

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Advagraf 0,5 mg capsule rigide a rilascio prolungato Ciascuna capsula rigida a rilascio prolungato contiene 0,5 mg di tacrolimus (come monoidrato). Eccipienti con effetti noti: ciascuna capsula contiene 51,09 mg di lattosio. Ciascuna capsula contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio. L'inchiostro per stampa utilizzato per marcare la capsula contiene tracce di lecitina di soia (0,48% della composizione totale dell'inchiostro per stampa).

Advagraf 1 mg capsule rigide a rilascio prolungato Ciascuna capsula rigida a rilascio prolungato contiene 1 mg di tacrolimus (come monoidrato). Eccipienti con effetti noti: ciascuna capsula contiene 102,17 mg di lattosio. Ciascuna capsula contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio. L'inchiostro per stampa utilizzato per marcare la capsula contiene tracce di lecitina di soia (0,48% della composizione totale dell'inchiostro per stampa).

Advagraf 3 mg capsule rigide a rilascio prolungato Ciascuna capsula rigida a rilascio prolungato contiene 3 mg di tacrolimus (come monoidrato). Eccipienti con effetti noti: ciascuna capsula contiene 306,52 mg di lattosio. Ciascuna capsula contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio. L'inchiostro per stampa utilizzato per marcare la capsula contiene tracce di lecitina di soia (0,48% della composizione totale dell'inchiostro per stampa).

Advagraf 5 mg capsule rigide a rilascio prolungato Ciascuna capsula rigida a rilascio prolungato contiene 5 mg di tacrolimus (come monoidrato). Eccipienti con effetti noti: ciascuna capsula contiene 510,9 mg di lattosio. Ciascuna capsula contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio. L'inchiostro per stampa utilizzato per marcare la capsula contiene tracce di lecitina di soia (0,48% della composizione totale dell'inchiostro per stampa).

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Advagraf 0,5 mg capsule rigide a rilascio prolungato Capsule di gelatina con impresso in rosso "0.5 mg" sulla parte superiore giallo chiaro della capsula e "★ 647" sul corpo arancione della stessa, contenenti polvere bianca.

Advagraf 1 mg capsule rigide a rilascio prolungato Capsule di gelatina con impresso in rosso "1 mg" sulla parte superiore bianca della capsula e "★ 677" sul corpo arancione della stessa, contenenti polvere bianca.

Advagraf 3 mg capsule rigide a rilascio prolungato Capsule di gelatina con impresso in rosso "3 mg" sulla parte superiore arancione della capsula e "★ 637" sul corpo arancione della stessa, contenenti polvere bianca.

Advagraf 5 mg capsule rigide a rilascio prolungato Capsule di gelatina con impresso in rosso "5 mg" sulla parte superiore rosso grigiastro della capsula e "★ 687" sul corpo arancione della stessa, contenenti polvere bianca.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

**4.1 Indicazioni terapeutiche** Profilassi del rigetto del trapianto nei pazienti adulti riceventi trapianto allogenico di rene o di fegato. Trattamento del rigetto allogenico resistente al trattamento con altri immunosoppressori nei pazienti adulti.

**4.2 Posologia e modo di somministrazione** Advagraf è una formulazione orale di tacrolimus in dose unica giornaliera. La terapia con Advagraf 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 esperienza nella gestione della terapia immunosoppressiva e del paziente trapiantato. Le diverse formulazioni orali di tacrolimus non devono essere sostituite tra loro senza la supervisione del medico. Lo scambio involontario, non intenzionale o senza supervisione, tra diverse formulazioni orali di tacrolimus con proprietà di rilascio differenti è pericoloso. Ciò può portare al rigetto dell'organo o a un aumento dell'incidenza delle reazioni avverse, 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 passaggio 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.

**Posologia** Le dosi iniziali raccomandate, presentate qui di seguito, devono servire soltanto come indicazione generale. Nella fase iniziale del periodo post-operatorio Advagraf viene normalmente somministrato in associazione ad altri medicinali immunosoppressivi. La dose può variare in base al regime immunosoppressivo prescelto. Il dosaggio di Advagraf deve innanzitutto essere basato sulle valutazioni dei segni clinici di rigetto e sulla tollerabilità del singolo paziente, con l'ausilio del monitoraggio del livello ematico (vedere di seguito "Monitoraggio terapeutico del farmaco"). Se sono evidenti segni clinici di rigetto, deve essere presa in considerazione una modifica del regime di immunosoppressione. Nei pazienti trapiantati di rene e fegato *de novo* l' $AUC_{0-24}$  di tacrolimus per Advagraf al Giorno 1 era rispettivamente il 30% e il 50% più bassa quando comparata a quella delle capsule a rilascio immediato (Prograf) a dosi equivalenti. Al Giorno 4, l'esposizione sistemica, misurata sulla base dei livelli di valle, risultava simile per entrambe le formulazioni sia per i pazienti con trapianto di rene che per quelli con trapianto di fegato. Con Advagraf, si raccomanda un accurato e frequente controllo dei livelli di valle di tacrolimus durante le prime 2 settimane dal trapianto, per assicurare un'adeguata esposizione al farmaco nell'immediato periodo post-trapianto. Dato che tacrolimus è una sostanza a bassa clearance, gli aggiustamenti verso un regime di dose di Advagraf possono richiedere diversi giorni prima che venga raggiunto lo *steady state*. Per impedire il rigetto dell'organo trapiantato, occorre mantenere lo stato di immunosoppressione; di conseguenza, non è possibile stabilire un limite per la durata della terapia orale.

**Profilassi del rigetto del trapianto di rene** La terapia con Advagraf deve cominciare con una dose pari a 0,20 - 0,30 mg/kg/die somministrata una volta al giorno, al mattino. La somministrazione deve cominciare entro le 24 ore dal termine dell'intervento chirurgico. Le dosi di Advagraf vengono generalmente ridotte nel periodo post-trapianto. È possibile, in alcuni casi, sospendere le terapie immunosoppressive concomitanti fino alla monoterapia con Advagraf. I cambiamenti clinici del paziente nel periodo post-trapianto possono modificare la farmacocinetica di tacrolimus con la necessità di ulteriori aggiustamenti posologici.

**Profilassi del rigetto del trapianto di fegato** La terapia con Advagraf deve cominciare con una dose pari a 0,10 - 0,20 mg/kg/die somministrata una volta al giorno, al mattino. La somministrazione deve cominciare circa 12 - 18 ore dopo il termine dell'intervento chirurgico. Le dosi di Advagraf vengono generalmente ridotte nel periodo post-trapianto. È possibile in alcuni casi sospendere le terapie immunosoppressive concomitanti fino alla monoterapia con Advagraf. I miglioramenti clinici del paziente nel periodo post-trapianto possono modificare la farmacocinetica di tacrolimus con la necessità di ulteriori aggiustamenti posologici.

**Passaggio dei pazienti trattati con Prograf ad Advagraf** I pazienti sottoposti a trapianto allogenico, in terapia con un dosaggio di Prograf capsule due volte al giorno, che richiedano il passaggio ad Advagraf una volta al giorno, devono essere trasferiti su una base di dose giornaliera totale di 1:1 (mg:mg). Advagraf deve essere somministrato al mattino. In pazienti stabilizzati trasferiti da Prograf capsule (due volte al giorno) ad Advagraf (una volta al giorno) su una base di dose giornaliera totale di 1:1 (mg:mg), l'esposizione sistemica a tacrolimus ( $AUC_{0-24}$ ) per Advagraf era approssimativamente il 10% inferiore a quella di Prograf. La relazione tra i livelli di valle di tacrolimus ( $C_{24}$ ) e l'esposizione sistemica ( $AUC_{0-24}$ ) per Advagraf è simile a quella di Prograf. Se si vuole eseguire un passaggio da Prograf capsule ad Advagraf, i livelli di valle di tacrolimus devono essere misurati prima del trasferimento stesso ed entro le prime 2 settimane successive. Dopo il passaggio, i livelli di valle di tacrolimus devono essere monitorati e, se necessario, devono essere effettuati degli aggiustamenti posologici per mantenere la medesima esposizione sistemica. Devono essere effettuati aggiustamenti della dose per assicurare che venga mantenuta un'esposizione sistemica simile. **Passaggio da ciclosporina a tacrolimus** Occorre prestare particolare attenzione prima di trasferire i pazienti in terapia con ciclosporina alla terapia con tacrolimus (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). La somministrazione di ciclosporina e tacrolimus in associazione non è consigliata. La terapia a base di Advagraf 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 deve essere ritardata. In pratica, la terapia a base di tacrolimus viene iniziata 12 - 24 ore dopo l'interruzione di ciclosporina. Il controllo dei livelli ematici di ciclosporina deve proseguire anche dopo il passaggio alla nuova terapia dal momento che la clearance della ciclosporina può esserne influenzata.

**Trattamento del rigetto del trapianto allogenico** Per controllare eventuali episodi di rigetto, sono stati utilizzati l'aumento del dosaggio di tacrolimus, l'associazione di terapie supplementari a base di corticosteroidi e l'introduzione di brevi cicli di trattamento con anticorpi monoclonali/policonali. La comparsa di segni di tossicità quali reazioni avverse gravi (vedere paragrafo 4.8) può rendere necessaria la diminuzione della dose di Advagraf. **Trattamento del rigetto del trapianto allogenico in seguito a trapianto di rene o di fegato** Per il passaggio da altri immunosoppressori ad Advagraf una volta al giorno, la terapia deve cominciare con la dose iniziale per via orale consigliata per la profilassi del rigetto del trapianto rispettivamente per il trapianto di rene e di fegato. **Trattamento del rigetto del trapianto allogenico in seguito a trapianto di cuore** In pazienti adulti trasferiti ad Advagraf, deve essere somministrata una dose iniziale per via orale pari a 0,15 mg/kg/die una volta al giorno, al mattino. **Trattamento del rigetto del trapianto allogenico in seguito ad altri allotrapianti** Nonostante non ci sia esperienza clinica con Advagraf in pazienti sottoposti a trapianto di polmone, di pancreas o di intestino, Prograf è stato utilizzato in pazienti sottoposti a trapianto di polmone a una dose iniziale per via orale pari a 0,10 - 0,15 mg/kg/die, in pazienti sottoposti a trapianto di pancreas a una dose iniziale per via orale pari a 0,2 mg/kg/die e in pazienti sottoposti a trapianto di intestino a una dose iniziale per via orale pari a 0,3 mg/kg/die. **Monitoraggio terapeutico del farmaco** La dose deve essere principalmente basata sulla valutazione clinica del rigetto e sulla tollerabilità di ogni singolo paziente con l'aiuto del monitoraggio dei livelli di valle di tacrolimus nel sangue intero. Quale aiuto per ottimizzare il dosaggio, sono disponibili vari test immunologici per determinare i livelli di tacrolimus nel sangue intero. Il confronto dei livelli ematici del singolo paziente con quelli pubblicati in letteratura deve essere fatto con attenzione e conoscenza del metodo d'analisi impiegato. Nella pratica clinica attuale, i livelli ematici sono determinati con immunodosaggio su sangue intero. La relazione tra i livelli di valle di tacrolimus ( $C_{24}$ ) e l'esposizione sistemica ( $AUC_{0-24}$ ) è simile tra le due formulazioni Advagraf e Prograf. I livelli ematici di valle di tacrolimus devono essere monitorati nel periodo post-trapianto. I livelli ematici di valle di tacrolimus devono essere rilevati dopo 24 ore circa dall'ultima somministrazione di Advagraf, appena prima della somministrazione successiva. Si raccomanda un frequente monitoraggio dei livelli di valle nelle prime due settimane post-trapianto, seguito da controlli periodici durante la terapia di mantenimento. I livelli ematici di valle di tacrolimus devono essere monitorati costantemente anche in seguito al trasferimento da Prograf ad Advagraf, ad aggiustamenti della dose, a cambiamenti nel regime immunosoppressivo, o a co-somministrazione di sostanze che possono alterare le concentrazioni di tacrolimus nel sangue intero (vedere paragrafo 4.5). La frequenza del monitoraggio dei livelli ematici si deve basare sulle esigenze cliniche. Poiché tacrolimus è un principio attivo a bassa clearance, i successivi aggiustamenti al regime posologico di Advagraf possono richiedere diversi giorni prima che sia raggiunto lo steady state prefissato. I dati derivanti dagli studi clinici suggeriscono che la maggior parte dei pazienti può essere trattata con successo quando le concentrazioni ematiche di valle di tacrolimus vengono mantenute sotto i 20 ng/ml. È necessario considerare le condizioni cliniche del paziente quando si interpretano le concentrazioni ematiche. Nella pratica clinica, nell'immediato periodo post-trapianto, i livelli ematici di valle sono generalmente compresi nell'intervallo tra i 5 - 20 ng/ml nei pazienti trapiantati di fegato, e nell'intervallo tra i 10 - 20 ng/ml nei pazienti trapiantati di rene e di cuore. Successivamente, durante la terapia di mantenimento, le concentrazioni ematiche sono state generalmente comprese nell'intervallo tra i 5 - 15 ng/ml nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato, rene e cuore.

**Popolazioni particolari** **Compromissione epatica** Nei pazienti con grave compromissione epatica può rendersi necessaria una riduzione della dose per mantenere i livelli ematici di valle di tacrolimus nei limiti raccomandati. **Compromissione renale** Poiché la farmacocinetica di tacrolimus non è influenzata dalla funzionalità renale (vedere paragrafo 5.2), non è necessario un aggiustamento della dose. Tuttavia, a causa del potenziale nefrotossico di tacrolimus si raccomanda un attento monitoraggio della funzionalità renale (includere valutazioni periodiche della creatinina sierica, il calcolo della clearance della creatinina e il controllo della diuresi). **Razza** Rispetto ai caucasici i pazienti neri possono richiedere dosi più alte di tacrolimus per raggiungere livelli di valle simili. **Genere** Non è stato evidenziato che pazienti maschi e femmine richiedano dosi differenti per raggiungere livelli di valle simili. **Popolazione anziana** Attualmente i dati disponibili non suggeriscono la necessità di aggiustamenti posologici nella popolazione anziana. **Popolazione pediatrica** La sicurezza e l'efficacia di Advagraf nei bambini di età inferiore ai 18 anni non sono state ancora stabilite. I dati disponibili sono limitati ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

**Modo di somministrazione** Advagraf è una formulazione orale di tacrolimus in dose unica giornaliera. Si consiglia di somministrare la dose orale quotidiana di Advagraf una volta al giorno, al mattino. Le capsule rigide a rilascio prolungato di Advagraf devono essere assunte immediatamente dopo la rimozione dal blister. I pazienti devono essere avvertiti di non ingerire il disidratante. Le capsule devono essere assunte **intere** con un liquido (preferibilmente acqua). Per raggiungere un assorbimento ottimale, generalmente Advagraf deve essere assunto a stomaco vuoto o almeno 1 ora prima oppure 2 - 3 ore dopo i pasti (vedere paragrafo 5.2). Una dose del mattino dimenticata deve essere assunta il prima possibile lo stesso giorno. Non si deve assumere una dose doppia il mattino successivo. Nei pazienti che non sono in grado di assumere medicinali per via orale nel periodo immediatamente successivo al trapianto, la terapia con tacrolimus può essere cominciata per via endovenosa (vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Prograf 5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione) a una dose di circa 1/5 di quella orale consigliata per l'indicazione corrispondente.

**4.3 Controindicazioni** Ipersensibilità a tacrolimus o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Ipersensibilità ad altri macrolidi.

**4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego** Sono stati segnalati errori di terapia, compreso lo scambio involontario o non intenzionale o senza supervisione tra le formulazioni a rilascio immediato o a rilascio prolungato di tacrolimus. Ciò ha portato a reazioni avverse gravi compreso il rigetto dell'organo o altre reazioni avverse che possono essere la conseguenza della sottoposizione o della sovraesposizione 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 4.2 e 4.8). Advagraf non è consigliato per l'uso in bambini al di sotto dei 18 anni a causa della limitata disponibilità di dati di sicurezza e/o di efficacia. Per la terapia del rigetto allogenico resistente al trattamento con altri medicinali immunosoppressivi in pazienti adulti, non sono ancora disponibili dati clinici sulla formulazione di Advagraf a rilascio prolungato. Per la profilassi del rigetto del trapianto in pazienti

adulti riceventi trapianto allogenico di cuore non sono ancora disponibili dati clinici per Advagraf. Durante il periodo iniziale post-trapianto, è richiesto il monitoraggio di routine dei seguenti parametri: pressione arteriosa, ECG, controllo neurologico ed oculistico, glicemia (a digiuno), elettroliti (in particolare potassio), test di funzionalità epatica e renale, parametri ematologici, parametri della coagulazione e determinazioni delle proteine plasmatiche. Se si osservano variazioni clinicamente significative devono essere prese in considerazione opportune modifiche al regime immunosoppressivo. Quando sostanze con un potenziale di interazione (vedere paragrafo 4.5), in particolare, potenti inibitori del CYP3A4 (quali telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketoconazolo, voriconazolo, itraconazolo, telitromicina o claritromicina), o induttori del CYP3A4 (quali rifampicina, rifabutin) vengono somministrati in associazione con tacrolimus, i livelli ematici di tacrolimus devono essere monitorati per aggiustare la dose di tacrolimus in maniera appropriata al fine di mantenere un'esposizione costante a tacrolimus. L'assunzione di preparazioni erboristiche che contengano l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) o altre preparazioni erboristiche deve essere evitata durante la terapia con Advagraf a causa del rischio di interazioni che portano o alla diminuzione della concentrazione di tacrolimus nel sangue e della sua efficacia clinica, o all'aumento della concentrazione di tacrolimus nel sangue e al rischio di tossicità (vedere paragrafo 4.5). La somministrazione di ciclosporina e tacrolimus in associazione deve essere evitata ed è necessario porre particolare attenzione quando tacrolimus viene somministrato a pazienti precedentemente in terapia con ciclosporina (vedere i paragrafi 4.2 e 4.5). Deve essere evitata l'assunzione di potassio a dosi elevate oppure l'assunzione di diuretici risparmiatori di potassio (vedere paragrafo 4.5). L'uso contemporaneo di tacrolimus con medicinali noti per i loro effetti nefrotossici o neurotossici possono aumentare il rischio di manifestazione di questi effetti (vedere paragrafo 4.5). 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.

