

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tacrolimus Accord Healthcare 0,5 mg capsule rigide

Tacrolimus Accord Healthcare 1 mg capsule rigide

Tacrolimus Accord Healthcare 5 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Per 0,5 mg

Ciascuna capsula contiene 0,5 mg di tacrolimus

Eccipienti: 50,14 mg di lattosio monoidrato

Per 1 mg:

Ciascuna capsula contiene 1 mg di tacrolimus

Eccipienti: 48,68 mg di lattosio monoidrato

Per 5 mg:

ciascuna capsula contiene 5 mg di tacrolimus

Eccipienti: 98,86 mg di lattosio monoidrato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide

Per 0,5 mg:

Capsule di gelatina dura di colore giallo chiaro/giallo chiaro, di circa 11,40 mm, misura "5", con impressi "TCR" sulla parte superiore della capsula e "0.5" sul corpo della stessa, contenente polvere granulare da bianca a biancastra.

Per 1 mg:

Capsule di gelatina dura di colore bianco/bianco, di circa 11,40 mm, misura "5", con impressi "TCR" sulla parte superiore della capsula e "1" sul corpo della stessa, contenente polvere granulare da bianca a biancastra.

Per 5 mg:

capsule di gelatina dura di colore rosa/rosa, di circa 14,30 mm, misura "4", con impressi "TCR" sulla parte superiore della capsula e "5" sul corpo della stessa, contenente polvere granulare da bianca a biancastra.

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 di trapianto allogenico resistente al trattamento con altri medicinali immunosoppressori.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con Tacrolimus Accord Healthcare richiede un attento monitoraggio da parte di personale adeguatamente qualificato ed attrezzato. La prescrizione del medicinale così come le modifiche della terapia immunosoppressiva 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 e a rilascio prolungato di tacrolimus è pericoloso. Ciò può portare al rigetto dell'organo trapiantato o ad un aumento dell'incidenza di effetti indesiderati, compresa una scarsa o un'eccessiva immunosoppressione, effetti dovuti alle differenze clinicamente rilevanti dell'esposizione sistemica al tacrolimus. I pazienti devono essere mantenuti in terapia con una sola formulazione di tacrolimus con il corrispondente regime posologico giornaliero; cambi della formulazione o del regime devono essere effettuati solo sotto l'attenta supervisione di uno specialista in trapianti (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Dopo il trasferimento a una qualsiasi formulazione alternativa, deve essere effettuato il monitoraggio terapeutico del farmaco e devono essere effettuati aggiustamenti di 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 linea guida. La dose di Tacrolimus Accord Healthcare deve essere basata principalmente su valutazioni cliniche di rigetto e tollerabilità individualmente sul singolo paziente, con l'ausilio del monitoraggio del livello ematico (vedere di seguito per le concentrazioni ematiche minime raccomandate). Se sono evidenti segni clinici di rigetto, deve essere presa in considerazione una variazione del regime di immunosoppressione.

Tacrolimus Accord Healthcare può essere somministrato per via endovenosa o per via orale. In genere è possibile iniziare con la somministrazione orale; se necessario, somministrando il contenuto della capsula sospeso in acqua, mediante sonda nasogastrica.

Nella fase iniziale del periodo post-operatorio, Tacrolimus Accord Healthcare viene somministrato normalmente in associazione ad altri farmaci immunosoppressori nella fase iniziale del periodo postoperatorio. La dose di Tacrolimus Accord Healthcare può variare in base al regime immunosoppressore prescelto.

Modo di somministrazione

Si consiglia di somministrare la dose orale giornaliera in due dosi separate (ad es. mattino e sera). Le capsule rigide devono essere assunte immediatamente dopo la rimozione dal blister. Le capsule rigide devono essere ingerite con un liquido (preferibilmente acqua).

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

Durata del trattamento

Per sopprimere il rigetto dell'organo trapiantato, è necessario 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 di trapianto - adulti

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

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

Profilassi del rigetto di trapianto - bambini

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

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

Le dosi di Tacrolimus Accord Healthcare vengono generalmente ridotte nel periodo post-trapianto. In alcuni casi è possibile sospendere la terapia immunosoppressiva concomitante fino alla monoterapia con Tacrolimus Accord Healthcare. Il miglioramento clinico del paziente nel periodo post-trapianto può modificare la farmacocinetica del tacrolimus con la necessità di ulteriori aggiustamenti posologici.

Terapia antirigetto – adulti e bambini

Per gestire episodi di rigetto, sono stati utilizzati l'aumento delle dosi di Tacrolimus Accord Healthcare, l'associazione di terapie supplementari a base di corticosteroidi e l'introduzione di brevi cicli di trattamento con anticorpi monoclonali/policlonali. Se si osservano segni di tossicità (ad es. reazioni avverse pronunciate - vedere paragrafo 4.8) è probabilmente necessaria la riduzione della dose di Tacrolimus Accord Healthcare.

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

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

Dosi raccomandate – trapianto di rene

Profilassi del rigetto di trapianto - adulti

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

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

Profilassi del rigetto di trapianto – bambini

Deve essere somministrata una dose orale iniziale di 0,30 mg/kg/die in due dosi separate (ad es. mattino e sera). Se le condizioni cliniche del paziente non permettono la somministrazione orale, deve essere somministrata una dose endovenosa iniziale di 0,075–0,100 mg/kg/die mediante infusione continua per 24 ore.

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

In genere, le dosi di Tacrolimus Accord Healthcare vengono ridotte nel periodo post-trapianto. In alcuni casi è possibile sospendere la terapia immunosoppressiva concomitante fino alla duplice terapia a base di Tacrolimus Accord Healthcare. Il miglioramento clinico del paziente nel periodo post-trapianto può 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 delle dosi di Tacrolimus Accord Healthcare, terapia aggiuntiva con corticosteroidi, e l'introduzione di brevi cicli di trattamento con anticorpi monoclonali/policonali. Se si osservano segni di tossicità (ad es. reazioni avverse pronunciate - vedere paragrafo 4.8) è probabilmente necessaria la riduzione della dose di Tacrolimus Accord Healthcare.

Per la conversione a Tacrolimus Accord Healthcare, la terapia deve cominciare con la dose orale iniziale raccomandata per l'immunosoppressione primaria.

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

Dosi raccomandate - Trapianto di cuore

Profilassi del rigetto di trapianto – adulti

Tacrolimus Accord Healthcare può essere utilizzato con l'induzione con un anticorpo (che permette l'inizio ritardato della terapia con Tacrolimus Accord Healthcare) o in alternativa in pazienti clinicamente stabili, senza induzione con un anticorpo.

Dopo l'induzione con un anticorpo, la terapia orale con Tacrolimus Accord Healthcare deve cominciare con 0,075 mg/kg/die somministrati in due dosi separate (ad es. mattino 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 mediante infusione endovenosa continua per 24 ore con dosi pari a 0,01-0,02 mg/kg/die.

È stata pubblicata una strategia alternativa, in cui il tacrolimus orale è stato somministrato entro 12 ore dal trapianto. Questo approccio terapeutico è stato riservato a pazienti senza disfunzione d'organo (ad es. disfunzione renale). In quel

caso, è stata utilizzata una dose orale iniziale di tacrolimus di 2-4 mg per giorno in associazione con micofenolato mofetile e corticosteroidi o in associazione con sirolimus e corticosteroidi.

Profilassi del rigetto di trapianto – bambini

Tacrolimus Accord Healthcare è stato utilizzato con o senza induzione con anticorpo in 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 0,03-0,05 mg/kg/die mediante infusione endovenosa continua per 24 ore con l'obiettivo di raggiungere la concentrazione ematica di tacrolimus pari a 15-25 ng/ml. I pazienti devono essere convertiti 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 endovenosa.

In seguito all'induzione con anticorpo, se la terapia con Tacrolimus Accord Healthcare viene cominciata per via orale, la dose iniziale raccomandata è 0,10-0,30 mg/kg/die somministrata in due dosi separate (ad es. mattino e sera).

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

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

Terapia antirigetto – adulti e bambini

Per gestire episodi di rigetto, sono stati utilizzati l'aumento delle dosi di Tacrolimus Accord Healthcare, l'associazione di terapie supplementari a base di corticosteroidi e l'introduzione di brevi cicli di anticorpi monoclonali/policlonali.

Nei pazienti adulti trasferiti alla terapia con Tacrolimus Accord Healthcare, una dose orale iniziale di 0,15 mg/kg/die deve essere somministrata in due dosi separate (ad es. mattino e sera).

Nei pazienti pediatrici trasferiti alla terapia con Tacrolimus Accord Healthcare, una dose orale iniziale di 0,20–0,30 mg/kg/die deve essere somministrata in due dosi separate (ad es. mattino e sera).

Per le informazioni sul trasferimento da ciclosporina a Tacrolimus Accord Healthcare, vedere più avanti il 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 una esperienza clinica prospettica limitata. In pazienti sottoposti a trapianto di polmone, Tacrolimus Accord Healthcare è stato utilizzato ad una dose orale iniziale di 0,10-0,15 mg/kg/die, in pazienti sottoposti a trapianto di pancreas ad una dose orale iniziale di 0,2 mg/kg/die e in pazienti sottoposti a trapianto di intestino ad una dose orale iniziale di 0,3 mg/kg/die.

Aggiustamenti posologici in specifiche popolazioni di pazienti

Razza

Rispetto ai caucasici, i pazienti di razza nera possono richiedere dosi più elevate di tacrolimus per raggiungere livelli minimi simili.

Sesso

Non c'è evidenza che i pazienti maschi e femmine richiedano dosi differenti per raggiungere livelli minimi simili.

Pazienti con compromissione epatica

Per mantenere i livelli ematici minimi nei limiti raccomandati, nei pazienti con grave compromissione epatica può rendersi necessaria la riduzione della dose.

Pazienti con compromissione renale

Poiché la farmacocinetica del 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 le valutazioni periodiche della creatinina sierica, il calcolo della clearance della creatinina e il controllo della diuresi).

Pazienti pediatrici

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

Pazienti anziani

Non sono attualmente disponibili dati che suggeriscono la necessità di aggiustamenti posologici nei pazienti anziani.

Trasferimento da ciclosporina

È necessario prestare attenzione quando si convertono i pazienti in terapia con ciclosporina alla terapia con tacrolimus (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). La terapia con Tacrolimus Accord Healthcare 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 deve essere ritardata. In pratica, la terapia con Tacrolimus Accord Healthcare è stata iniziata 12-24 ore dopo la sospensione della ciclosporina. Il controllo dei livelli ematici di ciclosporina deve proseguire anche dopo il trasferimento alla nuova terapia, perché la clearance della ciclosporina potrebbe esserne influenzata.

Raccomandazioni sulle concentrazioni ematiche minime

La somministrazione deve essere principalmente basata su valutazione clinica del rigetto e sulla tollerabilità in ogni singolo paziente.

Quale aiuto per ottimizzare la posologia, sono disponibili vari test immunologici per determinare i livelli di tacrolimus nel sangue intero, incluso un saggio immunoenzimatico microparticellare (MEIA) semi-automatizzato. Il confronto delle concentrazioni individuali nella pratica clinica con le concentrazioni pubblicate nella letteratura deve essere fatto con attenzione e conoscenza dei metodi impiegati. Attualmente nella pratica clinica, i livelli nel sangue intero sono determinati utilizzando metodi di immunodosaggio.

I livelli ematici minimi di tacrolimus devono essere monitorati nel periodo post-trapianto. Quando viene somministrato per via orale, i livelli ematici minimi devono essere valutati dopo 12 ore circa dalla somministrazione, appena prima della somministrazione successiva. La frequenza del monitoraggio dei livelli ematici si deve basare sulle esigenze cliniche. Poiché Tacrolimus Accord Healthcare è un farmaco a bassa clearance, possono essere necessari parecchi giorni prima che gli aggiustamenti della dose siano evidenti nei livelli ematici. I livelli ematici minimi del tacrolimus devono essere controllati circa due volte alla settimana durante il primo periodo post-trapianto e poi periodicamente durante la terapia di mantenimento. I livelli ematici minimi del tacrolimus devono essere monitorati anche dopo ogni aggiustamento posologico, dopo variazioni del regime immunosoppressore o dopo la somministrazione contemporanea di sostanze che possono alterare le concentrazioni ematiche del tacrolimus (vedere paragrafo 4.5).

L'analisi degli studi clinici suggerisce che la maggior parte dei pazienti può essere trattata con successo se i livelli ematici minimi di tacrolimus sono mantenuti sotto i 20 ng/ml. È necessario considerare le condizioni cliniche del paziente quando si interpretano i livelli ematici.

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ad altri macrolidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Monitoraggio durante il periodo post-trapianto

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

Errori di somministrazione del farmaco

Sono stati osservati errori di somministrazione del farmaco, compreso lo scambio involontario, non intenzionale o non supervisionata tra le formulazioni a rilascio immediato e a rilascio prolungato di tacrolimus. Ciò ha portato a gravi eventi avversi, compreso il rigetto dell'organo trapiantato o altri effetti indesiderati che possono essere la conseguenza della scarsa o della eccessiva esposizione al tacrolimus. I pazienti devono essere mantenuti in terapia con una sola formulazione di tacrolimus con il corrispondente regime posologico 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).

Preparati a base di erbe

L'assunzione di preparati fitoterapici contenenti l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) o di altri preparati di origine vegetale deve essere evitata durante l'assunzione di Tacrolimus Accord Healthcare a causa del rischio di interazioni con conseguente diminuzione delle concentrazioni di tacrolimus nel sangue e riduzione dell'efficacia clinica di tacrolimus (vedere paragrafo 4.5).

Diarrea

Poiché i livelli ematici di tacrolimus possono variare in modo significativo durante episodi di diarrea, si raccomanda un monitoraggio supplementare delle concentrazioni di tacrolimus durante questi episodi.

Ciclosporina

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

Patologie cardiache

In rari casi, sono state osservate ipertrofia ventricolare o ipertrofia del setto, riportate come cardiomiopatie. Nella maggior parte dei casi si sono dimostrate reversibili, dato che si sono manifestate principalmente in bambini con concentrazioni ematiche minime di tacrolimus molto più alte dei livelli massimi raccomandati. 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 volêmico e edema. Di conseguenza, i pazienti ad alto rischio, in particolare i bambini piccoli e quelli che ricevono un'immunosoppressione sostanziale, devono essere controllati con esami strumentali quali ecocardiografia, o ECG prima e dopo il trapianto (ad es., inizialmente dopo tre mesi e poi dopo 9-12 mesi). Nel caso in cui insorgessero alterazioni, si deve prendere in considerazione la riduzione della dose di Tacrolimus Accord Healthcare o il trasferimento ad un altro farmaco immunosoppressivo. Tacrolimus può prolungare l'intervallo QT, ma attualmente mancano prove sostanziali che possa causare torsioni di punta. Si raccomanda cautela nei pazienti con diagnosi o con sospetto di sindrome congenita del prolungamento dell'intervallo QT.

Patologie linfoproliferative associate al virus di Epstein-Barr (EBV)

È stato segnalato che pazienti trattati con Tacrolimus Accord Healthcare hanno sviluppato malattie linfoproliferative associate ad infezione da virus di Epstein-Barr (EBV). I pazienti trasferiti alla terapia con Tacrolimus Accord Healthcare non devono ricevere un trattamento antilinfocitario concomitante. È stato segnalato un rischio maggiore di sviluppo di malattie linfoproliferative in bambini molto piccoli (< 2 anni) EBV-VCA negativi. Pertanto, in questo gruppo di pazienti, prima di iniziare la terapia con tacrolimus, occorre indagare il quadro sierologico relativo all'EBV-VCA. Durante la terapia, si raccomanda un accurato controllo con EBV-PCR. La positività di EBV-PCR può persistere per mesi e non è di per sé indicativa di malattia linfoproliferativa o di linfoma.

Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES)

È stato riportato che pazienti trattati con tacrolimus hanno sviluppato sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES). Se i pazienti che assumono tacrolimus presentano sintomi di PRES, quali cefalea, alterazione dello stato mentale, convulsioni e disturbi visivi, deve essere effettuata una indagine radiologica (ad es. risonanza magnetica). Se viene diagnosticata la PRES, si raccomanda un opportuno controllo della pressione sanguigna e delle convulsioni e l'immediata interruzione del tacrolimus sistemico. La maggior parte dei pazienti si riprende completamente dopo l'adozione di misure appropriate.

Aplasia specifica della serie rossa

Sono stati riportati casi di aplasia specifica della serie rossa (Pure Red Cell Aplasia – PRCA) in pazienti trattati con tacrolimus. Tutti i pazienti presentavano fattori di rischio per la PRCA quali infezioni da parvovirus B19, malattie di base o terapie concomitanti in genere associate a PRCA.

Rischio di infezioni opportunistiche

I pazienti trattati con farmaci immunosoppressori, incluso il tacrolimus, sono esposti a maggior rischio di infezioni opportunistiche (batteriche, micotiche, virali o protozoiche). Fra queste patologie sono annoverate la nefropatia associata al virus BK e la leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) associata al virus JC. Queste infezioni sono spesso correlate a un alto carico immunosoppressivo totale e possono causare patologie gravi o fatali che i medici devono tenere in considerazione nella diagnosi differenziale in pazienti immunosoppressi con peggioramento della funzionalità renale o con sintomi neurologici.

Fotosensibilità

Come con altri farmaci immunosoppressori, dato il rischio potenziale di alterazioni maligne a livello cutaneo, l'esposizione alla luce del sole e ai raggi ultravioletti deve essere limitata indossando indumenti protettivi e applicando un filtro solare con un alto fattore di protezione.

Altre

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

Reazioni allergiche e anafilattoidi sono state osservate in pazienti che assumevano tacrolimus (vedere paragrafo 4.8).

Dato che Tacrolimus Accord Healthcare contiene lattosio, i pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento del glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Questo farmaco contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, vale a dire che è 'essenzialmente privo di sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni metaboliche

Il tacrolimus disponibile per via sistemica viene metabolizzato tramite il CYP3A4 epatico nel fegato. Esistono inoltre prove di un metabolismo gastrointestinale da parte del CYP3A4 nella parete intestinale. L'uso concomitante di medicinali o di rimedi fitoterapici che inibiscono o inducono il CYP3A4 può influire sul metabolismo del tacrolimus e quindi aumentarne o diminuirne i livelli ematici. Si consiglia quindi di monitorare i livelli ematici di tacrolimus quando vengono utilizzate contemporaneamente sostanze in grado di alterare il metabolismo di CYP3A, 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 pratica clinica, le seguenti sostanze hanno dimostrato di incrementare i livelli ematici di tacrolimus:

Sono state osservate forti interazioni con farmaci antifungini come ketoconazolo, fluconazolo, itraconazolo e voriconazolo, l'antibiotico macrolide eritromicina o gli inibitori della proteasi HIV (ad es. ritonavir). L'uso concomitante di queste sostanze può richiedere la riduzione delle dosi di tacrolimus in quasi tutti i pazienti.

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

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

È stato segnalato che l'assunzione di succo di pompelmo provoca un aumento del livello ematico di tacrolimus e deve essere quindi evitata.

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

Induttori del metabolismo

Nella pratica clinica, le seguenti sostanze hanno dimostrato di diminuire i livelli ematici di tacrolimus:

Sono state osservate forti interazioni con rifampicina, fenitoina e con l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) che possono richiedere, in quasi tutti i pazienti, l'aumento delle dosi di tacrolimus. Interazioni clinicamente significative sono state segnalate anche con il fenobarbital. I corticosteroidi alle dosi di mantenimento hanno dimostrato di ridurre i livelli ematici di tacrolimus.

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

Carbamazepina, metamizolo e isoniazide hanno il potenziale di ridurre le concentrazioni di tacrolimus.

Effetto del tacrolimus sul metabolismo di altri medicinali

Il tacrolimus è un noto inibitore del CYP3A4, per cui l'uso concomitante di tacrolimus con medicinali noti essere metabolizzati dal CYP3A4 può interferire con il metabolismo di questi medicinali.

L'emivita della ciclosporina viene prolungata in caso di somministrazione contemporanea di tacrolimus. Inoltre si possono verificare effetti nefrotossici sinergici/additivi. Per questi motivi, la somministrazione concomitante di ciclosporina e tacrolimus non è raccomandata e si deve fare attenzione quando il tacrolimus viene somministrato in pazienti che hanno precedentemente ricevuto ciclosporina (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

È stato dimostrato che il tacrolimus aumenta il livello ematico di fenitoina.

Poiché il tacrolimus potrebbe ridurre la clearance dei contraccettivi a base di steroidi con conseguente aumentata esposizione ormonale, occorre prestare particolare attenzione quando vengono decise le misure anticoncezionali.

Sulle interazioni fra il tacrolimus e le statine sono disponibili dati limitati. I dati a disposizione suggeriscono che la farmacocinetica delle statine è in gran parte immodificata dalla somministrazione contemporanea di tacrolimus.

I dati derivati dagli studi negli animali hanno dimostrato che il tacrolimus potrebbe ridurre potenzialmente la clearance e aumentare l'emivita di pentobarbital e fenazone.

Altre interazioni che hanno causato effetti clinicamente dannosi

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

Dopo la somministrazione di amfotericina B e ibuprofene contemporaneamente al tacrolimus è stata osservata una maggiore nefrotossicità.

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

Gli immunosoppressori possono influire sulla risposta alle vaccinazioni e la vaccinazione stessa effettuata durante la terapia con tacrolimus può risultare meno efficace. Deve essere evitato l'uso di vaccini vivi attenuati.

Considerazioni sul legame con le proteine

Il tacrolimus è ampiamente legato alle proteine plasmatiche. Devono essere considerate le possibili interazioni con altri medicinali noti per l'alta affinità con le proteine plasmatiche (ad es. antiinfiammatori non steroidei (FANS), anticoagulanti orali o antidiabetici orali).

4.6 Fertilità, Gravidanza e allattamento

I dati nell'uomo dimostrano che il tacrolimus è in grado di attraversare la placenta. I limitati dati disponibili in pazienti sottoposti a trapianto d'organo dimostrano che non c'è alcuna evidenza di un aumentato rischio di effetti avversi sul decorso e sull'esito della gravidanza durante il trattamento con tacrolimus, rispetto ad altri medicinali immunosoppressori. Sono stati tuttavia riportati casi di aborto spontaneo. Ad oggi, non sono disponibili altri dati epidemiologici di rilievo. A causa della necessità di trattamento, il tacrolimus può essere preso in considerazione nelle donne in gravidanza quando non esiste un'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 effetti avversi del tacrolimus (in particolare effetti renali). Esiste un rischio di parto prematuro (<37 settimane) come anche di iperkaliemia nel neonato, che tuttavia si normalizza spontaneamente.

Nei ratti e nei conigli, il tacrolimus provoca tossicità embrionale a dosi che hanno dimostrato tossicità materna (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

I dati sull'uomo dimostrano che tacrolimus viene escreto nel latte materno. Poiché non si possono escludere effetti nocivi sul neonato, le donne in terapia con Tacrolimus Accord Healthcare 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 sull'uso di macchinari

Il tacrolimus può causare disturbi visivi e neurologici. Questi disturbi possono accentuarsi se Tacrolimus Accord Healthcare viene somministrato in associazione con alcolici.

4.8 Effetti indesiderati

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

Molte delle reazioni avverse riportate di seguito sono reversibili e/o rispondono alla riduzione della dose. La somministrazione orale risulta associata ad una minore incidenza di reazioni avverse rispetto all'impiego per via endovenosa. Le reazioni avverse sono elencate di seguito in ordine di frequenza decrescente di comparsa: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $<1/10$); non comune (da $\geq 1/1000$ a $<1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $<1/1000$) e molto raro ($<1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Le seguenti reazioni avverse sono state segnalate nell'esperienza post-marketing:

Agenzia Italiana del Farmaco

<p>Come è ben noto per altri potenti farmaci immunosoppressori, i pazienti trattati con tacrolimus sono spesso soggetti ad un rischio maggiore di infezioni (virali, batteriche, micotiche, protozoarie). Il decorso di infezioni preesistenti può essere aggravato. Le infezioni possono verificarsi sia in forma generalizzata che in forma localizzata.</p> <p>In pazienti trattati con immunosoppressori, fra cui tacrolimus sono stati riportati casi di nefropatia associata a virus BK, nonché casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) associata a virus JC.</p> <p>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</p> <p>I pazienti trattati con immunosoppressori hanno un rischio maggiore di sviluppo di tumori maligni. Sono state segnalate neoplasie benigne e maligne, compresi i disturbi linfoproliferativi associati a infezioni da EBV e neoplasie cutanee maligne in associazione al trattamento con tacrolimus.</p>	
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Comune:	anemia, leucopenia, trombocitopenia, leucocitosi, anomalie nelle analisi dei globuli rossi
Non comune:	coagulopatie, anomalie nelle analisi della coagulazione e del sanguinamento, pancitopenia, neutropenia
Raro:	porpora trombotica trombocitopenica, ipoprotrombinemia
Non noto:	aplasia specifica della serie rossa, agranulocitosi, anemia emolitica
Disturbi del sistema immunitario	
In pazienti in terapia con tacrolimus sono state osservate reazioni allergiche e anafilattoidi (vedere paragrafo 4.4)	
Patologie endocrine	
Raro:	irsutismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	condizioni iperglicemiche, diabete mellito, iperkalemia
Comune:	ipomagnesiemia, ipofosfatemia, ipokaliemia, ipocalcemia, iponatriemia, sovraccarico di liquidi, iperuricemia, riduzione dell'appetito, anoressia, acidosi metaboliche, iperlipidemia, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, altre alterazioni elettrolitiche
Non comune:	disidratazione, ipoproteinemia, iperfosfatemia, ipoglicemia
Disturbi psichiatrici	
Molto comune:	insonnia
Comune:	sintomi di ansia, confusione e disorientamento, depressione, umore depresso, alterazioni e turbe dell'umore, incubi, allucinazioni, disturbi mentali
Non comune:	disturbo psicotico
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune:	tremore, cefalea
Comune:	convulsioni, alterazioni della coscienza, parestesia e disestesia, 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, amnesia
Raro:	ipertonìa

Molto raro:	miastenia
Patologie dell'occhio	
Comune:	visione annebbiata, fotofobia, disturbi oculari
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 cardiache	
Comune:	disturbi ischemici delle coronarie, tachicardia
Non comune:	aritmie ventricolari e arresto cardiaco, insufficienza cardiaca, cardiomiopatie, ipertrofia ventricolare, aritmie sopraventricolari, palpitazioni, esami ECG alterati, esami della frequenza e delle pulsazioni cardiache alterati
Raro:	versamento pericardico
Molto raro:	ecocardiogramma alterato
Patologie vascolari	
Molto comune:	ipertensione
Comune:	emorragie, eventi tromboembolici e ischemici, disturbi vascolari periferici, disturbi vascolari ipotensivi
Non comune:	infarto, trombosi venosa profonda dell'arto, shock
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Comune:	dispnea, disturbi del parenchima polmonare, versamento pleurico, faringite, tosse, congestione nasale e infiammazioni
Non comune:	insufficienza respiratoria, disturbi delle vie respiratorie, asma
Raro:	sindrome da distress respiratorio acuto
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, dolore gastrointestinale e addominale, segni e sintomi di dispepsia, stipsi, 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:	subileo, pseudocisti pancreatiche
Patologie epatobiliari	
Comune:	alterazioni degli enzimi e della funzionalità epatica, colestasi e ittero, danno epatocellulare e epatite, colangite
Raro:	trombosi dell'arteria epatica, patologia veno-occlusiva epatica
Molto raro:	insufficienza epatica, stenosi del dotto biliare

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune:	prurito, eruzione cutanea, alopecia, acne, aumento della sudorazione
Non comune:	dermatite, fotosensibilità
Raro:	necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell)
Molto raro:	sindrome di Stevens-Johnson
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune:	artralgia, crampi muscolari, dolori agli arti, dolore alla schiena
Raro:	disturbi articolari
Patologie renali e urinarie	
Molto comune:	danno renale
Comune:	insufficienza renale, insufficienza renale acuta, oliguria, necrosi tubulo-renale, nefropatia tossica, alterazioni urinarie, sintomi vescicali e uretrali
Non comune:	anuria, sindrome uremica emolitica
Molto raro:	nefropatia, cistite emorragica
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Non comune:	dismenorrea e sanguinamento uterino
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune:	condizioni di astenia, aumento di fosfatasi alcalina ematica, disturbi febbrili, edema, dolore e sensazione di disagio, aumento di fosfatasi alcalina, aumento di peso, alterazione della percezione della temperatura corporea
Non comune:	insufficienza della funzionalità multi-organo, malattia simil-influenzale, intolleranza alla temperatura, sensazione di oppressione toracica, sensazione di nervosismo, sensazione di anormalità, aumento della lattato deidrogenasi ematica, perdita di peso
Raro:	sete, lipotimia, costrizione toracica, ridotta mobilità, ulcera
Molto raro:	aumento del tessuto adiposo
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	
Comune:	disfunzione da trapianto primario Sono stati osservati errori di terapia compreso lo scambio involontario, non intenzionale o senza supervisione delle formulazioni a rilascio immediato o a rilascio prolungato di tacrolimus. È stato segnalato un numero di casi di rigetto di trapianto ad esso associati (la frequenza non può essere stimata in base ai dati disponibili).

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza con il sovradosaggio è limitata. Sono stati segnalati diversi casi di sovradosaggio accidentale con sintomi che comprendevano: tremore, cefalea, nausea e vomito, infezioni, orticaria, letargia, incremento dei livelli ematici di azoto e dei livelli di alanina-aminotrasferasi.

Non sono disponibili antidoti specifici per il tacrolimus. In caso di sovradosaggio, si devono adottare misure di supporto e trattamento sintomatico .

A causa dell'alto peso molecolare, della scarsa solubilità in acqua e dell'elevato legame agli eritrociti e alle proteine plasmatiche, è previsto che il tacrolimus non sia dializzabile. In singoli pazienti con altissimi livelli plasmatici, l'emofiltrazione e l'emodiafiltrazione sono risultate efficaci nel ridurre le concentrazioni tossiche. In casi di intossicazione conseguente a somministrazione orale, la lavanda gastrica e/o l'uso di adsorbenti (come carbone attivato) possono essere utili, se assunto subito dopo l'ingestione.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Inibitori della calcineurina, codice ATC: L04AD02

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

A livello molecolare, gli effetti del tacrolimus risultano mediati dal legame ad una proteina citoplasmatica (FKBP12) che è responsabile dell'accumulo intracellulare del medicinale. Il complesso FKBP12-tacrolimus si lega specificatamente e competitivamente alla calcineurina e ne provoca l'inibizione, con conseguente inibizione calcio-dipendente del meccanismo di trasduzione del segnale alle cellule T, impedendo quindi la trascrizione di un gruppo discreto di geni delle linfocine.

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

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

Risultati dai dati pubblicati in altri trapianti d'organo primari

Il tacrolimus è considerato un trattamento consolidato come immunosoppressore primario dopo il trapianto di pancreas, polmone e intestino. In studi prospettici pubblicati, il tacrolimus è stato studiato come immunosoppressore primario in circa 175 pazienti dopo il trapianto di polmone, 475 pazienti dopo il trapianto pancreatico e 630 pazienti dopo il trapianto di intestino. Complessivamente, il profilo di sicurezza del tacrolimus in questi studi pubblicati è risultato essere simile a quello riportato negli studi a numerosità maggiore, in cui il tacrolimus è stato studiato come trattamento 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 inizialmente mediante infusione endovenosa continua a una dose compresa tra 0,01 e 0,03 mg/kg/die mentre il

tacrolimus per via orale è stato somministrato a una dose compresa 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%) e un'incidenza inferiore di rigetto cronico, la sindrome di bronchiolite obliterante (2,86% rispetto a 8,57%). Il tasso di sopravvivenza dei pazienti a un anno è stato dell'80,8% nel gruppo trattato con tacrolimus e dell'83% in quello trattato con 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 alla dose di 0,025 mg/kg/die mentre la terapia orale è stata somministrata alla dose di 0,15 mg/kg/die con successivi aggiustamenti della dose fino ai livelli ematici minimi di 10-20 ng/ml. La sopravvivenza dei pazienti a 1 anno è risultata pari all'83% nel gruppo trattato con tacrolimus e al 71% nel gruppo trattato con ciclosporina; i tassi di sopravvivenza a 2 anni sono risultati del 76% e 66%, rispettivamente. Gli episodi di rigetto acuto per 100 giorni-paziente sono risultati numericamente meno nel gruppo trattato con tacrolimus (0,85 episodi) rispetto al gruppo trattato con ciclosporina (1,09 episodi). La bronchiolite obliterativa si è manifestata nel 21,7% dei pazienti nel gruppo trattato con tacrolimus rispetto al 38,0% dei pazienti nel gruppo trattato con ciclosporina ($p = 0,025$). Un numero significativamente maggiore di pazienti trattati con ciclosporina ($n = 13$) ha richiesto un cambio di terapia verso il tacrolimus rispetto ai pazienti trattati con tacrolimus che hanno richiesto un cambio di terapia verso la ciclosporina ($n = 2$) ($p = 0,02$) (Keenan et al., Ann Thoracic Surg 1995; 60:580).

In un altro studio condotto in due centri, 26 pazienti sono stati randomizzati al trattamento con tacrolimus rispetto a 24 pazienti randomizzati al gruppo trattato con ciclosporina. Il tacrolimus è stato somministrato all'inizio mediante infusione endovenosa continua alla dose iniziale di 0,05 mg/kg/die mentre la terapia orale è stata somministrata a una dose tra 0,1 e 0,3 mg/kg/die con successivi aggiustamenti della dose fino a livelli ematici minimi compresi tra 12 e 15 ng/ml. I tassi di sopravvivenza a 1 anno sono risultati pari al 73,1% nel gruppo trattato con tacrolimus il rispetto al 79,2% nel gruppo trattato con ciclosporina. La libertà dal rigetto acuto è risultata più alta nel gruppo trattato con tacrolimus a 6 mesi (57,7% contro 45,8%) e a 1 anno dopo il 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. Le incidenze di rigetto acuto sono state numericamente inferiori 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 di pancreas, assegnati con randomizzazione al trattamento con tacrolimus ($n=103$) o con ciclosporina ($n=102$). La dose orale iniziale di tacrolimus secondo il protocollo era pari a 0,2 mg/kg/die con aggiustamenti successivi della dose fino ai livelli ematici minimi compresi tra 8 e 15 ng/ml entro il Giorno 5 e tra 5 e 10 ng/ml dopo 6 mesi. La sopravvivenza del pancreas a 1 anno è risultata significativamente maggiore con il tacrolimus: 91,3% rispetto a 74,5% con la 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 soltanto 6 pazienti trattati con tacrolimus hanno richiesto una terapia alternativa (Bechstein et al., Transplantation 2004; 77:1221).

Trapianto di intestino

L'esperienza clinica pubblicata, derivata da un unico centro, sull'uso di tacrolimus per il trattamento primario in seguito al trapianto di intestino ha 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 la dose orale iniziale di tacrolimus era pari a 0,3 mg/kg/die. I risultati sono migliorati continuamente con l'aumentare dell'esperienza clinica nel corso di 11 anni. 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 minimi bersaglio compresi tra i 10 e i 15 ng/ml, e più recentemente l'irradiazione del trapianto allogenico sono stati considerati fattori che hanno contribuito a migliorare i risultati in questa indicazione nel corso del 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 alla somministrazione orale di Tacrolimus Accord Healthcare, si raggiungono le concentrazioni ematiche massime (C_{max}) di tacrolimus in circa 1-3 ore. In alcuni pazienti sembra che il tacrolimus continui a essere assorbito per un periodo di tempo prolungato, evidenziando un profilo di assorbimento relativamente piatto. La biodisponibilità orale media del tacrolimus è compresa nell'intervallo del 20%-25%.

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

Nei soggetti sani, le capsule 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 del tacrolimus sono aumentate in condizioni di digiuno. La presenza di cibo diminuisce sia la velocità sia il grado di assorbimento del tacrolimus, e l'effetto è più pronunciato dopo un pasto ricco di grassi. L'effetto di un pasto ricco di carboidrati è meno pronunciato.

Nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato stabili, la biodisponibilità orale del tacrolimus è risultata ridotta quando la somministrazione avveniva dopo un pasto con un contenuto moderato di grassi (34% di calorie). Sono stati osservati riduzioni dell'AUC (27%) e della C_{max} (50%), e aumento del t_{max} (173%) nel sangue intero.

In uno studio su pazienti sottoposti a trapianto di rene stabili, ai quali il tacrolimus era stato somministrato immediatamente dopo una prima colazione di tipo continentale

standard, l'effetto sulla biodisponibilità orale è risultato meno pronunciato. Sono stati osservati riduzioni dell'AUC (da 2 a 12%) e della C_{max} (da 15 a 38%), e aumento della t_{max} (da 38 a 80%) nel sangue intero.

Il flusso biliare non influenza l'assorbimento di tacrolimus.

Esiste una forte correlazione tra AUC e livelli ematici minimi allo stato stazionario. Il monitoraggio dei livelli ematici minimi fornisce perciò una stima attendibile dell'esposizione sistemica.

Distribuzione ed eliminazione

Nell'uomo, la distribuzione del tacrolimus dopo l'infusione endovenosa può essere descritta come bifasica.

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

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

Il tacrolimus è una sostanza a bassa clearance. Nei soggetti sani, la clearance media totale (TBC) del corpo valutata sulle concentrazioni nel sangue intero è risultata di 2,25 l/h. Nei pazienti adulti sottoposti a trapianto di fegato, rene e cuore, sono stati osservati valori di 4,1 l/h, 6,7 l/h e 3,9 l/h rispettivamente. Nel trapianto di fegato i pazienti pediatrici che hanno ricevuto il trapianto di fegato presentavano una clearance totale (TBC) approssimativamente doppia rispetto a quella dei pazienti adulti. Fattori quali bassi livelli di ematocrito e 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 lunga e variabile. In soggetti sani, l'emivita media nel sangue intero è circa 43 ore. Nei pazienti adulti e pediatrici sottoposti a trapianto di fegato, è in media di 11,7 ore e 12,4 ore rispettivamente, rispetto a 15,6 ore nei pazienti adulti sottoposti a trapianto di rene. L'aumento delle velocità di clearance contribuisce a un'emivita più breve osservata nei pazienti trapiantati.

Metabolismo e biotrasformazione

Il tacrolimus viene ampiamente metabolizzato nel fegato, principalmente dal citocromo P450-3A4. Il tacrolimus è inoltre metabolizzato in maniera considerevole nella parete intestinale. Sono stati identificati diversi metaboliti. Solo uno di questi ha dimostrato *in vitro* di avere un'attività immunosoppressiva simile a quella di tacrolimus. Gli altri metaboliti hanno un'attività immunosoppressiva solo debole o assente. Nella circolazione sistemica solo uno dei metaboliti inattivi è presente nella circolazione sistemica a basse concentrazioni. I metaboliti non contribuiscono quindi all'attività farmacologica del tacrolimus.

Escrezione

Dopo la somministrazione endovenosa e orale di tacrolimus ¹⁴C-marcato, la maggior parte della radioattività è stata eliminata nelle feci. Circa il 2% della radioattività è stata eliminata nell'urina. Meno dell'1% del tacrolimus viene escreto immodificato nelle urine e nelle feci, indicando la sua quasi completamente metabolizzazione prima dell'eliminazione; la bile rappresenta la via principale di eliminazione.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I reni e il pancreas sono stati gli organi primari coinvolti negli studi di tossicità condotti nel ratto e nel babuino. Nel ratto, il tacrolimus ha causato effetti tossici a carico del sistema nervoso e degli occhi. Nel coniglio sono stati osservati effetti cardiotossici reversibili dopo somministrazione endovenosa di tacrolimus.

Nei ratti e nei conigli è stata osservata tossicità embrionale, 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.

Nei ratti è stato osservato un effetto negativo di tacrolimus sulla fertilità maschile sotto forma di riduzione della conta spermatica e della motilità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto delle capsule rigide:

Lattosio monoidrato
Croscarmellosa sodica (E 468)
Ipromellosa (E 464)
Magnesio stearato (E 470b)

Involucro della capsula

Gelatina
Titanio diossido (E 171)
Ferro ossido giallo (E 172) (solo per 0,5 mg)
Ferro ossido rosso (E 172) (solo per 5 mg)
Sodio laurilsolfato

Inchiostro di stampa dell'involucro delle capsule rigide: gomma lacca, propilenglicole, potassio idrossido, ferro ossido nero (E172).

6.2 Incompatibilità

Il tacrolimus non è compatibile con il PVC. Le sonde, le siringhe e gli altri strumenti usati per preparare o somministrare una sospensione del contenuto di Tacrolimus Accord Healthcare non devono contenere PVC.

6.3 Periodo di validità

Per 0,5 mg e 1 mg: 2 anni

Per 5 mg: 6 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Le capsule rigide devono essere prese immediatamente dopo la rimozione dal blister.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister Alu-Alu

Per 0,5 mg: Confezioni di 20, 30, 50, 60 e 100 capsule rigide.

Per 1 mg: Confezioni di 20, 30, 50, 60, 90 e 100 capsule rigide.

Per 5 mg: Confezioni da 30, 50, 60 e 100 capsule rigide.

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

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319, Pinner Road,
North Harrow, Middlesex,
HA1 4HF,
Regno Unito

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

"0,5 mg capsule rigide" 20 capsule in blister AL/AL – AIC n.: 040384012

"0,5 mg capsule rigide" 30 capsule in blister AL/AL – AIC n.: 040384024

"0,5 mg capsule rigide" 50 capsule in blister AL/AL – AIC n.: 040384036

"0,5 mg capsule rigide" 60 capsule in blister AL/AL – AIC n.: 040384048

"0,5 mg capsule rigide" 100 capsule in blister AL/AL – AIC n.: 040384051

"1 mg capsule rigide" 20 capsule in blister AL/AL – AIC n.: 040384063

"1 mg capsule rigide" 30 capsule in blister AL/AL – AIC n.: 040384075

“1 mg capsule rigide” 50 capsule in blister AL/AL – AIC n.: 040384087
“1 mg capsule rigide” 60 capsule in blister AL/AL – AIC n.: 040384099
“1 mg capsule rigide” 90 capsule in blister AL/AL – AIC n.: 040384101
“1 mg capsule rigide” 100 capsule in blister AL/AL – AIC n.: 040384113
“5 mg capsule rigide” 30 capsule in blister Al/Al – AIC n.: 040384125
“5 mg capsule rigide” 50 capsule in blister Al/Al – AIC n.: 040384137
“5 mg capsule rigide” 60 capsule in blister Al/Al – AIC n.: 040384149
“5 mg capsule rigide” 100 capsule in blister Al/Al – AIC n.: 040384152

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

21 Marzo 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco