

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADOPORT 0,5 mg capsule rigide
ADOPORT 0,75 mg capsule rigide
ADOPORT 1 mg capsule rigide
ADOPORT 2 mg capsule rigide
ADOPORT 5 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ADOPORT 0,5 mg capsule rigide
Ogni capsula contiene 0,5 mg di tacrolimus (in forma di tacrolimus monoidrato).

ADOPORT 0,75 mg capsule rigide
Ogni capsula contiene 0,75 mg di tacrolimus (in forma di tacrolimus monoidrato).

ADOPORT 1 mg capsule rigide
Ogni capsula contiene 1 mg di tacrolimus (in forma di tacrolimus monoidrato).

ADOPORT 2 mg capsule rigide
Ogni capsula contiene 2 mg di tacrolimus (in forma di tacrolimus monoidrato).

ADOPORT 5 mg capsule rigide
Ogni capsula contiene 5 mg di tacrolimus (in forma di tacrolimus monoidrato).

Eccipiente con effetto noto:

ADOPORT 0,5 mg capsule rigide
Ogni capsula contiene 48,5 mg di lattosio monoidrato.

ADOPORT 0,75 mg capsule rigide
Ogni capsula contiene 72,7 mg di lattosio monoidrato.

ADOPORT 1 mg capsule rigide
Ogni capsula contiene 47,4 mg di lattosio monoidrato.

ADOPORT 2 mg capsule rigide
Ogni capsula contiene 94,7 mg di lattosio monoidrato.

ADOPORT 5 mg capsule rigide
Ogni capsula contiene 236,9 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide

ADOPORT 0,5 mg capsule rigide
Capsule di gelatina rigida di colore bianco opaco e avorio contenenti una polvere di colore da bianco a biancastro (lunghezza: 14,5 mm).

ADOPORT 0,75 mg capsule rigide

Capsule di gelatina rigida di colore verde chiaro opaco, con impresso in colore nero “0,75 mg” sul cappuccio, contenenti una polvere di colore da bianco a biancastro (lunghezza: 14,5 mm).

ADOPORT 1 mg capsule rigide

Capsule di gelatina rigida di colore bianco opaco e marrone chiaro contenenti una polvere di colore da bianco a biancastro (lunghezza: 14,5 mm).

ADOPORT 2 mg capsule rigide

Capsule di gelatina rigida di colore verde scuro opaco, con impresso in colore nero “2 mg” sul cappuccio, contenenti una polvere di colore da bianco a biancastro (lunghezza: 14,5 mm).

ADOPORT 5 mg capsule rigide

Capsule di gelatina rigida di colore bianco opaco e arancione contenenti una polvere di colore da bianco a biancastro (lunghezza: 15,8 mm).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Profilassi del rigetto da trapianto nei pazienti che ricevono trapianto allogenico di fegato, rene o cuore.

Trattamento del rigetto allogenico resistente al trattamento con altri medicinali immunosoppressori.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con il tacrolimus richiede un attento monitoraggio da parte di personale adeguatamente qualificato ed equipaggiato.

La prescrizione del medicinale e le modifiche della terapia immunosoppressiva devono essere effettuate soltanto da medici esperti nella terapia immunosoppressiva e nella gestione dei pazienti sottoposti a trapianto.

Il passaggio accidentale, involontario o effettuato senza supervisione delle formulazioni a rilascio immediato o prolungato del tacrolimus non è sicuro. Questo può provocare un rigetto del trapianto o un aumento dell'incidenza di effetti indesiderati, inclusa la sotto- o sovra-immunosoppressione, a causa delle differenze clinicamente rilevanti nell'esposizione sistemica al tacrolimus. I pazienti devono essere mantenuti su una singola formulazione del tacrolimus con il corrispondente regime posologico quotidiano; eventuali alterazioni della formulazione o della posologia devono essere effettuate solo sotto l'attenta supervisione di uno specialista in trapianti (vedere i paragrafi 4.4 e 4.8). In seguito alla conversione verso una qualsiasi formulazione alternativa, deve essere eseguito il monitoraggio terapeutico del medicinale e devono essere effettuati opportuni aggiustamenti della dose, al fine di garantire il mantenimento dell'esposizione sistemica al tacrolimus.

Al fine di consentire adeguati aggiustamenti del dosaggio, sono disponibili dosaggi addizionali da 0,75 mg e 2 mg di ADOPORT.

Considerazioni generali

I dosaggi iniziali raccomandati descritti di seguito sono da intendersi solo come linee guida generali. Il dosaggio di tacrolimus deve essere basato principalmente sulle valutazioni cliniche del rigetto e della tollerabilità di ogni singolo paziente, con l'ausilio del monitoraggio del livello ematico (per le concentrazioni ematiche di valle raccomandate come target, vedere oltre). Se sono evidenti segni clinici di rigetto, deve essere presa in considerazione una variazione del regime di immunosoppressione.

Il tacrolimus può essere somministrato per via endovenosa o per via orale. In genere la somministrazione può iniziare per via orale, se necessario mediante la sospensione in acqua del contenuto delle capsule, per mezzo di intubazione nasogastrica.

Nella fase iniziale del periodo post-operatorio tacrolimus viene normalmente somministrato in associazione con altri medicinali immunosoppressivi. La dose del tacrolimus può variare a seconda del regime immunosoppressivo prescelto.

Modo di somministrazione

Si raccomanda di somministrare la dose orale quotidiana in due dosi separate (per esempio al mattino e alla sera). Le capsule devono essere assunte immediatamente dopo la rimozione dal blister. I pazienti devono essere avvertiti di non ingerire l'essiccante. Le capsule devono essere deglutite con del liquido (preferibilmente acqua).

Per ottenere l'assorbimento massimo, in genere le capsule devono essere assunte a stomaco vuoto, o almeno 1 prima oppure 2-3 ore dopo un pasto (vedere il paragrafo 5.2).

Durata della terapia

Per impedire il rigetto dell'organo trapiantato, si deve mantenere lo stato di immunosoppressione; pertanto non è possibile stabilire un limite per la durata della terapia orale.

Dosaggi raccomandati - Trapianto di fegato

Profilassi del rigetto del trapianto – adulti

La terapia orale con il tacrolimus deve essere iniziata con un dosaggio pari a 0,10-0,20 mg/kg/die somministrato in due dosi separate (per esempio al mattino e alla sera). La somministrazione deve iniziare circa 12 ore dopo il termine dell'intervento chirurgico.

Se a causa delle condizioni cliniche del paziente la dose non può essere somministrata per via orale, deve essere istituita una terapia endovenosa con 0,01-0,05 mg/kg/die, sotto forma di infusione continua per 24 ore.

Profilassi del rigetto del trapianto – bambini

Deve essere somministrata una dose orale iniziale di 0,30 mg/kg/die, suddivisa in due dosi separate (per esempio al mattino e alla sera). Se le condizioni cliniche del paziente impediscono la somministrazione per via orale, deve essere somministrata una dose iniziale di 0,05 mg/kg/die per via endovenosa, sotto forma di infusione continua per 24 ore.

Aggiustamenti posologici durante il periodo post-trapianto negli adulti e nei bambini

Nel periodo post-trapianto le dosi del tacrolimus vengono generalmente ridotte. In alcuni casi è possibile sospendere le terapie immunosoppressive concomitanti, adottando quindi il tacrolimus in monoterapia.

I miglioramenti clinici del paziente nel periodo post-trapianto possono modificare la farmacocinetica del tacrolimus e determinare in tal modo la necessità di ulteriori aggiustamenti posologici.