**Disordini gastrointestinali** In pazienti trattati con tacrolimus è stata riportata perforazione gastrointestinale. Poiché la perforazione gastrointestinale è un evento importante dal punto di vista medico che può mettere in pericolo di vita o portare a una condizione grave, devono essere presi in considerazione trattamenti idonei, non appena si verificano segni o sintomi sospetti. Dal momento che i livelli ematici di tacrolimus possono variare in maniera significativa durante episodi di diarrea, si consiglia un monitoraggio supplementare delle concentrazioni di tacrolimus durante gli episodi di diarrea.

**Patologie cardiache** In rari casi, in pazienti trattati con Prograf, sono state osservate ipertrofia ventricolare o ipertrofia del setto, riportate come cardiomiopatie, che possono verificarsi anche con Advagraf. Nella maggior parte dei casi esse si sono dimostrate reversibili, e si sono manifestate in presenza di livelli ematici di valle di tacrolimus molto più alti dei livelli massimi consigliati. Altri fattori ritenuti in grado di aumentare il rischio di queste condizioni cliniche includevano malattie cardiache preesistenti, uso di corticosteroidi, ipertensione, disfunzione renale o epatica, infezioni, sovraccarico volemico ed edema. Analogamente i pazienti ad alto rischio, sottoposti a immunosoppressione importante, devono essere controllati con esami strumentali quali ecocardiografia o ECG prima e dopo il trapianto (ad esempio inizialmente dopo 3 mesi e poi dopo 9 - 12 mesi). In caso di alterazioni, si deve prendere in considerazione la riduzione della dose di Advagraf oppure il trasferimento al trattamento con un altro farmaco immunosoppressivo. Tacrolimus può causare il prolungamento dell'intervallo QT e può causare torsioni di punta. Si raccomanda cautela nell'utilizzo del farmaco in pazienti con fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QT, inclusi pazienti con una storia familiare o personale di prolungamento del QT, insufficienza cardiaca congestizia, bradiaritmia e anomalie elettrolitiche. Deve anche essere usata cautela in pazienti con diagnosi o con sospetto di Sindrome Congenita del Prolungamento dell'Intervallo QT o prolungamento del QT acquisito o pazienti sottoposti a trattamenti concomitanti noti per prolungare l'intervallo QT, indurre anomalie elettrolitiche o note per incrementare l'esposizione a tacrolimus (vedere paragrafo 4.5).

**Disturbi linfoproliferativi e tumori** Ci sono state segnalazioni di pazienti trattati con tacrolimus che hanno sviluppato disturbi linfoproliferativi Epstein Barr Virus (EBV)-associati (vedere paragrafo 4.8). L'associazione con immunosoppressori, quali gli anticorpi anti-linfociti (ad esempio basiliximab, daclizumab) somministrati in concomitanza, aumenta il rischio di disturbi linfoproliferativi EBV-associati. È stato segnalato che pazienti EBV-Antigene Capsidico Virale (VCA)-negativi corrono un rischio maggiore di sviluppare disturbi linfoproliferativi. Di conseguenza, in tali pazienti si deve verificare la sierologia EBV-VCA prima di cominciare il trattamento con Advagraf. Durante il trattamento si consiglia uno stretto monitoraggio con EBV-PCR. La positività al test EBV-PCR può persistere per mesi e ciò non è per se indicativo di disturbi linfoproliferativi o di linfoma. Come nel caso di altri potenti medicinali immunosoppressivi, non è noto il rischio di un tumore di derivazione secondaria (vedere paragrafo 4.8). Come con altri medicinali immunosoppressivi, che hanno in sé il rischio di poter causare alterazioni 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.

**Infezioni, incluse infezioni opportunistiche** I pazienti trattati con immunosoppressori, Advagraf 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 (JC) 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 malattie gravi o addirittura fatali, che il medico deve tenere in considerazione durante la 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.

**Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES)** Sono stati segnalati casi di pazienti in terapia con tacrolimus che 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 un'indagine radiologica (per esempio una risonanza magnetica). Se la PRES viene diagnosticata, si raccomanda un opportuno controllo della pressione sanguigna e delle convulsioni insieme all'immediata sospensione di tacrolimus sistemico. La maggior parte dei pazienti si sono ristabiliti 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.

**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.

**Popolazioni speciali** Nei pazienti non caucasici e in quelli ad elevato rischio immunologico (cioè, secondo trapianto, evidenze di un pannello di anticorpi reattivi, *Panel Reactive Antibodies, PRA*) l'esperienza clinica è limitata. Nei pazienti con grave compromissione epatica può rendersi necessaria una riduzione della dose (vedere paragrafo 4.2).

**Eccipienti** Le capsule di Advagraf contengono lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, con carenza della lattasi di Lapp o con sindrome da malassorbimento di glucosio/galattosio non devono assumere questo medicinale. L'inchiostro per stampa utilizzato per marcare le capsule di Advagraf contiene lecitina di soia. In pazienti con ipersensibilità alle arachidi o alla soia deve essere soppesato il rischio e la gravità della reazione di ipersensibilità con il beneficio dell'utilizzo di Advagraf.

**4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione** Tacrolimus disponibile a livello sistemico è metabolizzato dal CYP3A4 epatico. Inoltre, esistono prove di un metabolismo gastrointestinale da parte del CYP3A4 nella parete intestinale. L'uso concomitante di sostanze notoriamente in grado di provocare un'inibizione o un'induzione del CYP3A4, può influire sul metabolismo di tacrolimus e quindi aumentarne o diminuirne il livello ematico. Si consiglia fortemente di monitorare con attenzione i livelli ematici di tacrolimus, così come il prolungamento del QT (con ECG), la funzionalità renale e ulteriori effetti indesiderati, quando sostanze in grado di alterare il metabolismo del CYP3A4 o di influenzare in altra maniera i livelli di tacrolimus nel sangue vengano utilizzate simultaneamente e di sospendere o aggiustare la dose di tacrolimus in maniera appropriata per mantenere una costante esposizione a tacrolimus (vedere i paragrafi 4.2 e 4.4).

