

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TACROLIMUS CRINOS 0,5 mg capsule rigide
TACROLIMUS CRINOS 1 mg capsule rigide
TACROLIMUS CRINOS 5 mg capsule rigide

1. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida di TACROLIMUS CRINOS 0,5 mg contiene 0,5 mg di tacrolimus.
Ogni capsula rigida di TACROLIMUS CRINOS 1 mg contiene 1 mg di tacrolimus.
Ogni capsula rigida di TACROLIMUS CRINOS 5 mg contiene 5 mg di tacrolimus.

Eccipiente (i):

Ogni capsula rigida di TACROLIMUS CRINOS 0,5 mg contiene 109,1 mg di lattosio anidro.
Ogni capsula rigida di TACROLIMUS CRINOS 1 mg contiene 108,6 mg di lattosio anidro.
Ogni capsula rigida di TACROLIMUS CRINOS 5 mg contiene 104,6 mg di lattosio anidro.

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

2. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

TACROLIMUS CRINOS 0,5 mg capsule rigide: capsule di gelatina dura con cappuccio e corpo di colore giallo chiaro, contenenti polvere bianca.

TACROLIMUS CRINOS 1 mg capsule rigide: capsule di gelatina dura con cappuccio e corpo di colore bianco, contenenti polvere bianca.

TACROLIMUS CRINOS 5 mg capsule rigide: capsule di gelatina dura con cappuccio e corpo di colore rosso, contenenti polvere bianca.

3. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Profilassi del rigetto del trapianto nei pazienti riceventi trapianto allogenico di fegato, rene o cuore.
Trattamento del rigetto resistente al trattamento con altri prodotti medicinali immunosoppressivi.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

La terapia con TACROLIMUS CRINOS richiede un attento monitoraggio da parte di personale adeguatamente qualificato ed attrezzato.

La prescrizione del medicinale così come le modifiche della terapia immunosoppressiva in corso devono essere effettuate soltanto da medici con provata esperienza nella gestione della terapia immunosoppressiva e del paziente trapiantato.

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

Considerazioni generali

La dose iniziale raccomandata, presentata qui di seguito, deve servire soltanto come linea guida. La dose di tacrolimus deve essere principalmente basata su valutazioni cliniche di rigetto e tollerabilità del singolo paziente in modo individuale, 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.

Tacrolimus può essere somministrato per via endovenosa o per via orale. Generalmente è possibile iniziare con la somministrazione orale; se necessario somministrando il contenuto della capsula sospeso in acqua mediante sonda naso-gastrica. Nella fase iniziale del periodo post operatorio tacrolimus viene normalmente somministrato in associazione ad altri farmaci immunosoppressivi. La dose di TACROLIMUS CRINOS può variare in base al regime immunosoppressivo prescelto.

Modo di somministrazione

Si consiglia di somministrare la dose orale giornaliera in due dosi separate (per es. mattino e sera). Le capsule devono essere assunte immediatamente dopo la rimozione dal blister. I pazienti devono essere avvertiti di non ingerire l'essiccante.

Le capsule devono essere ingerite con del liquido (preferibilmente con dell'acqua).

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

Durata della terapia

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

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 2 dosi separate (per es. mattina e sera). La somministrazione deve cominciare circa 12 ore dopo il termine dell'intervento chirurgico.

Se le condizioni cliniche del paziente non permettono la somministrazione orale, deve essere iniziata la terapia endovenosa di 0,01-0,05 mg/kg/die mediante infusione endovenosa continua per 24 ore.

Profilassi del rigetto del trapianto: bambini

Deve essere somministrata una dose orale iniziale pari a 0,30 mg/kg/die in 2 dosi separate (per es. mattina e sera). Se le condizioni cliniche del paziente non permettono la somministrazione orale, deve essere somministrata una dose endovenosa iniziale di 0,05 mg/kg/die mediante infusione endovenosa continua per 24 ore.

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

Le dosi di tacrolimus vengono generalmente ridotte nel periodo post-trapianto. È possibile in alcuni casi sospendere la terapia immunosoppressiva concomitante fino alla monoterapia con tacrolimus. I miglioramenti clinici del paziente nel periodo post trapianto possono modificare la farmacocinetica di tacrolimus con la necessità di ulteriori aggiustamenti posologici.

Terapia antirigetto - adulti e bambini:

Per gestire episodi di rigetto, sono stati utilizzati l'aumento del dosaggio di tacrolimus, terapie supplementari a base di corticosteroidi e l'introduzione di brevi cicli di trattamento con anticorpi monoclonali/policlonali. La comparsa di segni di tossicità (per es. reazioni avverse rilevanti: vedere paragrafo 4.8) può rendere necessaria la diminuzione della dose di tacrolimus.

Per la conversione a tacrolimus, la terapia deve cominciare con una dose orale iniziale raccomandata per l'immunosoppressione primaria.

Per informazioni sulla conversione da ciclosporina a TACROLIMUS CRINOS, vedere più avanti al paragrafo "Aggiustamenti posologici in specifiche popolazioni 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 (per es. mattina e sera). La somministrazione deve cominciare entro le 24 ore dal termine dell'intervento chirurgico.

Se le condizioni cliniche del paziente non permettono la somministrazione orale, deve essere iniziata la terapia endovenosa di tacrolimus con un dosaggio pari a 0,05-0,10 mg/kg/die mediante infusione e.v. continua per 24 ore.

Profilassi del rigetto del trapianto - bambini

Deve essere somministrata una dose orale iniziale pari a 0,30 mg/kg/die in 2 dosi separate (per es. mattina e sera). Se le condizioni cliniche del paziente non permettono la somministrazione orale, deve essere

somministrata una dose endovenosa iniziale di tacrolimus pari a 0,075-0,100 mg/kg/die mediante infusione e.v. continua per 24 ore.

Aggiustamenti posologici durante il periodo post trapianto: adulti e bambini

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 di tacrolimus con la necessità di ulteriori aggiustamenti posologici.

Terapia antirigetto - adulti e bambini

Per gestire episodi di rigetto, sono stati utilizzati l'aumento del dosaggio di tacrolimus, terapie supplementari a base di corticosteroidi e l'introduzione di brevi cicli di trattamento con anticorpi monoclonali/policlonali. La comparsa di segni di tossicità (ad esempio reazioni avverse rilevanti - vedere paragrafo 4.8) può rendere necessaria la diminuzione della dose di TACROLIMUS CRINOS.

Per la conversione a tacrolimus, la terapia deve cominciare con una dose orale iniziale consigliata per l'immunosoppressione primaria.

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

Raccomandazioni posologiche - trapianto di cuore

Profilassi del rigetto del trapianto: adulti

Tacrolimus può essere usato in concomitanza con un'induzione con un anticorpo (che permette l'introduzione ritardata della terapia con tacrolimus) o in alternativa in pazienti clinicamente stabili senza induzione con un anticorpo.

Dopo l'induzione con l'anticorpo, la terapia per via orale con tacrolimus deve cominciare con 0,075 mg/kg/die somministrati in 2 dosi separate (per es. mattina e sera). La somministrazione deve cominciare entro 5 giorni dal termine dell'intervento chirurgico appena le condizioni cliniche del paziente si sono stabilizzate. Se le condizioni cliniche del paziente non permettono la somministrazione orale, iniziare la terapia endovenosa di tacrolimus con un dosaggio pari a 0,01-0,02 mg/kg/die mediante infusione e.v. continua per 24 ore.

È stata pubblicata una strategia alternativa nella quale tacrolimus è stato somministrato entro 12 ore dall'intervento chirurgico. Tale approccio terapeutico è stato riservato a pazienti che non avevano una disfunzione d'organo (per es. una disfunzione renale). In questo caso, una dose orale iniziale di tacrolimus da 2 a 4 mg al giorno è stata utilizzata in combinazione con micofenolato mofetile e corticosteroidi o in combinazione con sirolimus e corticosteroidi.

Profilassi del rigetto del trapianto - bambini

Tacrolimus è stato utilizzato con o senza induzione con anticorpo nei pazienti pediatrici sottoposti a trapianto di cuore. In pazienti senza induzione con anticorpo, se la terapia con tacrolimus viene iniziata per via endovenosa, la dose iniziale raccomandata è di 0,03-0,05 mg/kg/die per infusione endovenosa continua per 24 ore con l'obiettivo di raggiungere livelli ematici di tacrolimus pari a 15-25 ng/ml. I pazienti devono essere trasferiti alla terapia orale appena le condizioni cliniche lo permettono. La prima dose di terapia orale deve essere di 0,30 mg/kg/die, cominciando 8-12 ore dopo la sospensione della terapia per via endovenosa.

In seguito all'induzione con anticorpo, se la terapia con tacrolimus viene iniziata per via orale, la dose iniziale raccomandata è di 0,10-0,30 mg/kg/die somministrati in 2 dosi separate (per es. mattina e sera).

Aggiustamenti posologici durante il periodo post trapianto in pazienti adulti e bambini

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 antirigetto - adulti e bambini

Per gestire episodi di rigetto, sono stati utilizzati l'aumento del dosaggio di tacrolimus, terapie supplementari a base di corticosteroidi e l'introduzione di brevi cicli di trattamento con anticorpi monoclonali/policlonali. Nei pazienti adulti trasferiti alla terapia con tacrolimus, una dose orale iniziale di 0,15 mg/kg/die deve essere somministrata in due dosi separate (per es. mattina e sera).

Nei pazienti pediatrici trasferiti alla terapia con tacrolimus, una dose orale iniziale di 0,20-0,30 mg/kg/die deve essere somministrata in due dosi separate (per es. mattina e sera).

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

Dosi raccomandate: terapia antirigetto, altri allotrapianti

Le dosi raccomandate per il trapianto di polmone, di pancreas e di intestino si basano su un'esperienza clinica prospettica limitata. In pazienti sottoposti a trapianto di polmone tacrolimus è stato utilizzato a una dose orale iniziale pari a 0,10-0,15 mg/kg/die, in pazienti sottoposti a trapianto di pancreas tacrolimus è stato utilizzato a una dose orale iniziale pari a 0,2 mg/kg/die e in pazienti sottoposti a trapianto di intestino tacrolimus è stato utilizzato a una dose orale iniziale pari a 0,3 mg/kg/die.

Aggiustamenti posologici in specifiche popolazioni di pazienti

Pazienti con compromissione epatica

Per mantenere i livelli ematici di valle di tacrolimus nei limiti raccomandati, nei pazienti con grave compromissione epatica può rendersi necessaria una riduzione della dose.

Pazienti con compromissione renale

Poiché la farmacocinetica di tacrolimus non è influenzata dalla funzionalità renale (vedere paragrafo 5.2), non deve essere richiesto un aggiustamento posologico. Tuttavia, a causa del potenziale nefrotossico di tacrolimus si raccomanda un attento monitoraggio della funzionalità renale (incluse valutazioni periodiche della creatinina sierica, il calcolo della clearance della creatinina e il controllo della diuresi).

Razza: Rispetto ai caucasici, i pazienti di razza nera possono necessitare di dosi più alte di tacrolimus per ottenere livelli di valle simili.

Sesso: Non vi è evidenza che i pazienti di sesso maschile e femminile necessitino di dosi diverse per ottenere livelli di valle simili.

Pazienti pediatrici

In generale, i pazienti pediatrici richiedono dosi 1½ -2 volte superiori a quelle degli adulti per raggiungere livelli ematici simili.

Pazienti anziani

Attualmente i dati disponibili non suggeriscono la necessità di aggiustamenti posologici nei pazienti anziani.

Trasferimento da ciclosporina

Occorre prestare attenzione quando si trasferiscono pazienti in terapia con ciclosporina alla terapia con tacrolimus (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). La somministrazione concomitante di ciclosporina e tacrolimus non è raccomandata. La terapia a base di tacrolimus deve essere iniziata dopo aver preso in considerazione le concentrazioni ematiche di ciclosporina e le condizioni cliniche del paziente. In presenza di elevati livelli ematici di ciclosporina, la somministrazione di tacrolimus deve essere ritardata. In pratica, la terapia a base di tacrolimus deve essere iniziata 12-24 ore dopo la sospensione di ciclosporina. Il controllo dei livelli ematici di ciclosporina deve proseguire anche dopo il trasferimento alla nuova terapia dal momento che la clearance della ciclosporina può esserne influenzata.

Monitoraggio terapeutico del farmaco

La dose deve basarsi principalmente sulla valutazione clinica del rigetto e sulla tollerabilità di ogni singolo paziente ed essere abbinata al monitoraggio dei livelli ematici di valle di tacrolimus.

Sono disponibili vari test immunologici per determinare i livelli di tacrolimus nel sangue intero, compreso un saggio immunoenzimatico semi-automatico microparticellare (MEIA), quale aiuto per ottimizzare il dosaggio. Il confronto dei livelli ematici del singolo paziente con quelli pubblicati in letteratura deve essere fatto con attenzione e conoscenza del metodo impiegato. Attualmente, nella pratica clinica, i livelli ematici di tacrolimus sono determinati con immuno-dosaggio su sangue intero.

I livelli ematici di valle di tacrolimus devono essere monitorati nel periodo post-trapianto. Quando tacrolimus viene somministrato per via orale, i livelli ematici di valle devono essere valutati dopo 12 ore circa dall'ultima somministrazione, appena prima della somministrazione successiva. La frequenza del monitoraggio dei livelli ematici si deve basare sulle esigenze cliniche. Poiché TACROLIMUS CRINOS è un prodotto medicinale a bassa clearance, possono essere necessari alcuni giorni prima che gli aggiustamenti della dose siano evidenti nei livelli ematici. I livelli ematici di valle devono essere controllati, nel periodo immediatamente successivo al trapianto, circa due volte la settimana, poi periodicamente, durante la terapia di mantenimento. I livelli ematici di valle di tacrolimus devono essere monitorati anche dopo ogni aggiustamento posologico, dopo eventuali variazioni del regime immunosoppressivo o dopo la contemporanea somministrazione di sostanze che possano alterare le concentrazioni ematiche di tacrolimus (vedere paragrafo 4.5).

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

Nella pratica clinica, nell'immediato post trapianto, i livelli ematici di valle sono generalmente compresi nell'intervallo tra i 5 - 20 ng/ml nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato, e nell'intervallo tra i 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 tra i 5 - 15 ng/ml nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato, rene e cuore.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al tacrolimus e 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 a tacrolimus. I pazienti devono essere mantenuti in terapia con una sola formulazione di tacrolimus con il corrispondente regime di dosaggio giornaliero; cambi della formulazione o del regime devono essere effettuati solo sotto la stretta supervisione di uno specialista in trapianti (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

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

Quando sostanze con un alto potenziale di interazione (vedi paragrafo 4.5), in particolare, potenti inibitori di CYP3A4 (quali ketoconazolo, voriconazolo, itraconazolo, telitromicina o claritromicina), o induttori del CYP3A4 (quali rifampina, rifabutina) vengono somministrati in associazione a tacrolimus, i livelli ematici di tacrolimus devono essere monitorati per aggiustare la dose di tacrolimus in maniera appropriata al fine di mantenere un'esposizione costante a tacrolimus.

L'assunzione di preparazioni di origine vegetale che contengano l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) deve essere evitata durante la terapia con TACROLIMUS CRINOS a causa del fatto che può provocare la diminuzione sia della concentrazione di tacrolimus nel sangue sia dell'efficacia terapeutica di tacrolimus (vedere paragrafo 4.5).

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

Deve essere evitata l'assunzione di potassio a dosi elevate oppure l'assunzione di diuretici risparmiatori di potassio (vedere paragrafo 4.5).

L'uso contemporaneo di tacrolimus con medicinali noti per i loro effetti nefrotossici o neurotossici possono aumentare il rischio di manifestazione di questi effetti (vedere paragrafo 4.5).

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

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

Disturbi cardiaci

In rari casi, in pazienti trattati con tacrolimus, sono state osservate ipertrofia ventricolare o ipertrofia del setto, riportate come cardiomiopatie. Nella maggior parte dei casi esse si sono dimostrate reversibili, dato che si sono manifestate in presenza di livelli ematici di valle di tacrolimus molto più alti dei livelli massimi consigliati. Altri fattori ritenuti in grado di aumentare il rischio di queste condizioni cliniche includevano malattie

cardiache preesistenti, uso di corticosteroidi, ipertensione, disfunzione renale o epatica, infezioni, sovraccarico volemico ed edema. Analogamente i pazienti ad alto rischio, soprattutto i bambini piccoli ed i pazienti sottoposti a terapia immunosoppressiva pesante, devono essere controllati con esami strumentali quali ecocardiografia o ECG prima e dopo il trapianto (ad esempio inizialmente dopo 3 mesi e poi dopo 9-12 mesi). In caso di alterazioni, si deve prendere in considerazione la riduzione della dose di tacrolimus oppure il trasferimento al trattamento con un altro farmaco immunosoppressivo. Il tacrolimus può causare il prolungamento dell'intervallo QT ma attualmente non ci sono prove sostanziali che possa causare torsioni di punta. Si raccomanda cautela nell'utilizzo del farmaco in pazienti con diagnosi o con sospetto di Sindrome Congenita del Prolungamento dell'Intervallo QT.

Disordini linfoproliferativi e tumori

Ci sono state segnalazioni di pazienti trattati con tacrolimus che hanno sviluppato disordini linfoproliferativi EBV-associati. I pazienti trasferiti al trattamento con tacrolimus non devono ricevere un concomitante trattamento antilinfocitario. È stato osservato che bambini molto piccoli (<2 anni), EBV-VCA negativi, presentano un rischio maggiore di comparsa di malattie linfoproliferative. Pertanto, in questo gruppo di pazienti, prima di iniziare il trattamento con tacrolimus, occorre indagare il quadro sierologico relativo all'EBV-VCA. Durante il trattamento si raccomanda un accurato controllo con EBV-PCR. EBV-PCR positivo può persistere per mesi e non è quindi di per sé indicativo di malattie linfoproliferative o di linfoma.

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

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

I pazienti trattati con immunosoppressori, tacrolimus incluso, 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 (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, PML) associata al virus JC. Tali infezioni sono spesso correlate a un alto carico immunosoppressivo totale e possono avere esiti gravi o addirittura fatali, esiti che il medico deve tenere in considerazione durante la diagnosi differenziale nei pazienti immunodepressi con funzione renale in progressivo peggioramento o con sintomi neurologici.

Sono stati segnalati casi di pazienti in terapia con tacrolimus che hanno sviluppato sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome - PRES). Se i pazienti che assumono tacrolimus presentano sintomi da PRES quali cefalea, stato mentale alterato, convulsioni, disturbi visivi, deve essere effettuata una indagine radiologica (per 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 sono ristabiliti completamente dopo che sono state adottate opportune misure.

Aplasia specifica della serie rossa

Sono stati riportati casi di aplasia specifica della serie rossa (PRCA) in pazienti trattati con tacrolimus. Tutti i pazienti hanno riportato i fattori di rischio per la PRCA come infezione da parvovirus B19, malattia sottostante o medicinali concomitanti associati a PRCA.

Popolazioni specifiche

Nei pazienti non caucasici e in quelli ad elevato rischio immunologico (cioè, secondo trapianto, evidenze di un pannello di anticorpi reattivi, PRA) l'esperienza clinica è limitata.

Nei pazienti con grave compromissione epatica può rendersi necessaria una riduzione della dose (vedere paragrafo 4.2).

TACROLIMUS CRINOS contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, con carenza di Lapp-lattasi o con sindrome da malassorbimento di glucosio/galattosio non devono 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 sistema epatico del CYP3A4. Inoltre, esistono prove di un metabolismo gastrointestinale da parte di CYP3A4 nella parete intestinale. L'uso concomitante di sostanze notoriamente in grado di provocare una inibizione o una induzione di CYP3A4, può influire sul metabolismo di tacrolimus e quindi aumentarne o diminuirne il livello ematico. Si consiglia di monitorare i livelli ematici di tacrolimus quando sostanze in grado di alterare il metabolismo di CYP3A4 o di influenzare in altra maniera i livelli di tacrolimus nel sangue vengano utilizzate simultaneamente e di aggiustare la dose di tacrolimus in maniera appropriata per mantenere una costante esposizione a tacrolimus (vedere i paragrafi 4.2 e 4.4).

Inibitori del CYP3A4 che potenzialmente possono portare ad un aumento dei livelli ematici di tacrolimus

Nella clinica, le seguenti sostanze hanno dimostrato di incrementare i livelli ematici di tacrolimus: sono state osservate forti interazioni con farmaci antifungini quali ketoconazolo, fluconazolo, itraconazolo 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. Studi di farmacocinetica hanno indicato che l'aumento nei livelli ematici è principalmente il risultato dell'aumento nella biodisponibilità orale di tacrolimus dovuta all'inibizione del metabolismo gastrointestinale. L'effetto sulla clearance epatica è meno pronunciato.

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

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

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

Altre interazioni potenziali che possono portare ad un aumento dei livelli ematici di tacrolimus

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

Altre interazioni potenziali che possono aumentare l'esposizione sistemica a tacrolimus comprendono agenti procinetici (quali metoclopramide e cisapride), cimetidina e magnesio-alluminio idrossido.

Induttori del CYP3A4 che potenzialmente possono portare a una diminuzione dei livelli ematici di tacrolimus

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

Alte dosi di prednisolone o di metilprednisolone, somministrate per il trattamento del rigetto acuto, hanno il potenziale di aumentare o diminuire i livelli di tacrolimus nel sangue.

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

Effetti di tacrolimus sul metabolismo di altri medicinali

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

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

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

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

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

Dati derivati dagli studi nell'animale hanno mostrato che tacrolimus potrebbe potenzialmente diminuire la clearance e aumentare l'emivita di fentobarbital e di fenazone.

Altre interazioni che possono provocare effetti clinicamente negativi

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

Un'accresciuta nefrotossicità è stata osservata durante la somministrazione di amfotericina B e ibuprofene in co-somministrazione con tacrolimus.

Poiché il trattamento con tacrolimus può essere associato con la comparsa di iperkaliemia o con l'aumento di iperkaliemia pre-esistente, occorre evitare l'assunzione di potassio a dosi elevate oppure l'assunzione di diuretici risparmiatori di potassio (ad es. amiloride, triamterene, spironolattone) (vedere paragrafo 4.4)

Gli immunosoppressori possono avere effetto sulla risposta alle vaccinazioni e la vaccinazione stessa effettuata durante il trattamento con tacrolimus può risultare meno efficace. Deve essere evitato l'impiego di vaccini vivi attenuati (vedere paragrafo 4.4).

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

I dati nell'uomo hanno dimostrato che tacrolimus può attraversare la placenta. I limitati dati disponibili in pazienti sottoposte a trapianto d'organo dimostrano che non c'è evidenza di un aumentato rischio di eventi avversi sul decorso e sull'esito della gravidanza durante il trattamento con tacrolimus in confronto ad altri medicinali immunosoppressivi. Tuttavia, sono stati riportati casi di aborto spontaneo. Non sono disponibili, ad oggi, ulteriori dati epidemiologici di rilievo. La terapia con tacrolimus può essere presa in considerazione nelle donne in gravidanza quando non esiste nessuna alternativa più sicura e quando i benefici ricevuti 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 di tacrolimus (in particolare gli effetti sui reni). Esiste un rischio di parto prematuro (<37 settimana) (incidenza 66 su 123 nascite, cioè del 53,7%; tuttavia, i dati dimostrano che la maggior parte dei neonati presenta un peso, alla nascita, nella norma in relazione alla loro età gestazionale) come anche di iperkaliemia nel neonato (incidenza 8 su 111 neonati, cioè del 7,2%), la quale comunque si normalizza spontaneamente.

Nei ratti e nei conigli tacrolimus ha causato tossicità embriofetale a dosi che hanno dimostrato tossicità materna (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

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

Fertilità

È stato osservato nei ratti un effetto negativo di tacrolimus sulla fertilità maschile che si è manifestato come riduzione della conta spermatica e della motilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari

Il tacrolimus può causare disturbi visivi e neurologici. Questi disturbi possono accentuarsi nel caso di concomitante uso di TACROLIMUS CRINOS e di alcolici. Non sono stati effettuati studi sull'effetto di tacrolimus sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Il profilo delle reazioni avverse associate con l'impiego di immunosoppressori è spesso difficile da definire a causa della patologia di base e dell'uso concomitante di molti altri farmaci.

Molte delle reazioni avverse di seguito riportate sono reversibili e/o rispondono ad una riduzione della dose. La somministrazione orale sembra essere associata ad una minore incidenza di effetti indesiderati rispetto alla somministrazione per via endovenosa. Le reazioni avverse sono elencate di seguito in ordine decrescente di frequenza di evento: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Patologie cardiache

comune:	ischemia dell'arteria coronaria, 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 nell'ematocrito.
non comune:	coagulopatie, anomalie nelle prove di coagulazione e sanguinamento, pancitopenia, neutropenia
raro:	porpora trombotica trombocitopenica, ipoprotrombinemia
non nota:	aplasia specifica della serie rossa, agranulocitosi, anemia emolitica

Patologie del sistema nervoso

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

Patologie dell'occhio

comune:	visione offuscata, fotofobia, disturbi agli occhi
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 infiammazione
non comune:	insufficienza respiratoria, disturbi dell'apparato respiratorio, asma

raro: sindrome da dispnea acuta

Patologie gastrointestinali

molto comune: diarrea, nausea

comune: condizioni di infiammazione del tratto gastrointestinale, ulcerazione e perforazione del tratto gastrointestinale, emorragie gastrointestinali, stomatite e ulcera, ascite, vomito, dolori gastrointestinali e addominali, segni e sintomi di dispepsia, stipsi, flatulenza, distensione e gonfiore, feci molli, segni e sintomi gastrointestinali

non comune: ileo paralitico, peritonite, pancreatite acuta e cronica, aumento dell'amilasi nel sangue, reflusso gastro-esofageo, compromissione dello svuotamento gastrico

raro: ileo sub-occlusivo, pseudocisti pancreatica

Patologie renali ed urinarie

molto comune: alterazione della funzionalità renale

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

non comune: anuria, sindrome emolitica uremica

molto raro: nefropatia, cistite emorragica

Patologie 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 muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo

comune: artralgia, crampi muscolari, dolore 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 fluidi, iperuricemia, diminuzione dell'appetito, anoressia, acidosi metabolica, iperlipidemia, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, altre alterazioni degli elettroliti

non comune: disidratazione,ipoproteinemia, iperfosfatemia, ipoglicemia

Infezioni ed infestazioni

Come nel caso di altri potenti medicinali immunosoppressivi, la predisposizione ad infezioni (virali, batteriche, fungine, da protozoi) è maggiore in pazienti in trattamento con tacrolimus. Il decorso di malattie

infettive preesistenti può risultare aggravato. Le infezioni possono verificarsi sia in forma generalizzata, sia in forma localizzata. Casi di nefropatia associata al virus BK, come casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, PML) associata al virus JC sono stati riportati in pazienti trattati con immunosoppressori, tacrolimus compreso.

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. Sono stati riportati un certo numero di casi di rigetto dell'organo ad essi associati (la frequenza non può essere stimata in base ai dati disponibili).

Tumori benigni, maligni e non specificati inclusi cisti e polipi

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

Patologie vascolari

molto comune: ipertensione

comune: emorragia, eventi trombo-embolici 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 multi-organo, malattia simil-influenzale, intolleranza alla temperatura, sensazione di oppressione toracica, sensazione di irrequietezza, sensazione di anormalità, aumento della lattato deidrogenasi ematica, riduzione ponderale

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

molto raro: aumento del tessuto adiposo

Patologie del sistema immunitario

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

Patologie epatobiliari

comune: alterazione degli enzimi epatici e dei test di funzionalità epatica, 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: ansia, stato confusionale e disorientamento, depressione, umore depresso, alterazioni e turbe dell'umore, incubi, allucinazioni, disturbi mentali

non comune: disturbi psicotici

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 www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9. Sovradosaggio

Esiste una limitata esperienza di sovradosaggio. Sono stati riportati diversi casi di sovradosaggio accidentale con sintomatologia che includeva: tremori, cefalea, nausea e vomito, infezioni, orticaria, letargia e incremento dei livelli ematici di azoto ureico, elevate concentrazioni della creatinina sierica e dei livelli di alanina aminotransferasi.

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

A causa dell'alto peso molecolare, della scarsa solubilità in acqua e dell'elevato legame alle proteine plasmatiche 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 la concentrazione tossica. In caso di intossicazione conseguente a somministrazione orale, può essere di aiuto la lavanda gastrica e/o l'uso di adsorbenti (come carbone attivato), se assunti immediatamente dopo l'ingestione.

4. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Inibitori della calcineurina. Codice ATC: L04AD02

Meccanismo d'azione

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

Il tacrolimus è un agente immunosoppressivo molto potente la cui attività è stata dimostrata *in vitro* ed *in vivo*.

In particolare, il tacrolimus inibisce la produzione 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 linfochine (quali interleuchina-2, interleuchina-3 e γ -interferone) nonché l'espressione del recettore dell'interleuchina-2.

Risultati dai dati pubblicati in altri trapianti d'organo primari

Tacrolimus è stato ritenuto valido come medicinale immunosoppressivo primario in seguito al trapianto di pancreas, polmone e intestino. In studi prospettici pubblicati, tacrolimus è stato studiato quale immunosoppressore primario in circa 175, 475 e 630 pazienti sottoposti rispettivamente a trapianto di polmone, di pancreas e di intestino. Nel complesso, il profilo di sicurezza di tacrolimus in questi studi pubblicati è apparso essere simile a quello riportato negli studi a numerosità maggiore, dove tacrolimus è stato usato quale trattamento immunosoppressivo primario nel trapianto di fegato, rene e cuore. I risultati di efficacia degli studi a più alta numerosità in ciascuna indicazione sono riassunti di seguito.

Trapianto di polmone

L'analisi ad interim di un recente studio multicentrico ha valutato 110 pazienti assegnati con randomizzazione 1:1 a gruppi di trattamento con tacrolimus e con ciclosporina. Il tacrolimus è stato somministrato all'inizio per infusione endovenosa continua a un dosaggio compreso tra 0,01 e 0,03 mg/kg/die mentre la terapia orale di tacrolimus è stata somministrata a un dosaggio compreso tra 0,05 e 0,3 mg/kg/die. Nel primo anno di trattamento dal trapianto è stata rilevata una incidenza inferiore di episodi di rigetto acuto nei pazienti trattati

con tacrolimus rispetto a quelli trattati con ciclosporina (11,5% verso 22,6%) ed una più bassa incidenza di rigetto cronico, la sindrome da bronchiolite obliterante (2,86% verso 8,57%). La sopravvivenza a 1 anno è risultata essere dell'80,8% nel gruppo tacrolimus e dell'83% nel gruppo ciclosporina (Treede et al., 3rd ICI San Diego, US, 2004; Abstract 22).

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

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

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

Trapianto di pancreas

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

Trapianto di intestino

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

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

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Nell'uomo è stato dimostrato che tacrolimus può essere assorbito attraverso il tratto gastrointestinale. In seguito a somministrazione orale di tacrolimus in capsule le concentrazioni massime (C_{max}) di tacrolimus nel sangue si ottengono in circa 1-3 ore. In alcuni pazienti tacrolimus sembra continuare ad essere assorbito per un periodo di tempo prolungato, evidenziando un profilo di assorbimento relativamente piatto. La biodisponibilità orale media di tacrolimus è compresa nell'intervallo del 20%-25%.

Dopo la somministrazione orale (0,30 mg/kg/die) a pazienti sottoposti al trapianto di fegato, le concentrazioni allo stato stazionario di tacrolimus vengono raggiunte in 3 giorni nella maggior parte dei pazienti.

Nei soggetti sani le capsule rigide di tacrolimus da 0,5 mg, 1 mg e 5 mg si sono dimostrate bioequivalenti, quando somministrate a dosaggi equivalenti.

La velocità e il grado di assorbimento di tacrolimus sono aumentate in condizioni di digiuno. La presenza di cibo diminuisce sia la velocità, sia il grado di assorbimento di tacrolimus, con un effetto particolarmente evidente dopo un pasto ricco di grassi. L'effetto di un pasto ricco di carboidrati è meno pronunciato.

Nei pazienti trapiantati di fegato stabili la biodisponibilità orale di tacrolimus è risultata ridotta se la somministrazione avveniva dopo un pasto con un contenuto moderato di grassi (34% di calorie). Si sono osservati diminuzione di AUC (27%) e C_{max} (50%) e aumento di t_{max} (173%) nel sangue intero.

In uno studio su pazienti trapiantati di rene stabili ai quali veniva somministrato tacrolimus immediatamente dopo una colazione di tipo continentale standard l'effetto sulla biodisponibilità orale era meno pronunciato. Si sono osservati diminuzione di AUC (da 2 a 12%) e C_{max} (da 15 a 38%) ed aumento di t_{max} (da 38 a 80%) nel sangue intero.

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

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

Distribuzione ed eliminazione

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

Tacrolimus è ampiamente distribuito nel corpo. Il volume di distribuzione, allo stato stazionario, basato sulle concentrazioni nel plasma, è di circa 1300 l (soggetti sani). I dati corrispondenti, su sangue intero, sono in media di 47,6 l.

Metabolismo 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 numerosi metaboliti identificati. Solo uno di questi si è dimostrato avere *in vitro* un'attività immunosoppressiva simile a quella di tacrolimus. Gli altri metaboliti hanno un'attività immunosoppressiva debole o nulla. Nella circolazione sistemica solo uno dei metaboliti inattivi è presente a basse concentrazioni. I metaboliti non contribuiscono quindi alla attività farmacologica di tacrolimus.

Eliminazione

Il tacrolimus è una sostanza a bassa clearance. In volontari sani la clearance totale media valutata sulle concentrazioni nel sangue intero è risultata di 2,25 l/ora. Nei pazienti adulti trapiantati di fegato, rene e cuore, sono stati osservati rispettivamente valori di 4,1 l/ora, di 6,7 l/ora e di 3,9 l/ora. Nel trapianto di fegato i pazienti pediatrici presentano una TBC approssimativamente doppia di quella degli adulti. Fattori quali l'ematocrito e bassi livelli 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 volontari sani l'emivita media nel sangue intero risulta di circa 43 ore. Nei pazienti adulti e pediatrici sottoposti a trapianto di fegato risulta in media, rispettivamente, di 11,7 ore e di 12,4 ore, in confronto a quella pari a 15,6 ore nei pazienti adulti sottoposti a trapianto di rene. L'incremento delle velocità di clearance contribuisce all'emivita più breve osservata nei soggetti trapiantati.

Dopo somministrazione endovenosa e orale di tacrolimus 14C-marcato, gran parte della radioattività viene eliminata nelle feci. Circa il 2% della radioattività viene eliminata nelle urine. Meno dell'1% di tacrolimus viene escreto immodificato nelle urine e nelle feci, indicando la sua completa metabolizzazione prima dell'eliminazione: la bile risulta essere la via principale di eliminazione.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

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

Nei ratti è stato osservato un effetto negativo di tacrolimus sulla fertilità maschile per quanto riguarda la conta spermatica e la motilità, ridotte.

5. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula:

Povidone K-30
Croscarmellosa sodica (E468)
Lattosio anidro
Magnesio stearato

TACROLIMUS CRINOS 0,5 mg involucro della capsula:

Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro giallo (E-172)
Gelatina

TACROLIMUS CRINOS 1 mg involucro della capsula:

Titanio diossido (E171)
Gelatina

TACROLIMUS CRINOS 5 mg involucro della capsula:

Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro rosso (E-172)
Gelatina

6.2. Incompatibilità

Il tacrolimus non è compatibile con il PVC (polivinilcloruro). Sonde, siringhe e qualsiasi altro strumento utilizzato per preparare o somministrare una sospensione del contenuto di TACROLIMUS CRINOS capsule non devono contenere PVC.

6.3. Periodo di validità

24 mesi

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

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C, nella confezione originale, per proteggere il medicinale da umidità e luce.

6.5. Natura e contenuto della confezione

Confezione blister in PVC/PVdC-Alluminio

10 capsule per blister. I blister sono posti con una bustina di disidratante in un involucro di alluminio.

Confezioni: 30, 50, 60, 100 e 150 capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Speciali precauzioni per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in accordo con la normativa vigente locale.

6. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CRINOS S.p.A., Via Pavia, 6 – 20136 Milano

7. NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TACROLIMUS CRINOS 0,5 mg capsule rigide, 30 cps in blister PVC/PVDC/Al	AIC n. 040244016/M
TACROLIMUS CRINOS 0,5 mg capsule rigide, 50 cps in blister PVC/PVDC/Al	AIC n. 040244028/M
TACROLIMUS CRINOS 0,5 mg capsule rigide, 60 cps in blister PVC/PVDC/Al	AIC n. 040244030/M
TACROLIMUS CRINOS 0,5 mg capsule rigide, 100 cps in blister PVC/PVDC/Al	AIC n. 040244042/M

TACROLIMUS CRINOS 0,5 mg capsule rigide, 150 cps in blister PVC/PVDC/Al	AIC n. 040244055/M
TACROLIMUS CRINOS 1 mg capsule rigide, 30 cps in blister PVC/PVDC/Al	AIC n. 040244067/M
TACROLIMUS CRINOS 1 mg capsule rigide, 50 cps in blister PVC/PVDC/Al	AIC n. 040244079/M
TACROLIMUS CRINOS 1 mg capsule rigide, 60 cps in blister PVC/PVDC/Al	AIC n. 040244081/M
TACROLIMUS CRINOS 1 mg capsule rigide, 100 cps in blister PVC/PVDC/Al	AIC n. 040244093/M
TACROLIMUS CRINOS 1 mg capsule rigide, 150 cps in blister PVC/PVDC/Al	AIC n. 040244105/M
TACROLIMUS CRINOS 5 mg capsule rigide, 30 cps in blister PVC/PVDC/Al	AIC n. 040244117/M
TACROLIMUS CRINOS 5 mg capsule rigide, 50 cps in blister PVC/PVDC/Al	AIC n. 040244129/M
TACROLIMUS CRINOS 5 mg capsule rigide, 60 cps in blister PVC/PVDC/Al	AIC n. 040244131/M
TACROLIMUS CRINOS 5 mg capsule rigide, 100 cps in blister PVC/PVDC/Al	AIC n. 040244143/M
TACROLIMUS CRINOS 5 mg capsule rigide, 150 cps in blister PVC/PVDC/Al	AIC n. 040244156/M

8. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

22 Giugno 2011

DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Ottobre 2012

Agenzia Italiana del Farmaco