Terapia antirigetto - adulti e bambini

Per controllare gli episodi di rigetto sono stati utilizzati l'aumento delle dosi del tacrolimus, una terapia supplementare a base di corticosteroidi e l'introduzione di brevi cicli di trattamento con anticorpi mono-/policlonali. Se insorgono segni di tossicità (per esempio reazioni avverse marcate - vedere il paragrafo 4.8), può essere necessario ridurre la dose del tacrolimus.

Per la conversione a tacrolimus il trattamento deve essere cominciato con la dose orale iniziale raccomandata per l'immunosoppressione primaria.

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

Dosaggi raccomandati - Trapianto di rene

Profilassi del rigetto del trapianto – adulti

La terapia orale con il tacrolimus deve iniziare con un dosaggio pari a 0,20-0,30 mg/kg/die, somministrato in due dosi separate (per esempio al mattino e alla sera). La somministrazione deve iniziare entro 24 ore dal termine dell'intervento chirurgico.

Se a causa delle condizioni cliniche del paziente la dose non può essere somministrata per via orale, deve essere istituita una terapia endovenosa con 0,05-0,10 mg/kg/die, sotto forma di infusione continua per 24 ore.

Profilassi del rigetto del trapianto – bambini

Deve essere somministrata una dose orale iniziale di 0,30 mg/kg/die suddivisa in due dosi separate (per esempio al mattino e alla sera). Se le condizioni cliniche del paziente impediscono la somministrazione per via orale, deve essere somministrata una dose iniziale di 0,075-0,100 mg/kg/die per via endovenosa, sotto forma di infusione continua per 24 ore.

Aggiustamenti posologici durante il periodo post-trapianto negli adulti e nei bambini

Nel periodo post-trapianto le dosi del tacrolimus sono generalmente ridotte. In alcuni casi è possibile sospendere le terapie immunosoppressive concomitanti, adottando quindi una terapia doppia basata sul tacrolimus.

I miglioramenti clinici del paziente nel periodo post-trapianto possono modificare la farmacocinetica del tacrolimus e determinare in tal modo la necessità di ulteriori aggiustamenti posologici.

Terapia antirigetto - adulti e bambini

Per controllare gli episodi di rigetto sono stati utilizzati l'aumento delle dosi del tacrolimus, una terapia supplementare a base di corticosteroidi e l'introduzione di brevi cicli di trattamento con anticorpi mono-/policlonali. Se si notano segni di tossicità (per esempio reazioni avverse marcate - vedere il paragrafo 4.8), può essere necessario ridurre la dose di tacrolimus.

Per la conversione a tacrolimus il trattamento deve essere cominciato con la dose orale iniziale raccomandata per l'immunosoppressione primaria.

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

Dosaggi raccomandati - Trapianto di cuore

Profilassi del rigetto del trapianto – adulti

Tacrolimus può essere usato con induzione di anticorpi (che consente l'inizio ritardato della terapia con tacrolimus) o in alternativa, nei pazienti clinicamente stabili, senza induzione di anticorpi.

In seguito all'induzione di anticorpi, la terapia orale con tacrolimus deve iniziare con una dose pari a 0,075 mg/kg/die, somministrata in due dosi separate (per esempio al mattino e alla sera). La somministrazione deve iniziare entro 5 giorni dal termine dell'intervento chirurgico, non appena le condizioni cliniche del paziente si sono stabilizzate. Se a causa delle condizioni cliniche del paziente la dose non può essere somministrata per via orale, deve essere istituita una terapia endovenosa con 0,01-0,02 mg/kg/die sotto forma di infusione continua per 24 ore.

È stata pubblicata una strategia alternativa, secondo la quale il tacrolimus è stato somministrato per via orale entro 12 ore dall'intervento chirurgico. Questo approccio è riservato per i pazienti senza disfunzioni

organiche (per esempio disfunzione renale). In quel caso è stata somministrata una dose orale iniziale di tacrolimus di 2-4 mg al giorno in combinazione con micofenolato mofetile e corticosteroidi o in combinazione con sirolimus e corticosteroidi.

Profilassi del rigetto del trapianto – bambini

Nei pazienti pediatrici sottoposti a trapianto di cuore il tacrolimus è stato usato con o senza induzione di anticorpi.

Nei pazienti senza induzione di anticorpi, se la terapia con il tacrolimus è cominciata per via endovenosa la dose iniziale raccomandata è di 0,03-0,05 mg/kg/die, sotto forma di infusione continua per 24 ore, il cui obiettivo è quello di raggiungere concentrazioni plasmatiche totali del tacrolimus pari a 15-25 ng/ml. I pazienti devono essere trasferiti alla terapia orale non appena clinicamente praticabile. La prima dose della terapia orale deve essere di 0,30 mg/kg/die e la terapia orale deve iniziare 8-12 ore dopo la sospensione della terapia endovenosa.

In seguito all'induzione di anticorpi, se la terapia con il tacrolimus viene iniziata per via orale la dose iniziale raccomandata è di 0,10-0,30 mg/kg/die, somministrata in due dosi separate (per esempio al mattino e alla sera).

Aggiustamenti posologici durante il periodo post-trapianto negli adulti e nei bambini

Nel periodo post-trapianto le dosi del tacrolimus sono generalmente ridotte. I miglioramenti clinici del paziente nel periodo post-trapianto possono modificare la farmacocinetica del tacrolimus e determinare in tal modo la necessità di ulteriori aggiustamenti posologici.

Terapia antirigetto - adulti e bambini

Per controllare gli episodi di rigetto sono stati utilizzati l'aumento delle dosi del tacrolimus, una terapia supplementare a base di corticosteroidi e l'introduzione di brevi cicli di trattamento con anticorpi mono-/policlonali.

Nei pazienti adulti trasferiti al tacrolimus la terapia deve iniziare con una dose orale di 0,15 mg/kg/die, somministrata in due dosi separate (per esempio al mattino e alla sera).

Nei pazienti pediatrici trasferiti al tacrolimus la terapia deve iniziare con una dose orale di 0,20-0,30 mg/kg/die, somministrata in due dosi separate (per esempio al mattino e alla sera).

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

Raccomandazioni di dosaggio – Terapia antirigetto, altri trapianti allogenici

Le raccomandazioni di dosi per i trapianti di polmone, pancreas e intestino si basano sui dati limitati provenienti da studi clinici prospettici. I pazienti che erano stati sottoposti a un trapianto di polmone hanno ricevuto il tacrolimus a una dose orale iniziale di 0,10-0,15 mg/kg/die, i pazienti che erano stati sottoposti a un trapianto di pancreas hanno ricevuto il tacrolimus a una dose orale iniziale di 0,2 mg/kg/die e i pazienti che erano stati sottoposti a un trapianto di intestino hanno ricevuto il tacrolimus a una dose orale iniziale di 0,3 mg/kg/die.

Aggiustamenti posologici in specifiche popolazioni di pazienti

Pazienti con compromissione della funzionalità epatica

Allo scopo di mantenere i livelli ematici di valle entro l'intervallo target raccomandato, nei pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica può rendersi necessaria una riduzione della dose.

Pazienti con danno della funzionalità renale

Poiché la farmacocinetica del tacrolimus non è influenzata dalla funzione renale, non dovrebbe essere necessario alcun aggiustamento posologico. Tuttavia, a causa del potenziale nefrotossico del tacrolimus, si raccomanda un attento monitoraggio della funzione renale (che comprenda valutazioni periodiche delle concentrazioni di creatinina sierica, il calcolo della clearance della creatinina e il monitoraggio della diuresi).

Popolazione pediatrica

In genere, per ottenere i medesimi livelli plasmatici, i pazienti pediatrici richiedono dosi da 1½ a 2 volte superiori a quelle degli adulti.

Persone anziane

I dati attualmente disponibili non suggeriscono la necessità di aggiustamenti posologici nelle persone anziane.

Conversione da ciclosporina

Si deve prestare particolare attenzione prima di trasferire i pazienti in terapia con ciclosporina alla terapia con il tacrolimus (vedere i paragrafi 4.4 e 4.5). La terapia a base di tacrolimus deve essere iniziata soltanto dopo aver valutato le concentrazioni ematiche di ciclosporina e le condizioni cliniche del paziente. In presenza di elevati livelli ematici di ciclosporina, la somministrazione deve essere ritardata. Nella pratica, la terapia a base di tacrolimus è stata iniziata 12-24 ore dopo l'interruzione di ciclosporina. Il controllo dei livelli ematici di ciclosporina deve proseguire anche dopo il passaggio alla nuova terapia, poiché la clearance della ciclosporina può essere compromessa.

Concentrazioni ematiche di valle raccomandate

Il dosaggio deve essere principalmente basato sulla valutazione clinica del rigetto e della tollerabilità di ogni singolo paziente.

Come ausili per ottimizzare il dosaggio sono disponibili vari test immunologici, atti a determinare i livelli del tacrolimus nel sangue intero, compresa una determinazione immunoenzimatica semiautomatica a cattura di microparticelle (MEIA). Il confronto delle concentrazioni pubblicate in letteratura con quelle individuali, ottenute nella pratica clinica, deve essere valutato con attenzione e con la conoscenza dei metodi di analisi impiegati. Nella pratica clinica attuale i livelli ematici interi del tacrolimus sono monitorati con metodi di immunodosaggio.

Durante il periodo post-trapianto i livelli ematici di valle del tacrolimus devono essere monitorati. Quando il tacrolimus è somministrato per via orale, i livelli ematici di valle devono essere rilevati 12 ore circa dopo l'ultima somministrazione, appena prima della somministrazione successiva. La frequenza del monitoraggio deve essere basata sulle esigenze cliniche. Poiché il tacrolimus è un medicinale con una scarsa clearance, dopo eventuali aggiustamenti possono essere necessari alcuni giorni prima che siano evidenti alterazioni a livello ematico. I livelli ematici di valle devono essere monitorati circa due volte alla settimana nel corso del primo periodo post-trapianto e in seguito, durante la terapia di mantenimento, a intervalli regolari. I livelli ematici di valle del tacrolimus devono essere monitorati anche in seguito ad aggiustamenti della dose, a modifiche del regime immunosoppressivo o alla co-somministrazione di sostanze che possono alterare le concentrazioni del tacrolimus nel sangue intero (vedere il paragrafo 4.5).

L'analisi degli studi clinici suggerisce che la maggior parte dei pazienti può essere trattata con successo quando le concentrazioni ematiche di valle del tacrolimus sono mantenute sotto i 20 ng/ml. Quando si interpretano le concentrazioni ematiche intere è necessario prendere in considerazione le condizioni cliniche del paziente.

Nella pratica clinica nell'immediato periodo post trapianto i livelli ematici di valle sono stati generalmente compresi nell'intervallo 5-20 ng/ml nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato e nell'intervallo 10-20 ng/ml nei pazienti sottoposti a trapianto di rene e di cuore. Successivamente, durante la terapia di mantenimento, le concentrazioni ematiche sono state generalmente comprese nell'intervallo 5-15 ng/ml nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato, rene e cuore.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al tacrolimus o ad altri macrolidi.

Ipersensibilità a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Sono stati osservati errori di terapia, tra i quali la sostituzione involontaria o non intenzionale o effettuata senza supervisione delle formulazioni a rilascio immediato o prolungato di tacrolimus. Questo ha determinato l'insorgenza di gravi reazioni avverse, incluso il rigetto del trapianto, o di altri effetti indesiderati che possono essere la conseguenza di una sotto- o sovraesposizione a tacrolimus. I pazienti devono essere mantenuti in terapia con una sola formulazione di tacrolimus con il corrispondente regime posologico giornaliero; eventuali cambi della formulazione o della posologia devono essere effettuati solo sotto l'attenta supervisione di uno specialista in trapianti (vedere i paragrafi 4.2 e 4.8).

Durante il periodo iniziale post-trapianto deve essere effettuato il monitoraggio di routine dei seguenti parametri: pressione arteriosa, ECG, controllo neurologico e oculistico, glicemia a digiuno, elettroliti (in particolare potassio), test di funzionalità epatica e renale, parametri ematologici, parametri della coagulazione e determinazioni delle proteine plasmatiche. Se si osservano variazioni clinicamente significative devono essere prese in considerazione opportune modifiche al regime immunosoppressivo.

Sostanze con potenzialità di interazione

Nel caso in cui sostanze con potenzialità di interazione (vedere paragrafo 4.5) – in particolare forti inibitori del CYP3A4 (come telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketoconazolo, voriconazolo, itraconazolo, telitromicina, o claritromicina) o induttori del CYP3A4 (come rifampicina, rifabutina) – siano somministrati in combinazione con tacrolimus, i livelli ematici di tacrolimus devono essere monitorati per aggiustare adeguatamente il dosaggio di tacrolimus in modo da mantenere una esposizione costante a tacrolimus.

Durante la terapia con il tacrolimus l'assunzione di preparati erboristici che contengano erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) o di altri preparati erboristici deve essere evitata, a causa del rischio di interazioni che possono provocare la diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di tacrolimus e ridurre il suo effetto clinico, o un aumento delle concentrazioni ematiche di tacrolimus e rischio di tossicità di tacrolimus (vedere il paragrafo 4.5).

La somministrazione concomitante di ciclosporina e tacrolimus deve essere evitata ed è necessario porre particolare attenzione quando tacrolimus è somministrato a pazienti che hanno ricevuto ciclosporina in precedenza (vedere i paragrafi 4.2 e 4.5).

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

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

Vaccinazione

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

Disordini gastrointestinali

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

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

Patologie cardiache

In rari casi sono state osservate ipertrofia ventricolare o ipertrofia del setto, riportate come cardiomiopatie. Nella maggior parte dei casi si sono dimostrate reversibili e si sono manifestate in prevalenza nei bambini con concentrazioni ematiche di valle di tacrolimus molto più elevate dei livelli massimi raccomandati. Altri fattori che si sono rivelati in grado di aumentare il rischio di queste condizioni cliniche hanno incluso malattie cardiache preesistenti, uso di corticosteroidi, ipertensione, disfunzione renale o epatica, infezioni, sovraccarico volêmico ed edema. Di conseguenza i pazienti ad alto rischio, in particolare i bambini e quelli che ricevono una sostanziale immunosoppressione, devono essere monitorati con procedure quali ecocardiografia o ECG prima e dopo il trapianto (per esempio inizialmente a 3 mesi e in seguito a 9-12 mesi). In caso di anomalie, si deve prendere in considerazione la riduzione della dose di tacrolimus oppure il trasferimento a un trattamento con un altro agente immunosoppressivo. Tacrolimus può portare al prolungamento dell'intervallo QT e causare torsioni di punta. Si raccomanda cautela nell'utilizzo del medicinale nei pazienti con fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QT, compresi pazienti con storia personale o familiare di prolungamento del tratto QT, insufficienza cardiaca congestizia, bradiaritmia e anomalie elettrolitiche. Deve essere usata cautela anche in pazienti con diagnosi o con sospetto di Sindrome Congenita del Prolungamento dell'Intervallo QT o prolungamento acquisito del tratto QT o pazienti che assumano contemporaneamente medicinali noti per prolungare l'intervallo QT, indurre anomalie elettrolitiche o noti per incrementare l'esposizione a tacrolimus (vedere paragrafo 4.5).

Disturbi linfoproliferativi e tumori

Ci sono state segnalazioni di pazienti trattati con tacrolimus che hanno sviluppato disturbi linfoproliferativi associati al virus di Epstein-Barr (EBV) (vedere paragrafo 4.8). I pazienti trasferiti alla terapia con tacrolimus non devono ricevere contemporaneamente nessuna terapia anti-linfocitaria. È stato riportato che i bambini molto giovani (meno di 2 anni) EBV-VCA negativi hanno manifestato un aumento del rischio di sviluppare disturbi linfoproliferativi; pertanto in questo gruppo di pazienti è necessario verificare la sierologia EBV-VCA prima di iniziare il trattamento con tacrolimus. In corso di trattamento si raccomanda uno stretto monitoraggio con EBV-PCR. Le positività EBV-PCR possono persistere per mesi e questo non è di per sé indicativo di una patologia linfoproliferativa o di linfoma.

Come con altri agenti immunosoppressori, che hanno in sé il rischio di poter causare alterazioni maligne a livello della pelle, l'esposizione al sole e ai raggi UV deve essere limitata indossando vestiti che proteggono e utilizzando uno schermo solare con un fattore ad alta protezione.

Come nel caso di altri potenti agenti immunosoppressori, non è noto il rischio di un tumore di derivazione secondaria (vedere paragrafo 4.8).

Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES)

È stato segnalato che alcuni pazienti trattati con tacrolimus hanno sviluppato sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES). Se i pazienti che assumono tacrolimus presentano sintomi indicativi di PRES,

come cefalea, stato mentale alterato, convulsioni e disturbi visivi, deve essere effettuata una procedura radiologica (come la risonanza magnetica - RMN). Se viene diagnosticata la PRES, si raccomanda un adeguato controllo della pressione sanguigna e l'interruzione immediata della terapia sistemica a base di tacrolimus. La maggior parte dei pazienti si ristabilisce completamente dopo l'adozione delle opportune contromisure.

Infezioni opportunistiche

I pazienti trattati con immunosoppressori, compreso tacrolimus, sono a rischio aumentato di infezioni opportunistiche (batteriche, fungine, virali e protozoiche). Questi disturbi includono la nefropatia associata al virus BK e la leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) associata al virus JC. Queste infezioni sono spesso correlate a un elevato carico immunosoppressivo totale e possono provocare l'insorgenza di disturbi gravi o fatali, che i medici devono tenere in considerazione nei pazienti con alterazione della funzione renale o con sintomi neurologici.

Aplasia pura dei globuli rossi

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

Eccipienti

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

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Interazioni metaboliche

La percentuale di tacrolimus disponibile a livello sistemico viene metabolizzata dal sistema epatico del CYP3A4. Esistono inoltre prove di un metabolismo gastrointestinale da parte del CYP3A4 nelle pareti intestinali. L'uso concomitante di medicinali o di prodotti erboristici notoriamente in grado di inibire o indurre il CYP3A4 può influire sul metabolismo di tacrolimus e aumentarne o diminuirne quindi i livelli ematici. Pertanto, si raccomanda fortemente di monitorare attentamente i livelli ematici di tacrolimus, così come il prolungamento dell'intervallo QT (mediante ECG), la funzionalità renale e altri effetti indesiderati, ogni qualvolta vengano utilizzate in concomitanza sostanze in grado di alterare il metabolismo del CYP3A4 e di interrompere o aggiustare le dosi di tacrolimus in modo opportuno, al fine di mantenere un'esposizione simile (vedere i paragrafi 4.2 e 4.4).

Inibitori del metabolismo

Dal punto di vista clinico le seguenti sostanze hanno dimostrato di incrementare i livelli ematici del tacrolimus:

Sono state osservate forti interazioni con agenti antifungini quali ketoconazolo, fluconazolo, itraconazolo e voriconazolo, l'antibiotico macrolide eritromicina, gli inibitori dell'HIV proteasi (per esempio ritonavir, nelfinavir, saquinavir), o inibitori del virus HCV proteasi (per esempio telaprevir, boceprevir). L'uso concomitante di queste sostanze può determinare la necessità di ridurre le dosi di tacrolimus nella quasi totalità dei pazienti.

Interazioni più deboli sono state riscontrate con clotrimazolo, claritromicina, josamicina, nifedipina, nicardipina, diltiazem, verapamil, amiodarone, danazolo, etinilestradiolo, omeprazolo e nefazodone e rimedi erboristici (cinesi) contenenti estratti di Schisandra sphenanthera.

In vitro le seguenti sostanze hanno dimostrato di essere potenziali inibitori del metabolismo del tacrolimus: bromocriptina, cortisone, dapsons, ergotamina, gestodene, lidocaina, mefenitoina, miconazolo, midazolam, nivaldipina, noretisterone, chinidina, tamoxifene, troleandomicina.

È stato segnalato che il succo di pompelmo provoca un aumento dei livelli ematici di tacrolimus e deve quindi essere evitato.

Lansoprazolo e ciclosporina possono potenzialmente inibire il metabolismo di tacrolimus mediato da CYP3A4 e quindi aumentare le concentrazioni di tacrolimus nel sangue intero.

Altre interazioni che possono causare l'aumento dei livelli di tacrolimus nel sangue

Tacrolimus è ampiamente legato alle proteine plasmatiche. Devono essere considerate le possibili interazioni con altri medicinali noti per la loro alta affinità con le proteine plasmatiche (per esempio anti-infiammatori non steroidei, anticoagulanti orali oppure antidiabetici orali).

Altre potenziali interazioni che possono aumentare l'esposizione sistemica a tacrolimus comprendono l'agente procinetico metoclopramide, la cimetidina e il magnesio-alluminio idrossido.

Induttori del metabolismo

Dal punto di vista clinico le seguenti sostanze hanno dimostrato di diminuire i livelli ematici di tacrolimus:

Sono state rilevate forti interazioni con rifampicina, fenitoina o erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*), le quali possono determinare la necessità di aumentare le dosi di tacrolimus nella quasi totalità dei pazienti. Interazioni clinicamente rilevanti sono state riportate anche con fenobarbital. I corticosteroidi alle dosi di mantenimento hanno dimostrato di ridurre i livelli ematici del tacrolimus.

Dosi elevate di prednisolone o di metilprednisolone, somministrati per il trattamento del rigetto acuto, possono potenzialmente aumentare o diminuire i livelli plasmatici di tacrolimus.

Carbamazepina, metamizolo e isoniazide possono potenzialmente diminuire le concentrazioni di tacrolimus.

Effetti di tacrolimus sul metabolismo di altri prodotti medicinali

Tacrolimus è un noto inibitore del CYP3A4; l'uso concomitante di tacrolimus con medicinali noti per essere metabolizzati da CYP3A4 può pertanto compromettere il metabolismo di tali medicinali. L'emivita della ciclosporina è prolungata nel caso di somministrazione concomitante con tacrolimus. Inoltre si possono verificare effetti nefrotossici sinergici/additivi. Per queste ragioni la somministrazione concomitante di ciclosporina e tacrolimus non è raccomandata e si deve prestare attenzione quando tacrolimus è somministrato a pazienti precedentemente trattati con ciclosporina (vedere i paragrafi 4.2 e 4.4).

È stato dimostrato che tacrolimus determina un aumento del livello ematico di fenitoina.

Poiché il trattamento con tacrolimus può ridurre la clearance dei contraccettivi a base di steroidi, provocando in tal modo un aumento dell'esposizione ormonale, si deve prestare particolare attenzione al momento di stabilire le misure anticoncezionali.

I dati disponibili relativi alle interazioni di tacrolimus con le statine sono limitati; i dati disponibili suggeriscono che la farmacocinetica delle statine non viene per la maggior parte influenzata dalla co-somministrazione di tacrolimus.

I dati provenienti dagli studi sugli animali hanno mostrato che tacrolimus può potenzialmente diminuire la clearance e aumentare l'emivita di pentobarbital e di fenazone.

Altre interazioni che hanno provocato effetti clinicamente nocivi

L'uso concomitante di tacrolimus e di medicinali noti per i loro effetti nefrotossici o neurotossici (per esempio aminoglicosidi, inibitori della girasi, vancomicina, sulfametossazolo + trimetoprim, FANS [farmaci antinfiammatori non steroidei], ganciclovir o aciclovir) può aumentare tali effetti.

Durante la co-somministrazione di amfotericina B e ibuprofene con tacrolimus è stato osservato un aumento della nefrotossicità.

Poiché il trattamento con tacrolimus può essere associato a iperkaliemia, o può determinare l'aumento di un'iperkaliemia preesistente, si deve evitare l'assunzione di potassio a dosi elevate o di diuretici risparmiatori di potassio (per esempio amiloride, triamterene o spironolattone) (vedere paragrafo 4.4).

Gli immunosoppressori possono compromettere la risposta alle vaccinazioni le quali, se effettuate in corso di trattamento con tacrolimus, possono risultare meno efficaci. Deve essere evitato l'impiego di vaccini vivi attenuati (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uomo dimostrano che tacrolimus è in grado di attraversare la placenta. I dati limitati disponibili nelle pazienti sottoposte a trapianto d'organo non mostrano alcuna evidenza di un aumento del rischio di eventi avversi sul decorso e sull'esito della gravidanza durante il trattamento con tacrolimus rispetto a quello con altri medicinali immunosoppressivi. Sono comunque stati riportati casi di aborto spontaneo. A oggi non sono disponibili ulteriori dati epidemiologici di rilievo. A causa della necessità del trattamento, tacrolimus può essere preso in considerazione nelle donne in gravidanza quando non esiste alcuna alternativa più sicura e quando i benefici previsti giustifichino i potenziali rischi per il feto.

In caso di esposizione *in utero*, si raccomanda il monitoraggio del neonato per i potenziali effetti avversi di tacrolimus (in particolare quelli a carico dei reni). Esiste un rischio di parto prematuro (<37^a settimana), come anche di iperpotassiemia neonatale, la quale comunque si normalizza spontaneamente.

Nei ratti e nei conigli, a dosi che avevano dimostrato tossicità materna (vedere il paragrafo 5.3), tacrolimus ha causato tossicità embrio-fetale.

Allattamento

I dati relativi all'uomo indicano che tacrolimus viene escreto nel latte materno. Poiché non si possono escludere effetti dannosi sul neonato, le madri in terapia con tacrolimus non devono allattare al seno.

Fertilità

E' stato osservato nei ratti un effetto negativo di tacrolimus sulla fertilità maschile, sotto forma di riduzione della conta spermatica e della motilità (vedere paragrafo 5.3).

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

Tacrolimus può causare disturbi visivi e neurologici. Questi effetti possono essere accentuati dall'assunzione concomitante di tacrolimus con bevande alcoliche.

4.8 Effetti indesiderati

Il profilo delle reazioni avverse associate all'impiego di agenti immunosoppressori è spesso difficile da stabilire, a causa della patologia di base e dell'uso concomitante di molteplici medicinali.

Molte delle reazioni avverse al medicinale riportate di seguito sono reversibili e/o rispondono a una riduzione della dose. Rispetto all'uso per via endovenosa, la somministrazione orale sembra essere associata a una minore incidenza di effetti indesiderati.

Elenco degli eventi avversi

Le reazioni avverse al medicinale sono riportate di seguito, in ordine decrescente di frequenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Infezioni e infestazioni

Come per altri potenti agenti immunosoppressivi, i pazienti in trattamento con tacrolimus presentano spesso un rischio maggiore di infezioni (virali, batteriche, fungine, protozoiche). Il decorso di eventuali malattie infettive preesistenti può risultare aggravato. Le infezioni possono verificarsi sia in forma generalizzata sia in forma localizzata.

Nei pazienti trattati con immunosoppressori, compreso tacrolimus, sono stati segnalati casi di nefropatia associata al virus BK e di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) associata al virus JC.

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

I pazienti trattati con terapie immunosoppressive sono a maggior rischio di sviluppare neoplasie maligne. In associazione al trattamento con tacrolimus sono stati segnalati tumori benigni e maligni, compresi patologie linfoproliferative associate a infezioni da EBV e tumori cutanei.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune:	anemia, leucopenia, trombocitopenia, leucocitosi, anomalie nelle analisi dei globuli rossi
Non comune:	coagulopatie, anomalie nelle analisi di coagulazione e sanguinamento, pancitopenia, neutropenia
Raro:	porpora trombotica trombocitopenica, ipoprotrombinemia
Non nota:	aplasia pura dei globuli rossi, agranulocitosi, anemia emolitica.

Disturbi del sistema immunitario

Nei pazienti in terapia con tacrolimus sono state osservate reazioni allergiche e anafilattoidi (vedere il paragrafo 4.4).

Patologie endocrine

Raro: irsutismo.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto comune:	condizioni iperglicemiche, diabete mellito, iperpotassiemia
Comune:	ipomagnesemia, ipofosfatemia, ipopotassiemia, ipocalcemia, iponatriemia, sovraccarico di fluidi, iperuricemia, diminuzione dell'appetito, acidosi metabolica, iperlipidemia, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, altre alterazioni degli elettroliti
Non comune:	disidratazione, ipoproteinemia, iperfosfatemia, ipoglicemia.

Disturbi psichiatrici

Molto comune:	insonnia
Comune:	ansia, confusione e disorientamento, depressione, umore depresso, alterazioni e disturbi dell'umore, incubi, allucinazioni, disturbi mentali
Non comune:	disturbi psicotici.

Patologie del sistema nervoso

Molto comune:	tremore, cefalea
Comune:	convulsioni, alterazioni dello stato di coscienza, parestesia e disestesia, neuropatie periferiche, capogiri, disturbo della scrittura, disturbi del sistema nervoso
Non comune:	coma, emorragie nel sistema nervoso centrale e accidenti cerebrovascolari, paralisi e paresi, encefalopatia, alterazioni del linguaggio e dell'espressione, amnesia
Raro:	ipertonia
Molto raro:	miastenia.

Patologie dell'occhio

Comune: visione offuscata, fotofobia, disturbi dell'occhio
Non comune: cataratta
Raro: cecità.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Comune: tinnito
Non comune: ipoacusia
Raro: sordità neurosensoriale
Molto raro: udito compromesso.

Patologie cardiache

Comune: ischemia dell'arteria coronaria, tachicardia
Non comune: aritmie ventricolari e arresto cardiaco, insufficienza cardiaca, cardiomiopatie, ipertrofia ventricolare, aritmie sopraventricolari, palpitazioni
Raro: versamento pericardico
Molto raro: *Torsioni di Punta.*

Patologie vascolari

Molto comune: ipertensione
Comune: emorragia, eventi tromboembolici e ischemici, disturbi vascolari periferici, disturbi ipotensivi vascolari
Non comune: infarto, trombosi venosa profonda dell'arto, shock.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: dispnea, disturbi del parenchima polmonare, versamento pleurico, faringite, tosse, congestione nasale e infiammazioni
Non comune: insufficienza respiratoria, disturbi delle vie respiratorie, asma
Raro: sindrome da sofferenza respiratoria acuta.

Patologie gastrointestinali

Molto comune: diarrea, nausea
Comune: infiammazioni del tratto gastrointestinale, ulcerazione e perforazione del tratto gastrointestinale, emorragie gastrointestinali, stomatite e ulcerazione, ascite, vomito, dolori gastrointestinali e addominali, segni e sintomi di dispepsia, costipazione, flatulenza, gonfiore e distensione, feci molli, segni e sintomi gastrointestinali
Non comune: ileo paralitico, pancreatite acuta e cronica, malattia da reflusso gastroesofageo, compromissione dello svuotamento gastrico
Raro: subileo, pseudocisti pancreatica.

