

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Prograf 0,5 mg Cápsulas duras. Prograf 1 mg Cápsulas duras. Prograf 5 mg Cápsulas duras. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Prograf 0,5 mg Cápsulas duras. Cada cápsula contiene 0,5 mg de tacrolimus (como monohidrato). Excipiente: 62,85 mg de lactosa monohidrato. Prograf 1 mg Cápsulas duras. Cada cápsula contiene 1 mg de tacrolimus (como monohidrato). Excipiente: 61,35 mg de lactosa monohidrato. Prograf 5 mg Cápsulas duras. Cada cápsula contiene 5 mg de tacrolimus (como monohidrato). Excipiente: 123,60 mg de lactosa monohidrato. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 5.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Prograf 0,5 mg Cápsulas duras. Cápsulas duras. Cápsulas de gelatina dura de color amarillo claro opaco impresas en rojo con "0,5 mg" y "[f] 607", que contienen polvo blanco. Prograf 1 mg Cápsulas duras. Cápsulas duras. Cápsulas de gelatina dura de color blanco opaco impresas en rojo con "1 mg" y "[f] 617", que contienen polvo blanco. Prograf 5 mg Cápsulas duras. Cápsulas duras. Cápsulas de gelatina dura de color rojo grisáceo opaco impresas en blanco con "5 mg" y "[f] 657", que contienen polvo blanco. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Profilaxis del rechazo del trasplante en receptores de aloinjertos hepáticos, renales o cardíacos. Tratamiento del rechazo de aloinjertos resistente a los tratamientos con otros medicamentos inmunosupresores. **4.2 Posología y forma de administración.** El tratamiento con Prograf requiere un control cuidadoso realizado por personal debidamente cualificado y equipado. Únicamente médicos con experiencia en terapia inmunosupresora y en el manejo de pacientes con trasplantes deben recetar este medicamento y realizar cambios en el régimen inmunosupresor. Un cambio involuntario, no intencionado o no supervisado entre las formulaciones de tacrolimus de liberación inmediata o de liberación prolongada es peligroso. Esto puede conducir a un rechazo del injerto o un aumento de la incidencia de efectos adversos, incluyendo una baja o elevada inmunosupresión, debido a importantes diferencias clínicas en la exposición sistémica a tacrolimus. Se debe mantener a los pacientes en una única formulación de tacrolimus con la posología diaria correspondiente; solamente deben producirse modificaciones de la formulación o de la posología bajo una estrecha supervisión de un especialista en trasplantes (ver secciones 4.4 y 4.8). Tras la conversión a cualquier formulación alternativa debe realizarse una monitorización del medicamento, y realizar ajustes de dosis para asegurar que se mantiene la exposición sistémica a tacrolimus. **Consideraciones generales.** La dosis inicial recomendada indicada más adelante es con fines orientativos. La dosis de Prograf debe basarse principalmente en la evaluación clínica del rechazo y la tolerancia de cada paciente individualmente, con la ayuda de la monitorización de los niveles en sangre (ver más adelante las concentraciones valle en sangre total recomendadas). En caso de que se observen síntomas clínicos de rechazo, debe considerarse la modificación del régimen inmunosupresor. Prograf puede administrarse por vía intravenosa u oral. En general, la administración puede iniciarse por vía oral. En caso necesario, puede administrarse el contenido de la cápsula en forma de suspensión en agua a través de una sonda nasogástrica. Prograf se administra habitualmente en combinación con otros inmunosupresores durante el periodo postoperatorio inicial. La dosis de Prograf puede variar dependiendo de la pauta inmunosupresora elegida. **Método de administración.** Se recomienda administrar la dosis oral diaria dividida en dos tomas (por ejemplo, por la mañana y por la noche). Se deben ingerir las cápsulas inmediatamente una vez extraídas del blíster. Se debe advertir a los pacientes de que no traguén el desecante. Las cápsulas deben tragarse con líquido (preferiblemente agua). Las cápsulas deben administrarse generalmente con el estómago vacío o al menos una hora antes, o 2-3 horas después de la ingesta de alimentos, para obtener la máxima absorción (ver sección 5.2). **Duración del tratamiento.** Para evitar el rechazo del implante, es necesario mantener la inmunosupresión. Por lo tanto, no es posible establecer un límite para la duración del tratamiento oral. **Recomendaciones de dosificación - Trasplante hepático. Profilaxis del rechazo del trasplante - adultos.** El tratamiento oral con Prograf debe comenzar a una dosis de 0,10-0,20 mg/kg/día, dividida en dos tomas (por ejemplo, por la mañana y por la noche). La administración debe iniciarse aproximadamente 12 horas después de que haya finalizado la cirugía. En caso de que la administración por vía oral no sea posible debido al estado clínico del paciente, deberá iniciarse la terapia intravenosa con 0,01-0,05 mg/kg/día en forma de infusión continua durante 24 horas. **Profilaxis del rechazo del trasplante - pacientes pediátricos.** Debe administrarse una dosis inicial de 0,30 mg/kg/día, dividida en dos tomas (por ejemplo, por la mañana y por la noche). Si el estado clínico del paciente impide la administración oral, deberá administrarse una dosis intravenosa inicial de 0,05 mg/kg/día, en forma de infusión continua durante 24 horas. **Ajuste de dosis durante el periodo posttrasplante en pacientes adultos y pediátricos.** La dosis de Prograf se reduce generalmente durante el periodo posttrasplante. En algunos casos, es posible retirar el tratamiento inmunosupresor concomitante, conduciendo a una monoterapia basada en Prograf. La mejoría en el estado del paciente después del trasplante puede afectar la farmacocinética de tacrolimus y hacer necesarios posteriores ajustes de dosis. **Tratamiento del rechazo - pacientes adultos y pediátricos.** Se han utilizado dosis elevadas de Prograf, tratamiento concomitante con corticosteroides y la introducción de ciclos cortos de anticuerpos mono/policionales para tratar los episodios de rechazo. Si se observan signos de toxicidad (por ejemplo, reacciones adversas graves, ver sección 4.8.), puede ser necesario reducir la dosis de Prograf. Para la conversión a Prograf, se debe iniciar el tratamiento con la dosis oral inicial recomendada en la inmunosupresión primaria. Para la información relativa al paso de ciclosporina a Prograf, ver "Ajustes de dosis en poblaciones específicas de pacientes". **Recomendaciones de dosificación - Trasplante renal. Profilaxis del rechazo del trasplante - adultos.** El tratamiento con Prograf debe comenzar con una dosis de 0,20-0,30 mg/kg/día, dividida en dos tomas (por ejemplo, por la mañana y por la noche). La administración debe iniciarse dentro de las 24 horas después de que haya finalizado la cirugía. En caso de que la administración por vía oral no sea posible debido al estado clínico del paciente, deberá iniciarse la terapia intravenosa con 0,05-0,10 mg/kg/día en forma de infusión continua durante 24 horas. **Profilaxis del rechazo del trasplante - pacientes pediátricos.** Se debe administrar una dosis oral inicial de 0,30 mg/kg/día dividida en dos tomas (por ejemplo, por la mañana y por la noche). Si la situación clínica del paciente impide la administración oral debe administrarse una dosis intravenosa inicial de 0,075-0,100 mg/kg/día como infusión continua durante 24 horas. **Ajuste de dosis durante el periodo posttrasplante en pacientes adultos y pediátricos.** La dosis de Prograf se reduce generalmente durante el periodo posttrasplante. En algunos casos, es posible retirar el tratamiento inmunosupresor concomitante, conduciendo a una terapia doble basada en Prograf. La mejoría en el estado del paciente después del trasplante puede afectar la farmacocinética de tacrolimus y hacer necesarios posteriores ajustes de dosis. **Tratamiento del rechazo - pacientes adultos y pediátricos.** Se han utilizado dosis elevadas de Prograf, tratamiento concomitante con corticosteroides y la introducción de ciclos cortos de anticuerpos mono/policionales para tratar los episodios de rechazo. Si se observan signos de toxicidad (por ejemplo, reacciones adversas graves, ver sección 4.8.), puede ser necesario reducir la dosis de Prograf. Para la conversión a Prograf, se debe iniciar el tratamiento con la dosis oral inicial recomendada en la inmunosupresión primaria. Para la información relativa al paso de la ciclosporina a Prograf, ver "Ajustes de dosis en poblaciones específicas de pacientes". **Recomendaciones de dosificación - Trasplante cardíaco. Profilaxis del rechazo del trasplante - adultos.** Se puede utilizar Prograf con inducción con anticuerpos (permitiendo un comienzo retrasado de la terapia con Prograf) o de forma alternativa sin inducción con anticuerpos en pacientes clínicamente estables. Tras inducción con anticuerpos, el tratamiento con Prograf oral debe comenzar con una dosis de 0,075 mg/kg/día dividida en dos tomas (por ejemplo, por la mañana y por la noche). La administración debe iniciarse a los 5 días de finalizar la cirugía, tan pronto como se establezca la situación clínica del paciente. Si no puede administrarse la dosis por vía oral debido a la situación clínica del paciente, debe iniciarse la terapia intravenosa con 0,01 a 0,02 mg/kg/día en forma de infusión continua durante 24 horas. Se ha publicado una estrategia alternativa en la que se administra tacrolimus oral en las 12 horas posteriores al trasplante. Este enfoque se ha reservado para pacientes sin alteraciones de los órganos (por ej. disfunción renal). En este caso se utilizó una dosis inicial de tacrolimus oral de 2 a 4 mg al día en combinación con micofenolato mofetilo y corticosteroides, o en combinación con sirolimus y corticosteroides. **Profilaxis del rechazo del trasplante - pacientes pediátricos.** Se ha utilizado Prograf con o sin inducción con anticuerpos en trasplante de corazón pediátrico. En los pacientes sin inducción con anticuerpos, si se inicia la terapia intravenosa con Prograf, la dosis inicial recomendada es de 0,03-0,05 mg/kg/día en forma de infusión continua durante 24 horas, cuyo objetivo es conseguir concentraciones de tacrolimus en sangre total de 15-25 ng/ml. Los pacientes deben pasar a la administración oral tan pronto como sea clínicamente posible. La primera dosis de terapia oral debe ser 0,30 mg/kg/día comenzando de 8-12 horas tras suspender la administración intravenosa. Tras inducción con anticuerpos, si se inicia la terapia oral con Prograf, la dosis de inicio recomendada es de 0,10-0,30 mg/kg/día dividida en dos tomas (por ejemplo, por la mañana y por la noche). **Ajuste de dosis durante el periodo posttrasplante en pacientes adultos y pediátricos.** La

dosis de Prograf se reduce generalmente durante el periodo posttrasplante. La mejoría en el estado del paciente después del trasplante puede afectar la farmacocinética de tacrolimus, y hacer necesarios posteriores ajustes de dosis. **Tratamiento del rechazo - pacientes adultos y pediátricos.** Se han utilizado dosis elevadas de Prograf, tratamiento concomitante con corticosteroides, y la introducción de ciclos cortos de anticuerpos mono/policionales para tratar los episodios de rechazo. En los pacientes adultos que se convierten a Prograf, se debe administrar una dosis oral inicial de 0,15 mg/kg/día dividida en dos tomas (por ejemplo, por la mañana y por la noche). En los pacientes pediátricos que se convierten a Prograf, se debe administrar una dosis oral inicial de 0,20-0,30 mg/kg/día dividida en dos tomas (por ejemplo, por la mañana y por la noche). Para ver la información relativa al paso de ciclosporina a Prograf, ver "Ajustes de dosis en poblaciones específicas de pacientes". **Recomendaciones de dosificación - Tratamiento del rechazo, otros aloinjertos.** Las recomendaciones de dosis para los trasplantes de pulmón, páncreas e intestino se basan en datos limitados de ensayos clínicos prospectivos. En los pacientes trasplantados de pulmón se ha utilizado Prograf con una dosis oral inicial de 0,10-0,15 mg/kg/día, en los pacientes trasplantados de páncreas a una dosis oral inicial de 0,2 mg/kg/día y en trasplante intestinal a una dosis oral inicial de 0,3 mg/kg/día. **Ajustes de dosis en poblaciones específicas de pacientes. Pacientes con insuficiencia hepática.** En pacientes con insuficiencia hepática grave puede ser necesaria una reducción de la dosis para mantener los niveles mínimos en sangre dentro de los límites recomendados. **Pacientes con insuficiencia renal.** La función renal no afecta la farmacocinética de tacrolimus, por lo que generalmente no es necesario realizar ajustes de dosis. Sin embargo, debido al potencial nefrotóxico de tacrolimus, se recomienda vigilar cuidadosamente la función renal (incluyendo determinaciones seriadas de la concentración de creatinina en suero, el cálculo del aclaramiento de la creatinina y la vigilancia de la producción de orina). **Pacientes pediátricos.** En general, los pacientes pediátricos requieren dosis entre 1 ½ y 2 veces mayores, que las dosis para los adultos para alcanzar niveles similares en sangre. **Pacientes ancianos.** Actualmente no existen datos disponibles que indiquen que sea necesario realizar ajustes de dosis en los pacientes de edad avanzada. **Conversión de ciclosporina.** Se debe tener precaución cuando se pasen los pacientes de un tratamiento basado en ciclosporina a otro basado en Prograf (ver secciones 4.4 y 4.5). El tratamiento con Prograf debe iniciarse después de evaluar las concentraciones de ciclosporina en sangre y la situación clínica del paciente. Debe retrasarse la administración en presencia de niveles elevados de ciclosporina en sangre. En la práctica, el tratamiento con Prograf se ha iniciado 12 - 24 horas después de la interrupción del tratamiento con ciclosporina. La monitorización de los niveles de ciclosporina en sangre continuará después de la conversión debido a que puede haberse afectado la eliminación de ciclosporina. **Recomendaciones sobre la concentración diana de los niveles valle en sangre total.** La dosis debe basarse principalmente en las valoraciones clínicas de rechazo y tolerancia de cada paciente individual. Como ayuda para optimizar la dosis, existen varias técnicas de inmunoensayo disponibles para determinar la concentración de tacrolimus en sangre total, incluido un ensayo inmunoquímico semiautomatizado por micropartículas (MEA). La comparación de las concentraciones que se indican en la literatura publicada y los valores individuales determinados en la práctica clínica debe evaluarse cuidadosamente, teniendo en consideración los métodos de análisis utilizados. En la práctica clínica actual, los niveles en sangre total se determinan con métodos de inmunoensayo. Los niveles valle de tacrolimus en sangre deben vigilarse durante el inicio del periodo posttrasplante. Cuando se administra por vía oral, los niveles valle en sangre deben analizarse aproximadamente 12 horas después de la dosis, justo antes de la siguiente administración. La frecuencia del control de los niveles en sangre debe estar basada en las necesidades clínicas. Prograf es un medicamento de aclaramiento lento, por lo que pueden pasar varios días antes de que los ajustes en la dosis se reflejen en los niveles en sangre. Los niveles sanguíneos valle deben determinarse aproximadamente dos veces por semana durante el periodo posttrasplante inmediato y después en forma periódica durante la terapia de mantenimiento. Los niveles valle de tacrolimus en sangre deben monitorizarse también después de los ajustes de dosis, los cambios en el régimen inmunosupresor, o después de la administración conjunta de sustancias que pudieran afectar las concentraciones de tacrolimus en sangre total (ver sección 4.5). El análisis de los estudios clínicos indica que la mayoría de los pacientes pueden ser controlados con éxito si los niveles valle de tacrolimus en sangre se mantienen por debajo de 20 ng/ml. Es necesario tener en cuenta el estado clínico del paciente al interpretar los niveles en sangre total. En la práctica clínica, los niveles valle en sangre total detectados suelen estar entre 5 y 20 ng/ml en pacientes con trasplante hepático, y entre 10 y 20 ng/ml en pacientes con trasplante renal y cardíaco durante el periodo postoperatorio temprano. Posteriormente, durante la terapia de mantenimiento, se debe intentar mantener las concentraciones en sangre entre 5 y 15 ng/ml en los pacientes con trasplante hepático, renal y cardíaco. **4.3. Contraindicaciones.** Hipersensibilidad conocida a tacrolimus o a otros macrólidos. Hipersensibilidad conocida a otros excipientes. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Durante el periodo post-trasplante inicial, debe realizarse un control de los siguientes parámetros de manera rutinaria: presión sanguínea, ECG, estado neurológico y visual, niveles de glucosa en ayunas, niveles de electrolitos (en particular de potasio), pruebas de funcionalidad hepática y renal, parámetros hematológicos, valores de coagulación y determinación de proteínas en plasma. En caso de que se observen variaciones clínicamente significativas, debe considerarse un ajuste del régimen inmunosupresor. Se han observado errores de medicación incluyendo cambio involuntario, no intencionado o no supervisado entre las formulaciones de tacrolimus de liberación inmediata o de liberación prolongada. Esto ha conducido a acontecimientos adversos graves, incluyendo rechazo del injerto u otros efectos adversos que pudieran ser consecuencia bien de una baja exposición o de una sobreexposición a tacrolimus. Se debe mantener a los pacientes en una única formulación de tacrolimus con la posología diaria correspondiente; solamente deben producirse modificaciones de la formulación o de la posología bajo una estrecha supervisión de un especialista en trasplantes (ver secciones 4.2 y 4.8). Cuando se toma Prograf se deben evitar las preparaciones de hierbario que contienen la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) u otras preparaciones de hierbario debido al riesgo de interacciones que conducen a una disminución de las concentraciones sanguíneas de tacrolimus y a un menor efecto clínico de tacrolimus (ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Debido a que los niveles sanguíneos de tacrolimus pueden cambiar significativamente durante los episodios de diarrea, se recomienda una monitorización adicional de las concentraciones de tacrolimus durante los episodios de diarrea. Debe evitarse la administración concomitante de ciclosporina y tacrolimus, y debe tenerse precaución cuando se administra tacrolimus a pacientes que han recibido previamente ciclosporina (ver secciones 4.2 y 4.5). La hipertrofia ventricular o la hipertrofia del septum, que aparecen en los informes como cardiomiopatías, se han observado en raras ocasiones. En la mayor parte de los casos han sido reversibles y han ocurrido principalmente en niños con concentraciones mínimas de tacrolimus en sangre mucho más elevadas que los niveles máximos recomendados. Otros factores que se ha observado que aumentan el riesgo de estas condiciones clínicas incluyen patología cardíaca previa, uso de corticosteroides, hipertensión, disfunción renal o hepática, infecciones, sobrecarga de líquidos y edema. Así, los pacientes de alto riesgo, en particular los niños pequeños y aquellos que reciben un tratamiento inmunosupresor importante deben ser controlados, utilizando procedimientos tales como ecocardiografía o ECG antes y después del trasplante (por ejemplo inicialmente, a los tres meses y, posteriormente, a los 9-12 meses). En caso de que se observaran alteraciones, debe evaluarse una reducción de la dosis de Prograf o el cambio de tratamiento a otro agente inmunosupresor. Tacrolimus puede prolongar el intervalo QT, sin embargo en este momento falta evidencia sustancial para demostrar que causa taquicardia ventricular en entorchado. Debe tenerse precaución en pacientes en los que se ha diagnosticado o se sospecha el Síndrome congénito de intervalo QT prolongado. Se ha observado que algunos pacientes tratados con Prograf desarrollan trastornos linfoproliferativos asociados con el virus Epstein Barr (VEB). Los pacientes que cambian al tratamiento con Prograf no deben recibir un tratamiento antilinfocítico concomitante. Se ha descrito que los niños muy pequeños (< 2 años), seronegativos para el VEB-VCA, tienen un mayor riesgo de desarrollar linfoproliferación. Por este motivo, en este grupo de pacientes debe evaluarse la serología para el VEB-VCA antes de iniciar el tratamiento con Prograf. Durante el tratamiento, se recomienda una vigilancia cuidadosa con PCR-VEB. Un resultado positivo de PCR-VEB puede persistir durante meses, y, por lo tanto, no es indicativo *per se* de enfermedad linfoproliferativa o linfoma. Se ha notificado que pacientes tratados con tacrolimus han desarrollado el síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES). Si los pacientes tratados con tacrolimus presentan síntomas que indican PRES como dolor de cabeza, alteración del estado mental, convulsiones o alteraciones visuales, se debe llevar a cabo un procedimiento radiológico (por ej. RMN). Si se diagnostica PRES, se aconseja un control adecuado de la presión sanguínea y la suspensión inme-

diata del tacrolimus sistémico. La mayoría de los pacientes se recupera de forma completa una vez tomadas las medidas apropiadas. Los pacientes en tratamiento con medicamentos inmunosupresores, incluido Prograf, presentan un mayor riesgo de sufrir infecciones oportunistas (bacterianas, fúngicas, víricas y protozoarias). Entre estas condiciones se encuentran la nefropatía asociada a virus BK y la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada a virus JC. Con frecuencia estas infecciones están asociadas a una elevada carga inmunosupresora total, y pueden conducir a situaciones graves o potencialmente mortales que los médicos deben de considerar en el diagnóstico diferencial de los pacientes inmunodeprimidos que presenten una función renal deteriorada o síntomas neurológicos. Al igual que con otros agentes inmunosupresores, debido al riesgo potencial de alteraciones malignas de la piel, debe minimizarse la exposición a la luz solar y a los rayos UV utilizando ropa protectora adecuada y empleando una crema protectora con un elevado factor de protección. Al igual que con otros potentes agentes inmunosupresores, el riesgo de cáncer secundario es desconocido (ver sección 4.8). Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** **Interacciones metabólicas.** El tacrolimus disponible sistémicamente se metaboliza a través de la CYP3A4. También existe evidencia de metabolismo gastrointestinal a través de la CYP3A4 de la pared intestinal. El uso concomitante de medicamentos o preparados de hierbas conocidas por inhibir o inducir CYP3A4 puede afectar al metabolismo de tacrolimus y, por lo tanto, elevar o disminuir su nivel sanguíneo. Por ello, se recomienda monitorizar los niveles sanguíneos de tacrolimus cuando se utilizan de forma concomitante sustancias con potencial de alterar el metabolismo de CYP3A, y ajustar de forma apropiada la dosis de tacrolimus para mantener una exposición similar de tacrolimus (ver secciones 4.2 y 4.4). **Inhibidores del metabolismo.** Se ha demostrado clínicamente que las siguientes sustancias aumentan los niveles sanguíneos de tacrolimus: Se han observado interacciones fuertes con agentes antifúngicos como ketoconazol, fluconazol, itraconazol y voriconazol, el antibiótico macrólido eritromicina o inhibidores de la proteasa VIH (por ejemplo, ritonavir). El uso concomitante de estas sustancias puede requerir menores dosis de tacrolimus en prácticamente todos los pacientes. Se han observado interacciones más débiles con clotrimazol, claritromicina, josamicina, nifedipino, nicardipino, diltiazem, verapamilo, danazol, etinilestradiol, omeprazol y nefazodona. Se ha demostrado *in vitro* que las siguientes sustancias son inhibidores potenciales del metabolismo de tacrolimus: bromocriptina, cortisona, dapsona, ergotamina, gestodeno, lidocaína, mefenitoína, miconazol, midazolam, nilvadipino, noretisterona, quinidina, tamoxifeno, toleandomicina. Se ha descrito que el jugo de pomelo eleva el nivel sanguíneo de tacrolimus, y por lo tanto debe evitarse. Lansoprazol y ciclosporina pueden inhibir potencialmente el metabolismo de tacrolimus mediado por CYP3A4, y por lo tanto aumentar las concentraciones de tacrolimus en sangre total. **Inductores del metabolismo.** Se ha demostrado clínicamente que las siguientes sustancias disminuyen los niveles sanguíneos de tacrolimus: Se han observado interacciones fuertes con rifampicina, fenitoína o Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) que pueden requerir mayores dosis de tacrolimus en prácticamente todos los pacientes. También se han observado interacciones clínicamente significativas con fenobarbital. Se ha demostrado que las dosis de mantenimiento de corticoesteroides reducen los niveles sanguíneos de tacrolimus. Dosis elevadas de prednisona o metilprednisona administradas para el tratamiento del rechazo agudo pueden aumentar o disminuir los niveles sanguíneos de tacrolimus. Carbamacepina, metamizol e isoniazida pueden disminuir las concentraciones de tacrolimus. **Efecto de tacrolimus sobre el metabolismo de otros medicamentos.** Tacrolimus es un conocido inhibidor de CYP3A4; por lo tanto, su uso concomitante con medicamentos conocidos por metabolizarse por vías dependientes de CYP3A4 puede afectar el metabolismo de dichos medicamentos. La semivida de ciclosporina se alarga cuando se administra simultáneamente con tacrolimus. Además, pueden producirse efectos nefrotóxicos aditivos/sinérgicos. Por este motivo, no se recomienda la asociación de ciclosporina y tacrolimus, y debe tenerse precaución cuando se administra tacrolimus a pacientes tratados previamente con ciclosporina (ver secciones 4.2 y 4.4). Se ha demostrado que tacrolimus eleva el nivel sanguíneo de fenitoína. Debido a que tacrolimus puede reducir el aclaramiento de los anticonceptivos basados en esteroides conduciendo a un aumento de la exposición hormonal, se debe tener una especial precaución cuando se decidan los métodos anticonceptivos. Existe un conocimiento limitado de las interacciones entre tacrolimus y las estatinas. Los datos disponibles sugieren ampliamente que la farmacocinética de las estatinas no se modifica por la administración concomitante de tacrolimus. Datos en animales han mostrado que tacrolimus puede disminuir potencialmente el aclaramiento y aumentar la vida media de pentobarbital y fenazona. **Otras interacciones que han producido efectos clínicos perjudiciales.** El uso concurrente de tacrolimus con medicamentos con conocidos efectos nefrotóxicos o neurotóxicos puede elevar el nivel de toxicidad (por ejemplo, antibióticos aminoglicosidos, inhibidores de la girasa, vancomicina, sulfametoxazol-trimetoprim, AINEs, ganciclovir o aciclovir). Se ha observado el aumento de la nefrotoxicidad después de la administración de anfotericina B e ibuprofeno junto con tacrolimus. Debido a que el tratamiento con tacrolimus puede asociarse con hiperpotasemia, o puede elevar la hiperpotasemia previa, debe evitarse la toma elevada de potasio o diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, amilorida, triamtereno o espironolactona). Los inmunosupresores pueden influir sobre la respuesta a la vacunación, y, por ello, las vacunas pueden ser menos eficaces durante el tratamiento con tacrolimus. Debe evitarse el uso de vacunas vivas atenuadas. **Consideraciones respecto a la unión a proteínas.** Tacrolimus se une extensamente a las proteínas plasmáticas. Deben considerarse posibles interacciones con otros medicamentos con alta afinidad conocida por las proteínas plasmáticas (por ejemplo, AINE, anticoagulantes orales o antidiabéticos orales). **4.6. Embarazo y lactancia.** Datos en humanos demuestran que tacrolimus es capaz de atravesar la placenta. Los datos disponibles limitados de receptores de trasplante de órganos no muestran ninguna evidencia de un aumento del riesgo de efectos adversos a lo largo y al finalizar el embarazo con tacrolimus comparado con otros fármacos inmunosupresores. Hasta el momento no existen disponibles otros datos epidemiológicos relevantes. Debido a la necesidad de tratamiento, se puede considerar tacrolimus en mujeres embarazadas cuando no existe ninguna alternativa más segura y cuando los beneficios potenciales justifican el riesgo para el feto. En caso de exposición en el útero, se recomienda monitorizar potenciales efectos adversos de tacrolimus en el recién nacido (especialmente los efectos en los riñones). Existe un riesgo de parto prematuro (< 37 semanas) así como de hiperkalemia en el recién nacido, que sin embargo se normaliza de forma espontánea. En ratas y conejos, tacrolimus causó toxicidad embriofetal a dosis que demostraron toxicidad en la madre (ver sección 5.3). En las ratas tacrolimus afecta a la fertilidad de los machos (ver sección 5.3). **Lactancia.** Los datos en humanos demuestran que tacrolimus se excreta en la leche materna. Como no es posible descartar los efectos perjudiciales sobre el recién nacido, las pacientes no deben amamantar a sus hijos mientras estén bajo tratamiento con Prograf. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Tacrolimus puede producir trastornos visuales y neurológicos. Este efecto puede potenciarse si se ingiere alcohol junto con Prograf. **4.8. Reacciones adversas.** El perfil de reacciones adversas asociadas con el uso de medicamentos inmunosupresores es con frecuencia difícil de establecer debido a la presencia de enfermedades subyacentes y al uso conjunto de otros medicamentos. Muchas de las reacciones adversas que se indican a continuación son reversibles y/o responden a una reducción de la dosis. La administración oral parece estar asociada con una menor incidencia de efectos adversos en comparación con la administración intravenosa. Las reacciones adversas se enumeran a continuación en orden descendente de frecuencia de manifestación: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ , frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). **Trastornos cardíacos.** Frecuentes: alteraciones isquémicas de las arterias coronarias, taquicardia. Poco frecuentes: arritmias ventriculares y parada cardíaca, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatías, hipertrofia ventricular, arritmias supraventriculares, palpitaciones, ECG anormal, frecuencia cardíaca y pulso anormales. Raras: Derrame pericárdico. Muy raras: Ecocardiograma anormal. **Trastornos de la sangre y del sistema linfático.** Frecuentes: anemia, leucopenia, trombocitopenia, leucocitosis, análisis de hematies anormal. Poco frecuentes: coagulopatías, análisis de coagulación y hemorragia anormales, pancitopenia, neutropenia. Raras: púrpura trombocitopénica trombótica, hipoprotrombinemia. **Trastornos del sistema nervioso.** Muy frecuentes: temblor, dolor de cabeza. Frecuentes: Convulsiones, alteraciones de la conciencia, parestesias y disestesias, neuropatías periféricas, mareo, dificultad para la escritura, alteraciones del sistema nervioso. Poco frecuentes: coma, hemorragias del sistema nervioso central y accidentes cerebrovasculares, parálisis y parestia, encefalopatía, alteraciones del habla y del lenguaje, amnesia. Raras: hipertonia. Muy raras: miastenia. **Trastornos oculares.** Frecuentes: visión borrosa, fotofobia, alteraciones oculares. Poco frecuentes: Cataratas. Raras: Ceguera. **Tras-**

**ornos del oído y del laberinto.** Frecuentes: acúfenos. Poco frecuentes: hipoacusia. Raras: Sordera neurosensorial. Muy raras: dificultad de audición. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.** Frecuentes: disnea, alteraciones del parénquima pulmonar, derrame pleural, faringitis, resfriado, congestión nasal e inflamaciones. Poco frecuentes: insuficiencia respiratoria, alteraciones del tracto respiratorio, asma. Raras: síndrome de síndrome agudo respiratorio. **Trastornos gastrointestinales.** Muy frecuentes: diarrea, náusea. Frecuentes: trastornos inflamatorios gastrointestinales, perforación y úlceras gastrointestinales, hemorragias gastrointestinales, estomatitis y úlceras, ascitis, vómitos, dolores gastrointestinales y abdominales, signos y síntomas dispépticos, estreñimiento, flatulencia, hinchazón y distensión, diarrea, signos y síntomas gastrointestinales. Poco frecuentes: íleo paralítico, peritonitis, pancreatitis aguda y crónica, aumento de amilasa sanguínea, enfermedad del reflujo gastroesofágico, alteración del vaciado gástrico. Raras: "subileus", pseudoquiste pancreático. **Trastornos renales y urinarios.** Muy frecuentes: insuficiencia renal. Frecuentes: fallo renal, insuficiencia renal aguda, oliguria, necrosis tubular renal, nefropatía tóxica, alteraciones urinarias, síntomas de la vejiga y de la uretra. Poco frecuentes: anuria, síndrome urémico hemolítico. Muy raras: nefropatía, cistitis hemorrágica. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.** Frecuentes: prurito, rash, alopecia, acné, aumento de la sudoración. Poco frecuentes: dermatitis, fotosensibilidad. Raras: necrosis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell). Muy raras: síndrome de Stevens-Johnson. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo.** Frecuentes: artralgia, calambres musculares, dolor en las extremidades, dolor de espalda. Poco frecuentes: alteraciones de las articulaciones. **Trastornos endocrinos.** Raras: hirsutismo. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición.** Muy frecuentes: hiperglucemia, diabetes mellitus, hipopotasemia. Frecuentes: hipomagnesemia, hipofosfatemia, hipopotasemia, hipocalcemia, hiponatremia, sobrecarga de líquidos, hiperuricemia, disminución del apetito, anorexia, acidosis metabólica, hiperlipemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, otras anomalías electrolíticas. Poco frecuentes: deshidratación, hipoproteinemia, hiperfosfatemia, hipoglucemia. **Infecciones e infestaciones.** Como es bien conocido en otros potentes agentes inmunosupresores, los pacientes tratados con tacrolimus tienen frecuentemente un elevado riesgo de infecciones (virales, bacterianas, fúngicas, protozoarias). Puede agravarse la evolución de las infecciones preexistentes. Pueden producirse infecciones generalizadas y localizadas. Se han notificado casos de nefropatía asociada a virus BK, así como casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada a virus JC en pacientes tratados con inmunosupresores, incluido Prograf. **Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos.** Frecuentes: disfunción primaria del injerto. Se han observado errores de medicación incluyendo cambio involuntario, no intencionado o no supervisado entre las formulaciones de tacrolimus de liberación inmediata y de liberación prolongada. Se han notificado un número de casos de rechazo de trasplantes asociados a este hecho (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles). **Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos).** Los pacientes tratados con inmunosupresores tienen mayor riesgo de sufrir neoplasias. Se han notificado neoplasias benignas, así como malignas, incluyendo trastornos linfoproliferativos asociados con VEB y neoplasias de piel asociadas al tratamiento con tacrolimus. **Trastornos vasculares.** Muy frecuentes: hipertensión. Frecuentes: hemorragias, sucesos tromboembólicos e isquémicos, alteraciones vasculares periféricas, alteraciones vasculares hipotensoras. Poco frecuentes: infarto, trombosis venosa profunda de las extremidades, shock. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.** Frecuentes: astenia, alteraciones febriles, edema, dolor y malestar, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de peso, alteración de la percepción de la temperatura corporal. Poco frecuentes: fallo multiorgánico, enfermedad semejante a la gripe, intolerancia a la temperatura, sensación de presión en el pecho, nerviosismo, sentirse raro, aumento de la lactatodeshidrogenasa sanguínea, disminución de peso. Raras: sed, caída, opresión del pecho, disminución de la movilidad, úlcera. Muy raras: incremento del tejido graso. **Trastornos del sistema inmunológico.** Se han observado reacciones alérgicas y anafilactoides en pacientes tratados con tacrolimus (ver sección 4.4). **Trastornos hepato biliares.** Frecuentes: alteraciones de la función y enzimas hepáticas, colestasis e ictericia, daño hepatocelular y hepatitis, colangitis. Raras: trombosis arterial hepática, enfermedad hepática venoculosa. Muy raras: insuficiencia hepática, estenosis del conducto biliar. **Trastornos del aparato reproductor y de la mama.** Poco frecuentes: dismenorrea y hemorragia uterina. **Trastornos psiquiátricos.** Muy frecuentes: insomnio. Frecuentes: síntomas de ansiedad, confusión y desorientación, depresión, ánimo deprimido, alteraciones del humor, pesadillas, alucinaciones, alteraciones mentales. Poco frecuentes: alteraciones psicóticas. **4.9. Sobredosis.** La experiencia en relación con la sobredosificación es limitada. Se han descrito varios casos de sobredosis accidental; entre los síntomas observados están: temblor, cefaleas, náusea y vómitos, infecciones, urticaria, letargo, aumento en los niveles de nitrógeno uréico en sangre y concentraciones elevadas de creatinina en suero, y aumento de los niveles de alanina-aminotransferasa. No existe un antídoto específico para Prograf. En caso de que se produzca una sobredosis, deben implementarse los métodos habituales de apoyo y el tratamiento sintomático. Por su alto peso molecular, su baja solubilidad en agua y su alta afinidad por las proteínas del plasma y los eritrocitos, es de suponer que tacrolimus no es dializable. En pacientes aislados con niveles en plasma muy elevados, la hemofiltración o la hemodiafiltración han resultado eficaces para reducir las concentraciones tóxicas. En casos de intoxicación oral puede resultar útil el lavado gástrico y/o el uso de adsorbentes (como el carbón activado), si se utilizan poco después de la ingesta. **5. DATOS FARMACÉUTICOS.** **5.1 Lista de excipientes.** Prograf 0,5 mg Cápsulas duras. Contenido de la cápsula: Hipromelosa. Croscarmelosa de sodio. Lactosa monohidrato. Estearato de magnesio. Cubierta de la cápsula: Dióxido de titanio (E 171). Óxido de hierro amarillo (E 172). Gelatina. Tinta de impresión de la cubierta de la cápsula: laca shellac, lecitina (de soja), hidroxipropil celulosa, simeticona óxido de hierro rojo (E 172). Prograf 1 mg Cápsulas duras. Contenido de la cápsula: Hipromelosa. Croscarmelosa de sodio. Lactosa monohidrato. Estearato de magnesio. Cubierta de la cápsula: Dióxido de titanio (E 171). Gelatina. Tinta de impresión de la cubierta de la cápsula: laca shellac, lecitina (de soja), hidroxipropil celulosa, simeticona, óxido de hierro rojo (E 172). Prograf 5 mg Cápsulas duras. Contenido de la cápsula: Hipromelosa. Croscarmelosa de sodio. Lactosa monohidrato. Estearato de magnesio. Cubierta de la cápsula: Dióxido de titanio (E 171). Óxido de hierro rojo (E 172). Gelatina. Tinta de impresión de la cubierta de la cápsula: laca shellac, lecitina (de soja), simeticona, dióxido de titanio (E 171). **5.2 Incompatibilidades.** Tacrolimus es incompatible con el material de PVC. Los tubos, jeringas y cualquier otro equipo utilizado para preparar o administrar una suspensión del contenido de Prograf Cápsulas no debe contener PVC. **5.3 Período de validez.** 3 años. Después de abrir la envoltura de aluminio: 1 año. **5.4. Precauciones especiales de conservación.** Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Las cápsulas duras deben ingerirse inmediatamente después de extraerlas del blíster. **5.5 Naturaleza y contenido del recipiente.** Blísteres de aluminio/PVC/PVDC o blísteres precortados unidos de aluminio/PVC/PVDC. 10 cápsulas por tira de blíster. Dos, tres, cinco, seis, nueve o diez tiras de blísteres en envoltura de aluminio con desecante. Prograf 0,5 mg Cápsulas duras. Envases de 20, 30, 50, 60 y 100 cápsulas duras en blísteres. Envases de 20x1, 30x1, 50x1, 60x1 y 100x1 cápsulas duras en blísteres precortados unidos. Prograf 1 mg Cápsulas duras. Envases de 20, 30, 50, 60, 90 y 100 cápsulas duras en blísteres. Envases de 20x1, 30x1, 50x1, 60x1, 90x1 y 100x1 cápsulas duras en blísteres precortados unidos. Prograf 5 mg Cápsulas duras. Envases de 30, 50, 60 y 100 cápsulas duras en blísteres. Envases de 30x1, 50x1, 60x1 y 100x1 cápsulas duras en blísteres precortados unidos. Puede que solamente estén comercializados alguno de los tamaños de envases. **5.6 Precauciones especiales de eliminación.** No presenta requerimientos especiales. **6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Astellas Pharma, S.A. Paseo del Club Deportivo, nº 1, Bloque 14. 28223 – Pozuelo de Alarcón (Madrid). España. **7. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Prograf 0,5 mg Cápsulas duras. Nº de Reg.: 63.189. Prograf 1 mg Cápsulas duras. Nº de Reg.: 61.006. Prograf 5 mg Cápsulas duras. Nº de Reg.: 61.005. **8. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Prograf 0,5 mg Cápsulas duras. Fecha de la primera autorización: 12 de Julio de 2000. Fecha de la última renovación: 27 noviembre 2007. Prograf 1 mg Cápsulas duras. Fecha de la primera autorización: 25 de Julio de 1996. Fecha de la última renovación: 27 noviembre 2007. Prograf 5 mg Cápsulas duras. Fecha de la primera autorización: 25 de Julio de 1996. Fecha de la última renovación: 27 noviembre 2007. **9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Agosto 2010. **10. PRESENTACIONES Y PRECIO DE VENTA AL PÚBLICO.** Prograf 0,5 mg 30 Cápsulas P.V.P. IVA 47,10 €; Prograf 1 mg 30 Cápsulas P.V.P. IVA 75,35 €; Prograf 1 mg 60 Cápsulas P.V.P. IVA 145,52 €; Prograf 5 mg 30 Cápsulas P.V.P. IVA: 299,7 €. Especialidades de Diagnóstico Hospitalario. Financiado por la Seguridad Social. Aportación reducida. Para más información consulte la ficha técnica completa. **OTRAS PRESENTACIONES:** Prograf 5 mg/ml Concentrado para solución para perfusión P.V.P. IVA 707,45 €.