaluarea stării clinice a pacientului și a concentrațiilor plasmatice de ciclosporină. Tratamentul trebuie amânat în cazul unor concentrații plasmatice crescute de ciclosporină. În practică, tratamentul cu Prograf trebuie inițiat după 12 - 24 ore de la întreruperea ciclosporinei. Monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale ciclosporinei trebuie continuată după conversie, deoarece clearance-ul ciclosporinei poate fi afectat.

Recomandări privind concentrațiile minime țintă în sângele integral

Dozele trebuie administrate în principal pe baza evaluărilor clinice ale fiecărui pacient privind rejetul și tolerabilitatea.

Sunt disponibile câteva metode de determinare a concentrațiilor de tacrolimus din sângele integral, incluzând determinarea enzimatică semiautomată cu microparticule (MEIA). Comparațiile dintre concentrațiile publicate în literatură și cele observate la pacient trebuie evaluate cu atenție și numai după cunoașterea metodei de analiză implicate. În practica clinică, concentrațiile de tacrolimus din sângele integral pot fi măsurate cu ajutorul metodelor imunologice.

În timpul perioadei post-transplant trebuie realizată monitorizarea concentrațiilor plasmatice minime. În cazul administrării orale, determinările trebuie făcute la aproximativ 12 ore după administrare, chiar înainte de administrarea următoarei doze. Frecvența monitorizării concentrației plasmatice trebuie adaptată necesităților clinice. Deoarece clearance-ul Prograf este scăzut, ajustarea dozelor poate necesita câteva zile înainte ca modificările concentrației plasmatice să fie evidente. Concentrația plasmatică minimă trebuie monitorizată de 2 ori pe săptămână în perioada precoce post-transplant și apoi periodic în timpul tratamentului de întreținere. De asemenea, se recomandă monitorizarea concentrațiilor minime după ajustarea dozelor, modificarea regimului imunosupresor sau după administrarea concomitentă a medicamentelor care pot modifica concentrația tacrolimusului în sângele integral (vezi pct. 4.5).

Studiile clinice sugerează că majoritatea pacienților pot fi tratați cu succes atunci când concentrația plasmatică minimă a tacrolimus este menținută sub 20 ng/ml. În momentul interpretării concentrațiilor în sângele integral este necesar să se ia considerare starea clinică a pacientului.

În practica clinică, concentrațiile plasmatice minime au fost, în general, în intervalul 5 - 20 ng/ml la pacienții cu transplant hepatic și 10 - 20 ng/ml la pacienții cu transplant renal și de cord, în perioada precoce post-transplant. Ulterior, în timpul tratamentului de întreținere, trebuie atinse concentrații de 5 - 15 ng/ml la pacienții cu transplant hepatic, renal sau de cord.

Mod de administrare

Se recomandă ca doza orală zilnică să fie administrată în două prize (de exemplu, dimineața și seara). Capsulele trebuie administrate imediat după scoaterea din blister. Pacienții trebuie sfătuiți să nu înghită plicul cu desicant. Capsulele trebuie înghițite cu lichid (preferabil cu apă). În general, capsulele trebuie administrate pe stomacul gol sau cu cel puțin 1 oră înainte de masă sau cu 2-3 ore după masă, pentru a obține o absorbție maximă (vezi pct. 5.2).

Durata administrării

Pentru supresia rejetei grefei, imunosupresia trebuie continuată, de aceea, nu poate fi stabilită o durată limită a terapiei orale.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la tacrolimus sau alte macrolide.

Hipersensibilitate la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

În timpul perioadei inițiale post-transplant, pentru supravegherea de rutină trebuie monitorizați în mod regulat următorii parametri: tensiunea arterială, ECG, statusul neurologic și oftalmologic, glicemia *a jeun*, electroliții (în special potasiu), testele funcționale hepatice și renale, parametrii hematologici, testele de coagulare și determinarea proteinelor plasmatice. Dacă se observă modificări importante clinic ale acestor parametri, trebuie luată în considerare ajustarea regimului imunosupresor.

Substanțe cu potențial de interacțiune

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

Inhibitori CYP3A4

Administrarea concomitentă cu inhibitori ai CYP3A4 poate crește concentrațiile sanguine de tacrolimus, ceea ce poate avea ca rezultat reacții adverse grave, inclusiv nefrotoxicitate, neurotoxicitate și prelungirea intervalului QT. Se recomandă evitarea administrării de inhibitori puternici ai CYP3A4 (cum sunt ritonavir, cobicistat, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicină, claritromicină sau josamicină) concomitent cu tacrolimus. Dacă acest lucru nu poate fi evitat este necesară monitorizarea frecventă a concentrațiilor sanguine de tacrolimus, începând cu primele zile de administrare concomitentă, sub supravegherea unui medic specialist în transplant pentru ajustarea corespunzătoare a dozei de tacrolimus, dacă este cazul, în vederea menținerii unei expuneri sistemice similare. Funcția renală, ECG inclusiv intervalul QT și starea clinică a pacientului trebuie de asemenea monitorizate îndeaproape. Ajustarea dozelor trebuie realizată în funcție de situația fiecărui pacient în parte. Poate fi necesară reducerea imediată a dozei la momentul inițierii tratamentului (vezi pct. 4.5).

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

Inductori ai CYP3A4

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

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

Glicoproteina P

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

Preparate din plante

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

Alte interacțiuni

Se recomandă evitarea administrării asociate de tacrolimus și ciclosporină și se recomandă prudență în administrarea tacrolimus la pacienți tratați anterior cu ciclosporină (vezi pct. 4.2 și 4.5).

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

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

Vaccinare

Imunosupresoarele pot afecta răspunsul la vaccinare, fiind posibil ca vaccinarea să fie mai puțin eficientă în timpul tratamentului cu tacrolimus. Trebuie evitată administrarea vaccinurilor vii atenuate.

Nefrotoxicitatea

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

Tulburări gastro-intestinale

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

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

Afecțiuni cardiace

Rareori, au fost observate hipertrofie ventriculară sau hipertrofie septală raportate drept cardiomiopatie. În majoritatea cazurilor, acestea au fost reversibile și au apărut, în special, la copiii cu concentrații plasmatiche minime de tacrolimus mult mai mari decât valorile maxime recomandate. Alți factori care pot crește riscul acestor evenimente includ afecțiuni cardiace preexistente, utilizarea corticosteroizilor, hipertensiunea arterială, disfuncția hepatică sau renală, infecțiile, supraîncărcarea lichidiană și edemele. De aceea, la pacienții cu risc crescut, în special la copii mici și la cei care primesc imunosupresie în doză mare, se recomandă monitorizarea prin ecocardiografie sau ECG pre- și post-transplant (de exemplu, în primele 3 luni la început și apoi la 9-12 luni). Dacă apar modificări, trebuie luată în considerare reducerea dozei de Prograf sau trecerea la o terapie imunosupresoare alternativă. Tacrolimus poate prelungi intervalul QT și poate cauza torsada vârfurilor. Trebuie acordată prudență la pacienții suspecți sau diagnosticați cu sindrom QT prelungit congenital sau dobândit, precum și în cazul pacienților cu tratament concomitent cu medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QT, induc modificări ale electroliților sau cresc expunerea la tacrolimus (vezi pct. 4.5).

Afecțiuni limfoproliferative și malignități

La pacienții tratați cu Prograf s-a raportat apariția unor afecțiuni limfoproliferative asociate cu virusul Epstein-Barr (EBV) (vezi pct. 4.8). Pacienții la care s-a trecut la terapia cu Prograf nu trebuie să utilizeze tratament antilinfocitar concomitent. S-au raportat cazuri la copii foarte mici (< 2 ani), seronegativi EBV-ACV, care au prezentat un risc crescut de apariție a afecțiunilor limfoproliferative. De aceea, la acest grup de pacienți, serologia EBV-ACV trebuie efectuată înainte de inițierea tratamentului cu Prograf. În timpul tratamentului, se recomandă monitorizarea atentă. Reacția EBV-PCR poate să rămână pozitivă luni de zile, dar acest parametru în sine nu indică o afecțiune limfoproliferativă sau limfom.

Similar altor agenți imunosupresori, datorită riscului de dezvoltare a afecțiunilor maligne cutanate, se recomandă limitarea expunerii la lumină naturală și radiații UV prin îmbrăcăminte adecvată și utilizarea cremelor cu indice fotoprotector înalt.

La fel ca în cazul altor agenți imunosupresori puternici, riscul dezvoltării unor neoplazii secundare este necunoscut (vezi pct. 4.8).

Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR)

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

Tulburări oculare

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

Infecții, inclusiv infecții oportuniste

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

Microangiopatie trombotică (MAT) (inclusiv sindrom hemolitic uremic (SHU) și purpură trombotică trombocitopenică (PTT))

La pacienții care prezintă anemie hemolitică, trombocitopenie, fatigabilitate, manifestări neurologice fluctuante, insuficiență renală și febră, trebuie luat în considerare diagnosticul de MAT, inclusiv purpură trombotică trombocitopenică (PTT) și sindrom hemolitic uremic (SHU), care determină uneori insuficiență renală sau evoluție letală. Dacă se stabilește diagnosticul de MAT, este necesar un tratament prompt, iar întreruperea tratamentului cu tacrolimus trebuie luată în considerare, la aprecierea medicului curant.

Administrarea concomitentă de tacrolimus cu un inhibitor țintă al rapamicinei la mamifere (mTOR) (de exemplu sirolimus, everolimus) poate crește riscul de microangiopatie trombotică (inclusiv sindrom hemolitic uremic și purpură trombotică trombocitopenică).

Aplazia eritrocitară pură

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

Excipienți

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

Cerneala utilizată pentru inscripționarea capsulelor de Prograf 0,5 mg și 1 mg conține urme de lecitină de soia. La pacienții cu hipersensibilitate la arahide sau soia, riscul și severitatea reacțiilor alergice trebuie evaluat în funcție de beneficiul utilizării Prograf. Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni metabolice

Tacrolimus disponibil sistemic este metabolizat în proporție mare de către izoenzima CYP3A4 la nivel hepatic. De asemenea, există dovezi asupra metabolizării gastrointestinale prin CYP3A4 în peretele intestinal. Utilizarea concomitentă a medicamentelor sau a produselor din plante cunoscute ca inhibitoare sau

inductoare ale CYP3A4 poate influența metabolizarea tacrolimusului, ducând la creșterea sau scăderea concentrației plasmatice a acestuia. În mod similar, întreruperea administrării acestor medicamente sau preparate din plante poate influența rata de metabolizare a tacrolimusului, și, prin urmare, concentrațiile sanguine de tacrolimus.

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

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

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

Medicamente care au efect asupra tacrolimus

Medicament/Clasa sau denumirea substanței	Efectul interacțiunii medicamentoase	Recomandări privind administrarea concomitentă
Grepfrut sau suc de grepfrut	Poate crește concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și poate crește riscul de reacții adverse grave (de exemplu, neurotoxicitate, prelungirea intervalului QT) [vezi pct. 4.4].	Trebuie evitat consumul de grepfrut sau suc de grepfrut
Ciclosporină	Poate crește concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral. În plus, pot apărea și efecte nefrotoxice sinergice/aditive.	Utilizarea simultană a ciclosporinei și tacrolimusului trebuie evitată [vezi pct. 4.4].
Medicamente cunoscute a fi nefrotoxice sau neurotoxice: aminoglicozide, inhibitori de girază, vancomicină, sulfametoxazol + trimetoprim, AINS, ganciclovir, aciclovir, amfotericină B, ibuprofen, cidofovir, foscarnet	Pot crește efectele nefrotoxice sau neurotoxice ale tacrolimusului	Se recomandă evitarea administrării concomitente de tacrolimus cu medicamente cunoscute a fi nefrotoxice. În cazul în care administrarea concomitentă nu poate fi evitată, se monitorizează funcția renală și alte reacții adverse și se ajustează doza de tacrolimus, dacă este necesar.

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

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

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

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

Administrarea concomitentă de tacrolimus cu un inhibitor țintă al rapamicinei la mamifere (mTOR) (de exemplu sirolimus, everolimus) poate crește riscul de microangiopatie trombotică (inclusiv sindrom hemolitic uremic și purpură trombotică trombocitopenică) (vezi pct. 4.4).

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

Efectul tacrolimus asupra metabolizării altor medicamente

Tacrolimus este un cunoscut inhibitor al CYP3A4; astfel utilizarea concomitentă de tacrolimus cu produse medicamentoase despre care se știe că sunt metabolizate de CYP3A4 poate afecta metabolizarea acestor medicamente.

S-a demonstrat că timpul de înjumătățire plasmatică al ciclosporinei crește în cazul administrării concomitente cu tacrolimus. În plus, pot să apară efecte nefrotoxice sinergice/aditive. De aceea, nu se recomandă administrarea concomitentă de ciclosporină și tacrolimus și se impune prudență la administrarea tacrolimus la pacienții care au utilizat anterior ciclosporină (vezi pct. 4.2 și 4.4).

S-a demonstrat că tacrolimus crește concentrația plasmatică a fenitoinii.

Deoarece tacrolimus poate modifica metabolizarea contraceptivelor orale cu creșterea expunerii la tratamentul hormonal, este necesară prudență în alegerea metodei contraceptive.

Sunt disponibile date insuficiente legate de interacțiunea dintre tacrolimus și statine. Datele existente sugerează că farmacocinetica statinelor nu este modificată de administrarea concomitentă de tacrolimus.

Studiile la animale au demonstrat că tacrolimus poate să scadă clearance-ul și totodată să crească timpul de înjumătățire plasmatică al pentobarbitalului și fenazonei.

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

Imunosupresoarele pot afecta răspunsul la vaccinare, iar vaccinarea în timpul tratamentului cu tacrolimus poate fi mai puțin eficace. Utilizarea vaccinurilor vii atenuate trebuie evitată (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele clinice au demonstrat că medicamentul traversează bariera feto-placentară. Datele limitate de la pacientele gravide cu transplant de organe nu au arătat o creștere a riscului de reacții adverse în cursul sarcinii și după, comparativ cu alte medicamente imunosupresoare. Totuși, au fost raportate cazuri de avort spontan. Până în prezent, nu sunt disponibile alte date epidemiologice relevante. Datorită nevoii de tratament, tacrolimus poate fi considerat ca tratament în timpul sarcinii dacă nu există o alternativă mai sigură și dacă beneficiile justifică riscurile potențiale fetale. În cazul expunerii intrauterine se recomandă monitorizarea potențialelor efecte adverse ale tacrolimus la nou-născut (în special efectele asupra rinichilor). Există risc de prematuritate (< 37 săptămâni), precum și de hiperpotasemie la nou-născut, dar se normalizează spontan.

La șobolani și iepuri tacrolimus a provocat toxicitate embriofetală la doze considerate toxice pentru femela gestantă (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Datele preclinice și de la om au demonstrat că tacrolimus se excretă în laptele matern. Deoarece nu pot fi excluse efectele nocive asupra sugarului, femeile nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului cu Prograf.

Fertilitatea

S-a observat un efect negativ al tacrolimus asupra fertilității masculilor de șobolan constând în reducerea numărului de spermatozoizi și a motilității acestora (vezi pct. 5.3).

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

Tacrolimus poate cauza tulburări vizuale și neurologice. Acest efect poate fi accentuat dacă Prograf se administrează în asociere cu alcool etilic.

4.8 Reacții adverse

Profilul reacțiilor adverse asociate cu imunosupresoarele este adesea dificil de stabilit datorită bolii de fond și a utilizării concomitente a mai multor medicamente.

Multe dintre reacțiile adverse prezentate mai jos sunt reversibile și/sau răspund la reducerea dozei. Administrarea orală pare să fie asociată cu o incidență mai mică a reacțiilor adverse, comparativ cu administrarea intravenoasă. Reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a frecvenței apariției: foarte frecvente (>1/10); frecvente (>1/100, <1/10); mai puțin frecvente (>1/1000, <1/100); rare (>1/10000, <1/1000); foarte rare (<1/10000 incluzând raportări izolate); cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile).

Infecții și infestări

Ca și în cazul altor imunosupresoare puternice, pacienții care utilizează tacrolimus au risc crescut de infecții (virale, bacteriene, fungice, parazitare). Evoluția infecțiilor preexistente poate fi agravată. Pot să apară atât infecții generalizate, cât și localizate.

La pacienții tratați cu medicamente imunosupresoare, inclusiv Prograf, au fost raportate atât cazuri de infecție cu CMV, nefropatie asociată infecției cu virusul BK, cât și cazuri de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) asociată infecției cu virusul JC.

Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)

Pacienții care utilizează tratament imunosupresor au un risc crescut de apariție a afecțiunilor maligne. S-a raportat asocierea tratamentului cu tacrolimus cu tumori benigne și maligne, cum sunt afecțiunile limfoproliferative asociate cu EBV și neoplaziile cutanate.

Tulburări hematologice și ale sistemului limfatic

Frecvente: anemie, leucopenie, trombocitopenie, leucocitoză, modificări ale eritrocitelor

Mai puțin frecvente: coagulopatii, tulburări ale testelor de coagulare și sângerare, pancitopenie, neutropenie, microangiopatie trombotică

Rare: purpură trombocitopenică, hipoprotrombinemie,

Cu frecvență necunoscută: aplazie eritocitară pură, agranulocitoză, anemie hemolitică, neutropenie febrilă.

Tulburări ale sistemului imunitar

La pacienții care utilizează tacrolimus s-au observat reacții alergice și anafilactice (vezi pct. 4.4).

Tulburări endocrine

Rare: hirsutism

Tulburări metabolice și de nutriție

Foarte frecvente: hiperglicemie, diabet zaharat, hiperpotasemie

Frecvente: hipomagneziemie, hipofosfatemie, hipopotasemie, hipocalcemie, hiponatremie, hipervolemie, hiperuricemie, scăderea apetitului alimentar, acidoză metabolică, hiperlipidemie, hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie, alte tulburări electrolitice

Mai puțin frecvente: deshidratare, hipoproteinemie, hiperfosfatemie, hipoglicemie

Tulburări psihice

Foarte frecvente: insomnie

Frecvente: anxietate, confuzie și dezorientare, depresie, dispoziție depresivă, tulburări de dispoziție, coșmaruri, halucinații, tulburări mentale

Mai puțin frecvente: tulburări psihotice

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: tremor, cefalee

Frecvente: convulsii, tulburări ale stării de conștiință, paretezii și disesteziile, neuropatie periferică, amețeli, afectarea scrisului, tulburări ale sistemului nervos

Mai puțin frecvente: comă, hemoragii la nivelul sistemului nervos central și accidente vasculare cerebrale, paralizie și pareză, encefalopatie, afectare a vorbirii și a limbajului, amnezie

Rare: hipertonie

Foarte rare: miastenii

Cu frecvență necunoscută: sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR)

Tulburări oculare

Frecvente: vedere încețoșată, fotofobie, tulburări oculare

Mai puțin frecvente: cataractă

Rare: cecitate

Cu frecvență necunoscută: neuropatie optică

Tulburări acustice și vestibulare

Frecvente: tinitus

Mai puțin frecvente: hipoacuzie

Rare: surditate neurosenzorială

Foarte rare: tulburări de auz

Tulburări cardiace

Frecvente: boală coronariană ischemică, tahicardie

Mai puțin frecvente: aritmii ventriculare și stop cardiac, insuficiență cardiacă, cardiomiopatie, hipertrofie ventriculară, aritmii supraventriculare, palpitații

Rare: pericardită

Foarte rare: torsada vârfurilor

Tulburări vasculare

Foarte frecvente: hipertensiune arterială

Frecvente: hemoragii, tromboembolii și accidente ischemice, afecțiuni vasculare periferice, afecțiuni vasculare hipotensive

Mai puțin frecvente: infarct, tromboză venoasă profundă, șoc

Tulburări respiratorii, toracice și ale mediastinului

Frecvente: dispnee, afectarea parenchimului pulmonar, exudat pleural, faringită, tuse, congestie și inflamație nazală

Mai puțin frecvente: insuficiență respiratorie, afecțiuni ale tractului respirator, astm bronșic

Rare: sindrom de detresă respiratorie acută

Tulburări gastro-intestinale

Foarte frecvente: diaree, greață

Frecvente: afecțiuni inflamatorii ale tractului gastrointestinal, ulceratii și perforație gastrointestinală, hemoragie gastrointestinală, stomatită și ulceratii, ascită, vărsături, dureri gastrointestinale și abdominale, semne și simptome de dispepsie, constipație, flatulență, balonare și distensie, scaune moi, semne și simptome gastrointestinale

Mai puțin frecvente: ileus paralic, pancreatită acută și cronică, reflux esofagian, afectarea evacuării gastrice

Rare: ileus subacut, pseudochist pancreatic

Tulburări hepatobiliare

Frecvente: colestază și icter, disfuncții hepatocelulare și hepatită, colangită

Rare: tromboză de arteră hepatică, ocluzii venoase intrahepatice

Foarte rare: insuficiență hepatică, stenoza de canal biliar

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: prurit, erupție cutanată tranzitorie, alopecie, acnee, transpirație abundentă

Mai puțin frecvente: dermatită, fotosensibilitate

Rare: necroliză epidermică acută (sindrom Lyell)

Foarte rare: sindrom Stevens-Johnson

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Frecvente: artralgie, spasme musculare, dureri ale extremităților*, durere lombară

Mai puțin frecvente: afecțiuni articulare

Rare: scăderea mobilității

*În cazuri izolate, durerile extremităților au fost raportate ca parte a sindromului de durere indus de inhibitori de calcineurină (CIPS), ce se prezintă de obicei ca dureri bilaterale, simetrice, grave, ascendente la nivelul extremităților inferioare.

Tulburări renale și ale căilor urinare

Foarte frecvente: alterarea funcției renale

Frecvente: insuficiență renală, insuficiență renală acută, oligurie, necroză tubulară renală, nefropatie toxică, modificări urinare, simptome uretrale și vezicale

Mai puțin frecvente: anurie, sindrom hemolitic uremic

Foarte rare: nefropatie, cistită hemoragică

Tulburări ale aparatului genital și sânelui

Mai puțin frecvente: dismenoree și hemoragii uterine

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: astenie, afecțiuni febrile, edeme, durere și disconfort, afectarea percepției temperaturii corpului

Mai puțin frecvente: insuficiență multiplă de organe, sindrom similar gripei, intoleranță la căldură, senzație de presiune în piept, senzație de nervozitate, senzație anormală

Rare: sete, senzație de prăbușire, constricție toracică, ulcer

Foarte rare: creșterea țesutului adipos

Investigații diagnostice

Foarte frecvente: valori anormale ale testelor care investighează funcția hepatică

Frecvente: creșterea concentrației plasmatică a fosfatazei alcaline, creștere în greutate

Mai puțin frecvente: creșterea concentrației de amilază, modificări ale traseului ECG, modificări ale

frecvenței cardiace și pulsului, scădere în greutate, creșterea concentrației plasmatică de lactat-dehidrogenază

Foarte rare: ecocardiografie anormală, prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă

Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate

Frecvente: disfuncții primare ale țesutului transplantat

Au fost constatate erori de medicație, inclusiv înlocuirea inadecvată, neintenționată sau nesupravegheată a tratamentului cu tacrolimus cu eliberare imediată sau prelungită. S-a raportat un număr asociat de cazuri de rejet al organului transplantat (frecvența de apariție a acestora nu a putut fi stabilită din datele disponibile).

Descrierea reacțiilor adverse selectate

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro/>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Experiența privind supradozajul este limitată. Au fost raportate câteva cazuri de supradozaj accidental; simptomele au inclus tremor, cefalee, greață și vărsături, infecții, urticarie, letargie, creșterea azotului ureic, a creatininemiei și creșterea valorilor alaninaminotransferazei.

Nu există antidot specific pentru Prograf. Dacă apare supradozajul, trebuie administrat tratament simptomatic și de susținere.

Se consideră că tacrolimus nu este dializabil datorită greutateii moleculare mari, hidrosolubilității mici și legării în proporție mare de eritrocite și de proteinele plasmatică. În cazuri izolate cu concentrații plasmatică foarte mari de tacrolimus, a fost obținută scăderea concentrațiilor toxice după hemofiltrare sau hemodiafiltrare. În cazurile de intoxicație orală pot fi utile, dacă se aplică la scurt timp după ingestie, lavajul gastric și/sau utilizarea de absorbantți (cum este cărbunele activat).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

La nivel molecular, efectele tacrolimusului par să fie mediate prin legarea de o proteină din citosol (FKBP12), care este responsabilă de acumularea intracelulară a compusului. Complexul FKBP12-tacrolimus se leagă specific și competitiv și inhibă calcineurina, ducând la inhibarea dependentă de calciu a căii de transcriere a semnalului celulelor T și, ca urmare, nu mai are loc transcrierea unui set limitat de gene pentru limfokine.

Tacrolimus este un imunosupresor foarte potent, cu activitate dovedită atât în experimentele *in vitro*, cât și *in vivo*.

În special, tacrolimus inhibă formarea limfocitelor citotoxice, care sunt principalele răspunzătoare pentru rejețul de grefă. Medicamentul suprimă activarea celulelor T și proliferarea celulelor B dependente de celulele T-helper, precum și formarea de limfokine (cum sunt interleukinele 2, 3 și interferon γ) și expresia receptorului pentru interleukină 2.

Rezultate obținute și publicate în cazul altor transplante primare de organ

Prograf a devenit un medicament imunosupresor acceptat și în cazul transplantului pancreatic, pulmonar și intestinal. Într-un studiu prospectiv, publicat, a fost analizat tacrolimus ca agent imunosupresor primar la aproximativ 175 pacienți cu transplant pulmonar, 475 pacienți cu transplant pancreatic și 630 pacienți cu transplant intestinal. Profilul global de siguranță a tacrolimus în aceste studii publicate pare să fie similar cu cel raportat de studiile extensive, cu tacrolimus administrat ca tratament principal la pacienți cu transplant hepatic, renal sau cardiac. Rezultatele de eficacitate ale celor mai mari studii pentru fiecare indicație sunt sintetizate mai jos.

Transplant pulmonar

Analiza interimară a unui studiu recent multicentric a inclus 110 pacienți care au fost randomizați în raport 1:1 la tacrolimus sau ciclosporină. Tratamentul cu tacrolimus a fost inițiat în administrare intravenoasă, în perfuzie continuă, în doză de 0,01 - 0,03 mg/kg/zi sau oral în doză de 0,05 - 0,3 mg/kg/zi. În primul an post-transplant s-a obținut o incidență mai mică a episoadelor de rejet acut în lotul pacienților tratați cu tacrolimus versus ciclosporină (11,5% versus 22,6%) și o incidență mai scăzută a rejetului cronic, a sindromului de bronșiolită obliterantă (2,86% versus 8,57%). Rata de supraviețuire a pacienților la 1 an post-transplant a fost de 80,8% în grupul tratat cu tacrolimus și de 83% în cel tratat cu ciclosporină (Treede et al., 3rd ICI San Diego, US, 2004; Abstract 22).

Un alt studiu randomizat a inclus 66 pacienți tratați cu tacrolimus versus 67 pacienți tratați cu ciclosporină. Tratamentul cu tacrolimus a fost inițiat în administrare intravenoasă, în perfuzie continuă, în doză de 0,025 mg/kg/zi, iar oral în doză de 0,15 mg/kg/zi cu ajustarea dozelor pentru menținerea unui nivel al concentrației minime între 10 și 20 ng/ml. Supraviețuirea pacienților la 1 an post-transplant a fost de 83% în lotul tratat cu tacrolimus și de 71% în cel cu ciclosporină, iar rata de supraviețuire la 2 ani a fost 76% și respectiv 66%. Episoadele de rejet acut per 100 pacienți-zile au fost numeric mai puține în lotul tratat cu tacrolimus (0,85 episoade) decât în lotul tratat cu ciclosporină (1,09 episoade). Bronșiolita obliterativă a apărut la 21,7% dintre pacienți în grupul cu tacrolimus comparativ cu 38,0% dintre pacienți în lotul tratat cu ciclosporină ($p = 0,025$). Un număr semnificativ mai mare de pacienți tratați cu ciclosporină ($n = 13$) a

necesitat înlocuirea acesteia cu tacrolimus decât numărul celor tratați cu tacrolimus care a necesitat trecerea la tratament cu ciclosporină (n = 2) (p = 0,02) (Keenan et al., Ann Thoracic Surg 1995;60:580).

Într-un alt studiu desfășurat în 2 centre, 26 de pacienți au fost randomizați în lotul tratat cu tacrolimus versus 24 pacienți în lotul tratat cu ciclosporină. Tratamentul cu tacrolimus a fost inițiat în administrare intravenoasă, în perfuzie continuă, în doză de 0,05 mg/kg/zi, iar oral în doză de 0,1 - 0,3 mg/kg/zi cu ajustarea dozelor pentru menținerea unui nivel concentrației minime între 12 și 15 ng/ml. Supraviețuirea pacienților la 1 an post-transplant a fost de 73,1% în lotul tratat cu tacrolimus și de 79,2% în cel cu ciclosporină. Perioada fără episoade de rejet acut a fost mai mare în lotul tratat cu tacrolimus la 6 luni (57,7% versus 45,8%) și la 1 an post-transplant (50% versus 33,3%) (Treede et al., J Heart Lung Transplant 2001;20:511).

Cele 3 studii au arătat rate similare de supraviețuire. Incidența episoadelor de rejet acut a fost numeric mai scăzută la pacienții tratați cu tacrolimus în toate cele 3 studii, iar în unul dintre studii a fost raportată o incidență semnificativ mai scăzută a bronșiolitei obliterante la pacienții tratați cu tacrolimus.

Transplant pancreatic

Un studiu multicentric a inclus 205 pacienți la care s-a efectuat simultan transplant renal și pancreatic, care au fost randomizați la tratamentul cu tacrolimus (n=103) sau cu ciclosporină (n=102). Doza inițială orală de tacrolimus per protocol a fost de 0,2 mg/kg/zi cu ajustarea ulterioară a dozelor pentru menținerea concentrației minime între 8 și 15 ng/ml până în ziua 5 și între 5 și 10 ng/ml după luna 6 post-transplant. Supraviețuirea grefei pancreatice la 1 an a fost semnificativ mai mare în cazul tacrolimus: 91,3% versus 74,5% cu ciclosporină (p < 0,0005), în timp ce supraviețuirea grefei renale a fost similară în cele două grupuri. În total, 34 de pacienți au necesitat schimbarea tratamentului de la ciclosporină la tacrolimus, în timp ce doar 6 pacienți tratați cu tacrolimus au necesitat terapii alternative. (Bechstein et al., Transplantation 2004; 77:1221).

Transplant intestinal

Rezultatele publicate dintr-un studiu clinic desfășurat într-un singur centru, care a urmărit administrarea tacrolimus ca tratament primar post-transplant intestinal, au arătat că rata de supraviețuire a celor 155 pacienți (65 doar cu transplant intestinal, 75 hepatic și intestinal și 25 multivisceral) tratați cu tacrolimus și prednison a fost de 75% la 1 an, 54% la 5 ani și de 42% la 10 ani. În primii ani, doza inițială de tacrolimus oral a fost 0,3 mg/kg/zi. Rezultatele au arătat evoluția favorabilă, pe măsura creșterii experienței în decursul celor 11 ani. Astfel se consideră că la ameliorarea rezultatelor de-a lungul timpului au contribuit diverse inovații, precum tehnicile de detectare precoce a infecției cu Epstein-Barr (EBV) sau CMV, augmentarea măduvei osoase, utilizarea secundară a antagonistului de interleukină-2 daclizumab, dozele inițiale mai scăzute de tacrolimus cu valori țintă ale concentrației minime între 10 și 15 ng/ml și mult mai recent, iradierea alogrefei. (Abu-Elmagd et al., Ann Surg 2001;234:404).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

La om, absorbția tacrolimus se face prin tractul gastrointestinal. După administrarea orală a capsulelor de Prograf, concentrațiile plasmatic maxime (C_{max}) de tacrolimus sunt obținute în aproximativ 1-3 ore. La unii pacienți, tacrolimus pare să fie absorbit continuu, pe o perioadă lungă de timp, prezentând un profil de absorbție relativ plat. Biodisponibilitatea medie orală a tacrolimus este între 20% și 25%.

După administrarea orală (0,30 mg/kg și zi) la pacienții cu transplant hepatic, la majoritatea pacienților, concentrațiile de tacrolimus la starea de echilibru au fost atinse în 3 zile.

La subiecții sănătoși s-a dovedit bioechivalență pentru Prograf capsule de 0,5 mg, 1 mg și 5 mg, atunci când au fost administrate în doze echivalente.

Rata și amploarea absorbției tacrolimus sunt mai mari în condiții de repaus alimentar. Prezența alimentelor a redus atât rata, cât și amploarea absorbției tacrolimus, efectul fiind mai pronunțat după o masă cu conținut crescut de grăsimi. Efectul unei mese cu conținut crescut de carbohidrați este mai puțin pronunțat.

La pacienții cu transplant hepatic, stabiliți, biodisponibilitatea Prograf după administrarea orală a fost redusă atunci când a fost administrat după o masă cu conținut moderat de grăsimi (34% din conținutul caloric). Au fost observate scăderea ariei de sub curba concentrației plasmatic în funcție de timp ASC (27%) și C_{max} (50%), precum și creșterea T_{max} (173%).

Într-un studiu care a inclus pacienți cu transplant renal, stabilizați clinic, la care s-a administrat Prograf imediat după un mic dejun standard, efectul asupra biodisponibilității orale a fost mai puțin pronunțat. A fost evidentă scăderea ASC (2 - 12%) și C_{max} (15 - 38%), precum și creșterea T_{max} (38 - 80%) în sângele integral. Fluxul biliar nu influențează absorbția Prograf.

Există o corelație strânsă între ASC și concentrația minimă în sângele integral la starea de echilibru. Astfel, monitorizarea concentrației în sângele integral oferă o bună estimare a expunerii sistemice.

Distribuție și eliminare

La om, distribuția tacrolimus după perfuzie intravenoasă poate fi caracterizată ca fiind bifazică.

În circulația sistemică, tacrolimus se leagă puternic de eritrocite, rezultând un raport de distribuție de aproximativ 20/1 a concentrațiilor în sânge integral/plasmă. În plasmă, tacrolimus se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică (>98,8%), mai ales de albumină și de α -1-glicoproteina acidă.

Tacrolimus are o distribuție largă în organism. Volumul aparent de distribuție după atingerea stării de echilibru, calculat pe baza concentrațiilor plasmatică, este de aproximativ 1300 l (subiecți sănătoși). Datele corespunzătoare calculate pe baza sângelui integral arată o medie de 47,6 l.

Tacrolimus este un medicament cu clearance mic. La subiecții sănătoși, clearance-ul total mediu (TBC) estimat pe baza concentrațiilor în sângele integral a fost de 2,25 l/oră. La adulții cu transplant hepatic, renal sau de cord, au fost observate valori de 4,1 l/oră, 6,7 l/oră și, respectiv, 3,9 l/oră. Copiii cu transplant hepatic au un TBC de aproximativ 2 ori mai mare decât pacienții adulți cu transplant hepatic. Factori cum sunt hematocritul mic și valoarea redusă a proteinelor plasmatică, care determină creșterea fracției libere de tacrolimus sau creșterea metabolismului indusă de corticosteroizi sunt considerate a fi responsabile pentru clearance-ul crescut observat post-transplant.

Timpul de înjumătățire plasmatică pentru tacrolimus este lung și variabil. La subiecții sănătoși, timpul de înjumătățire plasmatică în sângele integral este de aproximativ 43 ore. La adulți și copii cu transplant hepatic, timpul mediu de înjumătățire plasmatică este de 11,7 ore, respectiv 12,4 ore, comparativ cu 15,6 ore la adulți cu transplant renal. Creșterea clearance-ului duce la scăderea timpului de înjumătățire plasmatică la pacienții cu transplant.

Metabolizare

Tacrolimus este metabolizat hepatic, în special de izoenzima 3A4 a citocromului P450 (CYP3A4) și de izoenzima 3A5 a citocromului P450 (CYP3A5). Se consideră, de asemenea, că tacrolimus este metabolizat într-o mare măsură și la nivelul peretelui intestinal. Au fost identificați câțiva metaboliți. *In vitro* s-a demonstrat că doar unul dintre aceștia are activitate imunosupresoare similară cu tacrolimus. Ceilalți metaboliți au o activitate imunosupresoare minimă sau absentă. În circulația sistemică doar unul dintre metaboliții inactivi este prezent în concentrații scăzute. Prin urmare, metaboliții nu influențează activitatea farmacologică a tacrolimusului.

Excreție

După administrarea intravenoasă și orală de tacrolimus marcat cu ^{14}C , majoritatea radioactivității a fost detectată în materiile fecale. Aproximativ 2% din radioactivitate a fost detectată în urină. Mai puțin de 1% din tacrolimus detectat în urină și materiile fecale a fost sub formă nemodificată, indicând faptul că tacrolimus este aproape complet metabolizat înainte de eliminare, bila fiind principala cale de excreție.

5.3 Date preclinice de siguranță

La șobolan și babuin, rinichiul și pancreasul au fost principalele ținte ale toxicității tacrolimus. La șobolan au fost observate efecte toxice la nivelul ocular și al nervilor periferici. Iepurele s-a dovedit sensibil în special la administrare intravenoasă, observându-se cardiotoxicitate reversibilă.

La unele specii de animale a fost observată prelungirea intervalului QT atunci când tacrolimus a fost administrat intravenos în perfuzie cu ritm rapid/bolus în doze de 0,1 până la 1,0 mg/kg. Concentrația plasmatică maximă obținută cu aceste doze a fost mai mare de 150 ng/ml, valoare care este de peste 6 ori mai mare decât valorile medii ale concentrației plasmatică maxime obținute cu Prograf la pacienții cu transplant. Embriotoxicitatea a fost observată la șobolan și iepure și este limitată de dozele care au produs toxicitate și la femela gestantă. La șobolan, afectarea funcției de reproducere inclusiv momentul nașterii a fost afectată la doze toxice, iar feții au prezentat reducerea greutateii la naștere, a viabilității și creșterii.

S-a observat un efect negativ al tacrolimus asupra fertilității masculilor de șobolan constând în reducerea numărului de spermatozoizi și al motilității acestora.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Prograf 0,5 mg capsule

Conținutul capsulei:

Hipromeloză
Croscarmeloză sodică
Lactoză monohidrat
Stearat de magneziu

Capsula:

Dioxid de titan (E 171)
Oxid galben de fer (E 172)
Gelatină

Cerneala de inscripționare: shellac, lecitină din soia, hidroxipropilceluloză, simeticonă, oxid de fer roșu (E 172).

Prograf 1 mg capsule

Conținutul capsulei:

Hipromeloză
Croscarmeloză sodică
Lactoză monohidrat
Stearat de magneziu

Capsula:

Dioxid de titan (E 171)
Gelatină

Cerneala de inscripționare: shellac, lecitină din soia, hidroxipropilceluloză, simeticonă, oxid de fer roșu (E 172).

Prograf 5 mg capsule

Conținutul capsulei:

Hipromeloză
Croscarmeloză sodică
Lactoză monohidrat
Stearat de magneziu

Capsula:

Dioxid de titan (E 171)
Oxid roșu de fer (E172)
Gelatină

Cerneala de inscripționare: shellac, dioxid de titan (E 171) și propilenglicol.

6.2 Incompatibilități

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

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

După prima deschidere a pungii de aluminiu: 1 an.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

La temperaturi sub 30°C, în ambalajul original.

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

Capsulele trebuie să fie administrate imediat după scoaterea din blister.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu o pungă de aluminiu închisă etanș conținând 5 blistere PVC-PVDC/Al a câte 10 capsule și un plic cu desicant.

Cutie cu o pungă de aluminiu închisă etanș conținând 5 blistere PVC-PVDC/Al perforate pentru eliberarea unei unități dozate a câte 10 x 1 capsule și un plic cu desicant.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ASTELLAS PHARMA EUROPE B.V.

Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden,

Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

8911/2016/01-02

8912/2016/01-02

8913/2016/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Mai 2004

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.