Patologie epatobiliari

Comune: colestasi e ittero, danno epatocellulare ed epatite, colangite
Raro: trombosi dell'arteria epatica, malattia veno-occlusiva epatica
Molto raro: insufficienza epatica, stenosi del condotto biliare.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: prurito, eruzione cutanea, alopecia, acne, aumento della sudorazione
Non comune: dermatite, fotosensibilità
Raro: necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell)
Molto raro: sindrome di Stevens-Johnson.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: artralgia, spasmi muscolari, dolore agli arti, dolore alla schiena
Non comune: disturbi delle articolazioni.
Raro: diminuzione della mobilità

Patologie renali e urinarie

Molto comune:	compromissione renale
Comune:	insufficienza renale, insufficienza renale acuta, oliguria, necrosi tubulo-renale, nefropatia tossica, alterazioni urinarie, sintomi uretrali e vescicali
Non comune:	anuria, sindrome emolitico-uremica
Molto raro:	nefropatia, cistite emorragica.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune:	dismenorrea e sanguinamento uterino.
-------------	--------------------------------------

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune:	astenia, disturbi febbrili, edema, dolore e sensazione di fastidio, alterazione della percezione della temperatura corporea
Non comune:	insufficienza multiorgano, malattia simil-influenzale, intolleranza alla temperatura, sensazione di oppressione toracica, sensazione di irrequietezza, sensazione di anormalità,
Raro:	sete, svenimento, costrizione toracica, ulcera
Molto raro:	tessuto adiposo aumentato.

Esami diagnostici

Comune:	anomalie degli enzimi epatici e della funzione epatica, aumento della fosfatasi alcalina plasmatica, peso aumentato
Non comune:	amilasi aumentata, anomalie negli esami con ECG, anomalie negli esami del ritmo e della frequenza cardiaca, pesodiminuito, lattato deidrogenasi ematica aumentata
Molto raro:	anomalie nell'ecocardiogramma, QT prolungato nell'elettrocardiogramma.

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura

Comune:	disfunzione da trapianto primario.
---------	------------------------------------

Sono stati osservati errori nelle cure mediche, tra i quali la sostituzione accidentale, involontaria o effettuata senza supervisione delle formulazioni a rilascio immediato o prolungato del tacrolimus. Sono stati segnalati alcuni casi associati di rigetto del trapianto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza nel sovradosaggio è limitata. Sono stati segnalati diversi casi di sovradosaggio accidentale, la cui sintomatologia includeva: tremore, cefalea, nausea e vomito, infezioni, orticaria, letargia, incremento dei livelli ematici di azoto ureico e aumento delle concentrazioni sieriche di creatinina, nonché incremento dei livelli di alanina-aminotransferasi.

Non è disponibile alcun antidoto specifico per il tacrolimus. In caso di sovradosaggio si deve intervenire con misure generali di supporto e con il trattamento sintomatico.

In considerazione dell'elevato peso molecolare, della scarsa solubilità in acqua e dell'elevato legame agli eritrociti e alle proteine plasmatiche, si prevede che il tacrolimus non sia dializzabile. In singoli pazienti con

elevati livelli plasmatici l'emofiltrazione o la diafiltrazione sono state efficaci nel ridurre le concentrazioni tossiche. In caso di intossicazione orale possono essere indicati la lavanda gastrica e/o l'uso di adsorbenti (come il carbone attivo), se usati immediatamente dopo l'ingestione.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitori della calcineurina, Codice ATC: L04AD02

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

A livello molecolare gli effetti del tacrolimus sembrano essere mediati dal legame a una proteina citosolica (FKBP12), che è responsabile dell'accumulo intracellulare del composto. Il complesso FKBP12-tacrolimus si lega specificamente e competitivamente alla calcineurina e ne provoca l'inibizione, il che a sua volta produce un'inibizione calcio-dipendente delle vie di trasduzione del segnale alle cellule T, impedendo in tal modo la trascrizione di un gruppo discreto di geni linfocine.

Il tacrolimus è un agente immunosoppressivo molto potente, la cui attività è stata dimostrata mediante esperimenti sia *in vitro* sia *in vivo*.

In particolare, il tacrolimus inibisce la formazione di linfociti citotossici, che sono i principali responsabili del rigetto del trapianto. Il tacrolimus inibisce l'attivazione dei linfociti T e la proliferazione dei linfociti B dipendenti dai T-helper, come pure la produzione di linfocine (come interleuchina-2, interleuchina-3 e γ -interferone), nonché l'espressione del recettore dell'interleuchina-2.

Risultati tratti da dati pubblicati relativi ad altri trapianti di organi primari

Il tacrolimus è ormai considerato un trattamento consolidato quale medicinale immunosoppressivo primario in seguito a trapianto di pancreas, polmone e intestino. In studi prospettici pubblicati il tacrolimus è stato studiato quale immunosoppressivo primario in circa 175, 475 e 630 pazienti sottoposti rispettivamente a trapianto di polmone, di pancreas e di intestino. Nel complesso in questi studi pubblicati il profilo di sicurezza del tacrolimus è apparso simile a quello riportato negli studi più ampi, dove il tacrolimus era stato studiato quale trattamento immunosoppressivo primario nel trapianto di fegato, rene e cuore. Di seguito vengono riassunti i risultati di efficacia degli studi più ampi per ciascuna indicazione.

Trapianto di polmone

L'analisi *ad interim* di un recente studio multicentrico ha valutato 110 pazienti assegnati a gruppi di trattamento con il tacrolimus o con la ciclosporina con randomizzazione 1:1. All'inizio il tacrolimus è stato somministrato per infusione endovenosa continua a una dose compresa tra 0,01 e 0,03 mg/kg/die, mentre la terapia orale del tacrolimus è stata somministrata a una dose compresa tra 0,05 e 0,3 mg/kg/die. Entro il primo anno dal trapianto è stata rilevata un'incidenza inferiore di episodi di rigetto acuto nei pazienti trattati con il tacrolimus rispetto a quelli trattati con la ciclosporina (11,5% vs. 22,6%) e una più bassa incidenza di rigetto cronico, la sindrome da bronchiolite obliterante (2,86% vs. 8,57%). La sopravvivenza a un anno è risultata essere dell'80,8% nel gruppo del tacrolimus e dell'83% nel gruppo della ciclosporina (Treede et al., 3rd ICI San Diego, US, 2004; Abstract 22).

Un altro studio randomizzato ha incluso 66 pazienti trattati con il tacrolimus e 67 pazienti trattati con la ciclosporina. Il tacrolimus è stato somministrato all'inizio come infusione endovenosa continua a una dose di 0,025 mg/kg/die, mentre la terapia orale è stata somministrata a una dose di 0,15 mg/kg/die, con successivi aggiustamenti di dose verso livelli ematici di valle target compresi tra 10 e 20 ng/ml. La sopravvivenza a un anno è risultata pari all'83% nel gruppo del tacrolimus e al 71% nel gruppo della ciclosporina, quella a 2 anni rispettivamente al 76% e al 66%. Gli episodi di rigetto acuto per 100 giorni-paziente sono risultati numericamente inferiori nel gruppo del tacrolimus (0,85 episodi) rispetto al gruppo della ciclosporina (1,09 episodi). La bronchiolite obliterante si è manifestata nel 21,7% dei pazienti trattati con il tacrolimus rispetto

al 38,0% dei pazienti trattati con la ciclosporina ($p=0,025$). Un numero significativamente maggiore di pazienti trattati con la ciclosporina ($n=13$) ha richiesto un trasferimento di terapia verso il tacrolimus rispetto a quelli trattati con il tacrolimus verso la ciclosporina ($n=2$) ($p=0,02$) (Keenan et al., Ann Thoracic Surg 1995;60:580).

In un ulteriore studio che ha coinvolto due centri, 26 pazienti sono stati randomizzati al trattamento con il tacrolimus e 24 al trattamento con la ciclosporina. Il tacrolimus è stato somministrato all'inizio come infusione endovenosa continua a una dose pari a 0,05 mg/kg/die, mentre la terapia orale è stata somministrata a una dose compresa tra 0,1 e 0,3 mg/kg/die, con successivi aggiustamenti di dose verso livelli ematici di valle target compresi tra 12 e 15 ng/ml. La sopravvivenza a un anno è risultata pari al 73,1% nel gruppo trattato con il tacrolimus versus il 79,2% nel gruppo trattato con la ciclosporina. L'assenza di rigetto acuto è risultata più elevata nel gruppo del tacrolimus a 6 mesi (57,7% versus 45,8%) e a un anno in seguito a trapianto di polmone (50% versus 33,3%) (Treede et al., J Heart Lung Transplant 2001;20:511).

I tre studi hanno dimostrato un tasso di sopravvivenza simile. L'incidenza di rigetto acuto è risultata numericamente inferiore con il tacrolimus in tutti e tre gli studi, uno dei quali ha evidenziato un'incidenza significativamente inferiore di sindrome da bronchiolite obliterante con il tacrolimus.

Trapianto di pancreas

Uno studio multicentrico ha incluso 205 pazienti sottoposti a trapianto simultaneo di pancreas e rene, randomizzati al gruppo di trattamento con il tacrolimus ($n=103$) o con la ciclosporina ($n=102$). La dose orale iniziale da protocollo del tacrolimus era pari a 0,2 mg/kg/die, con successivi aggiustamenti di dose verso livelli ematici di valle target compresi tra 8 e 15 ng/ml entro il Giorno 5 e tra 5 e 10 ng/ml dopo il Mese 6. La sopravvivenza a 1 anno dopo il trapianto del pancreas è stata significativamente maggiore con il tacrolimus: 91,3% versus 74,5% con la ciclosporina ($p < 0,0005$), mentre la sopravvivenza dopo il trapianto di rene è risultata simile in entrambi i gruppi. In totale, 34 pazienti hanno cambiato terapia passando dal trattamento con la ciclosporina a quello con il tacrolimus, mentre solo 6 pazienti del gruppo del tacrolimus hanno richiesto una terapia alternativa (Bechstein et al., Transplantation 2004;77:1221).

Trapianto di intestino

Le esperienze cliniche pubblicate, provenienti da un unico centro, sull'uso del tacrolimus per il trattamento primario in seguito a trapianto di intestino hanno dimostrato che il tasso di sopravvivenza attuariale di 155 pazienti (65 solo intestino, 75 fegato e intestino e 25 multiviscerale) sottoposti a terapia con il tacrolimus e il prednisone è stato del 75% a 1 anno, del 54% a 5 anni, e del 42% a 10 anni. Nei primi anni la dose orale iniziale del tacrolimus era pari a 0,3 mg/kg/die. I risultati sono migliorati continuamente con l'aumentare dell'esperienza clinica nel corso di 11 anni.

I fattori che hanno contribuito a migliorare i risultati in questa indicazione nel corso del tempo sono considerati essere una serie di innovazioni, quali le tecniche di rilevamento precoce delle infezioni da virus di Epstein-Barr (EBV) e CMV, l'aumento del midollo osseo, l'uso aggiuntivo di daclizumab, antagonista dell'interleuchina-2, dosi iniziali più basse del tacrolimus, con livelli di valle target compresi tra 10 e 15 ng/ml, e più recentemente l'irradiazione del trapianto (Abu-Elmagd et al., Ann Surg 2001;234:404).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Nell'uomo il tacrolimus ha dimostrato di poter essere assorbito attraverso tutto il tratto gastrointestinale. Dopo la somministrazione orale di tacrolimus capsule le concentrazioni plasmatiche di picco (C_{max}) del tacrolimus vengono raggiunte in circa 1-3 ore. In alcuni pazienti il tacrolimus sembra essere assorbito in modo continuo nel corso di un periodo di tempo prolungato, dando origine in tal modo a un profilo di assorbimento relativamente piatto. La biodisponibilità orale media del tacrolimus è compresa tra il 20 e il 25%.

In seguito a somministrazione orale (0,30 mg/kg/die) a pazienti sottoposti a trapianto di fegato, nella maggior parte dei pazienti le concentrazioni del tacrolimus allo stato stazionario sono state raggiunte entro 3 giorni.

Nei soggetti sani tacrolimus 0,5 mg, tacrolimus 1 mg e tacrolimus 5 mg capsule rigide hanno dimostrato di essere bioequivalenti, quando somministrati a dosi equivalenti.

La velocità e l'entità di assorbimento del tacrolimus sono maggiori in condizioni di digiuno. La presenza di cibo riduce sia la velocità sia il grado di assorbimento del tacrolimus e l'effetto è più pronunciato dopo un pasto a elevato contenuto di grassi. L'effetto di un pasto a elevato contenuto di carboidrati è meno pronunciato.

Nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato e ormai stabili, la biodisponibilità orale del tacrolimus è risultata ridotta quando il medicinale è stato somministrato dopo un pasto a moderato contenuto di grassi (34% delle calorie). Sono risultati evidenti una diminuzione dell'AUC (27%) e della C_{max} (50%) e un aumento del t_{max} (173%) nel sangue intero.

In uno studio condotto su pazienti sottoposti a trapianto renale e ormai stabili che avevano ricevuto il tacrolimus immediatamente dopo una colazione continentale standard, l'effetto sulla biodisponibilità orale è risultato meno pronunciato. Sono risultati evidenti una diminuzione dell'AUC (dal 2 al 12%) e della C_{max} (dal 15 al 38%) e un aumento del t_{max} (dal 38 all'80%) nel sangue intero. Il flusso biliare non influenza l'assorbimento del tacrolimus.

Esiste una forte correlazione tra l'AUC e livelli di valle del sangue intero allo stato stazionario. Il monitoraggio dei livelli di valle del sangue intero fornisce pertanto una buona stima dell'esposizione sistemica.

Distribuzione ed eliminazione

In seguito a infusione endovenosa, la distribuzione del tacrolimus nell'uomo può essere descritta come bifasica.

Nella circolazione sistemica il tacrolimus si lega saldamente agli eritrociti, determinando un rapporto di distribuzione delle concentrazioni di sangue intero/plasma pari a circa 20:1. Nel plasma il tacrolimus si lega altamente (>98,8%) alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina sierica e all' α -1-glicoproteina acida.

Il tacrolimus è ampiamente distribuito nell'organismo. Il volume di distribuzione allo stato stazionario, sulla base delle concentrazioni plasmatiche, è di circa 1300 l (soggetti sani). I dati corrispondenti, basati sul sangue intero, sono in media pari a 47,6 l.

Il tacrolimus è una sostanza a bassa clearance. Nei soggetti sani la clearance corporea totale media (TBC), stimata sulla base delle concentrazioni nel sangue intero, è risultata di 2,25 l/ora. Nei pazienti adulti sottoposti a trapianto di fegato, rene e cuore, sono stati osservati rispettivamente valori di 4,1 l/ora, 6,7 l/ora e 3,9 l/ora. I pazienti pediatrici sottoposti a trapianto di fegato presentano una TBC approssimativamente doppia rispetto ai pazienti adulti sottoposti al trapianto dello stesso organo. Si ritiene che i responsabili dei maggiori tassi di clearance osservati dopo il trapianto siano fattori quali l'ematocrito basso e i bassi livelli di proteine, che determinano un incremento della frazione non legata del tacrolimus, oppure l'incremento del metabolismo indotto dai corticosteroidi.

L'emivita del tacrolimus è prolungata e variabile. Nei soggetti sani l'emivita media nel sangue intero è di circa 43 ore. Nei pazienti adulti e pediatrici sottoposti a trapianto di fegato l'emivita è in media rispettivamente di 11,7 e 12,4 ore, rispetto alle 15,6 ore nei pazienti adulti sottoposti a trapianto di rene. L'aumento dei tassi di clearance contribuisce alla più breve emivita osservata nei pazienti sottoposti a trapianto.

Metabolismo e biotrasformazione

Il tacrolimus viene ampiamente metabolizzato dal fegato, principalmente dal citocromo P450-3A4. Il tacrolimus viene anche metabolizzato in maniera considerevole nelle pareti intestinali. Ci sono numerosi metaboliti identificati, solo uno dei quali si è dimostrato avere *in vitro* un'attività immunosoppressiva simile a quella del tacrolimus. Gli altri metaboliti hanno un'attività immunosoppressiva debole o nulla. Nella circolazione sistemica solo uno dei metaboliti inattivi è presente a basse concentrazioni. I metaboliti non contribuiscono pertanto all'attività farmacologica del tacrolimus.

Eliminazione

In seguito a somministrazione endovenosa e orale del tacrolimus radiomarcato ¹⁴C, la maggior parte della radioattività è eliminata nelle feci. Circa il 2% della radioattività viene eliminata nelle urine. Meno dell'1% del tacrolimus è stato identificato in forma immodificata nelle urine e nelle feci, a riprova della sua completa metabolizzazione prima dell'eliminazione: la via principale di eliminazione risulta essere la bile.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I reni e il pancreas sono stati gli organi primari coinvolti negli studi di tossicità effettuati nel ratto e nel babbuino. Nel ratto il tacrolimus ha provocato effetti tossici a carico del sistema nervoso e degli occhi. Nel coniglio, in seguito alla somministrazione per via endovenosa del tacrolimus, sono stati osservati effetti cardiotossici reversibili.

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

Nei ratti e nei conigli è stata osservata tossicità embrio-fetale, limitata a dosi che causavano tossicità significativa nelle madri. A dosaggi tossici la funzione riproduttiva femminile dei ratti, incluso il parto, è risultata compromessa e la prole ha mostrato una riduzione del peso alla nascita, della vitalità e della crescita. Nei ratti è stato osservato un effetto negativo del tacrolimus sulla fertilità maschile, nella forma di una riduzione della conta e della motilità spermatica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Ipromellosa (E464)
Lattosio monoidrato
Croscarmellosa sodica (E468)
Magnesio stearato (E572)

Capsula di gelatina rigida

ADOPORT 0,5 mg
Gelatina
Titanio diossido (E171)
Sodio laurilsolfato
Sorbitan laurato
Ossido di ferro giallo (E172)

ADOPORT 0,75 mg

Gelatina
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)
FD&C Blu 1 (E133)
Gommalacca (E904)

Propilene glicole (E1520)
Idrossido di potassio (E525)
Ossido di ferro nero (E172)

ADOPORT 1 mg

Gelatina
Titanio diossido (E171)
Sodio laurilsolfato
Sorbitan laurato
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro nero (E172)

ADOPORT 2 mg

Gelatina
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)
FD&C Blu 1 (E133)
Gommalacca (E904)
Propilene glicole (E1520)
Idrossido di potassio (E525)
Ossido di ferro nero (E172)

ADOPORT 5 mg

Gelatina
Titanio diossido (E171)
Sodio laurilsolfato
Sorbitan laurato
Ossido di ferro rosso (E 172)

6.2 Incompatibilità

Il tacrolimus non è compatibile con il PVC. Le sonde, le siringhe e gli altri dispositivi utilizzati per preparare o somministrare una sospensione del contenuto di ADOPORT capsule non devono contenere PVC.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Dopo l'apertura della bustina: 12 mesi. Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PE/PVdC/Alluminio contenuti in una bustina di alluminio con essiccante.

Confezioni contenenti 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90 e 100 capsule rigide.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Documento reso disponibile da AIFA il 06/04/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz Spa
Largo U Boccioni 1
21040 Origgio (VA)
Italia

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

AIC n. 041180011 - "0,5 mg capsule rigide" 7 capsule in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041180023 - "0,5 mg capsule rigide" 10 capsule in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041180035 - "0,5 mg capsule rigide" 14 capsule in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041180047 - "0,5 mg capsule rigide" 20 capsule in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041180050 - "0,5 mg capsule rigide" 28 capsule in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041180062 - "0,5 mg capsule rigide" 30 capsule in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041180074 - "0,5 mg capsule rigide" 50 capsule in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041180086 - "0,5 mg capsule rigide" 60 capsule in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041180098 - "0,5 mg capsule rigide" 90 capsule in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041180100 - "0,5 mg capsule rigide" 100 capsule in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041180112 - "1 mg capsule rigide" 7 capsule in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041180124 - "1 mg capsule rigide" 10 capsule in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041180136 - "1 mg capsule rigide" 14 capsule in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041180148 - "1 mg capsule rigide" 20 capsule in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041180151 - "1 mg capsule rigide" 28 capsule in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041180163 - "1 mg capsule rigide" 30 capsule in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041180175 - "1 mg capsule rigide" 50 capsule in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041180187 - "1 mg capsule rigide" 60 capsule in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041180199 - "1 mg capsule rigide" 90 capsule in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041180201 - "1 mg capsule rigide" 100 capsule in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041180213 - "5 mg capsule rigide" 7 capsule in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041180225 - "5 mg capsule rigide" 10 capsule in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041180237 - "5 mg capsule rigide" 14 capsule in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041180249 - "5 mg capsule rigide" 20 capsule in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041180252 - "5 mg capsule rigide" 28 capsule in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041180264 - "5 mg capsule rigide" 30 capsule in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041180276 - "5 mg capsule rigide" 50 capsule in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041180288 - "5 mg capsule rigide" 60 capsule in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041180290 - "5 mg capsule rigide" 90 capsule in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041180302 - "5 mg capsule rigide" 100 capsule in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041180314 - "0,75 mg capsule rigide" 7 capsule in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041180326 - "0,75 mg capsule rigide" 10 capsule in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041180338 - "0,75 mg capsule rigide" 14 capsule in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041180340 - "0,75 mg capsule rigide" 20 capsule in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041180353 - "0,75 mg capsule rigide" 28 capsule in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041180365 - "0,75 mg capsule rigide" 30 capsule in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041180377 - "0,75 mg capsule rigide" 50 capsule in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041180389 - "0,75 mg capsule rigide" 60 capsule in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041180391 - "0,75 mg capsule rigide" 90 capsule in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041180403 - "0,75 mg capsule rigide" 100 capsule in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041180415 - "2 mg capsule rigide" 7 capsule in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041180427 - "2 mg capsule rigide" 10 capsule in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041180439 - "2 mg capsule rigide" 14 capsule in blister PVC/PE/PVDC/Al

AIC n. 041180441 - "2 mg capsule rigide" 20 capsule in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041180454 - "2 mg capsule rigide" 28 capsule in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041180466 - "2 mg capsule rigide" 30 capsule in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041180478 - "2 mg capsule rigide" 50 capsule in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041180480 - "2 mg capsule rigide" 60 capsule in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041180492 - "2 mg capsule rigide" 90 capsule in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041180504 - "2 mg capsule rigide" 100 capsule in blister PVC/PE/PVDC/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 10/08/2012

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco