

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TACROLIMUS MYLAN GENERICS 0,5 mg capsule rigide
TACROLIMUS MYLAN GENERICS 1 mg capsule rigide
TACROLIMUS MYLAN GENERICS 5 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida da 0,5 mg di TACROLIMUS MYLAN GENERICS contiene 0,5 mg di tacrolimus
Ogni capsula rigida da 1 mg di TACROLIMUS MYLAN GENERICS contiene 1 mg di tacrolimus
Ogni capsula rigida da 5 mg di TACROLIMUS MYLAN GENERICS contiene 5 mg di tacrolimus

Eccipienti:

Ogni capsula rigida da 0,5 mg di TACROLIMUS MYLAN GENERICS contiene 109,1 mg di lattosio anidro
Ogni capsula rigida da 1 mg di TACROLIMUS MYLAN GENERICS contiene 108,6 mg di lattosio anidro
Ogni capsula rigida da 5 mg di TACROLIMUS MYLAN GENERICS contiene 104,6 mg di lattosio anidro

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

TACROLIMUS MYLAN GENERICS 0,5 mg capsula rigida: capsule a involucro rigido con corpo avorio e cappuccio avorio, contenenti polvere di colore bianco.

TACROLIMUS MYLAN GENERICS 1 mg capsula rigida: capsule a involucro rigido con corpo bianco e cappuccio bianco, contenenti polvere di colore bianco.

TACROLIMUS MYLAN GENERICS 5 mg capsula rigida: capsule a involucro rigido con corpo rosso e cappuccio rosso, contenenti polvere di colore bianco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Profilassi del rigetto del trapianto nei pazienti riceventi trapianto allogenico di fegato, rene o cuore.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con TACROLIMUS MYLAN GENERICS richiede un attento monitoraggio da parte di personale adeguatamente qualificato e attrezzato.

La prescrizione del medicinale, così come le modifiche della terapia immunosoppressiva in corso, devono essere effettuate soltanto da medici con esperienza nella terapia immunosoppressiva e nella gestione dei pazienti trapiantati.

Lo scambio involontario, non intenzionale o senza supervisione tra le formulazioni a rilascio immediato o a rilascio prolungato di tacrolimus è pericoloso. Ciò può portare al rigetto dell'organo o a un aumento dell'incidenza degli effetti indesiderati, compresa una scarsa o eccessiva immunosoppressione, effetti dovuti a differenze clinicamente rilevanti dell'esposizione sistemica al tacrolimus. I pazienti devono essere tenuti in terapia con una sola formulazione di tacrolimus con il regime posologico quotidiano corrispondente; cambi della formulazione o del regime devono essere effettuati solo sotto la stretta supervisione di uno specialista in trapianti (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Dopo il passaggio a qualsiasi formulazione alternativa, deve essere effettuato un monitoraggio terapeutico del farmaco e devono essere effettuati aggiustamenti della dose per assicurare che sia mantenuta l'esposizione sistemica al tacrolimus.

Considerazioni generali

Le dosi iniziali raccomandate, presentate qui di seguito, devono servire soltanto come indicazione generale. La dose di tacrolimus deve essere stabilita innanzitutto in base alle valutazioni dei segni clinici di rigetto e sulla tollerabilità del singolo paziente, con l'ausilio del monitoraggio del livello ematico (vedere di seguito "Monitoraggio terapeutico del farmaco"). Se sono evidenti segni clinici di rigetto, deve essere presa in considerazione una variazione del regime di immunosoppressione.

Il tacrolimus può essere somministrato per endovena o per via orale. Generalmente, l'assunzione di tacrolimus può essere iniziata per via orale, se necessario, somministrando il contenuto della capsula sospeso in acqua, tramite intubazione naso-gastrica. Nella fase iniziale del periodo post-operatorio, tacrolimus viene normalmente somministrato in associazione ad altri farmaci immunosoppressori. La dose di TACROLIMUS MYLAN GENERICS può variare in base al regime immunosoppressore prescelto.

Modo di somministrazione

La dose giornaliera deve essere somministrata in due dosi separate (ad es. al mattino e alla sera). Le capsule devono essere assunte immediatamente dopo la rimozione dal blister. Le capsule devono essere deglutite con un liquido (preferibilmente acqua).

Per raggiungere un assorbimento ottimale, generalmente le capsule devono essere assunte a stomaco vuoto o almeno 1 ora prima oppure 2- 3 ore dopo i pasti (vedere paragrafo 5.2).

I pazienti devono essere informati di non ingerire il dessicante.

Durata del trattamento

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

Dosi raccomandate – Trapianto di fegato

Profilassi del rigetto del trapianto - adulti

La terapia per via orale con tacrolimus deve cominciare con 0,10 - 0,20 mg/kg/die somministrati in due dosi separate (ad es. al mattino e alla sera). La somministrazione deve cominciare circa 12 ore dopo il termine dell'intervento chirurgico.

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

Profilassi del rigetto del trapianto - pazienti pediatrici

Deve essere somministrata una dose orale iniziale pari a 0,30 mg/kg/die in due dosi separate (ad es. al mattino e alla sera). Se le condizioni cliniche del paziente impediscono la somministrazione per via orale, si deve iniziare la terapia mediante infusione endovenosa continua per 24 ore con una dose di 0,05 mg/kg/die.

Aggiustamenti posologici durante il periodo post-trapianto in pazienti adulti e pediatrici

Le dosi di tacrolimus vengono generalmente ridotte nel periodo post-trapianto. È possibile, in alcuni casi, sospendere le terapie immunosoppressive concomitanti fino alla monoterapia con tacrolimus. I miglioramenti

clinici del paziente nel periodo post-trapianto possono modificare la farmacocinetica del tacrolimus con la necessità di ulteriori aggiustamenti posologici.

Terapia del rigetto – pazienti adulti e pediatrici

Per controllare episodi di rigetto, si è ricorso all'aumento della dose di tacrolimus, all'associazione di terapie aggiuntive a base di corticosteroidi e all'introduzione di brevi cicli di trattamento con anticorpi mono/policlonali. Se vengono notati segni di tossicità (come gravi reazioni avverse - vedere paragrafo 4.8), potrebbe rendersi necessaria la riduzione della dose di tacrolimus.

Per la conversione a tacrolimus, il trattamento deve cominciare con la dose iniziale per via orale consigliata per l'immunosoppressione primaria.

Per informazioni sulla conversione da ciclosporina a TACROLIMUS MYLAN GENERICS, vedere di seguito "Aggiustamenti posologici in popolazioni specifiche di pazienti".

Dosi raccomandate - Trapianto di rene

Profilassi del rigetto del trapianto – adulti

La terapia per via orale con tacrolimus deve cominciare con 0,20 - 0,30 mg/kg/die somministrati in due dosi separate (ad es. al mattino e alla sera). La somministrazione deve cominciare entro le 24 ore dopo il termine dell'intervento chirurgico.

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

Profilassi del rigetto del trapianto – pazienti pediatrici

Deve essere somministrata una dose orale iniziale pari a 0,30 mg/kg/die in due dosi separate (ad es. al mattino e alla sera). Se le condizioni cliniche del paziente impediscono la somministrazione per via orale, si deve iniziare la terapia mediante infusione endovenosa continua per 24 ore con una dose di 0,075- 0,100 mg/kg/die.

Aggiustamenti posologici durante il periodo post-trapianto in pazienti adulti e pediatrici

Le dosi di tacrolimus vengono generalmente ridotte nel periodo post-trapianto. È possibile, in alcuni casi, sospendere le terapie immunosoppressive concomitanti fino alla duplice terapia a base di tacrolimus. I miglioramenti clinici del paziente nel periodo post-trapianto possono modificare la farmacocinetica del tacrolimus con la necessità di ulteriori aggiustamenti posologici.

Terapia del rigetto – pazienti adulti e pediatrici

Per controllare episodi di rigetto, si è ricorso all'aumento della dose di tacrolimus, all'associazione di terapie aggiuntive a base di corticosteroidi e all'introduzione di brevi cicli di trattamento con anticorpi mono/policlonali. Se vengono notati segni di tossicità (come gravi reazioni avverse - vedere paragrafo 4.8), potrebbe rendersi necessaria la riduzione della dose di TACROLIMUS MYLAN GENERICS.

Per la conversione a tacrolimus, il trattamento deve cominciare con la dose iniziale per via orale consigliata per l'immunosoppressione primaria.

Per informazioni sulla conversione da ciclosporina a TACROLIMUS MYLAN GENERICS, vedere di seguito "Aggiustamenti posologici in popolazioni specifiche di pazienti".

Dosi raccomandate - Trapianto di cuore

Profilassi del rigetto del trapianto – adulti

Il tacrolimus può essere utilizzato contemporaneamente con l'induzione con anticorpi (permettendo un'introduzione ritardata della terapia con tacrolimus) o, in alternativa, in pazienti clinicamente stabili senza induzione con anticorpi.

In seguito all'induzione con anticorpi, la terapia per via orale con tacrolimus deve cominciare con 0,075 mg/kg/die somministrati in due dosi separate (ad es. al mattino e alla sera). La somministrazione deve cominciare entro 5 giorni dal completamento dell'intervento chirurgico, appena le condizioni cliniche del

paziente sono stabilizzate. Se la dose non può essere somministrata per via orale a causa delle condizioni cliniche del paziente, deve essere iniziata una terapia di tacrolimus per via endovenosa alla dose di 0,01-0,02 mg/kg/die come infusione continua per 24 ore.

È stata pubblicata una strategia alternativa in cui il tacrolimus era stato somministrato per via orale entro 12 ore dal trapianto. Questo approccio era stato riservato a pazienti senza disfunzione di organo (ad es. disfunzione renale). In questo caso, è stata utilizzata una dose orale iniziale di tacrolimus da 2 a 4 mg al giorno in associazione con micofenolato mofetil e corticosteroidi o in associazione con sirolimus e corticosteroidi.

Profilassi del rigetto del trapianto – pazienti pediatrici

Il tacrolimus è stato utilizzato con o senza induzione con anticorpi nei trapianti di cuore pediatrici. Nei pazienti senza induzione con anticorpi, se la terapia con tacrolimus viene iniziata per via endovenosa, la dose raccomandata d'inizio è 0,03 - 0,05 mg/kg/die come infusione continua di 24 ore finalizzata al raggiungimento della concentrazione ematica complessiva di tacrolimus di 15 – 25 ng/ml. I pazienti devono essere convertiti alla terapia orale non appena clinicamente possibile. La prima dose di terapia orale deve essere di 0,30 mg/kg/die iniziando dalle 8 alle 12 ore dopo l'interruzione della terapia endovenosa.

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

Aggiustamenti posologici durante il periodo post-trapianto in pazienti adulti e pediatrici

Le dosi di tacrolimus vengono generalmente ridotte nel periodo post-trapianto. I miglioramenti clinici del paziente nel periodo post-trapianto possono modificare la farmacocinetica di tacrolimus con la necessità di ulteriori aggiustamenti posologici.

Terapia del rigetto – pazienti adulti e pediatrici

Per controllare episodi di rigetto, si è ricorso all'aumento della dose di tacrolimus, all'associazione di terapie aggiuntive a base di corticosteroidi e all'introduzione di brevi cicli di trattamento con anticorpi mono/policlonali. Nei pazienti adulti convertiti al tacrolimus, deve essere somministrata una dose orale iniziale di 0,15 mg/kg/die in due dosi separate (ad es. al mattino e alla sera).

Nei pazienti pediatrici convertiti al tacrolimus, deve essere somministrata una dose orale iniziale di 0,20 - 0,30 mg/kg/die in due dosi separate (ad es. al mattino e alla sera).

Per informazioni sulla conversione da ciclosporina a TACROLIMUS MYLAN GENERICS, vedere di seguito "Aggiustamenti posologici in popolazioni specifiche di pazienti".

Dosi raccomandate - Terapia del rigetto, altri allotrapianti

Le dosi raccomandate per il trapianto di polmone, pancreas e intestino sono basate su limitati dati di studi clinici prospettici. In pazienti sottoposti a trapianto di polmone, il tacrolimus è stato utilizzato alla dose iniziale di 0,10 – 0,15 mg/kg/die, in pazienti sottoposti a trapianto di pancreas il tacrolimus è stato utilizzato alla dose iniziale di 0,2 mg/kg/die e in pazienti sottoposti a trapianto di intestino il tacrolimus è stato utilizzato alla dose iniziale di 0,3 mg/kg/die.

Aggiustamenti posologici in popolazioni specifiche di pazienti

Pazienti con compromissione epatica

Nei pazienti con grave compromissione epatica può rendersi necessaria una riduzione della dose per mantenere i livelli ematici minimi di tacrolimus nei limiti raccomandati.

Pazienti con compromissione renale

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

Pazienti in età pediatrica

In generale, i pazienti pediatrici richiedono dosi $\frac{1}{2}$ - 2 volte più elevate delle dosi per pazienti adulti per raggiungere livelli ematici simili.

Pazienti anziani

I dati attualmente disponibili non suggeriscono la necessità di aggiustamenti posologici nei pazienti anziani.

Conversione da ciclosporina

Occorre prestare attenzione prima di passare dalla terapia con ciclosporina alla terapia con tacrolimus (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). La terapia a base di tacrolimus deve essere iniziata soltanto dopo aver preso in considerazione le concentrazioni ematiche di ciclosporina e le condizioni cliniche del paziente. In presenza di elevati livelli ematici di ciclosporina, la somministrazione deve essere ritardata. In pratica, la terapia con tacrolimus viene iniziata 12 - 24 ore dopo l'interruzione della ciclosporina. Il controllo dei livelli ematici di ciclosporina deve proseguire anche dopo il passaggio alla nuova terapia dal momento che la clearance della ciclosporina può esserne influenzata.

Target nel sangue intero attraverso raccomandazioni di concentrazione

La dose deve essere basata principalmente sulla valutazione clinica del rigetto e sulla tollerabilità di ogni singolo paziente con l'ausilio del monitoraggio dei livelli di valle di tacrolimus nel sangue intero.

Quale aiuto per ottimizzare il dosaggio, sono disponibili vari test immunologici per determinare le concentrazioni di tacrolimus nel sangue intero, incluso un test immunoenzimatico microparticellare (MEIA) semi-automatizzato. Il confronto dei livelli ematici del singolo paziente con quelli pubblicati in letteratura deve essere fatto con attenzione e con conoscenza del metodo d'analisi impiegato. Nella pratica clinica attuale, i livelli ematici di tacrolimus sono determinati con dosaggio immunologico su sangue intero.

I livelli ematici di valle di tacrolimus devono essere monitorati nel periodo post-trapianto. Quando viene somministrato per via orale, i livelli ematici di valle di tacrolimus devono essere rilevati dopo 12 ore circa dall'ultima somministrazione, appena prima della somministrazione successiva. La frequenza del monitoraggio dei livelli ematici si deve basare sulle esigenze cliniche. Poiché TACROLIMUS MYLAN GENERICS è un prodotto medicinale a bassa clearance, dopo gli aggiustamenti al regime posologico possono essere necessari diversi giorni prima che le variazioni nei livelli dei ematici siano visibili. I livelli ematici di valle devono essere monitorati circa due volte alla settimana nel primo periodo successivo al trapianto e periodicamente durante la terapia di mantenimento. I livelli ematici di valle di tacrolimus devono essere monitorati anche in seguito ad aggiustamenti della dose, a cambiamenti del regime immunosoppressivo, o a co-somministrazione di sostanze che possono alterare le concentrazioni di tacrolimus nel sangue intero (vedere 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 di tacrolimus vengono mantenute sotto i 20 ng/ml. È necessario considerare le condizioni cliniche del paziente quando si interpretano le concentrazioni ematiche.

Nella pratica clinica, nel periodo immediatamente successivo al trapianto, i livelli ematici di valle sono generalmente compresi nell'intervallo 5 – 20 ng/ml nei pazienti trapiantati di fegato e nell'intervallo 10 – 20 ng/ml nei pazienti trapiantati di rene e 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 ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Sono stati segnalati errori di terapia, compreso lo scambio involontario o non intenzionale o senza supervisione tra le formulazioni a rilascio immediato o a rilascio prolungato di tacrolimus. Ciò ha portato a eventi avversi gravi, compreso il rigetto dell'organo o altri effetti indesiderati che possono essere la conseguenza della sottoesposizione o della sovraesposizione al tacrolimus. I pazienti devono essere tenuti in terapia con una sola formulazione di tacrolimus con il regime posologico quotidiano corrispondente; cambi della formulazione o del regime devono essere effettuati solo sotto la stretta supervisione di uno specialista in trapianti (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Durante il periodo iniziale post-trapianto, è richiesto il monitoraggio 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 determinazione delle proteine plasmatiche. Se si osservano variazioni clinicamente rilevanti, devono essere prese in considerazione opportune modifiche al regime immunosoppressivo.

Durante la terapia con tacrolimus devono essere evitate le preparazioni erboristiche contenenti l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) o altre preparazioni erboristiche a causa del rischio di interazioni che può portare sia ad una diminuzione della concentrazione di tacrolimus nel sangue che ad una riduzione dell'effetto clinico del tacrolimus (vedere paragrafo 4.5).

Dal momento che i livelli di tacrolimus nel sangue possono variare significativamente durante gli episodi di diarrea, si raccomanda un extra monitoraggio delle concentrazioni di tacrolimus durante tali episodi.

La somministrazione di ciclosporina e tacrolimus in associazione deve essere evitata ed è necessario porre attenzione quando viene somministrato il tacrolimus a pazienti precedentemente in terapia con ciclosporina (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

In rari casi sono state osservate ipertrofia ventricolare o ipertrofia del setto, riportate come cardiomiopatie. Nella maggior parte dei casi esse si sono rivelate reversibili, in quanto si sono verificate principalmente nei bambini in presenza di concentrazioni ematiche di valle di tacrolimus molto più elevate dei livelli consigliati. Altri fattori ritenuti in grado di aumentare il rischio di queste condizioni cliniche includevano malattie cardiache preesistenti, uso di corticosteroidi, ipertensione, disfunzione renale o epatica, infezioni, sovraccarico di fluidi ed edema. Di conseguenza, i pazienti ad alto rischio, in particolare i bambini piccoli e i pazienti che ricevono una forte immunosoppressione, devono essere controllati mediante procedure quali ecocardiografia o ECG prima e dopo il trapianto (ad esempio inizialmente, dopo tre mesi e, successivamente, dopo 9-12 mesi). In caso di alterazioni, si deve prendere in considerazione la riduzione della dose della terapia di tacrolimus oppure il passaggio al trattamento con un altro farmaco immunosoppressore. Il tacrolimus può causare il prolungamento dell'intervallo QT, ma attualmente non ci sono prove fondate che possa causare torsioni di punta. Si raccomanda cautela nell'utilizzo del farmaco in pazienti con diagnosi o con sospetto di sindrome congenita di prolungamento dell'intervallo QT.

Ci sono state segnalazioni di pazienti trattati con tacrolimus che hanno sviluppato disordini linfoproliferativi EBV-associati. I pazienti trasferiti a terapia con tacrolimus non devono ricevere un trattamento antilinfocitario concomitante. È stato osservato che bambini molto piccoli (< 2 anni) EBV-VCA negativi presentano un rischio maggiore di comparsa di malattie linfoproliferative. Di conseguenza, in questo gruppo di pazienti si deve verificare la sierologia EBV-VCA prima di cominciare il trattamento con tacrolimus. Durante il trattamento si consiglia uno stretto monitoraggio con EBV-PCR. EBV-PCR positive possono persistere per mesi e non sono di per sé indicative di malattie linfoproliferative o di linfoma.

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

Come nel caso di altri agenti immunosoppressori, a causa del rischio potenziale di alterazioni maligne della pelle, l'esposizione al sole e ai raggi UV deve essere limitata indossando indumenti protettivi e utilizzando un filtro solare con un alto fattore di protezione.

I pazienti trattati con immunosoppressori, incluso tacrolimus, sono esposti a un maggior rischio di infezioni opportunistiche (batteriche, fungine, virali e da protozoi). Tra queste patologie sono annoverate la nefropatia associata al virus BK e la leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) associata al virus JC. Tali infezioni sono spesso associate a un alto carico immunosoppressivo totale e possono avere esiti gravi o addirittura fatali che i medici devono tenere in considerazione durante la diagnosi differenziale nei pazienti immunodepressi con funzione renale in progressivo peggioramento o con sintomi neurologici.

Casi di aplasia pura delle cellule della serie rossa (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.

Sono stati segnalati casi di pazienti in terapia con tacrolimus che hanno sviluppato sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (*Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome* - PRES). Se i pazienti che assumono tacrolimus presentano sintomi da PRES quali cefalea, stato mentale alterato, convulsioni e disturbi visivi, deve essere effettuata una indagine radiologica (ad esempio una risonanza magnetica). Se viene diagnosticata la PRES, si raccomanda un opportuno controllo della pressione sanguigna e delle convulsioni insieme all'immediata sospensione di tacrolimus sistemico. La maggior parte dei pazienti si è ristabilita completamente dopo che sono state adottate le misure opportune.

TACROLIMUS MYLAN GENERICS contiene lattosio. I pazienti con problemi ereditari rari quali intolleranza al galattosio, deficit di lattasi oppure malassorbimento di glucosio-galattosio devono evitare di assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni metaboliche

Il tacrolimus disponibile a livello sistemico è metabolizzato dal CYP3A4 epatico. Esistono inoltre prove di un metabolismo gastrointestinale da parte del CYP3A4 nella parete intestinale. L'uso concomitante di prodotti medicinali o preparati erboristici notoriamente in grado di provocare inibizione o induzione del CYP3A4 può influire sul metabolismo di tacrolimus e quindi aumentarne o diminuirne i livelli ematici. Si consiglia quindi di monitorare i livelli ematici di tacrolimus quando sostanze in grado di alterare il CYP3A4 vengono utilizzate simultaneamente e di aggiustare la dose di tacrolimus in modo appropriato per mantenere una costante esposizione al tacrolimus (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Inibitori del metabolismo

Nella clinica, le seguenti sostanze hanno dimostrato di aumentare i livelli ematici di tacrolimus: sono state osservate forti interazioni con farmaci antifungini quali ketoconazolo, fluconazolo, itraconazolo e voriconazolo, l'antibiotico macrolide eritromicina o gli inibitori della proteasi HIV (ad es. ritonavir). L'uso concomitante di tali sostanze può richiedere, nella quasi totalità dei pazienti, la diminuzione delle dosi di tacrolimus.

Interazioni più deboli sono state riscontrate con clotrimazolo, claritromicina, josamicina, nifedipina, nicardipina, diltiazem, verapamil, danazolo, etinilestradiolo, omeprazolo e nefazodone.

Le seguenti sostanze hanno dimostrato *in vitro* di essere potenziali inibitori del metabolismo di tacrolimus: bromocriptina, cortisone, dapsone, ergotamina, gestoden, lidocaina, mefenitoina, miconazolo, midazolam, nivaldipina, noretisterone, chinidina, tamoxifene, troleandomicina.

È stato segnalato che l'assunzione di succo di pompelmo provoca un aumento del livello ematico di tacrolimus e deve quindi essere evitata. Il lansoprazolo e la ciclosporina possono inibire potenzialmente il metabolismo del tacrolimus mediato da CYP3A4 e quindi aumentare le concentrazioni di tacrolimus nel sangue intero.

Considerazioni in merito al legame con le proteine

Il tacrolimus è ampiamente legato alle proteine plasmatiche. Devono essere considerate le possibili interazioni con altri prodotti medicinali noti per la grande affinità con le proteine plasmatiche (ad es. antiinfiammatori non steroidei, anticoagulanti orali oppure antidiabetici orali).

Induttori del metabolismo

In clinica, le seguenti sostanze hanno dimostrato di diminuire i livelli ematici di tacrolimus: sono state rilevate forti interazioni con rifampicina, fenitoina, l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) che possono richiedere, nella quasi totalità dei pazienti, dosi superiori di tacrolimus. Interazioni clinicamente rilevanti sono state osservate anche con fenobarbital. I corticosteroidi alle dosi di mantenimento hanno dimostrato di ridurre i livelli ematici di tacrolimus.

Dosi elevate di prednisolone o di metilprednisolone somministrate per il trattamento del rigetto acuto, hanno il potenziale di aumentare o di diminuire i livelli ematici di tacrolimus.

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

Effetti del tacrolimus sul metabolismo di altri medicinali

Il tacrolimus è noto quale inibitore del CYP3A4; l'uso concomitante di tacrolimus con medicinali noti per essere metabolizzati dal CYP3A4 può interferire con il metabolismo di tali medicinali.

L'emivita della ciclosporina aumenta in caso di somministrazione contemporanea di tacrolimus. Inoltre, si possono verificare effetti nefrotossici sinergici/additivi. Per questo motivo, la somministrazione concomitante di ciclosporina e tacrolimus non è consigliata e si raccomanda attenzione quando tacrolimus viene somministrato a pazienti precedentemente trattati con ciclosporina (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

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

Poiché tacrolimus potrebbe ridurre la clearance dei contraccettivi a base di steroidi, portando a una aumentata esposizione ormonale, occorre prestare particolare attenzione al momento di decidere quali misure contraccettive utilizzare.

Sono disponibili dati limitati riguardo le interazioni del tacrolimus con le statine. I dati disponibili suggeriscono che la farmacocinetica delle statine è in gran parte immutata dalla co-somministrazione di tacrolimus.

Dati derivati dagli studi negli animali hanno mostrato che il tacrolimus potrebbe potenzialmente diminuire la clearance e aumentare l'emivita del pentobarbital e del fenazone.

Altre interazioni che possono avere condotto a effetti clinicamente negativi

L'uso concomitante di tacrolimus con altri medicinali noti per i loro effetti nefrotossici o neurotossici può aumentare questi effetti (ad es. aminoglicosidi, inibitori della girasi, vancomicina, sulfametossazolo+trimetoprim, anti-infiammatori non steroidei, ganciclovir o aciclovir).

Durante la somministrazione di amfotericina B e ibuprofene in associazione con il tacrolimus è stata osservata un'accreciuta nefrotossicità.

Poiché il trattamento con tacrolimus può essere associato con iperkaliemia o con l'aumento di iperkaliemia pre-esistente, occorre evitare l'assunzione di potassio a dosi elevate oppure evitare l'assunzione di diuretici risparmiatori di potassio (ad es. amiloride, triamterene o spironolattone).

Gli immunosoppressori possono avere effetto sulla risposta alle vaccinazioni e la vaccinazione stessa effettuata durante il trattamento con tacrolimus può risultare meno efficace. Deve essere evitato l'impiego di vaccini vivi attenuati.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

I dati nell'uomo mostrano che il tacrolimus attraversa la placenta. I limitati dati disponibili in pazienti sottoposte a trapianto di organo mostrano che non c'è evidenza di un aumentato rischio di eventi avversi sul decorso e sull'esito della gravidanza durante il trattamento con tacrolimus in confronto ad altri medicinali immunosoppressori. Comunque, sono stati segnalati casi di aborto spontaneo. Ad oggi, non sono disponibili altri dati epidemiologici di rilievo. A seguito della necessità del trattamento, il trattamento con tacrolimus può essere preso in considerazione nelle donne in gravidanza quando non esiste alcuna alternativa più sicura e quando i benefici percepiti giustificano il rischio potenziale per il feto. In caso di esposizione *in utero* è raccomandato il monitoraggio del neonato per controllare i potenziali eventi avversi del tacrolimus (in particolare gli effetti sui reni). Esiste un rischio di parto prematuro (< 37 settimane) come anche di iperkaliemia nel neonato la quale comunque si normalizza spontaneamente.

Nei ratti e nei conigli, tacrolimus ha causato tossicità embriofetale a dosi che hanno dimostrato tossicità materna (vedere paragrafo 5.3). Tacrolimus interferisce sulla fertilità maschile nei ratti (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

I dati sull'uomo dimostrano che tacrolimus viene escreto nel latte materno. Poiché non si possono escludere effetti negativi sul neonato, le donne in terapia con TACROLIMUS MYLAN GENERICS non devono allattare.

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

Il tacrolimus può causare disturbi visivi e neurologici. Questi disturbi possono accentuarsi se TACROLIMUS MYLAN GENERICS viene somministrato insieme ad alcolici.

4.8 Effetti indesiderati

Il profilo delle reazioni avverse al farmaco associate all'impiego di immunosoppressori è spesso difficile da definire a causa della patologia di base e dell'uso concomitante di più farmaci.

Molte delle reazioni avverse al farmaco di seguito riportate sono reversibili e/o rispondono a una riduzione della dose. La somministrazione orale sembra essere associata con una più bassa incidenza di reazioni avverse rispetto all'uso endovenoso. Le reazioni avverse al farmaco sono elencate sotto in ordine decrescente di frequenza dell'incidenza: 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).

Patologie cardiache

Comune: ischemia delle coronarie, tachicardia

Non comune: aritmie ventricolari e arresto cardiaco, insufficienza cardiaca, cardiomiopatie, ipertrofia ventricolare, aritmie sopraventricolari, palpitazioni, esami ECG alterati, esami del ritmo e frequenza cardiaca alterati

Raro: versamento pericardico

Molto raro: ecocardiogramma alterato

Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune: anemia, leucopenia, trombocitopenia, leucocitosi, anomalie dei parametri eritrocitari

Non comune: coagulopatie, anomalie delle prove di coagulazione e di sanguinamento, pancitopenia, neutropenia

Raro: porpora trombotica trombocitopenica, ipoprotrombinemia

Non noto: aplasia pura dei globuli rossi, agranulocitosi, anemia emolitica

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea, tremore

Comune: convulsioni, alterazioni della coscienza, parestesia e disestesia, neuropatie periferiche, capogiro, incapacità di scrivere, disturbi del sistema nervoso

Non comune: coma, emorragie del sistema nervoso centrale e accidenti cerebrovascolari, paralisi e paresi, encefalopatia, alterazioni del linguaggio e dell'espressione, amnesia

Raro: ipertonia

Molto raro: miastenia

Patologie dell'occhio

Comune: visione sfocata, fotofobia, disturbi dell'occhio

Non comune: cataratta

Raro: cecità

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Comune: tinnito

Non comune: ipoacusia

Raro: sordità neurosensoriale

Molto raro: compromissione dell'udito

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: dispnea, disturbi del parenchima polmonare, versamento pleurico, faringite
tosse, congestione nasale e infiammazioni

Non comune: insufficienza respiratoria, disturbi dell'apparato respiratorio, asma

Raro: sindrome da distress respiratorio acuto

Patologie gastrointestinali

Molto comune: diarrea, nausea

Comune: condizioni di infiammazione del tratto gastrointestinale, ulcerazione e perforazione del tratto gastrointestinale, emorragie gastrointestinali, stomatiti e ulcera, 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, peritonite, pancreatite acuta e cronica, aumento dell'amilasi nel sangue, reflusso gastroesofageo, compromissione dello svuotamento gastrico

Raro: ileo subocclusivo, pseudocisti pancreatica

Patologie renali e delle vie urinarie

Molto comune: insufficienza renale

Comune: insufficienza renale, insufficienza renale acuta, oliguria, necrosi tubulo renale, nefropatia tossica, alterazioni urinarie, sintomi uretrali e vescicali

Non comune: anuria, sindrome emolitica uremica

Molto raro: nefropatia, cistite emorragica

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: prurito, eruzione cutanea, alopecia, acne, aumentata sudorazione

Non comune: dermatite, fotosensibilità

Raro: necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell)

Molto raro: sindrome di Stevens-Johnson

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: mialgia, crampi muscolari, dolori agli arti, dolore alla schiena,

Non comune: artropatie

Patologie endocrine

Raro: irsutismo

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto comune: iperglicemia, diabete mellito, iperkaliemia

Comune: ipomagnesiemia, ipofosfatemia, ipokaliemia, ipocalcemia, iponatriemia, sovraccarico di liquidi, iperuricemia, diminuzione dell'appetito, anoressia, acidosi metabolica, iperlipidemia, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, altre alterazioni degli elettroliti,

Non comune: disidratazione, ipoproteinemia, iperfosfatemia, ipoglicemia

Infezioni ed infestazioni

Come già noto nel caso di altri potenti immunosoppressori, la predisposizione a infezioni (virali, batteriche, fungine, da protozoi) è spesso maggiore in pazienti trattati con tacrolimus. Il decorso di malattie infettive preesistenti può risultare aggravato. Le infezioni possono verificarsi sia in forma generalizzata sia in forma localizzata. In pazienti trattati con immunosoppressori, tacrolimus compreso, sono stati segnalati casi di nefropatia associata al virus BK, come casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) associata al virus JC.

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura

Comune: disfunzione da trapianto primario

Sono stati segnalati errori di terapia, compreso lo scambio involontario o non intenzionale o senza supervisione tra le formulazioni a rilascio immediato o a rilascio prolungato di tacrolimus. È stato segnalato un certo numero di casi di rigetto dell'organo a essi associati (la frequenza non può essere stimata in base ai dati disponibili).

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

I pazienti trattati con terapia immunosoppressiva sono a maggior rischio di comparsa di neoplasie maligne. In associazione al trattamento con tacrolimus, sono stati segnalati tumori benigni e maligni, inclusi disturbi linfoproliferativi associati a infezioni da EBV e tumori cutanei maligni.

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 sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: stati di astenia, disturbi febbrili, edema, dolore e sensazione di disagio, aumento della fosfatasi alcalina ematica, aumento di peso, alterazione della percezione della temperatura corporea

Non comune: compromissione della funzionalità di più organi, malattia simil-influenzale, intolleranza alla temperatura, sensazione di oppressione toracica, sensazione di irrequietezza, sensazione di anormalità, aumento della lattato deidrogenasi ematica, perdita di peso

Raro: sete, lipotimia, ulcera, costrizione toracica, diminuzione della mobilità

Molto raro: aumento del tessuto adiposo

Disturbi del sistema immunitario

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

Patologie epatobiliari

Comune: anomalie della funzionalità e degli enzimi epatici, colestasi e ittero, danno epatocellulare ed epatite, colangite

Raro: trombosi dell'arteria epatica, malattia veno-occlusiva epatica

Molto raro: insufficienza epatica, stenosi del dotto biliare

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune: dismenorrea e sanguinamento uterino

Disturbi psichiatrici

Molto comune: insonnia

Comune: sintomatologia ansiosa, stato confusionale e disorientamento, depressione, umore depresso, alterazioni e turbe dell'umore, incubi, allucinazioni, disturbi mentali

Non comune: disturbi psicotici

4.9 Sovradosaggio

Esiste una limitata esperienza di sovradosaggio. Sono stati segnalati diversi casi di sovradosaggio accidentale; i sintomi includevano tremore, cefalea, nausea e vomito, infezioni, orticaria, letargia e incremento dei livelli ematici di azoto ureico, della concentrazione di creatinina sierica e dei livelli di alanina aminotrasferasi.

Non è disponibile alcun antidoto specifico per la terapia con TACROLIMUS MYLAN GENERICS. In caso di sovradosaggio, si deve intervenire con misure generali di sostegno e con il trattamento sintomatico.

A causa dell'elevato peso molecolare, della scarsa solubilità in acqua e dell'elevato legame alle proteine plasmatiche e agli eritrociti, è prevedibile che tacrolimus non sia dializzabile. In singoli pazienti con elevati livelli plasmatici, l'emofiltrazione o la diafiltrazione sono state efficaci nel ridurre le concentrazioni tossiche. In caso di intossicazione conseguente a intossicazione orale, può essere di aiuto la lavanda gastrica e/o l'uso di adsorbenti (come il carbone attivo) se assunti immediatamente dopo l'ingestione.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitori della calcineurina, codice ATC: L04AD02

Meccanismo di azione e effetti farmacodinamici

A livello molecolare, gli effetti del tacrolimus appaiono mediati dal legame ad una proteina citosolica (FKBP12) che è responsabile dell'accumulo intracellulare del composto. Il complesso FKBP12-tacrolimus si lega specificamente e competitivamente alle calcineurine provocandone l'inibizione; questo comporta un'inibizione calcio-dipendente del meccanismo di trasduzione del segnale delle cellule T. In tal modo si impedisce la trascrizione di un gruppo discreto di geni per le citochine.

Il tacrolimus è un immunosoppressore molto potente la cui attività è stata dimostrata *in vitro* e *in vivo*.

In particolare, 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 formazione di linfocine (quali interleuchina-2, -3 e γ -interferone), nonché l'espressione del recettore dell'interleuchina-2.

Risultati dai dati pubblicati in altri trapianti d'organo primari

Tacrolimus si è sviluppato in un trattamento accettato come medicinale immunosoppressore primario in seguito a trapianto di pancreas, polmone e intestino. In studi prospettici pubblicati, il tacrolimus è stato studiato quale immunosoppressore primario in circa 175 pazienti sottoposti a trapianto di polmone, in 475 pazienti sottoposti a trapianto di pancreas e in 630 pazienti sottoposti a trapianto di intestino. Nel complesso, il profilo di tollerabilità di tacrolimus in questi studi pubblicati è apparso simile a quello segnalato in studi a numerosità maggiore, dove tacrolimus è stato studiato quale trattamento immunosoppressore primario nel trapianto di fegato, rene e cuore. I risultati di efficacia degli studi a più alta numerosità in ciascuna indicazione sono riassunti di seguito.

Trapianto di polmone

L'analisi ad interim di un recente studio multicentrico ha valutato 110 pazienti assegnati con randomizzazione 1:1 a gruppi di trattamento con tacrolimus o ciclosporina. Il tacrolimus è stato somministrato all'inizio per infusione endovenosa continua alla dose di 0,01-0,03 mg/kg/die e il tacrolimus orale è stato somministrato alla dose di 0,05-0,3 mg/kg/die. Nel primo anno di trattamento dopo il trapianto sono state rilevate una incidenza inferiore di episodi di rigetto acuto nei pazienti trattati con tacrolimus rispetto a quelli trattati con ciclosporina (11,5% contro 22,6%) ed una più bassa incidenza di rigetto cronico, la sindrome da bronchiolite obliterante (2,86% contro 8,57%). La sopravvivenza a 1 anno è risultata dell'80,8% nel gruppo tacrolimus e dell'83% nel gruppo ciclosporina (Treede et al., 3rd ICI San Diego, US, 2004; Abstract 22).

In un altro studio randomizzato, 66 pazienti sono stati trattati con tacrolimus e 67 con ciclosporina. Il tacrolimus è stato somministrato all'inizio come infusione endovenosa alla dose di 0,025 mg/kg/die e la terapia orale è stata somministrata alla dose di 0,15 mg/kg/die con successivi aggiustamenti della dose verso livelli ematici minimi di 10-20 ng/ml. La sopravvivenza a 1 anno è risultata dell'83% nel gruppo tacrolimus e del 71% nel gruppo ciclosporina, mentre quella a 2 anni è risultata rispettivamente del 76% e del 66%. Gli episodi di rigetto acuto per 100 giorni-paziente sono risultati numericamente inferiori nel gruppo tacrolimus (0,85 episodi) rispetto al gruppo ciclosporina (1,09 episodi). La bronchiolite obliterante si è manifestata nel 21,7% dei pazienti nel gruppo tacrolimus rispetto al 38,0% di pazienti trattati con ciclosporina ($p=0,025$). Un numero significativamente maggiore di pazienti trattati con ciclosporina ($n = 13$) ha richiesto un cambio di terapia verso tacrolimus rispetto a quelli trattati con tacrolimus verso ciclosporina ($n = 2$) ($p = 0,02$) (Keenan *et al.*, Ann Thoracic Surg 1995;60:580).

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

I tre studi hanno dimostrato tassi di sopravvivenza simili. L'incidenza di rigetto acuto è risultata numericamente più bassa con tacrolimus in tutti e tre gli studi e uno degli studi ha evidenziato un'incidenza significativamente inferiore di sindrome da bronchiolite obliterante con tacrolimus.

Trapianto di pancreas

Uno studio multicentrico ha coinvolto 205 pazienti sottoposti a trapianto simultaneo di rene e pancreas, assegnati mediante randomizzazione al gruppo di trattamento con tacrolimus (n=103) o con ciclosporina (n=102). La dose orale iniziale da protocollo di tacrolimus era 0,2 mg/kg/die con aggiustamenti successivi della dose verso livelli ematici minimi compresi tra 8 e 15 ng/ml entro il giorno 5 e tra 5 e 10 ng/ml dopo il mese 6. La sopravvivenza nel trapianto di pancreas a 1 anno era significativamente superiore con tacrolimus: 91,3% contro 74,5% con la ciclosporina ($p < 0,0005$), mentre la sopravvivenza nel trapianto di rene è risultata simile in entrambi i gruppi. In totale, 34 pazienti hanno cambiato terapia passando dal trattamento con ciclosporina al trattamento con tacrolimus, mentre solo 6 pazienti del gruppo tacrolimus hanno richiesto una terapia alternativa (Bechstein et al., *Transplantation* 2004:1221).

Trapianto di intestino

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Nell'uomo, è stato dimostrato che il tacrolimus può essere assorbito attraverso il tratto gastrointestinale. In seguito a somministrazione orale di tacrolimus in capsule, le concentrazioni di picco (C_{max}) di tacrolimus nel sangue vengono raggiunte in circa 1 - 3 ore. In alcuni pazienti, tacrolimus sembra essere assorbito in continuo per un periodo di tempo prolungato, con un profilo di assorbimento relativamente piatto. La biodisponibilità orale media di tacrolimus varia in media dal 20% al 25%.

Dopo la somministrazione orale (0,30 mg/kg/day) in pazienti trapiantati di fegato, le concentrazioni del tacrolimus allo stato stazionario sono state raggiunte entro 3 giorni nella maggioranza dei pazienti.

In soggetti sani, le capsule di tacrolimus 0,5 mg, 1 mg e 0,5 mg hanno dimostrato di essere bioequivalenti se somministrate alla stessa dose.

La velocità e l'intensità dell'assorbimento del tacrolimus sono maggiori in condizioni di digiuno. La presenza di cibo riduce sia la velocità sia l'intensità dell'assorbimento del tacrolimus, con un effetto più pronunciato in seguito a un pasto ad alto contenuto di grassi. L'effetto di un pasto ad alto contenuto di carboidrati è meno pronunciato.

In pazienti trapiantati di fegato stabili, la biodisponibilità orale del tacrolimus era ridotta se la somministrazione avveniva dopo un pasto a moderato contenuto di grassi (34% delle calorie). Erano evidenti la riduzione dell'AUC (27%) e della C_{max} (50%), e l'aumento del t_{max} (173%) nel sangue intero.

In uno studio in pazienti trapiantati di rene stabilizzati ai quali è stato somministrato tacrolimus immediatamente dopo una colazione standard di tipo continentale, l'effetto sulla biodisponibilità per via orale era meno

pronunciato. Erano evidenti la riduzione dell'AUC (dal 2% al 12%) e della C_{max} (dal 15% al 38%), e l'aumento del t_{max} (dal 38% all'80%) nel sangue intero.

Il flusso di bile non influenza l'assorbimento di tacrolimus.

Esiste una forte correlazione tra AUC e livelli ematici di valle allo stato stazionario. Il monitoraggio dei livelli ematici minimi rappresenta quindi una stima attendibile dell'esposizione sistemica.

Distribuzione ed eliminazione

Dopo infusione endovenosa, la distribuzione del tacrolimus nell'uomo può essere descritta come bifasica. Nella circolazione sistemica, tacrolimus si lega saldamente agli eritrociti, determinando un rapporto di distribuzione delle concentrazioni di sangue intero/plasma approssimativamente di 20:1. Nel plasma, tacrolimus è notevolmente legato (> 98,8%) alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina sierica e alla glicoproteina acida α -1.

Il tacrolimus è ampiamente distribuito nel corpo. Il volume di distribuzione, allo stato stazionario, basato sulle concentrazioni nel plasma, è di circa 1.300 l (soggetti sani). I dati corrispondenti, su sangue intero, sono in media di 47,6 l.

Il tacrolimus è una sostanza a bassa clearance. In soggetti sani, la clearance totale media valutata sulle concentrazioni nel sangue intero (TBC) è risultata di 2,25 l/h. Nei pazienti adulti trapiantati di fegato, di rene e cuore, sono stati osservati rispettivamente valori di 4,1 l/h, 6,7 l/h e 3,9 l/h. In pazienti pediatriche trapiantate di fegato, la TBC è circa due volte maggiore rispetto ai pazienti adulti trapiantati di fegato. Fattori quali livelli bassi di ematocrito e di proteine, che determinano un incremento della frazione non legata di tacrolimus, oppure l'incremento del metabolismo indotto dai corticosteroidi, sono considerati responsabili delle maggiori velocità di clearance osservate dopo il trapianto.

L'emivita del tacrolimus è prolungata e variabile. Nei soggetti sani, l'emivita media nel sangue intero risulta di circa 43 ore. In pazienti adulti e pediatriche trapiantate di fegato, l'emivita ha valori medi di 11,7 e 12,4 ore rispettivamente, confrontate con le 15,6 ore riscontrate nei pazienti adulti trapiantati di rene. L'aumento della velocità di clearance contribuisce alla riduzione dell'emivita osservata nei pazienti trapiantati.

Metabolismo e biotrasformazione

Il tacrolimus è ampiamente metabolizzato dal fegato, principalmente dal citocromo P450-3A4. Il tacrolimus è anche metabolizzato in maniera considerevole dalle pareti intestinali. Ci sono diversi metaboliti identificati. Solo uno di questi ha dimostrato di avere un'attività immunosoppressiva *in vitro* 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 quindi all'attività farmacologica del tacrolimus.

Escrezione

Dopo la somministrazione orale ed endovenosa di tacrolimus ^{14}C -marcato, gran parte della radioattività viene eliminata nelle feci. Il 2% circa della radioattività viene eliminato nelle urine. Meno dell'1% del tacrolimus è stato rilevato immodificato nelle urine e nelle feci, indicando la sua quasi completa metabolizzazione prima dell'eliminazione: la bile risulta essere la via principale di eliminazione.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il rene e il pancreas sono stati gli organi più coinvolti negli studi di tossicità effettuati nel ratto e nel babbuino. Nel ratto sono stati osservati effetti tossici a carico di tacrolimus sul sistema nervoso e sugli occhi. In seguito alla somministrazione endovenosa di tacrolimus nel coniglio sono stati osservati effetti cardiotossici reversibili. Nei ratti e nei conigli è stata osservata tossicità embrionale e fetale, limitata a dosi che causavano tossicità significativa nelle madri. Nei ratti, la funzione riproduttiva femminile, compresa la nascita, è risultata compromessa a dosi tossiche e la prole ha mostrato peso ridotto alla nascita, così come vitalità e crescita ridotte.

Nei ratti è stato osservato un effetto negativo di tacrolimus sulla fertilità maschile che si è manifestato come riduzione della conta e della motilità degli spermatozoi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto delle capsule:

Povidone K -30

Croscarmellosa sodica (E468)

Lattosio anidro

Magnesio stearato

TACROLIMUS MYLAN GENERICS 0,5 mg involucro della capsula:

Titanio diossido (E171)

Ferro ossido giallo (E -172)

Gelatina

TACROLIMUS MYLAN GENERICS 1 mg involucro della capsula:

Titanio diossido (E171)

Gelatina

TACROLIMUS MYLAN GENERICS 5 mg involucro della capsula:

Titanio diossido (E171)

Ferro ossido rosso (E -172)

Gelatina

6.2 Incompatibilità

Il tacrolimus non è compatibile con il PVC. Le sonde, le siringhe o altri materiali utilizzati per preparare o somministrare la sospensione del contenuto delle capsule di TACROLIMUS MYLAN GENERICS non devono contenere PVC.

6.3 Periodo di validità

24 mesi

Dopo l'apertura dell'involucro di alluminio: 1 anno.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore ai 30°C, nella confezione originale, per proteggere il medicinale dall'umidità e dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di alluminio-PVC/PVdC

10 capsule per blister. Blister inseriti con unità dessiccante in bustina di alluminio.

Confezioni da 10, 30, 50, 60, 90 e 100 capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

Mylan S.p.A., Via Vittor Pisani 20, 20124 Milano.

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

040203010 - "0,5mg Capsule Rigide" 10 Capsule In Blister Pvc/Pvdc/Al
040203022 - "0,5mg Capsule Rigide" 30 Capsule In Blister Pvc/Pvdc/Al
040203034 - "0,5mg Capsule Rigide" 50 Capsule In Blister Pvc/Pvdc/Al
040203046 - "0,5mg Capsule Rigide" 60 Capsule In Blister Pvc/Pvdc/Al
040203059 - "0,5mg Capsule Rigide" 90 Capsule In Blister Pvc/Pvdc/Al
040203061 - "0,5mg Capsule Rigide" 100 Capsule In Blister Pvc/Pvdc/Al
040203073 - "1mg Capsule Rigide" 10 Capsule In Blister Pvc/Pvdc/Al
040203085 - "1mg Capsule Rigide" 30 Capsule In Blister Pvc/Pvdc/Al
040203097 - "1mg Capsule Rigide" 50 Capsule In Blister Pvc/Pvdc/Al
040203109 - "1mg Capsule Rigide" 60 Capsule In Blister Pvc/Pvdc/Al
040203111 - "1mg Capsule Rigide" 90 Capsule In Blister Pvc/Pvdc/Al
040203123 - "1mg Capsule Rigide" 100 Capsule In Blister Pvc/Pvdc/Al
040203135 - "5mg Capsule Rigide" 10 Capsule In Blister Pvc/Pvdc/Al
040203147 - "5mg Capsule Rigide" 30 Capsule In Blister Pvc/Pvdc/Al
040203150 - "5mg Capsule Rigide" 50 Capsule In Blister Pvc/Pvdc/Al
040203162 - "5mg Capsule Rigide" 60 Capsule In Blister Pvc/Pvdc/Al
040203174 - "5mg Capsule Rigide" 90 Capsule In Blister Pvc/Pvdc/Al
040203186 - "5mg Capsule Rigide" 100 Capsule In Blister Pvc/Pvdc/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Dicembre 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agosto 2013