

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Prograf 0,5 mg καψάκια σκληρά  
Prograf 1 mg καψάκια σκληρά  
Prograf 5 mg καψάκια σκληρά

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Prograf 0,5 mg καψάκια σκληρά  
Κάθε καψάκιο περιέχει tacrolimus 0,5 mg (σε μορφή μονοϋδρική).  
Έκδοχο: μονοϋδρική λακτόζη 62,85 mg

Prograf 1 mg καψάκια σκληρά  
Κάθε καψάκιο περιέχει tacrolimus 1 mg (σε μορφή μονοϋδρική).  
Έκδοχο: μονοϋδρική λακτόζη 61,35 mg

Prograf 5 mg καψάκια σκληρά  
Κάθε καψάκιο περιέχει tacrolimus 5 mg (σε μορφή μονοϋδρική).  
Έκδοχο: μονοϋδρική λακτόζη 123,60 mg

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Prograf 0,5 mg καψάκια σκληρά  
Καψάκιο, σκληρό  
Αδιαφανή, ανοικτού κίτρινου χρώματος, σκληρής ζελατίνης καψάκια που φέρουν τυπωμένο με κόκκινο χρώμα το "0,5 mg" και το "[f] 607", και περιέχουν άσπρη σκόνη.

Prograf 1 mg καψάκια σκληρά  
Καψάκιο, σκληρό  
Αδιαφανή λευκού χρώματος σκληρής ζελατίνης, καψάκια που φέρουν τυπωμένο με κόκκινο χρώμα το "1 mg" και το "[f] 617", και περιέχουν άσπρη σκόνη.

Prograf 5 mg καψάκια σκληρά  
Καψάκιο, σκληρό  
Αδιαφανή γκριζωπού – κόκκινου χρώματος σκληρής ζελατίνης καψάκια που φέρουν τυπωμένο με άσπρο χρώμα το "5 mg" και το "[f] 657", και περιέχουν άσπρη σκόνη.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Προφύλαξη από την απόρριψη μοσχεύματος σε λήπτες αλλογενούς μοσχεύματος ήπατος, νεφρού ή καρδιάς.

Θεραπεία της απόρριψης αλλογενούς μοσχεύματος που είναι ανθεκτική στη θεραπεία με άλλα ανοσοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα.

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με Prograf απαιτεί προσεκτική παρακολούθηση από επαρκώς εκπαιδευμένο και εξοπλισμένο προσωπικό. Το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να συνταγογραφείται και οι αλλαγές στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία να γίνονται μόνο από ιατρούς με εμπειρία στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία καθώς και στην αντιμετώπιση μεταμοσχευθέντων ασθενών.

Η ακούσια, χωρίς πρόθεση ή χωρίς παρακολούθηση μεταβολή της άμεσης ή βραδείας αποδέσμευσης φαρμακοτεχνικής μορφής της tacrolimus είναι μη ασφαλής. Τέτοια μεταβολή μπορεί να οδηγήσει σε απόρριψη μοσχεύματος ή αύξηση ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένης της υπο- ή υπέρ-ανοσοκαταστολής, λόγω των κλινικά σχετιζόμενων διαφορών στην συστηματική έκθεση της tacrolimus. Οι ασθενείς θα πρέπει να παραμένουν σε μία φαρμακοτεχνική μορφή της tacrolimus με το αντίστοιχο ημερήσιο δοσολογικό σχήμα. Τροποποιήσεις στη φαρμακοτεχνική μορφή ή τη θεραπευτική αγωγή πρέπει να λαμβάνουν χώρα μόνο υπό την στενή παρακολούθηση κάποιου ειδικού στη μεταμόσχευση (βλέπε ενότητες 4.4 και 4.8). Ακολούθως της μετατροπής σε οποιαδήποτε εναλλακτική φαρμακοτεχνική μορφή, θα πρέπει να πραγματοποιείται έλεγχος των θεραπευτικών επιπέδων του φαρμάκου και αναπροσαρμογή της δόσης προκειμένου να εξασφαλισθεί η διατήρηση της συστηματικής έκθεσης στην tacrolimus.

### Γενικές εκτιμήσεις

Η συνιστώμενη αρχική δοσολογία που αναφέρεται παρακάτω αποτελεί μόνο έναν οδηγό. Η δοσολογία του Prograf πρέπει κυρίως να βασίζεται στην κλινική εκτίμηση της πιθανότητας απόρριψης και ανοχής του κάθε ασθενή ξεχωριστά βοηθούμενη και από τον έλεγχο των επιπέδων στο αίμα (βλέπε παρακάτω για τα συνιστώμενα κατώτερα επίπεδα στο ολικό αίμα). Εάν εμφανισθούν κλινικά σημεία απόρριψης, πρέπει να γίνει τροποποίηση της ανοσοκατασταλτικής αγωγής.

Το Prograf μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλεβίως ή από το στόμα. Γενικά, η χορήγηση μπορεί να αρχίσει από το στόμα, εάν χρειασθεί, χορηγώντας το περιεχόμενο του καψακίου, διαλυμένο σε νερό, μέσω ρινογαστρικού σωλήνα.

Το Prograf χορηγείται συνήθως σε συνδυασμό με άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα κατά την αρχική μετεγχειρητική περίοδο. Η δοσολογία του Prograf μπορεί να διαφέρει ανάλογα με την ανοσοκατασταλτική αγωγή που έχει επιλεγεί.

### Τρόπος χορήγησης

Συνιστάται όπως η από το στόματος ημερήσια δόση χορηγείται σε δύο διηρημένες δόσεις (π.χ. πρωί και βράδυ). Τα καψάκια πρέπει να λαμβάνονται αμέσως μετά την απομάκρυνσή τους από το blister. Οι ασθενείς δε θα πρέπει να καταπίνουν το αφυγραντικό. Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται με κάποιο υγρό (κατά προτίμηση νερό).

Τα καψάκια πρέπει να λαμβάνονται γενικά με άδειο στομάχι ή τουλάχιστον 1 ώρα πριν ή 2 έως 3 ώρες μετά τα γεύματα ώστε να επιτευχθεί η μέγιστη απορρόφηση (βλέπε παράγραφο 5.2).

### Διάρκεια χορήγησης

Για την αναστολή της απόρριψης του μοσχεύματος, η ανοσοκαταστολή πρέπει να διατηρηθεί, συνεπώς, δεν υπάρχει περιορισμός στη διάρκεια της από το στόματος θεραπείας.

### Συνιστώμενη δοσολογία - Μεταμόσχευση ήπατος

#### Προφύλαξη από την απόρριψη μοσχεύματος – ενήλικες

Η θεραπεία με Prograf από το στόμα πρέπει να αρχίσει με 0,10-0,20 mg/kg/ημέρα σε δύο διηρημένες δόσεις (π.χ. πρωί και βράδυ). Η χορήγηση πρέπει να αρχίσει 12 ώρες περίπου μετά την ολοκλήρωση της εγχείρησης.

Εάν η δόση δεν μπορεί να χορηγηθεί από το στόμα λόγω της κλινικής κατάστασης του ασθενή, πρέπει να αρχίσει ενδοφλέβια χορήγηση με 0,01-0,05 mg/kg/ημέρα σε 24ωρη συνεχή έγχυση.

#### Προφύλαξη από την απόρριψη μοσχεύματος – παιδιά

Μία αρχική δόση 0,30 mg/kg/ημέρα από το στόμα πρέπει να χορηγείται σε δύο διηρημένες δόσεις (π.χ. πρωί και βράδυ). Εάν η κλινική κατάσταση του ασθενή δεν επιτρέπει τη χορήγηση από το στόμα, μία αρχική ενδοφλέβια δόση 0,05 mg/kg/ημέρα πρέπει να χορηγείται σε 24ωρη συνεχή έγχυση.

#### Προσαρμογή της δόσης κατά την περίοδο μετά τη μεταμόσχευση σε ενήλικες και παιδιά

Η δοσολογία του Prograf συνήθως μειώνεται κατά την περίοδο μετά τη μεταμόσχευση. Σε μερικές περιπτώσεις είναι πιθανόν να διακοπεί η συγχρησιμοποιούμενη ανοσοκατασταλτική αγωγή και να χρησιμοποιηθεί το Prograf ως μονοθεραπεία. Η βελτίωση της κατάστασης του ασθενή μετά τη μεταμόσχευση μπορεί να τροποποιήσει τη φαρμακοκινητική της tacrolimus και μπορεί να απαιτηθούν περαιτέρω προσαρμογές της δοσολογίας.

#### Θεραπεία απόρριψης – ενήλικες και παιδιά

Αυξημένες δόσεις Prograf, συμπληρωματική θεραπεία με κορτικοστεροειδή και θεραπεία σύντομης διάρκειας με μονο-/πολυκλωνικά αντισώματα έχουν χρησιμοποιηθεί για να αντιμετωπισθούν επεισόδια απόρριψης. Η δόση του Prograf ενδεχομένως να πρέπει να μειωθεί εάν παρατηρηθούν συμπτώματα τοξικότητας (π.χ. έντονες ανεπιθύμητες ενέργειες – βλέπε παράγραφο 4.8).

Για τη μετάβαση στο Prograf, η θεραπεία πρέπει να αρχίσει με τη συνιστώμενη από του στόματος αρχική δόση για πρωτογενή ανοσοκαταστολή.

Για πληροφορίες σχετικά με τη μετάβαση της θεραπείας από κυκλοσπορίνη σε Prograf, βλέπε παρακάτω την παράγραφο «Προσαρμογή της δοσολογίας σε ειδικές ομάδες ασθενών».

#### **Συνιστώμενη δοσολογία - Μεταμόσχευση νεφρού**

##### Προφύλαξη από την απόρριψη μοσχεύματος – ενήλικες

Η θεραπεία με Prograf από το στόμα πρέπει να αρχίσει με 0,20 - 0,30 mg/kg/ημέρα σε δύο διηρημένες δόσεις (π.χ. πρωί και βράδυ). Η χορήγηση πρέπει να αρχίσει μέσα σε 24 ώρες από την ολοκλήρωση της εγχείρησης.

Εάν η δόση δεν μπορεί να χορηγηθεί από το στόμα λόγω της κλινικής κατάστασης του ασθενή, πρέπει να αρχίσει ενδοφλέβια θεραπεία με 0,05-0,10 mg/kg/ημέρα σε 24ωρη συνεχή έγχυση.

##### Προφύλαξη από την απόρριψη μοσχεύματος – παιδιά

Μία αρχική δόση 0,30 mg/kg/ημέρα από το στόμα πρέπει να χορηγείται σε δύο διηρημένες δόσεις (π.χ. πρωί και βράδυ). Εάν η κλινική κατάσταση του ασθενή δεν επιτρέπει τη χορήγηση από το στόμα, μία αρχική ενδοφλέβια δόση 0,075-0,100 mg/kg/ημέρα πρέπει να χορηγείται σε 24ωρη συνεχή έγχυση.

##### Προσαρμογή της δόσης κατά την περίοδο μετά τη μεταμόσχευση σε ενήλικες και παιδιά

Η δοσολογία του Prograf συνήθως μειώνεται κατά την περίοδο μετά τη μεταμόσχευση. Σε μερικές περιπτώσεις είναι πιθανόν να διακοπεί η συγχρησιμοποιούμενη ανοσοκατασταλτική αγωγή, κάτι που οδηγεί σε διπλή θεραπεία με βάση το Prograf. Η βελτίωση της κατάστασης του ασθενή μετά τη μεταμόσχευση μπορεί να τροποποιήσει τη φαρμακοκινητική της tacrolimus και μπορεί να απαιτηθούν περαιτέρω προσαρμογές της δόσης.

##### Θεραπεία απόρριψης – ενήλικες και παιδιά

Αυξημένες δόσεις Prograf, συμπληρωματική θεραπεία με κορτικοστεροειδή και θεραπεία σύντομης διάρκειας με μονο-/πολυκλωνικά αντισώματα έχουν χρησιμοποιηθεί για να αντιμετωπισθούν επεισόδια απόρριψης. Η δόση του Prograf ενδεχομένως να πρέπει να μειωθεί εάν παρατηρηθούν συμπτώματα τοξικότητας (π.χ. έντονες ανεπιθύμητες ενέργειες – βλέπε παράγραφο 4.8).

Για τη μετάβαση στο Prograf, η θεραπεία πρέπει να αρχίσει με τη συνιστώμενη από του στόματος αρχική δόση για πρωτογενή ανοσοκαταστολή.

Για πληροφορίες για τη μετάβαση της θεραπείας από κυκλοσπορίνη σε Prograf, βλέπε παρακάτω την παράγραφο «Προσαρμογή της δοσολογίας σε ειδικές ομάδες ασθενών».

#### **Συνιστώμενη δοσολογία - Μεταμόσχευση καρδιάς**

##### Προφύλαξη από την απόρριψη μοσχεύματος – ενήλικες

Το Prograf μπορεί να χρησιμοποιηθεί με επαγωγή αντισωμάτων (επιτρέποντας καθυστέρηση στην έναρξη της θεραπείας με Prograf) ή εναλλακτικά σε κλινικά σταθερούς ασθενείς χωρίς επαγωγή αντισωμάτων.

Μετά την επαγωγή αντισωμάτων, η θεραπεία με Prograf από το στόμα πρέπει να αρχίσει με 0,075 mg/kg/ημέρα σε δύο διηρημένες δόσεις (π.χ. πρωί και βράδυ). Η χορήγηση πρέπει να αρχίσει μέσα σε 5 ημέρες από την ολοκλήρωση της εγχείρησης μόλις σταθεροποιηθεί η κλινική κατάσταση του ασθενή.

Εάν η δόση δεν μπορεί να χορηγηθεί από το στόμα λόγω της κλινικής κατάστασης του ασθενή, πρέπει να ξεκινήσει ενδοφλέβια θεραπεία με 0,01 έως 0,02 mg/kg/ημέρα ως συνεχής 24ωρη έγχυση.

Δημοσιεύθηκε μια εναλλακτική στρατηγική όπου tacrolimus από το στόμα χορηγήθηκε μέσα σε 12 ώρες μετά τη μεταμόσχευση. Αυτή η προσέγγιση προορίζεται για ασθενείς χωρίς δυσλειτουργία

οργάνου (π.χ. νεφρική δυσλειτουργία). Στην περίπτωση αυτή, χρησιμοποιήθηκε μία αρχική δόση tacrolimus από το στόμα 2 έως 4 mg την ημέρα σε συνδυασμό με mycophenolate mofetil και κορτικοστεροειδή ή σε συνδυασμό με sirolimus και κορτικοστεροειδή.

#### Προφύλαξη από την απόρριψη μοσχεύματος – παιδιά

Το Prograf έχει χρησιμοποιηθεί με ή χωρίς επαγωγή με αντισώματα σε μεταμόσχευση καρδιάς σε παιδιά. Σε ασθενείς χωρίς επαγωγή με αντισώματα, εάν η θεραπεία με Prograf αρχίσει ενδοφλεβίως, η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 0,03-0,05 mg/kg/ημέρα σε 24ωρη συνεχή έγχυση με στόχο την επίτευξη επιπέδων της tacrolimus στο ολικό αίμα 15 – 25 ng/ml. Οι ασθενείς πρέπει να μεταβούν στη θεραπεία από το στόμα μόλις αυτό είναι κλινικά πρακτικό. Η πρώτη δόση της θεραπείας από το στόμα πρέπει να είναι 0,30 mg/kg/ημέρα αρχίζοντας 8 έως 12 ώρες μετά τη διακοπή της ενδοφλέβιας θεραπείας.

Μετά την επαγωγή με αντισώματα, εάν η θεραπεία με Prograf αρχίσει από το στόμα, η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 0,10 – 0,30 mg/kg/ημέρα σε δύο διηρημένες δόσεις (π.χ. πρωί και βράδυ).

#### Προσαρμογή της δόσης κατά την περίοδο μετά τη μεταμόσχευση σε ενήλικες και παιδιά

Η δοσολογία του Prograf συνήθως μειώνεται κατά την περίοδο μετά τη μεταμόσχευση. Η βελτίωση της κατάστασης του ασθενή μετά τη μεταμόσχευση μπορεί να τροποποιήσει τη φαρμακοκινητική της tacrolimus και μπορεί να απαιτηθούν περαιτέρω προσαρμογές της δόσης.

#### Θεραπεία απόρριψης – ενήλικες και παιδιά

Αυξημένες δόσεις Prograf, συμπληρωματική θεραπεία με κορτικοστεροειδή και θεραπεία σύντομης διάρκειας με μονο-/πολυκλωνικά αντισώματα έχουν χρησιμοποιηθεί για να αντιμετωπισθούν επεισόδια απόρριψης.

Σε ενήλικες ασθενείς που έχουν μεταβεί σε Prograf, πρέπει να χορηγηθεί μια αρχική δόση από το στόμα 0,15 mg/kg/ημέρα σε δύο διηρημένες δόσεις (π.χ. πρωί και βράδυ).

Σε παιδιατρικούς ασθενείς που έχουν μεταβεί σε Prograf, πρέπει να χορηγηθεί μια αρχική δόση από το στόμα 0,20 – 0,30 mg/kg/ημέρα σε δύο διηρημένες δόσεις (π.χ. πρωί και βράδυ).

Για πληροφορίες για τη μετάβαση της θεραπείας από κυκλοσπορίνη σε Prograf, βλέπε παρακάτω την παράγραφο «Προσαρμογή της δοσολογίας σε ειδικές ομάδες ασθενών».

#### **Συνιστώμενη δοσολογία - Θεραπεία απόρριψης, άλλα αλλογενή μοσχεύματα**

Οι συνιστώμενες δοσολογίες για μεταμόσχευση πνεύμονα, παγκρέατος και εντέρου βασίζονται σε περιορισμένα στοιχεία από προοπτικές κλινικές μελέτες. Σε ασθενείς με μεταμόσχευση πνεύμονα, το Prograf έχει χρησιμοποιηθεί σε αρχική δόση από το στόμα 0,10 – 0,15 mg/kg/ημέρα, σε ασθενείς με μεταμόσχευση παγκρέατος σε αρχική δόση από το στόμα 0,2 mg/kg/ημέρα και με μεταμόσχευση εντέρου σε αρχική δόση από το στόμα 0,3 mg/kg/ ημέρα.

#### **Προσαρμογή της δοσολογίας σε ειδικές ομάδες ασθενών**

##### Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια

Μπορεί να απαιτηθεί μείωση της δοσολογίας σε ασθενείς με βαρεία ηπατική ανεπάρκεια ώστε να διατηρηθούν τα κατώτερα επίπεδα του αίματος στα συνιστώμενα όρια.

##### Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας αφού η φαρμακοκινητική της tacrolimus δεν επηρεάζεται από την νεφρική λειτουργία. Ωστόσο, λόγω της πιθανής νεφροτοξικής δράσης της tacrolimus, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας (διαδοχικές μετρήσεις της συγκέντρωσης της κρεατινίνης του ορού, μέτρηση της κάθαρσης της κρεατινίνης και παρακολούθηση της ποσότητας των ούρων).

##### Παιδιατρικοί ασθενείς

Γενικά, για να επιτευχθούν παρόμοια επίπεδα στο αίμα, οι παιδιατρικοί ασθενείς χρειάζονται δόσεις 1½ -2 φορές υψηλότερες από τους ενήλικες.

##### Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν υπάρχουν στοιχεία επί του παρόντος που να αποδεικνύουν ότι η δόση πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα στους ηλικιωμένους ασθενείς.

##### Μετάβαση από κυκλοσπορίνη

Πρέπει να δίδεται προσοχή όταν η θεραπεία από κυκλοσπορίνη μεταβαίνει σε θεραπεία με Prograf (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5). Η θεραπεία με Prograf πρέπει να αρχίζει αφού έχουν ληφθεί υπόψη οι συγκεντρώσεις κυκλοσπορίνης στο αίμα και η κλινική κατάσταση του ασθενή. Η χορήγηση πρέπει

να καθυστερεί όταν τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης στο αίμα είναι υψηλά. Στην πράξη, η θεραπεία με Prograf αρχίζει 12-24 ώρες μετά τη διακοπή της κυκλοσπορίνης. Η μέτρηση των επιπέδων της κυκλοσπορίνης στο αίμα πρέπει να συνεχίζεται και μετά την αλλαγή της θεραπείας επειδή η κάθαρση της κυκλοσπορίνης μπορεί να επηρεασθεί.

#### **Συνιστώμενα κατώτερα επίπεδα στο ολικό αίμα**

Η δόση πρέπει κυρίως να βασίζεται στην κλινική εκτίμηση της πιθανότητας απόρριψης και ανοχής του κάθε ασθενή ξεχωριστά.

Ως βοήθημα για τη βελτιστοποίηση της δόσης, υπάρχουν διάφορες ανοσολογικές μέθοδοι για τον προσδιορισμό των συγκεντρώσεων tacrolimus στο ολικό αίμα συμπεριλαμβανομένης μιας ημι-αυτόματης ανοσολογικής μεθόδου μικροσωμικού ενζύμου (ΜΕΙΑ). Η σύγκριση των συγκεντρώσεων που αναφέρονται στη δημοσιευμένη βιβλιογραφία και των μεμονωμένων τιμών που παρατηρούνται στην κλινική εφαρμογή πρέπει να γίνει με προσοχή και γνώση των μεθόδων ανάλυσης που εφαρμόζονται. Στη σύγχρονη κλινική εφαρμογή, η μέτρηση των επιπέδων στο ολικό αίμα γίνεται με ανοσολογικές μεθόδους.

Οι κατώτερες συγκεντρώσεις της tacrolimus στο αίμα πρέπει να παρακολουθούνται κατά την περίοδο μετά τη μεταμόσχευση. Σε χορήγηση από το στόμα, τα κατώτερα επίπεδα στο αίμα πρέπει να μετρούνται 12 ώρες περίπου μετά τη χορήγηση, λίγο πριν την επόμενη δόση. Η συχνότητα της μέτρησης των επιπέδων στο αίμα πρέπει να βασίζεται στις κλινικές ανάγκες. Η προσαρμογή του δοσολογικού σχήματος μπορεί να διαρκέσει κάποιες ημέρες μέχρι να γίνουν εμφανείς οι αλλαγές στα επίπεδα του αίματος επειδή το Prograf είναι ένα φαρμακευτικό προϊόν που απομακρύνεται αργά από τον οργανισμό. Τα κατώτερα επίπεδα στο αίμα πρέπει να μετρούνται περίπου δύο φορές την εβδομάδα κατά το πρώιμο μετεγχειρητικό στάδιο μετά την μεταμόσχευση και έπειτα περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης. Τα κατώτερα επίπεδα της tacrolimus στο αίμα πρέπει επίσης να μετρούνται μετά την προσαρμογή της δοσολογίας, τις αλλαγές του ανοσοκατασταλτικού σχήματος, ή μετά την ταυτόχρονη χορήγηση ουσιών που μπορεί να διαφοροποιήσουν τις συγκεντρώσεις της tacrolimus στο ολικό αίμα (βλέπε παράγραφο 4.5).

Ανάλυση των αποτελεσμάτων κλινικών μελετών δείχνει ότι η πλειονότητα των ασθενών μπορεί να αντιμετωπισθεί επιτυχώς εάν τα κατώτερα επίπεδα της tacrolimus στο αίμα διατηρηθούν κάτω από 20 ng/ml. Είναι απαραίτητο να λαμβάνεται υπόψη η κλινική κατάσταση του ασθενή όταν ερμηνεύονται τα επίπεδα στο ολικό αίμα.

Στην κλινική εφαρμογή, τα κατώτερα επίπεδα στο ολικό αίμα κυμαίνονται γενικά από 5-20 ng/ml στους λήπτες ηπατικού μοσχεύματος και 10-20 ng/ml στους λήπτες νεφρικού και καρδιακού μοσχεύματος κατά το πρώιμο μετεγχειρητικό στάδιο μετά τη μεταμόσχευση. Στη συνέχεια, κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης, οι συγκεντρώσεις στο αίμα κυμαίνονται γενικά μεταξύ 5-15 ng/ml στους λήπτες ηπατικών, νεφρικών και καρδιακών μοσχευμάτων.

#### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στην tacrolimus ή σε άλλες μακρολίδες.

Υπερευαισθησία σε κάποιο από τα έκδοχα.

#### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Στην αρχική περίοδο μετά τη μεταμόσχευση, πρέπει να γίνεται παρακολούθηση των ακόλουθων παραμέτρων σε σταθερή βάση: πίεση αίματος, ΗΚΓ, νευρολογική και οφθαλμολογική κατάσταση, επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα του ατόμου σε νηστεία, ηλεκτρολύτες (ιδιαίτερα κάλιο), έλεγχοι ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας, αιματολογικές παράμετροι, τιμές πήκτικότητας και προσδιορισμός των πρωτεϊνών του πλάσματος. Εάν παρατηρηθούν κλινικά σχετικές αλλαγές, η ανοσοκατασταλτική αγωγή θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα.

Έχουν παρατηρηθεί ιατρικά λάθη στη φαρμακευτική αγωγή, που περιλαμβάνουν την ακούσια, χωρίς πρόθεση ή χωρίς παρακολούθηση αντικατάσταση της άμεσης ή παρατεταμένης αποδέσμευσης φαρμακοτεχνικής μορφής της tacrolimus. Αυτό έχει οδηγήσει σε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένης της απόρριψης του μοσχεύματος, ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που θα

μπορούσαν να είναι επακόλουθο είτε της μειωμένης είτε της αυξημένης έκθεσης στην tacrolimus. Οι ασθενείς πρέπει να παραμένουν σε μία φαρμακοτεχνική μορφή της tacrolimus με το αντίστοιχο ημερήσιο δοσολογικό σχήμα. Τροποποιήσεις στη φαρμακοτεχνική μορφή ή τη θεραπευτική αγωγή πρέπει να λαμβάνουν χώρα μόνο υπό την στενή επίβλεψη κάποιου ειδικού στη μεταμόσχευση (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.8).

Τα σκευάσματα φυτικής προέλευσης που περιέχουν St. John's wort (*Hypericum perforatum*) ή άλλα σκευάσματα φυτικής προέλευσης πρέπει να αποφεύγονται όταν λαμβάνεται το Prograf λόγω του κινδύνου εμφάνισης αλληλεπιδράσεων που οδηγεί σε μείωση των συγκεντρώσεων της tacrolimus στο αίμα και σε μειωμένο κλινικό αποτέλεσμα της tacrolimus (βλέπε παράγραφο 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης). Επειδή τα επίπεδα της tacrolimus στο αίμα μπορεί να τροποποιηθούν σημαντικά κατά τη διάρκεια επεισοδίων διάρροιας, συνιστάται περαιτέρω παρακολούθηση των συγκεντρώσεων της tacrolimus κατά τη διάρκεια επεισοδίων διάρροιας.

Η συνδυασμένη χορήγηση κυκλοσπορίνης και tacrolimus πρέπει να αποφεύγεται και πρέπει να δίδεται προσοχή όταν χορηγείται tacrolimus σε ασθενείς που έχουν προηγουμένως λάβει κυκλοσπορίνη (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.5).

Σε σπάνιες περιπτώσεις έχει παρατηρηθεί κοιλιακή υπερτροφία ή υπερτροφία του διαφράγματος αναφερόμενες ως μυοκαρδιοπάθειες. Οι περισσότερες περιπτώσεις ήταν αναστρέψιμες και παρατηρήθηκαν κυρίως σε παιδιά με κατώτερες συγκεντρώσεις της tacrolimus στο αίμα πολύ υψηλότερες από τα συνιστώμενα ανώτατα όρια. Άλλοι παράγοντες που παρατηρήθηκε ότι αύξησαν τον κίνδυνο εμφάνισης αυτών των κλινικών καταστάσεων συμπεριλαμβάνουν προϋπάρχον καρδιακό νόσημα, χρήση κορτικοστεροειδών, υπέρταση, νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, λοιμώξεις, υδραμία και οίδημα. Ως εκ τούτου, ασθενείς υψηλού κινδύνου, ιδιαίτερα μικρά παιδιά και εκείνοι που υποβάλλονται σε ισχυρή ανοσοκατασταλτική θεραπεία, πρέπει να παρακολουθούνται με υπερηχοκαρδιογράφημα ή ΗΚΓ πριν και μετά τη μεταμόσχευση (π.χ. αρχικά κάθε τρεις μήνες και μετά κάθε 9-12 μήνες). Αν παρατηρηθούν ανωμαλίες, πρέπει να μειωθεί η δόση του Prograf, ή να εξετασθεί η αλλαγή της θεραπείας σε κάποιο άλλο ανοσοκατασταλτικό παράγοντα. Η tacrolimus μπορεί να παρατείνει το διάστημα QT αλλά αυτή τη στιγμή δεν υπάρχει ουσιαστική απόδειξη ότι προκαλεί Torsades de Pointes. Πρέπει να δίδεται προσοχή σε ασθενείς με διαγνωσμένο ή ύποπτο Συγγενές Σύνδρομο Μακρού QT.

Ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με Prograf έχει αναφερθεί ότι ανέπτυξαν EBV λεμφοβλαστικές ανωμαλίες. Οι ασθενείς που μετέβησαν σε θεραπεία με Prograf δεν πρέπει να υποβάλλονται συγχρόνως σε αντι-λεμφοκυτταρική θεραπεία. Πολύ μικρά (<2 ετών) EBV-VCA-αρνητικά παιδιά έχει αναφερθεί ότι εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης λεμφοβλαστικών ανωμαλιών. Γι' αυτό σε αυτή την ομάδα ασθενών, πριν αρχίσει η θεραπεία με Prograf πρέπει να εξακριβώνεται η κατάσταση του ορού ως προς τα έναντι του EBV-VCA αντισώματα. Επίσης συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση με EBV-PCR κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Θετικά EBV-PCR μπορεί να διατηρούνται επί μήνες και δεν είναι καθαυτό ενδεικτικά λεμφοβλαστικής νόσου ή λεμφώματος.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με tacrolimus έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ανάπτυξης Συνδρόμου Αναστρέψιμης Οπίσθιας Εγκεφαλοπάθειας (ΣΑΟΕ). Σε ασθενείς που λαμβάνουν tacrolimus και εμφανίζουν συμπτώματα που υποδηλώνουν ΣΑΟΕ όπως κεφαλαλγία, επηρεασμένη διανοητική κατάσταση, επιληπτικές κρίσεις και οφθαλμικές διαταραχές, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί μία ακτινολογική εξέταση (π.χ Μαγνητική Τομογραφία Εγκεφάλου). Εφόσον διαγνωσθεί το ΣΑΟΕ, συστήνεται επαρκής έλεγχος της πίεσης του αίματος και άμεση διακοπή της συστηματικής tacrolimus. Οι περισσότεροι ασθενείς ανακάμπτουν πλήρως μετά από τη λήψη κατάλληλων μέτρων.

Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά, περιλαμβανομένου του Prograf διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης ευκαιριακών λοιμώξεων (βακτηριακές, μυκητιασικές, ιογενείς και πρωτοζωικές). Μεταξύ αυτών των περιπτώσεων είναι και η νεφροπάθεια που οφείλεται στον ιό BK και

η προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) που οφείλεται στον ιό JC. Αυτές οι λοιμώξεις συχνά σχετίζονται με ένα υψηλό ανοσοκατασταλτικό φορτίο και πιθανόν να οδηγήσουν σε σοβαρές ή θανατηφόρες καταστάσεις τις οποίες οι θεράποντες ιατροί θα πρέπει να λάβουν υπόψη στη διαφορική διάγνωση ασθενών σε ανοσοκαταστολή και επιδεινούμενη νεφρική λειτουργία ή νευρολογικά συμπτώματα.

Όπως και με άλλους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες, στους οποίους οφείλεται ο πιθανός κίνδυνος για κακοήθειες δερματικές αλλοιώσεις, η έκθεση στο ηλιακό φως και στην υπεριώδη ακτινοβολία πρέπει να είναι περιορισμένη φορώντας προστατευτικά ρούχα και χρησιμοποιώντας αντιηλιακό με υψηλό δείκτη προστασίας.

Όπως και με άλλους δραστικούς ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες, ο κίνδυνος δευτερογενούς καρκίνου είναι άγνωστος (βλέπε παράγραφο 4.8).

Επειδή το Prograf περιέχει λακτόζη, ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται στους ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα στη δυσανεξία της γαλακτόζης, στην έλλειψη της Lapp λακτάσης ή στη δυσαπορρόφηση της γλυκόζης – γαλακτόζης.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

##### Μεταβολικές αλληλεπιδράσεις

Η tacrolimus όταν χορηγείται συστηματικά μεταβολίζεται μέσω του ηπατικού CYP3A4. Υπάρχει επίσης μαρτυρία μεταβολισμού στο γαστρεντερικό μέσω του CYP3A4 του εντερικού τοιχώματος. Η ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων ή φαρμάκων φυτικής προέλευσης που είναι γνωστό ότι αναστέλλουν ή επάγουν το CYP3A4 μπορεί να επηρεάσει το μεταβολισμό της tacrolimus και έτσι να αυξηθούν ή να μειωθούν τα επίπεδα της tacrolimus στο αίμα. Γι' αυτό συνιστάται η παρακολούθηση των επιπέδων της tacrolimus στο αίμα οποτεδήποτε ουσίες που μπορούν να τροποποιήσουν το CYP3A4 μεταβολισμό χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα καθώς και η κατάλληλη προσαρμογή της δοσολογίας της tacrolimus ώστε να διατηρηθεί παρόμοια έκθεση στην tacrolimus (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

##### Αναστολείς του μεταβολισμού

Κλινικά οι ακόλουθες ουσίες έχουν αποδειχθεί ότι αυξάνουν τα επίπεδα της tacrolimus στο αίμα: Έχουν παρατηρηθεί έντονες αλληλεπιδράσεις με αντιμυκητιασικούς παράγοντες όπως η κετοконаζόλη, η φλουконаζόλη, η ιτρακοναζόλη και η βορικοναζόλη, με το μακρολιδικό αντιβιοτικό ερυθρομυκίνη ή με αναστολείς της HIV πρωτεάσης (π.χ. ριτοναβίρη). Η ταυτόχρονη χρήση των ουσιών αυτών μπορεί να απαιτήσει μειωμένη δοσολογία tacrolimus σε όλους σχεδόν τους ασθενείς.

Ασθενέστερες αλληλεπιδράσεις έχουν παρατηρηθεί με κλοτριμαζόλη, κλαριθρομυκίνη, ισοαμυκίνη, νιφεδιπίνη, νικαρδιπίνη, διλτιαζέμη, βεραπαμίλη, δαναζόλη, αιθυνυλοιστραδιόλη, ομεπραζόλη και νεφαζοδόνη.

*In vitro* οι ακόλουθες ουσίες έχουν αποδειχθεί ότι είναι πιθανοί αναστολείς του μεταβολισμού της tacrolimus: βρωμοκρυπτίνη, κορτιζόνη, δαψόνη, εργοταμίνη, γεστοδένη, λιδοκαΐνη, μεφαιντοΐνη, μικοναζόλη, μιδαζολάμη, νιλβαδιπίνη, νορεθιστερόνη, κινιδίνη, ταμοξιφαίνη, τρολεανδομυκίνη.

Ο χυμός γκρέιπφρουτ έχει αναφερθεί ότι αυξάνει τα επίπεδα της tacrolimus στο αίμα και γι' αυτό πρέπει να αποφεύγεται.

##### Επαγωγείς του μεταβολισμού

Κλινικά οι ακόλουθες ουσίες έχουν αποδειχθεί ότι μειώνουν τα επίπεδα της tacrolimus στο αίμα:

Έντονες αλληλεπιδράσεις έχουν παρατηρηθεί με ριφαμπικίνη, φαιντοΐνη ή το St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) οι οποίες μπορεί να απαιτήσουν αυξημένη δοσολογία tacrolimus σε όλους σχεδόν τους ασθενείς. Κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις έχουν επίσης παρατηρηθεί με φαινοβαρβιτάλη. Οι δόσεις συντήρησης κορτικοστεροειδών έχουν αποδειχθεί ότι μειώνουν τα επίπεδα της tacrolimus στο αίμα.

Μεγάλες δόσεις πρεδνιζολόνης ή μεθυλπρεδνιζολόνης χορηγούμενες για τη θεραπεία της οξείας απόρριψης μπορούν να αυξήσουν ή να μειώσουν τα επίπεδα της tacrolimus στο αίμα.

Η καρβαμαζεπίνη, η μεταμιζόλη και η ισονιαζίδη μπορούν να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της tacrolimus.

#### Επίδραση της tacrolimus στο μεταβολισμό άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Η tacrolimus είναι ένας γνωστός αναστολέας του CYP3A4. Γι' αυτό η ταυτόχρονη χρήση tacrolimus με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4 μπορεί να επηρεάσει το μεταβολισμό τέτοιων φαρμακευτικών προϊόντων.

Ο χρόνος ημιζωής της κυκλοσπορίνης παρατείνεται όταν χορηγείται ταυτόχρονα με tacrolimus. Ακόμη, μπορεί να υπάρξουν συνεργικές/αθροιστικές νεφροτοξικές δράσεις. Γι' αυτούς τους λόγους δεν συνιστάται η συνδυασμένη χορήγηση κυκλοσπορίνης με tacrolimus και πρέπει να δίδεται προσοχή όταν χορηγείται tacrolimus σε ασθενείς που έχουν λάβει προηγουμένως κυκλοσπορίνη (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Η tacrolimus έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τα επίπεδα της φαινοτοΐνης στο αίμα.

Επειδή η tacrolimus μπορεί να μειώσει την κάθαρση των στεροειδών αντισυλληπτικών οδηγώντας σε αυξημένη ορμονική έκθεση, πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή όταν αποφασίζεται η αντισυλληπτική μέθοδος προστασίας.

Υπάρχει περιορισμένη γνώση για τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ της tacrolimus και των στατινών. Τα διαθέσιμα στοιχεία δείχνουν ότι η φαρμακοκινητική των στατινών σε μεγάλο βαθμό δεν μεταβάλλεται από τη συγχορήγηση tacrolimus.

Στοιχεία από μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η tacrolimus μπορεί να μειώσει την κάθαρση και να αυξήσει το χρόνο ημιζωής της πεντοβαρβιτάλης και της φεναζόνης.

#### Άλλες αλληλεπιδράσεις που έχουν οδηγήσει σε κλινικά βλαβερές επιδράσεις

Η ταυτόχρονη χρήση της tacrolimus με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι έχουν νεφροτοξικές ή νευροτοξικές δράσεις μπορεί να αυξήσει τις δράσεις αυτές (π.χ. αμινογλυκοσίδες, αναστολείς της γυράσης, βανκομυκίνη, σουλφαμεθοξαζόλη + τριμεθοπρίμη, ΜΣΑΦ, γανκυκλοβίρη ή ακυκλοβίρη).

Έχει παρατηρηθεί εντονότερη νεφροτοξικότητα μετά από τη χορήγηση αμφοτερικίνης Β και ιβουπροφαίνης σε συνδυασμό με tacrolimus.

Επειδή η θεραπεία με tacrolimus μπορεί να συνδυασθεί με υπερκαλιαιμία ή μπορεί να επιτείνει προϋπάρχουσα υπερκαλιαιμία, πρέπει να αποφεύγεται η λήψη υψηλών ποσοτήτων καλίου ή καλιοσυντηρητικών διουρητικών (π.χ. αμιλορίδη, τριαμετερένη ή σπειρονολακτόνη).

Τα ανοσοκατασταλτικά μπορεί να επηρεάσουν την απάντηση σε εμβολιασμό και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με tacrolimus οι εμβολιασμοί μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικοί. Η χρήση των εμβολίων από ζώντες εξασθενημένους ιούς πρέπει να αποφεύγεται.

#### Σύνδεση με πρωτεΐνες

Η tacrolimus συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι πιθανές αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι έχουν υψηλή συγγένεια με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (π.χ. ΜΣΑΦ, από του στόματος αντιπηκτικά, ή από του στόματος αντιδιαβητικά).

## **4.6 Κύηση και γαλουχία**

Μελέτες στον άνθρωπο έδειξαν ότι η tacrolimus μπορεί να διαπεράσει τον πλακούντα.

Περιορισμένα στοιχεία από λίπτες μεταμοσχευμένων οργάνων δεν δείχνουν αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη διάρκεια της κύησης καθώς και στο κύημα όταν γίνεται θεραπεία με tacrolimus σε σύγκριση με άλλα ανοσοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα. Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν άλλα σχετικά επιδημιολογικά στοιχεία. Λόγω της ανάγκης για θεραπεία, η tacrolimus μπορεί να χορηγηθεί σε εγκύους γυναίκες όταν δεν υπάρχει ασφαλέστερη εναλλακτική θεραπεία και όταν το αναμενόμενο όφελος υπερτερεί του πιθανού κινδύνου για το έμβρυο. Σε περίπτωση *in utero* έκθεσης, συνιστάται παρακολούθηση του νεογέννητου για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της tacrolimus (ιδιαίτερα τις επιδράσεις στους νεφρούς). Υπάρχει κίνδυνος πρόωρου τοκετού (<37 εβδομάδες) καθώς επίσης και υπερκαλιαιμίας στο νεογέννητο, η οποία, ωστόσο, αποκαθίσταται αυτόματα.

Σε αρουραίους και κουνέλια, η tacrolimus προκάλεσε εμβρυϊκή τοξικότητα σε δόσεις που εμφάνισαν μητρική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Η tacrolimus επηρέασε τη γονιμότητα στους αρσενικούς αρουραίους (βλέπε παράγραφο 5.3).



### Γαλουχία

Μελέτες στον άνθρωπο δείχνουν ότι η tacrolimus αποβάλλεται στο μητρικό γάλα. Επειδή δεν μπορούν να αποκλεισθούν τοξικές δράσεις στο νεογέννητο, οι γυναίκες δεν πρέπει να θηλάζουν ενώ λαμβάνουν Prograf.

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Η tacrolimus μπορεί να προκαλέσει οπτικές και νευρολογικές διαταραχές. Η επίδραση αυτή μπορεί να ενισχυθεί εάν το Prograf χορηγηθεί σε συνδυασμό με οινόπνευμα.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών που συνδέονται με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες, είναι συχνά δύσκολο να προσδιορισθεί λόγω της υποκείμενης νόσου και της σύγχρονης χρήσης πολλών φαρμάκων.

Πολλές από τις κατωτέρω αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι αναστρέψιμες και/ή ανταποκρίνονται στη μείωση της δόσολογίας. Η χορήγηση από το στόμα φαίνεται ότι συνδέεται με μικρότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών συγκρινόμενη με την ενδοφλέβια χορήγηση. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται παρακάτω με σειρά μειούμενης συχνότητας εμφάνισης: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10,000$ , μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)).

#### Καρδιακές διαταραχές

συχνές: διαταραχές από ισχαιμία των στεφανιαίων αρτηριών, ταχυκαρδία  
όχι συχνές: κοιλιακές αρρυθμίες και καρδιακή ανακοπή, καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιομυοπάθειες, κοιλιακή υπερτροφία, υπερκοιλιακές αρρυθμίες, αίσθημα παλμών, ανωμαλίες του ΗΚΓ, μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός και παλμός  
σπάνιες: περικαρδιακό εξίδρωμα  
πολύ σπάνιες: μη φυσιολογικό ηχοκαρδιογράφημα

#### Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

συχνές: αναιμία, λευκοπενία, θρομβοπενία, λευκοκυττάρωση, μη φυσιολογικές αναλύσεις των εμμόρφων συστατικών του αίματος  
όχι συχνές: διαταραχές της πήξης, μη φυσιολογικές αναλύσεις για την πήξη και ροή του αίματος, πανκυτοπενία, ουδετεροπενία  
σπάνιες: θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα, υποπροθρομβιναιμία

#### Διαταραχές του νευρικού συστήματος

πολύ συχνές: τρόμος, κεφαλαλγία  
συχνές: σπασμοί, διαταραχές της συνείδησης, παραισθησία και δυσαισθησία, περιφερική νευροπάθεια, ζάλη, διαταραχές γραφής, διαταραχές του νευρικού συστήματος  
όχι συχνές: κώμα, αιμορραγία από το κεντρικό νευρικό σύστημα και εγκεφαλοαγγειακά επεισόδια, παράλυση και πάρεση, εγκεφαλοπάθεια, διαταραχές του λόγου και της ομιλίας, αμνησία  
σπάνιες: υπέρταση  
πολύ σπάνιες: μυασθένεια

#### Οφθαλμικές διαταραχές

συχνές: θόλωση της όρασης, φωτοφοβία, διαταραχές των οφθαλμών  
όχι συχνές: καταρράκτης  
σπάνιες: τύφλωση

#### Διαταραχές του ωτός και λαβυρίνθου

συχνές:	εμβοή
όχι συχνές:	υποακοή
σπάνιες:	κώφωση από βλάβη του αισθητικού νεύρου
πολύ σπάνιες:	μειωμένη ακοή

#### Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου

συχνές:	δύσπνοια, διαταραχές του παρεγχύματος του πνεύμονα, εξιδρωματική πλευρίτιδα, φαρυγγίτιδα, βήχας, ρινική συμφόρηση και φλεγμονή
όχι συχνές:	αναπνευστική ανεπάρκεια, διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, άσθμα
σπάνιες:	οξύ σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας

#### Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

πολύ συχνές:	διάρροια, ναυτία
συχνές:	γαστρεντερικές φλεγμονώδεις καταστάσεις, γαστρεντερικό έλκος και διάτρηση, γαστρεντερικές αιμορραγίες, στοματίτιδα και έλκη, ασκίτης, έμετος, γαστρεντερικοί και κοιλιακοί πόνοι, σημεία και συμπτώματα δυσπεψίας, δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός, τυμπανισμός και διάταση, ασημάτιστα κόπρανα, σημεία και συμπτώματα από το γαστρεντερικό
όχι συχνές:	παραλυτικός ειλεός, περιτονίτιδα, οξεία και χρόνια παγκρεατίτιδα, αυξημένα επίπεδα αμυλάσης στο αίμα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, διαταραχή της κένωσης του στομάχου
σπάνιες:	ατελής ειλεός, ψευδοκυστική παγκρεατίτιδα

#### Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

πολύ συχνές:	νεφρική βλάβη
συχνές:	νεφρική ανεπάρκεια, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, ολιγουρία, σωληναριακή νέκρωση, τοξική νεφροπάθεια, διαταραχές της διούρησης, συμπτώματα από την κύστη και την ουρήθρα
όχι συχνές:	ανουρία, αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο
πολύ σπάνιες:	νεφροπάθεια, αιμορραγική κυστίτιδα

#### Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

συχνές:	κνησμός, εξάνθημα, αλωπεκία, ακμή, αυξημένη εφίδρωση
όχι συχνές:	δερματίτιδα, φωτοευαισθησία
σπάνιες:	τοξική επιδερμική νεκρόλυση (σύνδρομο Lyell)
πολύ σπάνιες:	σύνδρομο Stevens-Johnson

#### Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

συχνές:	αρθραλγία, μυϊκές συσπάσεις, πόνος στα άκρα, ραχιαλγία
όχι συχνές:	διαταραχές στις αρθρώσεις

#### Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος

σπάνιες:	δασυτριχισμός
----------	---------------

#### Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

πολύ συχνές:	υπεργλυκαιμικές καταστάσεις, σακχαρώδης διαβήτης, υπερκαλιαιμία
συχνές:	υπομαγνησισαιμία, υποφωσφαταιμία, υποκαλιαιμία, υποασβεστιαίμια, υπονατρίαίμια, αύξηση του όγκου των υγρών, υπερουριχαιμία, μειωμένη όρεξη, ανορεξία, μεταβολική οξέωση, υπερλιπιδαιμία, υπερχοληστερολαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία, άλλες διαταραχές των ηλεκτρολυτών
όχι συχνές:	αφυδάτωση, υποπρωτεΐναιμία, υπερφωσφαταιμία, υπογλυκαιμία

#### Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Όπως είναι γνωστό και με άλλους δραστικούς ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες, ασθενείς που λαμβάνουν tacrolimus διατρέχουν συχνά αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων (από ιούς, βακτήρια, μύκητες, πρωτόζωα). Προϋπάρχουσες λοιμώξεις μπορεί να επιδεινωθούν. Μπορεί να εμφανισθούν γενικευμένες και τοπικές λοιμώξεις.

Περιπτώσεις νεφροπάθειας που οφείλονται στον ιό BK, καθώς και περιπτώσεις προοδευτικής πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML) που οφείλεται στον ιό JC, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά, περιλαμβανομένου του Prograf.

#### Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών

συχνές: πρωτογενής δυσλειτουργία του μοςχεύματος

Έχουν παρατηρηθεί ιατρικά λάθη στη φαρμακευτική αγωγή, που περιλαμβάνουν την ακούσια, χωρίς πρόθεση ή επιτήρηση υποκατάσταση της άμεσης ή παρατεταμένης αποδέσμευσης φαρμακοτεχνικής μορφής της tacrolimus. Έχει αναφερθεί ένας αριθμός σχετιζόμενων περιπτώσεων απόρριψης μοςχεύματος (η συχνότητα δε δύναται να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα στοιχεία).

#### Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθοριζόμενα

Ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική αγωγή διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης νεοπλασιών. Έχουν αναφερθεί καλοήθη όπως επίσης κακοήθη νεοπλάσματα συμπεριλαμβανομένων λεμφοβλαστικών διαταραχών από EBV καθώς και νεοπλασίες του δέρματος σε συνδυασμό με αγωγή με την tacrolimus.

#### Αγγειακές διαταραχές

πολύ συχνές: υπέρταση

συχνές: αιμορραγία, θρομβοεμβολικά και ισχαιμικά επεισόδια, περιφερικές αγγειακές διαταραχές, αγγειακές υποτασικές διαταραχές

όχι συχνές: έμφραγμα, εν τω βάθει θρομβοφλεβίτιδα των άκρων, καταπληξία

#### Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

συχνές: ασθενικές καταστάσεις, πυρετικές διαταραχές, οίδημα, πόνος και δυσφορία, αυξημένα επίπεδα αλκαλικής φωσφατάσης στο αίμα, αύξηση βάρους, διαταραχή της αίσθησης της θερμοκρασίας σώματος

όχι συχνές: πολυοργανική ανεπάρκεια, γριπώδης νόσος, δυσανεξία στη θερμοκρασία, αίσθηση πίεσης στο θώρακα, φοβία, διαταραχή του συναισθήματος, αυξημένα επίπεδα γαλακτικής αφυδρογονάσης στο αίμα, μείωση βάρους

σπάνιες: δίψα, κατάπτωση, σφίξιμο στο θώρακα, μειωμένη κινητικότητα, έλκος

πολύ σπάνιες: αυξημένα επίπεδα λίπους στους ιστούς

#### Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Έχουν παρατηρηθεί αλλεργικές και αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις σε ασθενείς που λαμβάνουν tacrolimus (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

συχνές: διαταραχές των ηπατικών ενζύμων και της ηπατικής λειτουργίας, χολόσταση και ίκτερος, ηπατοκυτταρική βλάβη και ηπατίτιδα, χολαγγειίτιδα

σπάνιες: θρόμβωση της ηπατικής αρτηρίας, φλεβοαποφρακτική ηπατική νόσος

πολύ σπάνιες: ηπατική ανεπάρκεια, στένωση του χοληφόρου πόρου

#### Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

όχι συχνές: δυσμηνόρροια και αιμορραγία της μήτρας

#### Ψυχιατρικές διαταραχές

πολύ συχνές: αϋπνία

συχνές: συμπτώματα άγχους, σύγχυση και αποπροσανατολισμός, κατάθλιψη, καταθλιπτική διάθεση, διαταραχές της διάθεσης και ενοχλήσεις, εφιάλτες, ψευδαισθήσεις, νοητικές

όχι συχνές: διαταραχές  
ψυχωτικές διαταραχές

#### 4.9 Υπερδοσολογία

Η εμπειρία από υπερδοσολογία είναι περιορισμένη. Έχουν αναφερθεί διάφορες περιπτώσεις τυχαίας υπερδοσολογίας. Τα συμπτώματα που έχουν αναφερθεί είναι τρόμος, κεφαλαλγία, ναυτία και έμετος, λοιμώξεις, κνίδωση, λήθαργος, αυξημένες τιμές ουρίας του αίματος και υψηλές συγκεντρώσεις κρεατινίνης ορού και αυξημένα επίπεδα της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης.

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο στη θεραπεία με Prograf. Εάν ληφθεί υπερβολική δόση πρέπει να χορηγηθεί υποστηρικτική και συμπτωματική θεραπεία.

Λόγω του μεγάλου μοριακού βάρους της, τη μικρή διαλυτότητα στο νερό και την εκτεταμένη σύνδεση με τα ερυθρά αιμοσφαίρια και τις πρωτεΐνες του πλάσματος, αναμένεται ότι η tacrolimus δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση. Σε μεμονωμένους ασθενείς με πολύ υψηλά επίπεδα στο αίμα, η αιμοδιήθηση ή νεφρική κάθαρση ήταν αποτελεσματικές στη μείωση των τοξικών συγκεντρώσεων. Σε περιπτώσεις δηλητηρίασης από το στόμα, η γαστρική πλύση και/ή η χρήση προσροφητικών ουσιών (όπως ο ενεργός άνθρακας) μπορεί να είναι βοηθητική εάν χρησιμοποιηθούν σύντομα μετά τη λήψη.

### 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

#### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αναστολείς της καλσινευρίνης, Κωδικός ATC: L04AD02

##### Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Στο μοριακό επίπεδο, η δράση της tacrolimus φαίνεται ότι επιτυγχάνεται μέσω σύνδεσης με μία κυτταροσωμική πρωτεΐνη (FKBP12) η οποία ευθύνεται για την ενδοκυτταρική συσσώρευση του φαρμάκου. Το σύμπλεγμα FKBP12-tacrolimus συνδέεται εξειδικευμένα και ανταγωνιστικά και αναστέλλει την καλσινευρίνη και οδηγεί έτσι σε ασβεστιο-εξαρτώμενη αναστολή των T-κυττάρων σηματοδοτούμενων οδών, εμποδίζοντας έτσι τη μεταγραφική λειτουργία των γονιδίων παραγωγής λεμφοκυτταροκινών.

Η tacrolimus είναι ένας εξαιρετικά δραστήριος ανοσοκατασταλτικός παράγοντας και έχει επιδείξει δράση τόσο σε *in vitro* όσο και σε *in vivo* πειράματα.

Συγκεκριμένα, η tacrolimus αναστέλλει τη δημιουργία κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων τα οποία κυρίως ευθύνονται για την απόρριψη του μοσχεύματος. Η tacrolimus καταστέλλει την ενεργοποίηση των T-κυττάρων και τον πολλαπλασιασμό των B-κυττάρων που εξαρτάται από τα T-βοηθητικά κύτταρα καθώς επίσης και τον σχηματισμό λεμφοκυτταροκινών (όπως ιντερλευκίνης-2, -3 και γ-ιντερφερόνης) και της έκφρασης του υποδοχέως της ιντερλευκίνης-2.

##### Αποτελέσματα από δημοσιευμένα στοιχεία σε άλλη πρωτογενή μεταμόσχευση οργάνου

Το Prograf έχει εξελιχθεί σε μία αποδεκτή θεραπεία ως βασικό ανοσοκατασταλτικό φαρμακευτικό προϊόν μετά από μεταμόσχευση παγκρέατος, πνεύμονα και εντέρου. Σε δημοσιευμένες προοπτικές μελέτες η tacrolimus ερευνήθηκε ως βασικό ανοσοκατασταλτικό σε περίπου 175 ασθενείς μετά από μεταμόσχευση πνεύμονα, 475 ασθενείς μετά από μεταμόσχευση παγκρέατος και 630 ασθενείς μετά από μεταμόσχευση εντέρου. Συνολικά, το προφίλ ασφάλειας της tacrolimus στις δημοσιευμένες αυτές μελέτες φάνηκε ότι είναι παρόμοιο με ό,τι έχει αναφερθεί στις μεγάλες μελέτες, όπου η tacrolimus χρησιμοποιήθηκε ως βασική θεραπεία σε μεταμόσχευση ήπατος, νεφρού και καρδιάς. Δίδονται παρακάτω περιληπτικά τα αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα των μεγαλύτερων μελετών για κάθε ένδειξη.

##### Μεταμόσχευση πνεύμονα

Η προσωρινή ανάλυση μιας πρόσφατης πολυκεντρικής μελέτης μελέτησε 110 ασθενείς οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν 1:1 στην tacrolimus ή στην κυκλοσπορίνη. Η tacrolimus άρχισε με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση σε δόση 0,01 έως 0,03 mg/kg/ημέρα και η από του στόματος tacrolimus

χορηγήθηκε σε δόση 0,05 έως 0,3 mg/kg/ημέρα. Μικρότερη συχνότητα επεισοδίων οξείας απόρριψης για την tacrolimus – έναντι των ασθενών που υπεβλήθησαν σε θεραπεία με κυκλοσπορίνη (11,5% έναντι 22,6%) και μικρότερη συχνότητα χρόνιας απόρριψης, το σύνδρομο αποφρακτικής βρογχιολίτιδας (2,86% έναντι 8,57%), αναφέρθηκαν μέσα στον πρώτο χρόνο μετά τη μεταμόσχευση. Το ποσοστό επιβίωσης 1-χρόνου των ασθενών ήταν 80,8% για την tacrolimus και 83% για την ομάδα της κυκλοσπορίνης (Treede et al., 3<sup>rd</sup> ICI San Diego, US, 2004; Abstract 22).

Μία άλλη τυχαίοποιημένη μελέτη συμπεριέλαβε 66 ασθενείς στην tacrolimus έναντι 67 ασθενών στην κυκλοσπορίνη. Η tacrolimus άρχισε με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση σε δόση 0,025 mg/kg/ημέρα και η από του στόματος tacrolimus χορηγήθηκε σε δόση 0,15 mg/kg/ημέρα με επακόλουθες προσαρμογές της δοσολογίας με στόχο κατώτερα επίπεδα 10 έως 20 ng/ml. Το ποσοστό επιβίωσης 1-χρόνου των ασθενών ήταν 83% για την tacrolimus και 71% για την ομάδα της κυκλοσπορίνης, το ποσοστό επιβίωσης 2-ετών ήταν 76% και 66% αντίστοιχα. Τα επεισόδια οξείας απόρριψης ανά 100 ασθενείς-ημέρες ήταν αριθμητικά μικρότερα στην tacrolimus (0,85 επεισόδια) από ότι στην ομάδα της κυκλοσπορίνης (1,09 επεισόδια). Αποφρακτική βρογχιολίτιδα εμφανίστηκε σε 21,7% των ασθενών της ομάδας που έλαβε tacrolimus σε σύγκριση με το 38,0% των ασθενών της ομάδας που έλαβε κυκλοσπορίνη ( $p = 0,025$ ). Σημαντικά περισσότεροι ασθενείς σε θεραπεία με κυκλοσπορίνη ( $n = 13$ ) χρειάστηκε να μεταβούν στην tacrolimus από εκείνους που ήταν σε θεραπεία με tacrolimus και χρειάστηκε να μεταβούν στην κυκλοσπορίνη ( $n = 2$ ) ( $p = 0,02$ ) (Keenan et al., Ann Thoracic Surg 1995;60:580).

Σε μία ακόμη μελέτη σε δύο κέντρα, 26 ασθενείς τυχαίοποιήθηκαν στην ομάδα της tacrolimus έναντι 24 ασθενών στην ομάδα της κυκλοσπορίνης. Η tacrolimus άρχισε με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση σε δόση 0,05 mg/kg/ημέρα και η από του στόματος tacrolimus χορηγήθηκε σε δόση 0,1 έως 0,3 mg/kg/ημέρα με επακόλουθες προσαρμογές της δοσολογίας με στόχο κατώτερα επίπεδα 12 έως 15 ng/ml. Το ποσοστό επιβίωσης 1-χρόνου ήταν 73,1% στην ομάδα της tacrolimus έναντι 79,2% της ομάδας της κυκλοσπορίνης. Η απουσία οξείας απόρριψης ήταν υψηλότερη στην ομάδα της tacrolimus στους 6 μήνες (57,7% έναντι 45,8%) και στον 1 χρόνο μετά από μεταμόσχευση πνεύμονα (50% έναντι 33,3%) (Treede et al., J Heart Lung Transplant 2001;20:511).

Οι τρεις μελέτες έδειξαν παρόμοια ποσοστά επιβίωσης. Οι συχνότητες εμφάνισης οξείας απόρριψης ήταν αριθμητικά μικρότερες με την tacrolimus και στις τρεις μελέτες ενώ μία από τις μελέτες ανέφερε σημαντικά μικρότερη συχνότητα εμφάνισης συνδρόμου αποφρακτικής βρογχιολίτιδας με tacrolimus.

#### Μεταμόσχευση παγκρέατος

Μία πολυκεντρική μελέτη περιελάμβανε 205 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ταυτόχρονη μεταμόσχευση παγκρέατος-νεφρού οι οποίοι τυχαίοποιήθηκαν στην tacrolimus ( $n=103$ ) ή στην κυκλοσπορίνη ( $n=102$ ). Η αρχική δόση tacrolimus από το στόμα κατά το πρωτόκολλο ήταν 0,2 mg/kg/ημέρα με επακόλουθες προσαρμογές της δοσολογίας με στόχο κατώτερα επίπεδα 8 έως 15 ng/ml μέχρι την Ημέρα 5 και 5 έως 10 ng/ml μετά το Μήνα 6. Η επιβίωση του παγκρέατος στον ένα χρόνο ήταν σημαντικά ανώτερη με την tacrolimus: 91,3% έναντι 74,5% με την κυκλοσπορίνη ( $p < 0,0005$ ), ενώ η επιβίωση του νεφρικού μοσχεύματος ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες. Σε σύνολο 34 ασθενών που άλλαξαν θεραπεία από κυκλοσπορίνη σε tacrolimus, μόνο 6 ασθενείς με tacrolimus χρειάστηκαν εναλλακτική θεραπεία (Bechstein et al., Transplantation 2004;77:1221).

#### Μεταμόσχευση εντέρου

Δημοσιευμένη κλινική εμπειρία από ένα κέντρο για τη χρήση της tacrolimus ως βασική θεραπεία μετά από μεταμόσχευση εντέρου έδειξε ότι το πραγματικό ποσοστό επιβίωσης 155 ασθενών (65 με μεταμόσχευση εντέρου μόνο, 75 με μεταμόσχευση ήπατος και εντέρου, και 25 με πολυπλαχική μεταμόσχευση) που έλαβαν tacrolimus και πρεδνιζόνη ήταν 75% στον ένα χρόνο, 54% στα 5 χρόνια και 42% στα 10 χρόνια. Στα πρώτα χρόνια η αρχική δόση tacrolimus από το στόμα ήταν 0,3 mg/kg/ημέρα. Τα αποτελέσματα συνεχώς βελτιώνονταν με την αυξανόμενη εμπειρία στη διάρκεια των 11 χρόνων. Μία ποικιλία καινοτομιών όπως οι τεχνικές για την έγκαιρη ανίχνευση Epstein-Barr (EBV) και CMV λοιμώξεων, για την προσθήκη μυελού των οστών, η συμπληρωματική χρήση του ανταγωνιστή της ιντερλευκίνης-2 daclizumab, η μικρότερη αρχική δοσολογία tacrolimus με στόχο κατώτερα επίπεδα 10 έως 15 ng/ml, και πλέον πρόσφατα η ακτινοβολία των αλλομοσχευμάτων θεωρήθηκαν ότι έχουν συνεισφέρει στη βελτίωση των αποτελεσμάτων στην ένδειξη αυτή όλο αυτό το διάστημα (Abu-Elmagd et al., Ann Surg 2001;234:404).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Απορρόφηση

Στον άνθρωπο η tacrolimus έχει παρατηρηθεί ότι μπορεί να απορροφάται σε όλη την έκταση του γαστρεντερικού σωλήνα. Μετά τη χορήγηση από το στόμα καψακίων Prograf οι μέγιστες συγκεντρώσεις ( $C_{max}$ ) της tacrolimus στο αίμα επιτυγχάνονται περίπου μέσα σε 1-3 ώρες. Σε μερικούς ασθενείς η tacrolimus φαίνεται ότι απορροφάται συνεχώς για μεγάλο χρονικό διάστημα δίδοντας ένα σχετικά επίπεδο προφίλ απορρόφησης. Ο μέσος όρος της βιοδιαθεσιμότητας από το στόμα της tacrolimus κυμαίνεται από 20% - 25%.

Μετά τη χορήγηση από το στόμα (0,30 mg/kg/ημέρα) σε ασθενείς με μεταμόσχευση ήπατος, επίπεδα σταθερής κατάστασης του Prograf επιτεύχθηκαν μέσα σε 3 ημέρες στην πλειονότητα των ασθενών. Σε υγιείς ανθρώπους, τα Prograf 0,5 mg, Prograf 1 mg και Prograf 5 mg Καψάκια σκληρά αποδείχθηκαν βιοϊσοδύναμα, όταν χορηγήθηκαν σε ισοδύναμες δόσεις.

Ο βαθμός και η έκταση της απορρόφησης της tacrolimus είναι μεγαλύτερα σε νηστεία. Η παρουσία τροφής μειώνει τόσο το βαθμό όσο και την έκταση της απορρόφησης της tacrolimus και η επίδραση είναι περισσότερο έκδηλη μετά από ένα γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά. Η επίδραση ενός γεύματος υψηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες είναι λιγότερο έκδηλη.

Σε λήπτες ηπατικών μοσχευμάτων, που βρίσκονται σε σταθερή κατάσταση, η βιοδιαθεσιμότητα του Prograf, που χορηγήθηκε από το στόμα, μειώθηκε όταν το φάρμακο χορηγήθηκε μετά από γεύμα μέτριας περιεκτικότητας σε λιπαρά (34% των θερμίδων). Παρατηρήθηκαν μειώσεις στις τιμές της AUC (27%) και του  $C_{max}$  (50%) και μία αύξηση στο  $t_{max}$  (173%) στο ολικό αίμα.

Σε μία μελέτη σε λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων σε σταθερή κατάσταση στους οποίους χορηγήθηκε Prograf αμέσως μετά από ένα συνηθισμένο continental πρόγευμα, η επίδραση στην βιοδιαθεσιμότητα όταν χορηγήθηκε από το στόμα ήταν λιγότερο έκδηλη. Παρατηρήθηκαν μειώσεις στις τιμές της AUC (2 έως 12%) και  $C_{max}$  (15 έως 38%), και μία αύξηση στο  $t_{max}$  (38 έως 80%) στο ολικό αίμα.

Η λειτουργία της χολής δεν επηρεάζει την απορρόφηση του Prograf.

Υπάρχει ισχυρή αλληλεξάρτηση μεταξύ της AUC και των κατωτέρων επιπέδων στο ολικό αίμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση. Η παρακολούθηση των κατωτέρων επιπέδων στο ολικό αίμα παρέχει λοιπόν μία καλή εκτίμηση της συστηματικής έκθεσης.

### Κατανομή και απέκκριση

Στον άνθρωπο, η κατανομή της tacrolimus μετά από ενδοφλέβια έγχυση μπορεί να χαρακτηριστεί ως διφασική.

Στη συστηματική κυκλοφορία, η tacrolimus συνδέεται ισχυρά με τα ερυθρά αιμοσφαίρια φθάνοντας σε μία αναλογία κατανομής 20:1 των συγκεντρώσεων στο ολικό αίμα/πλάσμα. Στο πλάσμα, η tacrolimus συνδέεται εκτεταμένα (>98.8%) με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, κυρίως με την λευκοματίνη ορού και α-1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη.

Η tacrolimus κατανέμεται ευρέως στο σώμα. Ο όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση με βάση τις συγκεντρώσεις του πλάσματος είναι περίπου 1300 l (σε υγιή άτομα). Τα αντίστοιχα στοιχεία με βάση το ολικό αίμα υπολογίστηκαν κατά μέσο όρο σε 47.6 l.

Η tacrolimus είναι μία ουσία με χαμηλό ποσοστό κάθαρσης. Σε υγιή άτομα, ο μέσος όρος της ολικής κάθαρσης (TBC) που υπολογίστηκε από τις συγκεντρώσεις σε ολικό αίμα ήταν 2.25 l/h. Σε ενήλικες λήπτες ηπατικών, νεφρικών και καρδιακών μοσχευμάτων παρατηρήθηκαν τιμές 4.1 l/h, 6.7 l/h και 3.9 l/h αντίστοιχα. Παιδιά-λήπτες ηπατικών μοσχευμάτων εμφανίζουν TBC περίπου δύο φορές μεγαλύτερη από εκείνη των ενηλίκων ληπτών ηπατικών μοσχευμάτων. Παράγοντες όπως ο χαμηλός αιματοκρίτης και τα επίπεδα της πρωτεΐνης που έχουν σαν αποτέλεσμα την αύξηση του ασύνδετου κλάσματος της tacrolimus ή ο αυξημένος μεταβολισμός λόγω κορτικοστεροειδών θεωρούνται ως υπαίτιοι για τα υψηλότερα ποσοστά κάθαρσης που παρατηρήθηκαν μετά τη μεταμόσχευση.

Ο χρόνος ημιζωής της tacrolimus είναι μεγάλος και ποικίλλει. Σε υγιή άτομα ο μέσος όρος του χρόνου ημιζωής στο ολικό αίμα είναι περίπου 43 ώρες. Σε ενήλικες και παιδιά λήπτες ηπατικών μοσχευμάτων υπολογίστηκε κατά μέσο όρο σε 11.7 ώρες και 12.4 ώρες αντίστοιχα, συγκρινόμενος με 15.6 ώρες σε ενήλικες λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων. Ο αυξημένος ρυθμός κάθαρσης επιφέρει μικρότερο χρόνο ημιζωής σε λήπτες μοσχευμάτων.

### Μεταβολισμός και βιομετατροπή

Η tacrolimus μεταβολίζεται ευρέως στο ήπαρ, κυρίως μέσω του κυτοχρώματος P450-3A4. Η tacrolimus μεταβολίζεται επίσης σε σημαντικό βαθμό στο εντερικό τοίχωμα. Υπάρχουν διάφοροι μεταβολίτες που έχουν προσδιορισθεί. Μόνο ένας από αυτούς έχει δειχθεί ότι *in vitro* έχει ανοσοκατασταλτική δράση όμοια με εκείνη της tacrolimus. Οι άλλοι μεταβολίτες έχουν μόνο ασθενή ή καμία ανοσοκατασταλτική δράση. Στη συστηματική κυκλοφορία μόνο ένας από τους αδρανείς μεταβολίτες ανευρίσκεται σε χαμηλές συγκεντρώσεις. Επομένως, οι μεταβολίτες δεν συμβάλλουν στη φαρμακολογική δράση της tacrolimus.

#### Απέκκριση

Μετά από ενδοφλέβια και χορήγηση από το στόμα επισημασμένης με <sup>14</sup>C tacrolimus, το μεγαλύτερο ποσοστό ραδιενέργειας απεκκρίθηκε στα κόπρανα. Περίπου 2% της ραδιενέργειας αποβλήθηκε στα ούρα. Λιγότερο από 1% αμετάβλητης tacrolimus ανιχνεύθηκε στα ούρα και στα κόπρανα αποδεικνύοντας έτσι ότι η tacrolimus μεταβολίζεται σχεδόν ολοκληρωτικά πριν την απέκκριση: η κύρια οδός απέκκρισης είναι μέσω της χολής.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Οι νεφροί και το πάγκρεας ήταν τα κύρια όργανα που επηρεάστηκαν σε μελέτες τοξικότητας που διενεργήθηκαν σε αρουραίους και βαβουίνους. Σε αρουραίους, η tacrolimus προκάλεσε τοξικές δράσεις στο νευρικό σύστημα και στους οφθαλμούς. Παρατηρήθηκαν αναστρέψιμες καρδιοτοξικές δράσεις σε κουνέλια μετά από ενδοφλέβια χορήγηση tacrolimus.

Παρατηρήθηκε εμβρυοτοξικότητα σε αρουραίους και κουνέλια και περιορίστηκε σε δόσεις που προκάλεσαν σημαντική τοξικότητα στις μητέρες. Σε αρουραίους, η αναπαραγωγική λειτουργία των θηλέων συμπεριλαμβανομένης της γέννησης επηρεάστηκε σε τοξικές δόσεις και οι απόγονοι εμφάνισαν κατά τη γέννηση μείωση του βάρους, της βιωσιμότητας και της ανάπτυξης.

Παρατηρήθηκε σε αρουραίους μία βλαπτική επίδραση της tacrolimus στη γονιμότητα των αρρένων με τη μορφή μειωμένου αριθμού και κινητικότητας των σπερματοζωαρίων.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Prograf 0,5 mg καψάκια σκληρά

Σύσταση καψάκιου:

Hypromellose

Croscarmellose sodium

Lactose monohydrate

Magnesium stearate

Περίβλημα καψάκιου:

Titanium dioxide (E 171)

Yellow iron oxide (E 172)

Gelatine

Μελάνι που έχει χρησιμοποιηθεί για το περίβλημα του καψάκιου: Shellac, lecithin (soya), hydroxypropyl cellulose, simeticone, red iron oxide (E 172)

Prograf 1 mg καψάκια σκληρά

Σύσταση καψάκιου:

Hypromellose

Croscarmellose sodium

Lactose monohydrate

Magnesium stearate

Περίβλημα καψάκιου:  
Titanium dioxide (E 171)  
Gelatine

Μελάνι που έχει χρησιμοποιηθεί για το περίβλημα του καψάκιου: Shellac, lecithin (soya), hydroxypropyl cellulose, simeticone, red iron oxide (E 172)

Prograf 5 mg καψάκια σκληρά  
Σύσταση καψάκιου:  
Hyromellose  
Croscarmellose sodium  
Lactose monohydrate  
Magnesium stearate

Περίβλημα καψάκιου:  
Titanium dioxide (E 171)  
Red iron oxide (E 172)  
Gelatine

Μελάνι που έχει χρησιμοποιηθεί για το περίβλημα του καψάκιου: Shellac, lecithin (soya), simeticone, titanium dioxide (E 171)

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Το Tacrolimus δεν είναι συμβατό με το PVC. Σωληνώσεις, σύριγγες καθώς και άλλα υλικά εξοπλισμού που χρησιμοποιούνται για την προετοιμασία ή την χορήγηση εναιωρήματος του περιεχομένου των καψάκιων Prograf δε θα πρέπει να περιέχουν PVC.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια  
Μετά το άνοιγμα του σάκου αλουμινίου: 1 χρόνος

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες θερμοκρασίας φύλαξης. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία. Με το άνοιγμα του blister τα σκληρά καψάκια πρέπει να λαμβάνονται αμέσως.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Blisters PVC/PVDC/Αλουμινίου ή διάτρητα blisters μονάδων δόσης PVC/PVDC/Αλουμινίου. 10 Καψάκια ανά blister.  
3, 5, 6 ή 10 blisters με αφυγραντικό σε σάκο αλουμινίου.

Prograf 0,5 mg καψάκια σκληρά  
Συσκευασίες των 30 σκληρών καψακίων σε blisters. Συσκευασίες των 30×1 σκληρών καψακίων σε διάτρητα blisters μονάδων δόσης.

Prograf 1 mg καψάκια σκληρά  
Συσκευασίες των 30, 50, 60 και 100 σκληρών καψακίων σε blisters. Συσκευασίες των 30×1, 50×1, 60×1 και 100×1 σκληρών καψακίων σε διάτρητα blisters μονάδων δόσης.

Prograf 5 mg καψάκια σκληρά  
Συσκευασίες των 30, 50 και 100 σκληρών καψακίων σε blisters. Συσκευασίες των 30×1, 50×1 και



100×1 σκληρών καψακίων σε διάτρητα blisters μονάδων δόσης.  
Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και χειρισμού**

Δεν υπάρχουν ιδιαίτερες απαιτήσεις.

#### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Δικαιούχος :

Astellas Pharma GmbH  
Neumarkter Str. 61  
D-81673 München  
Γερμανία

Υπεύθυνος Αδείας Κυκλοφορίας :

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Θουκυδίδου 1,  
14565 Αγ. Στέφανος, Τ.Θ. 51780  
Αθήνα - Ελλάδα  
Τηλ. : 210 8189900

#### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Prograf 0,5 mg καψάκια σκληρά  
44780/19-06-2009

Prograf 1 mg καψάκια σκληρά  
44777/19-06-2009

Prograf 5 mg καψάκια σκληρά  
44778/19-06-2009

#### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Prograf 0,5 mg καψάκια σκληρά  
Ημερομηνία Πρώτης Έγκρισης: 19-7-2001  
Ημερομηνία Ανανέωσης της Άδειας: 19-6-2009

Prograf 1 mg καψάκια σκληρά  
Ημερομηνία Πρώτης Έγκρισης: 14-9-1998  
Ημερομηνία Ανανέωσης της Άδειας: 19-6-2009

Prograf 5 mg καψάκια σκληρά  
Ημερομηνία Πρώτης Έγκρισης: 14-9-1998  
Ημερομηνία Ανανέωσης της Άδειας: 19-6-2009

#### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

23-06-2010