**Inibitori del CYP3A4 che possono portare a un aumento dei livelli ematici di tacrolimus** Nella clinica, le seguenti sostanze hanno dimostrato di incrementare i livelli ematici di tacrolimus: sono state osservate forti interazioni con farmaci antifungini quali ketoconazolo, fluconazolo, itraconazolo, voriconazolo e isavuconazolo, l'antibiotico macrolide eritromicina, gli inibitori della proteasi del virus dell'immunodeficienza umana (HIV) (ad es. ritonavir, nelfinavir, saquinavir), gli inibitori delle proteasi del virus dell'epatite C (HCV) (ad es. telaprevir, boceprevir, e la combinazione di ombitasvir e paritaprevir con ritonavir, quando utilizzata con o senza dasabuvir), o l'antivirale per il trattamento dell'infezione da citomegalovirus (CMV) letermovir, il potenziatore farmacocinetico cobicistat, e gli inibitori della tirosina chinasi nilotinib e imatinib. L'uso concomitante di tali sostanze può richiedere, nella quasi totalità dei pazienti, la diminuzione delle dosi di tacrolimus. Studi di farmacocinetica hanno indicato che l'aumento nei livelli ematici è principalmente il risultato dell'aumento nella biodisponibilità orale di tacrolimus dovuta all'inibizione del metabolismo gastrointestinale. L'effetto sulla clearance epatica è meno pronunciato. Interazioni più deboli sono state riscontrate con clotrimazolo, claritromicina, josamicina, nifedipina, nicardipina, diltiazem, verapamil, amiodarone, danazolo, etinilestradiolo, omeprazolo, nefazodone e rimedi erboristici (cinesi) contenuti estratti di *Schisandra sphenanthera*. *In vitro* le seguenti sostanze hanno dimostrato di essere potenziali inibitori del metabolismo di tacrolimus: bromocriptina, cortisone, dapsona, ergotamina, gestodene, lidocaina, mefenitoina, miconazolo, midazolam, nivaldipina, noretindrone, chinidina, tamoxifene, (triacetil) oleandromicina. È stato riportato che l'assunzione di succo di pompelmo provoca un aumento del livello ematico di tacrolimus, e deve quindi essere evitata. Lansoprazolo e ciclosporina possono inibire potenzialmente il metabolismo di tacrolimus mediato dal CYP3A4 e quindi aumentare le concentrazioni di tacrolimus nel sangue intero. *Altre interazioni potenziali che possono portare a un aumento dei livelli ematici di tacrolimus* Tacrolimus è ampiamente legato alle proteine plasmatiche. Devono essere considerate le possibili interazioni con altri principi attivi noti per la grande affinità con le proteine plasmatiche (per esempio farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS), anticoagulanti orali oppure antidiabetici orali). Altre interazioni potenziali che possono aumentare l'esposizione sistemica a tacrolimus comprendono agenti procinetici (quali metoclopramide e cisapride), cimetidina e magnesio-alluminio idrossido. *Induttori del CYP3A4 che possono portare a una diminuzione dei livelli ematici di tacrolimus* Nella clinica le seguenti sostanze hanno dimostrato di diminuire i livelli ematici di tacrolimus: sono state rilevate forti interazioni con rifampicina, fenitoina, erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) che possono richiedere, nella quasi totalità dei pazienti, dosi superiori di tacrolimus. Interazioni clinicamente significative sono state riportate anche con fenobarbital. I corticosteroidi alle dosi di mantenimento hanno dimostrato di ridurre i livelli ematici di tacrolimus. Alte dosi di prednisolone o di metilprednisolone, somministrate per il trattamento del rigetto acuto, hanno il potenziale di aumentare o diminuire i livelli di tacrolimus nel sangue. Carbamazepina, metamazolo e isoniazide possono diminuire le concentrazioni di tacrolimus.

**Effetti di tacrolimus sul metabolismo di altri medicinali** È noto che tacrolimus inibisce il CYP3A4; quindi l'uso concomitante di tacrolimus con medicinali noti per essere metabolizzati dal CYP3A4 può interferire con il metabolismo di tali medicinali. L'emivita della ciclosporina aumenta in caso di contemporanea somministrazione di tacrolimus. Inoltre, si possono verificare effetti nefrotossici sinergici/additivi. Per questo motivo la somministrazione concomitante di ciclosporina e tacrolimus non è consigliata e si raccomanda attenzione quando tacrolimus viene somministrato in pazienti precedentemente in trattamento con ciclosporina (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). È stato dimostrato che tacrolimus determina un aumento del livello ematico di fenitoina. Poiché tacrolimus può ridurre la clearance dei contraccettivi a base di steroidi, portando a un'aumentata esposizione ormonale, occorre prestare particolare attenzione al momento di decidere le misure anticoncezionali. Sono disponibili dati limitati riguardo le interazioni di tacrolimus con le statine. I dati clinici 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 antipirina.

**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.

**Altre interazioni che possono provocare effetti clinicamente negativi** L'uso contemporaneo di tacrolimus con medicinali noti per i loro effetti nefrotossici o neurotossici possono aumentare questi effetti (ad esempio aminoglicosidi, inibitori della girasi, vancomicina, cotrimossazolo, FANS, ganciclovir o aciclovir). Un'accresciuta nefrotossicità è stata osservata durante la somministrazione di amfotericina B e ibuprofene in co-somministrazione con tacrolimus. Poiché il trattamento con tacrolimus può essere associato con la comparsa di iperkaliemia o con l'aumento di iperkaliemia pre-esistente, occorre evitare l'assunzione di potassio a dosi elevate oppure l'assunzione di diuretici potassio-risparmiatori (amiloride, triamterene, spironolattone) (vedere paragrafo 4.4). 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 attraversa la placenta. I limitati dati disponibili in pazienti sottoposte a trapianto d'organo dimostrano che non c'è evidenza di un aumentato rischio di reazioni avverse 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. La terapia con tacrolimus può essere presa in considerazione nelle donne in gravidanza quando non esiste nessuna alternativa più sicura e quando i benefici percepiti giustifichino il rischio potenziale per il feto. In caso di esposizione *in utero*, è consigliato il monitoraggio del neonato per controllare i potenziali eventi avversi di tacrolimus (in particolare effetti sui reni). Esiste un rischio di parto prematuro (<37 settimana) (incidenza 66 su 123 nascite, cioè del 53,7%; tuttavia, i dati dimostrano che la maggior parte dei neonati presenta un peso alla nascita nella norma, in relazione all'età gestazionale) come anche di iperkaliemia nel neonato (incidenza 8 su 111 neonati, cioè del 7,2%), 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 indicano che tacrolimus viene escreto nel latte materno. Poiché non si possono escludere effetti negativi sul neonato, le madri in terapia con Advagraf non devono allattare.

**Fertilità** È stato osservato nei ratti un effetto negativo di tacrolimus sulla fertilità maschile che si è manifestato come riduzione della conta spermatica e della motilità (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 tacrolimus e di alcolici. Non sono stati effettuati studi sull'effetto di tacrolimus (Advagraf) sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

**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 concomitante di molti altri farmaci. Le reazioni avverse più comunemente riferite (verificatesi in >10% dei pazienti) sono state tremore, insufficienza renale, stato di iperglicemia, diabete mellito, iperkaliemia, infezioni, ipertensione e insonnia. La frequenza delle reazioni avverse è definita come segue: 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). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

**Infezioni e infestazioni** Come nel caso di altri potenti medicinali immunosoppressivi, la predisposizione ad infezioni (virali, batteriche, fungine, da protozoi) è maggiore in pazienti in trattamento con tacrolimus. Il decorso di malattie infettive preesistenti può risultare aggravato. Le infezioni possono verificarsi sia in forma generalizzata, sia in forma localizzata. Casi di nefropatia associata al virus BK, come casi di PML associata al virus JC sono stati riportati in pazienti trattati con immunosoppressori, Advagraf compreso.

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

#### Patologie del sistema emolinfopoietico

comune: anemia, trombocitopenia, leucopenia, anomalie nell'ematocrito, leucocitosi  
non comune: coagulopatie, pancitopenia, neutropenia, anomalie nelle prove di coagulazione e sanguinamento  
raro: porpora trombotica trombocitopenica, ipoprotrombinemia, microangiopatia trombotica  
non nota: aplasia pura delle cellule della serie rossa, agranulocitosi, anemia emolitica

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

#### Disturbi psichiatrici

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

#### Patologie del sistema nervoso

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

#### Patologie dell'occhio

comune: disturbi all'occhio, visione sfocata, fotofobia  
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: insufficienza cardiaca, aritmie ventricolari e arresto cardiaco, aritmie sopraventricolari, cardiomiopatie, ipertrofia ventricolare, palpitazioni  
raro: versamento pericardico  
molto raro: Torsioni di Punta

#### Patologie vascolari

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

#### Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

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

#### Patologie gastrointestinali

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

### Patologie epatobiliari

comune: disordini del condotto biliare, danno epatocellulare ed epatite, colestasi e ittero  
raro: malattia veno-occlusiva epatica, trombosi dell'arteria epatica  
molto raro: insufficienza epatica

### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

comune: rash, prurito, alopecia, acne, aumentata 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, dolore alla schiena, spasmi muscolari, dolore alle estremità  
non comune: artropatie  
raro: diminuzione della mobilità

### Patologie renali e urinarie

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

### Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

non comune: dismenorrea e sanguinamento uterino

### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

comune: disturbi febbrili, dolore e sensazione di disagio, stati di astenia, edema, alterazione della percezione della temperatura corporea  
non comune: malattia simil influenzale, sensazione di irrequietezza, sensazione di anormalità, insufficienza multi-organo, sensazione di oppressione toracica, intolleranza alla temperatura  
raro: lipotimia, ulcera, costrizione toracica, sete  
molto raro: aumento del tessuto adiposo  
non nota: neutropenia febbrile

### Esami di laboratorio

molto comune: alterazioni della funzione epatica  
comune: 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 segnalati errori di terapia, compreso lo scambio involontario o non intenzionale o senza supervisione delle formulazioni a rilascio immediato o a rilascio prolungato di tacrolimus. Sono stati riportati un certo 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 associata 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 tacrolimus la cui sintomatologia includeva: tremori, cefalea, nausea e vomito, infezioni, orticaria, letargia e incremento dei livelli ematici di azoto ureico, della creatinina sierica e dei livelli di alanin-aminotransferasi. Non è disponibile alcun antidoto specifico per tacrolimus. 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 le concentrazioni tossiche. In caso di intossicazione conseguente a somministrazione orale, può essere di aiuto la lavanda gastrica e/o l'uso di adsorbenti (come carbone attivo), 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 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 provocando un'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 citochine. Tacrolimus è un agente immunosoppressivo molto potente la cui attività è stata dimostrata *in vitro* ed *in vivo*. In particolare, tacrolimus inibisce la produzione di linfociti citotossici che sono i principali responsabili del rigetto del trapianto. Tacrolimus inibisce l'attivazione dei linfociti T e la proliferazione dei linfociti B dipendenti dai T-helper, come pure la produzione di linfocine quali interleuchina-2, interleuchina-3 e  $\gamma$ -interferone nonché l'espressione del recettore dell'interleuchina-2.

Risultati degli studi clinici condotti con Advagraf, tacrolimus in dose unica giornaliera Trapianto di fegato L'efficacia e la sicurezza di Advagraf e Prograf, entrambi in associazione a corticosteroidi, sono state confrontate in 471 pazienti riceventi un trapianto di fegato *de novo*. La percentuale di rigetto acuto, confermato da biopsia, entro le prime 24 settimane dopo il trapianto era del 32,6% nel gruppo Advagraf (N=237) e del 29,3% nel gruppo Prograf (N=234). La differenza tra i trattamenti (Advagraf – Prograf) era del 3,3% (intervallo di confidenza del 95% [-5,7%, 12,3%]). I tassi di sopravvivenza a 12 mesi erano dell'89,2% per Advagraf e del 90,8% per Prograf; nel braccio Advagraf 25 pazienti sono morti (14 femmine, 11 maschi) e nel braccio Prograf 24 pazienti sono morti (5 femmine, 19 maschi). La sopravvivenza dell'organo a 12 mesi è risultata essere dell'85,3% per Advagraf e dell'85,6% per Prograf. Trapianto di rene L'efficacia e la sicurezza di Advagraf e Prograf, entrambi in associazione a micofenolato mofetile (MMF) e a corticosteroidi, sono state confrontate in

667 pazienti riceventi un trapianto di rene *de novo*. La percentuale di rigetto acuto, confermato da biopsia, entro le prime 24 settimane dopo il trapianto era del 18,6% nel gruppo Advagraf (N=331) e del 14,9% nel gruppo Prograf (N=336). La differenza tra i trattamenti (Advagraf – Prograf) era del 3,8% (intervallo di confidenza del 95% [-2,1%, 9,6%]). I tassi di sopravvivenza a 12 mesi erano del 96,9% per Advagraf e del 97,5% per Prograf; nel braccio Advagraf 10 pazienti sono morti (3 femmine, 7 maschi) e nel braccio Prograf 8 pazienti sono morti (3 femmine, 5 maschi). La sopravvivenza dell'organo a 12 mesi è risultata essere del 91,5% per Advagraf e del 92,8% per Prograf. L'efficacia e la sicurezza di Prograf, ciclosporina e Advagraf, tutti in associazione a induzione con l'anticorpo basiliximab, a MMF e a corticosteroidi, sono state confrontate in 638 pazienti riceventi un trapianto di rene *de novo*. L'incidenza di fallimento di efficacia a 12 mesi (definito come morte, perdita dell'organo, rigetto acuto confermato da biopsia, o perdita al follow-up) era del 14,0% nel gruppo Advagraf (N=214), del 15,1% nel gruppo Prograf (N=212) e del 17,0% nel gruppo ciclosporina (N=212). La differenza tra i trattamenti era del -3,0% (Advagraf-ciclosporina) (intervallo di confidenza del 95,2% [-9,9%, 4,0%]) per Advagraf vs. ciclosporina e del -1,9% (Prograf-ciclosporina) (intervallo di confidenza del 95,2% [-8,9%, 5,2%]) per Prograf vs. ciclosporina. I tassi di sopravvivenza a 12 mesi sono risultati pari a 98,6% per Advagraf, a 95,7% per Prograf e a 97,6% per ciclosporina; nel braccio Advagraf 3 pazienti sono morti (tutti maschi), nel braccio Prograf 10 pazienti sono morti (3 femmine, 7 maschi) e nel braccio ciclosporina 6 sono morti (3 femmine, 3 maschi). La sopravvivenza dell'organo a 12 mesi è risultata essere del 96,7% per Advagraf, del 92,9% per Prograf e del 95,7% per ciclosporina.

**Efficacia clinica e sicurezza per Prograf capsule *bid* in trapianti d'organo primari** In studi prospettici pubblicati, Prograf per via orale 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 Prograf per via orale in questi studi pubblicati è apparso essere simile a quello riportato negli studi a numerosità maggiore, dove Prograf è stato studiato quale trattamento 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 che utilizzava Prograf per via orale ha valutato 110 pazienti assegnati con randomizzazione 1:1 a gruppi di trattamento con tacrolimus e con ciclosporina. Tacrolimus è stato somministrato all'inizio per infusione endovenosa continua a un dosaggio compreso tra 0,01 e 0,03 mg/kg/die mentre la terapia orale di tacrolimus è stata somministrata a un dosaggio compreso tra 0,05 e 0,3 mg/kg/die. Nel primo anno di trattamento dal trapianto è stata rilevata un'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. In un altro studio randomizzato sono stati trattati 66 pazienti con tacrolimus e 67 pazienti con ciclosporina. Tacrolimus è stato somministrato all'inizio come infusione endovenosa continua a un dosaggio di 0,025 mg/kg/die mentre la terapia orale è stata somministrata a un dosaggio di 0,15 mg/kg/die con 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 giorni-paziente sono risultati numericamente meno nel gruppo tacrolimus (0,85 episodi) rispetto al gruppo ciclosporina (1,09 episodi). La bronchiolite obliterante si è manifestata nel 21,7% dei pazienti trattati con tacrolimus rispetto al 38,0% di pazienti trattati con ciclosporina ( $p = 0,025$ ). Un numero significativamente maggiore di pazienti trattati con ciclosporina ( $n = 13$ ) hanno richiesto un cambio di terapia verso tacrolimus rispetto a quelli trattati con tacrolimus verso ciclosporina ( $n = 2$ ) ( $p = 0,02$ ) (Keenan et al., Ann Thoracic Surg 1995;60:580). In un ulteriore studio che ha coinvolto due centri, 26 pazienti sono stati randomizzati al trattamento con tacrolimus mentre 24 pazienti al gruppo di trattamento con ciclosporina. Tacrolimus è stato somministrato all'inizio come infusione endovenosa continua a un dosaggio pari a 0,05 mg/kg/die mentre la terapia orale è stata somministrata a un dosaggio tra 0,1 e 0,3 mg/kg/die con successivi aggiornamenti di dose verso livelli ematici di valle compresi tra 12 e 15 ng/ml. La sopravvivenza a 1 anno è risultata pari a 73,1% nel gruppo trattato con tacrolimus contro il 79,2% nel gruppo trattato con ciclosporina. La libertà dal rigetto acuto è risultata più alta nel gruppo tacrolimus a 6 mesi (57,7% contro 45,8%) e a 1 anno in seguito a trapianto di polmone (50% contro 33,3%). 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 sull'uso di Prograf per via orale ha coinvolto 205 pazienti sottoposti a trapianto simultaneo di rene e pancreas, assegnati con randomizzazione al gruppo di trattamento con tacrolimus ( $n=103$ ) o con ciclosporina ( $n=102$ ). La dose iniziale di tacrolimus era pari a 0,2 mg/kg/die con aggiustamenti successivi del dosaggio verso livelli ematici di valle compresi tra 8 e 15 ng/ml entro il Giorno 5 e tra 5 e 10 ng/ml dopo il Mese 6. La sopravvivenza del pancreas a 1 anno era significativamente maggiore con tacrolimus: 91,3% contro 74,5% con ciclosporina ( $p < 0,0005$ ), mentre la sopravvivenza del trapianto di rene è risultata simile in entrambi i gruppi. In totale 34 pazienti hanno cambiato terapia passando dal trattamento con ciclosporina a quello con tacrolimus, mentre solo 6 pazienti del gruppo tacrolimus hanno richiesto una terapia alternativa. *Trapianto di intestino* Esperienze cliniche pubblicate, derivate da un unico centro, sull'uso di Prograf per via orale per il trattamento primario in seguito al trapianto di intestino hanno dimostrato che il tasso di sopravvivenza attuariale di 155 pazienti (65 solo intestino, 75 fegato e intestino, e 25 multiviscerale) sottoposti a terapia con tacrolimus e prednisone, era del 75% a 1 anno, del 54% a 5 anni, e del 42% a 10 anni. Nei primi anni di utilizzo del farmaco la dose iniziale di tacrolimus era pari a 0,3 mg/kg/die. I risultati sono continuamente migliorati con l'aumentare dell'esperienza clinica nel corso degli ultimi 11 anni. Una serie di innovazioni, quali le tecniche di rilevamento precoce delle infezioni da Epstein-Barr (EBV) e Citomegalovirus (CMV), i fattori di crescita del midollo osseo, l'introduzione, in aggiunta, di daclizumab, antagonista dell'interleuchina 2, dosi iniziali più basse di tacrolimus con livelli di valle finali compresi tra i 10 e i 15 ng/ml e, più recentemente, l'irradiazione del trapianto, sono stati considerati fattori che hanno contribuito a migliorare i risultati in questa indicazione nel tempo.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

**Assorbimento** Nell'uomo è stato dimostrato che tacrolimus può essere assorbito attraverso il tratto gastrointestinale. Tacrolimus disponibile è generalmente assorbito rapidamente. Advagraf è una formulazione a rilascio prolungato che dà origine a un profilo di assorbimento protratto per via orale con un tempo medio di raggiungimento della concentrazione ematica di picco ( $C_{max}$ ) di circa 2 ore ( $t_{max}$ ). L'assorbimento è variabile e la biodisponibilità orale media di tacrolimus (valutata sulla formulazione Prograf) è compresa nell'intervallo del 20% - 25% (intervallo individuale nei pazienti adulti 6% - 43%). La biodisponibilità orale di Advagraf risultava ridotta quando quest'ultimo veniva somministrato dopo il pasto. Sia il tasso che l'estensione dell'assorbimento di Advagraf risultavano ridotti se somministrato con il cibo. Il flusso di bile non influenza l'assorbimento di tacrolimus e quindi il trattamento con Advagraf può essere cominciato per via orale. Esiste, per Advagraf, 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** Dopo infusione endovenosa, la distribuzione di tacrolimus nell'uomo può essere descritta come bifasica. Nella circolazione sistemica tacrolimus si lega saldamente agli eritrociti, determinando un rapporto di distribuzione delle concentrazioni di sangue intero/plasma approssimativamente di 20:1. Nel plasma, tacrolimus è notevolmente legato (> 98,8%) alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina sierica ed alla glicoproteina acida  $\alpha$ -1. Tacrolimus è ampiamente distribuito nel corpo. Il volume di distribuzione, allo *steady state*, basato sulle concentrazioni nel plasma, è di circa 1300 L (soggetti sani). I dati corrispondenti, su sangue intero, sono in media di 47,6 L.

**Metabolismo** Tacrolimus è ampiamente metabolizzato dal fegato, principalmente dal CYP3A4. 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.

**Eliminazione** Tacrolimus è una sostanza a bassa clearance. In volontari sani la clearance totale media valutata sulle concentrazioni nel sangue intero è risultata di 2,25 L/ora. 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. 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. Dopo somministrazione endovenosa e orale di tacrolimus <sup>14</sup>C-marcato, gran parte della radioattività viene eliminata nelle feci. Circa il 2% della radioattività viene eliminata nelle urine. Meno dell'1% di tacrolimus viene escreto immutato 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 i principali organi bersaglio negli studi di tossicità effettuati nel ratto e nel babuino. Nel ratto sono stati osservati effetti tossici a carico del sistema nervoso e degli occhi. Sono stati osservati effetti cardiocitotossici reversibili nel coniglio in seguito a somministrazione per via endovenosa di tacrolimus. In alcune specie animali è stato osservato prolungamento dell'intervallo QTc quando tacrolimus viene somministrato per via endovenosa come infusione rapida o in bolo alla dose da 0,1 a 1,0 mg/kg. Il picco della concentrazione plasmatica raggiunto con queste dosi è superiore a 150 ng/ml, valore oltre 6 volte più elevato delle concentrazioni medie di picco osservati con Advagraf nei 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 dosi tossiche 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 che si è manifestato come riduzione della conta e della motilità spermatiche.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

**Contenuto della capsula:** Ipromellosa, Etilcellulosa, Lattosio monoidrato, Magnesio stearato.

**Involucro della capsula:** Titanio diossido (E 171), Ossido di ferro giallo (E 172), Ossido di ferro rosso (E 172), Sodio laurilsolfato, Gelatina.

**Inchiostro per stampa (Opacode S-1-15083):** Gommalacca, Lecitina (soia), Simecicone, Ossido di ferro rosso (E 172), Idrossipropilcellulosa.

**6.2 Incompatibilità** Tacrolimus non è compatibile con il PVC (polivinilcloruro). Sonde, siringhe e qualsiasi altro strumento utilizzato per preparare una sospensione del contenuto di Advagraf capsule non deve contenere PVC.

**6.3 Periodo di validità** 3 anni. Una volta aperto l'involucro di alluminio: 1 anno

**6.4 Precauzioni particolari per la conservazione** Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**6.5 Natura e contenuto del contenitore** Blister trasparente PVC/PVDC – alluminio o blister divisibile per dose unitaria da 10 capsule per blister inserito in un involucro di alluminio contenente un disidratante.

**Advagraf 0,5 mg capsule rigide a rilascio prolungato** Confezioni: 30, 50 e 100 capsule rigide a rilascio prolungato in blister o 30×1, 50×1 e 100×1 capsule rigide a rilascio prolungato in blister divisibili per dose unitaria.

**Advagraf 1 mg capsule rigide a rilascio prolungato** Confezioni: 30, 50, 60 e 100 capsule rigide a rilascio prolungato in blister o 30×1, 50×1, 60×1 e 100×1 capsule rigide a rilascio prolungato in blister divisibili per dose unitaria.

**Advagraf 3 mg capsule rigide a rilascio prolungato** Confezioni: 30, 50 e 100 capsule rigide a rilascio prolungato in blister o 30×1, 50×1 e 100×1 capsule rigide a rilascio prolungato in blister divisibili per dose unitaria.

**Advagraf 5 mg capsule rigide a rilascio prolungato** Confezioni: 30, 50 e 100 capsule rigide a rilascio prolungato in blister o 30×1, 50×1 e 100×1 capsule rigide a rilascio prolungato in blister divisibili per dose unitaria.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento** Nessuna istruzione particolare.

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

Astellas Pharma Europe B.V. - Sylviusweg 62 - 2333 BE Leiden - Paesi Bassi

## 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

**Advagraf 0,5 mg capsule rigide a rilascio prolungato** EU/1/07/387/001 Advagraf 0,5 mg capsule rigide a rilascio prolungato 30 capsule AIC

n. 038218018/E. EU/1/07/387/002 Advagraf 0,5 mg capsule rigide a rilascio prolungato 50 capsule AIC n. 038218020/E. EU/1/07/387/009

Advagraf 0,5 mg capsule rigide a rilascio prolungato 100 capsule AIC n. 038218095/E. EU/1/07/387/014. EU/1/07/387/015. EU/1/07/387/016

**Advagraf 1 mg capsule rigide a rilascio prolungato** EU/1/07/387/003 Advagraf 1 mg capsule rigide a rilascio prolungato 30 capsule AIC

n. 038218032/E. EU/1/07/387/004 Advagraf 1 mg capsule rigide a rilascio prolungato 50 capsule AIC n. 038218044/E. EU/1/07/387/005

Advagraf 1 mg capsule rigide a rilascio prolungato 60 capsule AIC n. 038218057/E. EU/1/07/387/006 Advagraf 1 mg capsule rigide a

rilascio prolungato 100 capsule AIC n. 038218069/E. EU/1/07/387/017. EU/1/07/387/018. EU/1/07/387/019. EU/1/07/387/020

**Advagraf 3 mg capsule rigide a rilascio prolungato** EU/1/07/387/011 Advagraf 3 mg capsule rigide a rilascio prolungato 30 capsule AIC

n. 038218119/E. EU/1/07/387/012 Advagraf 3 mg capsule rigide a rilascio prolungato 50 capsule AIC n. 038218121/E. EU/1/07/387/013

Advagraf 3 mg capsule rigide a rilascio prolungato 100 capsule AIC n. 038218133/E. EU/1/07/387/021. EU/1/07/387/022. EU/1/07/387/023

**Advagraf 5 mg capsule rigide a rilascio prolungato** EU/1/07/387/007 Advagraf 5 mg capsule rigide a rilascio prolungato 30 capsule AIC

n. 038218071/E. EU/1/07/387/008 Advagraf 5 mg capsule rigide a rilascio prolungato 50 capsule AIC n. 038218083/E. EU/1/07/387/010

Advagraf 5 mg capsule rigide a rilascio prolungato 100 capsule AIC n. 038218107/E. EU/1/07/387/024. EU/1/07/387/025. EU/1/07/387/026

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

Data della prima autorizzazione: 23 Aprile 2007

Data del rinnovo più recente: 13 Aprile 2012

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

10/2019

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali:

<http://www.ema.europa.eu>

- **Advagraf 0,5 mg capsule rigide a rilascio prolungato • 30 capsule** Classe A p (ht) – RNR - Prezzo al pubblico: € 46,48
- **Advagraf 1 mg capsule rigide a rilascio prolungato • 60 capsule** Classe A p (ht) – RNR - Prezzo al pubblico: € 186,00
- **Advagraf 3 mg capsule rigide a rilascio prolungato • 30 capsule** Classe A p (ht) – RNR - Prezzo al pubblico: € 278,93
- **Advagraf 5 mg capsule rigide a rilascio prolungato • 30 capsule** Classe A p (ht) – RNR - Prezzo al pubblico: € 465,00



- 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. Ciascuna capsula contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio. 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. Ciascuna capsula contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio. 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. Ciascuna capsula contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio. 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** Nel caso in cui sostanze con potenzialità di interazione (vedere paragrafo 4.5) - in particolare forti inibitori del CYP3A4 (come telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketokonazolo, voriconazolo, itraconazolo, telitromicina, o claritromicina) o induttori del CYP3A4 (come rifampicina, rifabutina) - siano somministrati in combinazione con tacrolimus, i livelli ematici di tacrolimus devono essere monitorati per aggiustare adeguatamente il dosaggio di tacrolimus in modo da mantenere una inalterata esposizione a tacrolimus. L'assunzione di preparazioni erboristiche che contengano l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) o altre preparazioni erboristiche 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). 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 nefrotossici o 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. **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 volêmico 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 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** Dal momento che Prograf contiene lattosio, particolare attenzione deve essere utilizzata in pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, con deficit di Lapp-lattasi, o con malassorbimento di glucosio/galattosio. 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. **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 prodotti di origine vegetale notoriamente in grado di provocare una inibizione o una induzione di CYP3A4 può influire sul metabolismo di tacrolimus e quindi aumentarne o diminuirne il livello ematico. Quindi si consiglia fortemente di monitorare attentamente i livelli ematici di tacrolimus, così come il prolungamento dell'intervallo QT (mediante ECG), la funzionalità renale e altri eventi avversi, quando sostanze in grado di alterare il metabolismo di CYP3A4 vengano utilizzate simultaneamente e di interrompere o aggiustare la dose di tacrolimus in maniera appropriata per mantenere una costante esposizione a tacrolimus (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Inibitori del metabolismo In clinica, le seguenti sostanze hanno dimostrato di incrementare i livelli ematici di tacrolimus: sono state osservate forti interazioni con farmaci antifungini quali ketoconazolo, fluconazolo, itraconazolo, voriconazolo e isavuconazolo, l'antibiotico macrolide eritromicina, gli inibitori della proteasi HIV (ad es. ritonavir, nelfinavir, saquinavir), inibitori delle proteasi HCV (ad es. telaprevir, boceprevir, e la combinazione di ombitasvir e paritaprevir con ritonavir, quando utilizzata con o senza dasabuvir), o l'antivirale per il trattamento dell'infezione da citomegalovirus (CMV) letermovir, il potenziatore farmacocinetico cobicistat, e gli inibitori della tirosina chinasi nilotinib e imatinib. L'uso concomitante di tali sostanze può richiedere, nella quasi totalità dei pazienti, la diminuzione della dose di tacrolimus. Interazioni più deboli sono state riscontrate con clotrimazolo, claritromicina, josamicina, nifedipina, nicardipina, diltiazem, verapamil, amiodarone, danazolo, etinilestradiolo, omeprazolo, nefazodone e rimedi erboristici (cinesi) contenenti estratti di *Schisandra sphenanthera*. In vitro le seguenti sostanze hanno dimostrato di essere potenziali inibitori del metabolismo di tacrolimus: bromocriptina, cortisone, dapsona, ergotamina, gestodene, lidocaina, mefenitoina, miconazolo, midazolam, nilvadipina, noretisterone, chinidina, tamoxifene, troleandomicina. È stato riportato che l'assunzione di succo di pompelmo provoca un aumento del livello ematico di tacrolimus, e deve quindi essere evitata. Lansoprazolo e ciclosporina possono inibire potenzialmente il metabolismo di tacrolimus mediato da CYP3A4 e quindi aumentare le concentrazioni di tacrolimus nel sangue intero. Altre interazioni che potrebbero causare l'aumento dei livelli di tacrolimus nel sangue Tacrolimus è ampiamente legato alle proteine plasmatiche. Devono essere considerate le possibili interazioni con altri medicinali noti per la loro alta affinità con le proteine plasmatiche (per esempio anti-infiammatori non steroidei, anticoagulanti orali oppure antidiabetici orali). Altre potenziali interazioni che possono aumentare l'esposizione sistemica a tacrolimus comprendono l'agente procinetico metoclopramide, la cimetidina e il magnesio-alluminio idrossido. Induttori del metabolismo In clinica, le seguenti sostanze hanno dimostrato di diminuire i livelli ematici di tacrolimus: sono state rilevate forti interazioni con rifampicina, fenitoina o con l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) che possono richiedere, nella quasi totalità dei pazienti, dosi superiori di tacrolimus. Interazioni clinicamente rilevanti sono state riportate anche con fenobarbital. I corticosteroidi alle dosi di mantenimento hanno dimostrato di ridurre i livelli ematici di tacrolimus. Alte dosi di prednisolone o di metilprednisolone, somministrate per il trattamento del rigetto acuto, hanno il potenziale di aumentare o diminuire i livelli di tacrolimus nel sangue. Carbamazepina, metamazolo e isoniazide possono diminuire le concentrazioni di tacrolimus. Effetti di tacrolimus sul metabolismo di altri prodotti medicinali Tacrolimus è noto quale inibitore di CYP3A4; quindi l'uso concomitante di tacrolimus con medicinali noti per essere metabolizzati da CYP3A4 può interferire con il metabolismo di tali medicinali. L'emivita di ciclosporina aumenta in caso di contemporanea somministrazione di tacrolimus. Inoltre, si possono verificare effetti nefrotossici sinergici/additivi. Per questo motivo la somministrazione concomitante di ciclosporina e tacrolimus non è 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. Altre interazioni che possono avere condotto a effetti clinicamente dannosi L'uso contemporaneo di tacrolimus con medicinali noti per i loro effetti nefrotossici o neurotossici può aumentare questi effetti (ad esempio, aminoglicosidi, inibitori della girasi, vancomicina, sulfametossazolo+trimetoprim, anti-infiammatori non steroidei, ganciclovir o aciclovir). Un'accresciuta nefrotossicità è stata osservata dopo la somministrazione di amfotericina B e ibuprofene in co-somministrazione con tacrolimus. Poiché il trattamento con tacrolimus può essere associato con la comparsa di iperkaliemia o con l'aumento di iperkaliemia pre-esistente, occorre evitare l'assunzione di potassio a dosi elevate oppure l'assunzione di diuretici risparmiatori di potassio (ad esempio, amiloride, triamterene, spironolattone, vedere paragrafo 4.4). 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 (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1.000, < 1/100); raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000); molto raro (< 1/10.000); 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

#### 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

#### 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: necrosi 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 sistemiche 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

non nota: neutropenia febbrile

#### 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 linfocine. Tacrolimus è un agente immunosoppressivo molto potente la cui attività è stata dimo-

ta 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 linfocine (quali interleuchina-2, interleuchina-3 e  $\gamma$ -interferone) nonchè 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., 3<sup>rd</sup> ICI San Diego, US, 2004; Abstract 22). In un altro studio randomizzato sono stati trattati 66 pazienti con tacrolimus e 67 pazienti con ciclosporina. Tacrolimus è stato somministrato all'inizio come infusione endovenosa continua a 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 una 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  $\alpha$ -1. Tacrolimus è ampiamente distribuito nel corpo. Il volume di distribuzione, allo steady state, basato sulle concentrazioni nel plasma, è di circa 1300 l (soggetti sani). I dati corrispondenti, su sangue intero, sono in media di 47,6 l. Tacrolimus è una sostanza a bassa clearance. In volontari sani la clearance totale media (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 pediatriche 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 pediatriche 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 <sup>14</sup>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 150ng/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 20x1, 30x1, 50x1, 60x1 e 100x1 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 20x1, 30x1, 50x1, 60x1, 90x1 e 100x1 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 30x1, 50x1, 60x1 e 100x1 capsule rigide in blister divisibile per dose unitaria. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento** Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** Astellas Pharma S.p.A. Via del Bosco Rinnovato, 6 - U7, 20090 Assago (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: 27 novembre 2007. 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** 02/2020

#### **PROGRAF 0,5 mg capsule rigide • 30 capsule**

Classe A p (th) - RR - Prezzo al pubblico: € 43,43

#### **PROGRAF 1 mg capsule rigide • 60 capsule**

Classe A p (th) - RNR - Prezzo al pubblico: € 185,88

#### **PROGRAF 5 mg capsule rigide • 30 capsule**

Classe A p (th) - RNR - Prezzo al pubblico: € 431,26

- 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. Eccipienti 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 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 endove-

nosa, 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 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 anti-rigetto - 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. 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 anti-rigetto, 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 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** Nel caso in cui sostanze con potenzialità di interazione (vedere paragrafo 4.5) - in particolare forti inibitori del CYP3A4 (come telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketokonazolo, voriconazolo, itraconazolo, telitromicina, o claritromicina) o induttori del CYP3A4 (come rifampicina, rifabutina) - siano somministrati in combinazione con tacrolimus, i livelli ematici di tacrolimus devono essere monitorati per aggiustare adeguatamente il dosaggio di tacrolimus in modo da mantenere una inalterata esposizione a tacrolimus. L'assunzione di preparazioni erboristiche che contengano l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) o altre preparazioni erboristiche 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). 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 nefrotossici o 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. **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 volêmico 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. 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. **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 e 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. Si deve inoltre tenere in considerazione il contenuto di etanolo (638 mg per ml) di Prograf 5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione** **Interazioni metaboliche** Tacrolimus disponibile per via sistemica è metabolizzato dal sistema microsomiale epatico del CYP3A4. Inoltre, esistono prove di un metabolismo gastrointestinale da parte di CYP3A4 nella parete intestinale. L'uso concomitante di medicinali o di prodotti di origine vegetale notoriamente in grado di provocare una inibizione o una induzione di CYP3A4 può influire sul metabolismo di tacrolimus e quindi aumentarne o diminuirne il livello ematico. Quindi si consiglia fortemente di monitorare attentamente i livelli ematici di tacrolimus, così come il prolungamento dell'intervallo QT (con ECG), la funzionalità renale e altri eventi avversi, quando sostanze in grado di alterare il metabolismo di CYP3A4 vengano utilizzate simultaneamente e di interrompere o aggiustare la dose di tacrolimus in maniera appropriata per mantenere una costante esposizione a tacrolimus (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

**Inibitori del metabolismo** In clinica le seguenti sostanze hanno dimostrato di incrementare i livelli ematici di tacrolimus. Sono state osservate forti interazioni con farmaci antifungini quali ketoconazolo, fluconazolo, itraconazolo, voriconazolo e isavuconazolo, l'antibiotico macrolide eritromicina, gli inibitori della proteasi HIV (ad es. ritonavir, nelfinavir, saquinavir), inibitori delle proteasi HCV (ad es. telaprevir, boceprevir, e la combinazione di ombitasvir e paritaprevir con ritonavir, quando utilizzata con o senza dasabuvir), o l'antivirale per il trattamento dell'infezione da citomegalovirus (CMV) letermovir, il potenziatore farmacocinetico cobicistat, e gli inibitori della tirosina chinasi nilotinib e imatinib. L'uso concomitante di tali sostanze può richiedere, nella quasi totalità dei pazienti, la diminuzione della dose di tacrolimus. Interazioni più deboli sono state riscontrate con clotrimazolo, claritromicina, josamicina, nifedipina, nicardipina, diltiazem, verapamil, amiodarone, danazolo, etinilestradiolo, omeprazolo, nefazodone e rimedi erboristici (cinesi) contenenti estratti di *Schisandra sphenanthera*. **In vitro** le seguenti sostanze hanno dimostrato di essere potenziali inibitori del metabolismo di tacrolimus: bromocriptina, cortisone, dapsona, ergotamina, gestodene, lidocaina, mefenitoina, miconazolo, midazolam, nilvadipina, noretisterone, chinidina, tamoxifene, troleandomicina. È stato riportato che l'assunzione di succo di pompelmo provoca un aumento del livello ematico di tacrolimus, e deve quindi essere evitata. Lansoprazolo e ciclosporina possono inibire potenzialmente il metabolismo di tacrolimus mediato da CYP3A4 e quindi aumentare le concentrazioni di tacrolimus nel sangue intero. **Altre interazioni che potrebbero causare l'aumento dei livelli di tacrolimus nel sangue** Tacrolimus è ampiamente legato alle proteine plasmatiche. Devono essere considerate le possibili interazioni con altri medicinali noti per la loro alta affinità con le proteine plasmatiche (per esempio anti-infiammatori non steroidei, anticoagulanti orali oppure antidiabetici orali). Altre potenziali interazioni che possono aumentare l'esposizione sistemica a tacrolimus comprendono l'agente pro cinetico metoclopramide, la cimetidina e il magnesio-alluminio idrossido. **Induttori del metabolismo** In clinica le seguenti sostanze hanno dimostrato di diminuire i livelli ematici di tacrolimus. Sono state rilevate forti interazioni con rifampicina, fenitoina o con l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) che possono richiedere, nella quasi totalità dei pazienti, dosi superiori di tacrolimus. Interazioni clinicamente rilevanti sono state riportate anche con fenobarbital. I corticosteroidi alle dosi di mantenimento hanno dimostrato di ridurre i livelli ematici di tacrolimus. Alte dosi di prednisolone o di metilprednisolone, somministrate per il trattamento del rigetto acuto, hanno il potenziale di aumentare o diminuire i livelli di tacrolimus nel sangue. Carbamazepina, metamazolo e isoniazide possono diminuire le concentrazioni di tacrolimus. **Effetti di tacrolimus sul metabolismo di altri prodotti medicinali** Tacrolimus è noto quale inibitore di CYP3A4; quindi l'uso concomitante di tacrolimus con medicinali noti per essere metabolizzati da CYP3A4 può interferire con il metabolismo di tali medicinali. L'emivita di ciclosporina aumenta in caso di contemporanea somministrazione di tacrolimus. Inoltre, si possono verificare effetti nefrotossici sinergici/additivi. Per questo motivo la somministrazione concomitante di ciclosporina e tacrolimus non è 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. **Altre interazioni che possono avere condotto a effetti clinicamente dannosi** L'uso contemporaneo di tacrolimus con medicinali noti per i loro effetti nefrotossici o neurotossici può aumentare questi effetti (ad esempio aminoglicosidi, inibitori della girasi, vancomicina, sulfametossazolo+trimetoprim, anti-infiammatori non steroidei, ganciclovir o aciclovir). Un'accresciuta nefrotossicità è stata osservata dopo la somministrazione di amfotericina B e ibuprofene in co-somministrazione con tacrolimus. Poiché il trattamento con tacrolimus può essere associato con la comparsa di iperkaliemia o con l'aumento di iperkaliemia pre-esistente, occorre evitare l'assunzione di potassio a dosi elevate oppure l'assunzione di diuretici risparmiatori di potassio (ad esempio, amiloride, triamterene, spironolattone, vedere paragrafo 4.4). 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 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) asso-

ciata 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

#### 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

#### 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 sistemiche 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  
non nota: neutropenia febbrile

### 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: 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 linfocine quali interleuchina-2, interleuchina-3 e  $\gamma$ -interferone nonchè 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., 3<sup>rd</sup> ICI San Diego, US, 2004; Abstract 22). In un altro studio randomizzato sono stati trattati 66 pazienti con tacrolimus e 67 pazienti con ciclosporina. Tacrolimus è stato somministrato all'inizio come infusione endovenosa continua a 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  $\alpha$ -1. Tacrolimus è ampiamente distribuito nel corpo. Il volume di distribuzione, allo steady state, basato sulle concentrazioni nel plasma, è di circa 1300 l (soggetti sani). I dati corrispondenti, su sangue intero,

sono in media di 47,6 l. Tacrolimus è una sostanza a bassa clearance. In volontari sani la clearance totale media (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 <sup>14</sup>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 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 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** 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 incolore 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 del Bosco Rinnovato, 6 - U7, 20090 Assago (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** 02/2020

### **PROGRAF 5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione • 10 fiale**

Classe A p (th) - RNR - Prezzo al pubblico: € 563,26