

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tacrolimus Sandoz 0,5 mg capsule
Tacrolimus Sandoz 1 mg capsule

2. COMPOZIȚIE CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține tacrolimus 0,5 mg (sub formă de tacrolimus monohidrat).

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare capsulă conține lactoză 46,1 mg (sub forma de monohidrat).

Fiecare capsulă conține tacrolimus 1 mg (sub formă de tacrolimus monohidrat).

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare capsulă conține lactoză 45,0 mg (sub forma de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule

Capsule de 0,5 mg

Capsule de culoare alb opac și sidefiu, conținând o pulbere albă până la aproape albă (lungime: 14,5 mm).

Capsule de 1 mg

Capsule de culoare alb opac și maron deschis, conținând o pulbere albă până la aproape albă (lungime: 14,5 mm).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Profilaxia rejektului de alogrefă în cazul transplantului hepatic, renal sau cardiac.

Tratamentul rejtelui de alogrefă rezistent la tratamentul cu alte medicamente imunosupresoare.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu tacrolimus necesită monitorizare atentă efectuată de personal calificat și echipat corespunzător.

Acest medicament trebuie prescris și tratamentul imunosupresor trebuie modificat numai de către medici cu experiență în tratamentul imunosupresor și în managementul pacienților transplantați.

Trecerea inadecvată, neintenționată sau nesupravegheată la formulele farmaceutice cu acțiune imediată sau prelungită nu este sigură. Aceasta poate determina rejețul grefei sau creșterea incidenței reacțiilor adverse, incluzând imunosupresia accentuată sau diminuată cauzată de modificări semnificative ale expunerii sistemice la tacrolimus. Pacienții trebuie menținuți pe o singură formulă farmaceutică de tacrolimus, cu doze zilnice corespunzătoare; modificarea schemei terapeutice sau a formulelor farmaceutice trebuie să aibă loc doar sub supraveghere strictă a unui specialist în transplanturi (vezi pct. 4.4 și 4.8). După trecerea la o altă formulă farmaceutică, trebuie realizată supravegherea terapeutică și ajustarea dozelor pentru a se asigura că expunerea sistemică la tacrolimus este menținută.

Pentru a permite modificarea precisă a dozei, sunt disponibile concentrații suplimentare de 0,75 mg și 2 mg Tacrolimus Sandoz.

Considerații generale

Dozele inițiale recomandate prezentate mai jos acționează ca ghid. Administrarea dozelor de tacrolimus trebuie să fie realizată inițial prin evaluarea clinică a rejtelui și toleranței fiecărui pacient în parte, cu ajutorul monitorizării sanguine (a se vedea mai jos concentrațiile plasmatice țintă recomandate). Dacă apar semnele clinice ale rejtelui, trebuie avută în vedere modificarea schemei de tratament imunosupresor.

Tacrolimus poate fi administrat intravenos sau oral. În general, se începe cu administrarea orală; dacă este necesar, se poate administra conținutul capsulei suspendat în apă, prin sondă nazogastrică.

De obicei, tacrolimus se administrează în asociere cu alte medicamente imunosupresoare, în perioada post-operatorie inițială. Doza de tacrolimus poate varia în funcție de schema de tratament imunosupresor aleasă.

Mod de administrare

Se recomandă ca doza zilnică orală să fie administrată divizat în două prize (de exemplu dimineața și seara). Capsulele trebuie luate imediat după ce sunt scoase din blister. Pacienții trebuie avertizați să nu înghită desicantul. Capsulele trebuie înghițite cu lichid (de preferat apă).

De obicei, capsulele trebuie administrate pe stomacul gol sau cu cel puțin 1 oră înainte de masă și 2-3 ore după masă, pentru a se obține absorbția maximă (vezi pct. 5.2).

Durata tratamentului

Pentru a suprima rejețul grefei, trebuie menținută imunosupresia; prin urmare, nu poate fi precizată o durată limită a tratamentului pe cale orală.

Recomandări cu privire la administrarea dozelor – transplant hepatic

Profilaxia rejetului de transplant – adulți

Tratamentul oral cu tacrolimus poate începe cu o doză de 0,10-0,20 mg/kg și zi, administrată divizat în două prize (de exemplu dimineața și seara). Administrarea poate începe cu aproximativ 12 ore după terminarea intervenției chirurgicale.

Dacă doza nu poate fi administrată oral din cauza stării clinice a pacientului, trebuie inițiat tratamentul intravenos cu o doză de 0,01-0,05 mg/kg și zi, sub formă de perfuzie continuă timp de 24 de ore.

Profilaxia rejetului de transplant – copii

Trebuie administrată o doză inițială orală de 0,30 mg/kg și zi divizată în două prize (de exemplu dimineața și seara). Dacă starea clinică a pacientului nu permite administrarea dozelor pe cale orală, trebuie administrată o doză intravenoasă inițială de 0,05 mg/kg și zi, sub formă de perfuzie continuă de 24 de ore.

Ajustarea dozei în timpul perioadei post-transplant la adulți și copii

De obicei, în perioada post-transplant dozele de tacrolimus sunt reduse. În unele cazuri este posibil să se întrerupă tratamentul imunosupresor asociat și să se mențină doar tacrolimus în monoterapie. Ameliorarea stării post-transplant a pacientului poate afecta farmacocinetica tacrolimusului și poate necesita ajustarea ulterioară a dozei.

Tratamentul rejetului – adulți și copii

Pentru a ameliora episoadele de rejet au fost utilizate creșterea dozelor de tacrolimus, tratamentul corticosteroid suplimentar și introducerea de cure scurte de anticorpi mono-/policlonali. Dacă se observă semne de toxicitate (de exemplu reacții adverse accentuate – vezi pct. 4.8) dozele de tacrolimus trebuie reduse.

Pentru conversia la tacrolimus, tratamentul trebuie început cu o doză inițială orală recomandată pentru imunosupresia primară.

Pentru informații referitoare la conversia de la ciclosporină la tacrolimus, vezi mai jos „Ajustarea dozelor la grupuri speciale de pacienți”.

Recomandări cu privire la administrarea dozelor – transplant renal

Profilaxia rejetului de transplant – adulți

Tratamentul oral cu tacrolimus trebuie început cu o doză de 0,20-0,30 mg/kg și zi administrată divizat în două prize (de exemplu dimineața și seara). Administrarea trebuie începută în decurs de 24 de ore după terminarea intervenției chirurgicale.

Dacă doza nu poate fi administrată oral datorită stării clinice a pacientului, trebuie inițiat tratamentul intravenos cu o doză de 0,05-0,10 mg/kg/zi, sub formă de perfuzie continuă timp de 24 de ore.

Profilaxia rejetului de transplant – copii

Trebuie administrată o doză inițială orală de 0,30 mg/kg și zi divizată în două prize (de exemplu dimineața și seara). Dacă starea clinică a pacientului nu permite administrarea dozelor pe cale orală,

trebuie administrată o doză intravenoasă inițială de 0,075-0,100 mg/kg și zi, sub formă de perfuzie continuă timp de 24 de ore.

Ajustarea dozei în timpul perioadei post-transplant la adulți și copii

De obicei, în perioada post-transplant dozele de tacrolimus sunt reduse. În unele cazuri este posibil să se întrerupă tratamentul imunosupresor asociat și să se mențină tratamentul dual pe bază de tacrolimus. Ameliorarea stării post-transplant a pacientului poate afecta farmacocinetica tacrolimusului și poate necesita ajustarea ulterioară a dozei.

Tratamentul rejetului – adulți și copii

Pentru a ameliora episoadele de rejet au fost utilizate creșterea dozelor de tacrolimus, tratamentul corticosteroid suplimentar și introducerea de cure scurte de anticorpi mono-/policlonali. Dacă se observă semne de toxicitate (de exemplu reacții adverse accentuate – vezi pct. 4.8) dozele de tacrolimus trebuie reduse.

Pentru conversia la tacrolimus, tratamentul trebuie început cu o doză orală inițială recomandată pentru imunosupresia primară.

Pentru informații referitoare la conversia de la ciclosporină la tacrolimus, vezi mai jos „Ajustarea dozelor la grupuri speciale de pacienți”.

Recomandări cu privire la administrarea dozelor – transplant cardiac

Profilaxia rejetului de transplant – adulți

Tacrolimus poate fi utilizat cu inducere de anticorpi (permițând întârzierea începerii tratamentului cu tacrolimus) sau, alternativ, la pacienții stabili clinic, fără inducere de anticorpi.

După inducerea de anticorpi, tratamentul oral cu tacrolimus trebuie început cu o doză de 0,075 mg/kg și zi, administrată divizat în două prize (de exemplu dimineața și seara). Administrarea trebuie începută în decurs de 5 zile după terminarea intervenției chirurgicale, imediat ce starea clinică a pacientului este stabilă. Dacă doza nu poate fi administrată oral din cauza stării clinice a pacientului, trebuie inițiat tratamentul intravenos cu o doză de 0,01-0,02 mg/kg și zi, sub formă de perfuzie continuă timp de 24 de ore.

A fost publicată o strategie alternativă, aceea în care tacrolimus a fost administrat pe cale orală în decurs de 12 ore post-transplant. Această abordare terapeutică a fost rezervată pacienților cu disfuncție de organ (de exemplu disfuncție renală). În acest caz, o doză orală inițială de tacrolimus de 2-4 mg pe zi a fost utilizată în asociere cu micofenolat de mofetil și corticosteroizi sau în asociere cu sirolimus și corticosteroizi.

Profilaxia rejetului de transplant – copii

În transplantul cardiac la copii, tacrolimus a fost utilizat cu sau fără inducere de anticorpi.

La pacienții fără inducere de anticorpi, dacă tratamentul cu tacrolimus este inițiat intravenos, doza inițială recomandată este de 0,03-0,05 mg/kg și zi, sub formă de perfuzie continuă timp de 24 de ore pentru a se obține o concentrație plasmatică totală de tacrolimus de 15-25 ng/ml. Pacienții trebuie trecuți la tratamentul oral imediat ce starea clinică permite aceasta. Prima doză de tratament oral trebuie să fie de 0,30 mg/kg și zi începând în decurs de 8-12 ore de la întreruperea tratamentului intravenos.

După inducerea de anticorpi, dacă tratamentul cu tacrolimus este inițiat oral, doza inițială recomandată este de 0,10-0,30 mg/kg și zi, administrată divizat în două doze (de exemplu dimineața și seara).

Ajustarea dozei în timpul perioadei post-transplant la adulți și copii

De obicei, în perioada post-transplant dozele de tacrolimus sunt reduse. Ameliorarea stării post-transplant a pacientului poate afecta farmacocinetica tacrolimus și poate necesita ajustarea ulterioară a dozei.

Tratamentul rejetului – adulți și copii

Pentru a ameliora episoadele de rejet au fost utilizate creșterea dozelor de tacrolimus, tratamentul corticosteroid suplimentar și introducerea de cure scurte de anticorpi mono-/policlonali.

La pacienții adulți convertiți la tratamentul cu tacrolimus trebuie administrată o doză inițială orală de 0,15 mg/kg și zi, divizată în două prize (de exemplu dimineața și seara).

La copiii convertiți la tratamentul cu tacrolimus trebuie administrată o doză inițială orală de 0,20-0,30 mg/kg și zi, divizată în două prize (de exemplu dimineața și seara).

Pentru informații referitoare la conversia de la ciclosporină la tacrolimus, vezi mai jos „Ajustarea dozelor la grupuri speciale de pacienți”.

Recomandări cu privire la administrarea dozelor – tratamentul rejetului, alte allogrefe

Dozele recomandate pentru transplantul de plămân, pancreas și intestin se bazează pe datele limitate obținute din studiile clinice prospective. La pacienții cu transplant de plămân, tacrolimus a fost utilizat în doză orală inițială de 0,10-0,15 mg/kg și zi, la pacienții cu transplant de pancreas în doză inițială orală de 0,2 mg/kg și zi și în transplantul intestinal în doză orală inițială de 0,3 mg/kg și zi.

Ajustarea dozelor la grupele speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică severă poate fi necesară reducerea dozei pentru a menține concentrațiile plasmatice în intervalul țintă recomandat.

Pacienți cu insuficiență renală

Deoarece farmacocinetica tacrolimusului nu este influențată de funcția renală, nu este necesară ajustarea dozei. Cu toate acestea, datorită potențialului nefrototoxic al tacrolimusului se recomandă monitorizarea atentă a funcției renale (incluzând concentrațiile creatininei serice, calcularea clearance-ului creatininei și monitorizarea diurezei).

Copii și adolescenți

În general, pentru a obține concentrații plasmatice similare, copiii și adolescenții necesită doze de 1½ - 2 ori mai mari decât dozele recomandate la adult.

Vârstnici

Nu sunt disponibile date care să arate că este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici.

Conversia de la tratamentul cu ciclosporină

Este necesară precauție atunci când se face conversia de la ciclosporină la tacrolimus (vezi pct. 4.4 și 4.5). Tratamentul cu tacrolimus trebuie început după evaluarea concentrațiilor plasmatiche de ciclosporină și a stării clinice a pacientului. Administrarea tacrolimusului trebuie întârziată dacă concentrațiile plasmatiche de ciclosporină sunt crescute. În practică, tratamentul cu tacrolimus trebuie început în decurs de 12-24 de ore după întreruperea ciclosporinei. Monitorizarea concentrațiilor plasmatiche de ciclosporină trebuie continuată după conversie, deoarece clearance-ul ciclosporinei poate fi influențat.

Recomandări pentru concentrația plasmatică țintă

Administrarea dozelor trebuie realizată inițial pe baza evaluării rejetului și a toleranței fiecărui pacient.

Ca ajutor pentru optimizarea dozei, sunt disponibile mai multe evaluări imunologice pentru a determina concentrațiile plasmatiche totale de tacrolimus, inclusiv evaluarea imunologică semi-automată a microparticulelor enzimatică (MEIA). Compararea concentrațiilor publicate în literatura de specialitate și valorile individuale obținute în practica clinică trebuie realizată cu atenție și cunoaștere a metodei de evaluare. În practica clinică curentă, concentrațiile plasmatiche totale sunt evaluate prin metode imunologice.

Concentrațiile plasmatiche de tacrolimus trebuie monitorizate în timpul perioadei post-transplant. Atunci când tacrolimus este administrat oral, concentrațiile sale plasmatiche trebuie să scadă în aproximativ 12 ore după administrare, chiar înainte de următoarea doză. Frecvența monitorizării concentrațiilor de tacrolimus se bazează pe nevoile clinice. Deoarece tacrolimus este un medicament cu clearance redus, ajustarea dozelor se desfășoară pe parcursul mai multor zile înainte ca modificările sanguine să fie vizibile. Concentrațiile plasmatiche ale tacrolimusului trebuie monitorizate de aproximativ două ori pe săptămână în timpul perioadei precoce post-transplant și apoi periodic în timpul tratamentului de întreținere. Concentrațiile plasmatiche ale tacrolimusului trebuie, de asemenea, monitorizate după ajustarea dozelor, modificarea schemei de tratament imunosupresor sau după administrarea concomitentă a substanțelor care pot influența concentrațiile plasmatiche de tacrolimus (vezi pct. 4.5).

Analizele din studiile clinice sugerează că majoritatea pacienților pot fi tratați cu succes dacă concentrațiile plasmatiche de tacrolimus sunt menținute sub 20 ng/ml. Este important să se țină cont de starea clinică a pacientului atunci când se interpretează concentrațiile plasmatiche totale.

În practica clinică, concentrațiile plasmatiche totale au fost între 5-20 ng/ml la pacienții cu transplant hepatic și 10-20 ng/ml la transplant renal și transplant cardiac, în timpul perioadei precoce post-transplant. Consecutiv, în timpul tratamentului de întreținere, concentrațiile plasmatiche au fost între 5-15 ng/ml în transplantul hepatic, renal și cardiac.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la tacrolimus sau alte macrolide.

Hipersensibilitate la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

S-au observat erori medicale, inclusiv inadvertențe, datorate substituției neintenționate și nesupravegheate ale formulelor farmaceutice de tacrolimus cu acțiune imediată sau prelungită. Acestea determină reacții adverse grave, incluzând rejetul de greafă sau alte reacții adverse care pot fi o

consecință a expunerii crescute sau reduse la tacrolimus. Pacienții trebuie menținuți pe o singură formulă farmaceutică de tacrolimus, cu doza zilnică corespunzătoare; modificarea formulelor farmaceutice sau a schemelor de tratament trebuie realizate doar sub supravegherea medicală atentă a unui specialist în transplant (vezi pct. 4.2 și 4.8).

În timpul perioadei inițiale post-transplant trebuie efectuată de rutină monitorizarea următorilor parametri: tensiune arterială, ECG, status neurologic și vizual, valorile glicemiei în condiții de repaus alimentar, electroliții (în special potasiu), teste ale funcției hepatice și renale, parametri hematologici, valorile coagulării și determinarea proteinelor plasmatiche. Dacă se observă modificări clinice relevante, trebuie avută în vedere ajustarea schemei terapeutice imunosupresoare.

Substanțele cu potențial de interacțiune

Atunci când sunt administrate concomitent cu tacrolimus substanțe cu potențial crescut de interacțiune (vezi pct. 4.5) – mai ales inhibitori puternici ai CYP3A4 (cum sunt telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, telitromicină sau claritromicină) sau inductori ai CYP3A4 (cum sunt rifampicină, rifabutină), este necesară monitorizarea concentrațiilor serice de tacrolimus pentru ajustarea corespunzătoare a dozelor de tacrolimus în vederea menținerii unei expuneri sistemice similare.

Glicoproteina P

Trebuie manifestată precauție la administrarea concomitentă a tacrolimusului cu medicamente care inhibă glicoproteina P, întrucât poate apărea o creștere a concentrațiilor sanguine ale tacrolimusului. Concentrațiile sanguine ale tacrolimusului și starea clinică a pacientului trebuie atent monitorizate. Poate fi necesară o ajustare a dozei de tacrolimus (vezi pct. 4.5).

Medicamentele din plante care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) sau alte preparate din plante trebuie evitate atunci când se utilizează tacrolimus, din cauza riscului de interacțiune care poate duce la scăderea concentrațiilor plasmatiche de tacrolimus și efect clinic redus al tacrolimusului, sau la creșterea concentrațiilor de tacrolimus și risc de toxicitate la tacrolimus (vezi pct. 4.5).

Administrarea asociată de ciclosporină și tacrolimus trebuie evitată și se recomandă precauție când se administrează tacrolimus la pacienții care au primit anterior ciclosporină (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Trebuie evitat consumul mare de potasiu sau diureticele care economisesc potasiul (vezi pct. 4.5). Anumite combinații ale tacrolimus cu medicamente cunoscute ca având efecte nefrotoxice sau neurotoxice pot crește riscul acestor efecte (vezi pct. 4.5).

Vaccinarea

Imunosupresoarele pot afecta răspunsul la vaccinare și vaccinarea în timpul tratamentului cu tacrolimus poate fi mai puțin eficientă. Trebuie evitată utilizarea vaccinurilor vii atenuate.

Tulburări gastrointestinale

La pacienții tratați cu tacrolimus s-a raportat perforație gastrointestinală. Deoarece perforația gastrointestinală este un eveniment medical important care poate duce la o afecțiune gravă sau care pune viața în pericol, trebuie luată în considerare inițierea unor tratamente adecvate imediat după apariția semnelor și simptomelor suspectate.

Deoarece concentrațiile sanguine de tacrolimus se pot schimba semnificativ în timpul episoadelor de diaree, se recomandă o extra monitorizare a concentrațiilor de tacrolimus în timpul acestor episoade.

Tulburări cardiace

Rar, au fost observate cardiopatii cum este hipertrofia ventriculară sau hipertrofia septului ventricular, raportate drept cardiomiopatii. Majoritatea cazurilor au fost reversibile, apărând în principal la copii cu concentrații plasmatiche de tacrolimus mult mai mari decât concentrațiile plasmatiche maxime recomandate. Alți factori care cresc riscul pentru aceste afecțiuni clinice includ cardiopatii preexistente, utilizarea de corticosteroizi, hipertensiunea arterială, disfuncția renală sau hepatică, infecții, supraîncărcare volemică și edeme. Prin urmare, pacienții cu risc crescut, în special copiii mici și cei care primesc tratament imunosupresor marcat trebuie monitorizați, utilizând proceduri precum ecocardiografia sau ECG, pre- și post-transplant (de exemplu, inițial la 3 luni și apoi la 9-12 luni). Dacă apar anomalii, trebuie avută în vedere reducerea dozei de tacrolimus sau schimbarea tratamentului cu alt imunosupresor. Tacrolimus poate prelungi intervalul QT și poate determina torsada vârfurilor. Este necesară prudență la pacienții cu factori de risc pentru prelungirea intervalului QT, inclusiv la pacienții cu antecedente personale sau familiale de prelungire a intervalului QT, insuficiență cardiacă congestivă, bradiaritmii și anomalii electrolitice. Este necesară prudență la pacienții diagnosticați sau suspecți a avea sindrom congenital de prelungire a intervalului QT sau prelungire dobândită a intervalului QT sau la pacienții care iau concomitent medicamente cunoscute a prelungi intervalului QT, a induce anomalii electrolitice sau cunoscute pentru a crește expunerea la tacrolimus (vezi pct. 4.5).

Afecțiuni maligne și limfoproliferative

Pacienții tratați cu tacrolimus au raportat apariția infecției cu virusul Epstein-Barr (EBV) –asociată afecțiunilor limfoproliferative (vezi pct. 4.8). Pacienții convertiți la tratamentul cu tacrolimus nu trebuie să primească concomitent tratament antilimfocitar. Copiii cu vârsta sub 2 ani cu antigen al capsulei virusului EB negativ au un risc crescut de a dezvolta afecțiuni limfoproliferative. Prin urmare, în acest grup, serologia antigenului capsulei virusului EB trebuie evaluată înaintea tratamentului cu tacrolimus. În timpul tratamentului se recomandă monitorizarea infecției cu EBV prin PCR. Reacția PCR pozitivă pentru EBV poate persista câteva luni și de sine stătător nu indică afecțiune limfoproliferativă sau limfom.

Ca și în cazul altor medicamente imunosupresoare, datorită riscului potențial de modificări maligne ale pielii, expunerea la soare și lumina UV trebuie limitate prin purtarea de îmbrăcăminte de protecție și prin utilizarea de creme cu factor de protecție ridicat.

Ca și în cazul altor imunosupresoare, riscul de cancer secundar este necunoscut (vezi pct 4.8).

Sindromul encefalopatiei posterioare reversibile (PRES)

Pacienții tratați cu tacrolimus au dezvoltat encefalopatie posterioară reversibilă (PRES). Dacă pacienții care iau tacrolimus prezintă simptome ce indică PRES cum sunt cefalee, status mental alterat, convulsii și tulburări vizuale, trebuie efectuată o investigație radiologică (de exemplu MRI). Dacă se diagnostichează PRES trebuie efectuat un control adecvat al tensiunii arteriale și trebuie întrerupt imediat tratamentul cu tacrolimus. Majoritatea pacienților se recuperează complet dacă se iau măsuri adecvate.

Tulburări oculare

Au fost raportate tulburări oculare, uneori progresând până la pierderea vederii, la pacienții tratați cu tacrolimus. În unele cazuri a fost raportată o rezoluție atunci când s-a trecut la imunosupresie alternativă. Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze modificări ale acuității vizuale, modificări ale vederii culorii, vedere încețoșată sau defecțiuni ale câmpului vizual și, în astfel de cazuri, se recomandă evaluarea promptă cu trimiterea la un oftalmolog, după caz.

Infecții, inclusiv infecții oportuniste

Pacienții tratați cu imunosupresoare, incluzând tacrolimus, prezintă un risc crescut pentru infecții, inclusiv infecții oportuniste (bacteriene, fungice, virale și cu protozoare) precum infecție cu CMV,

nefropatia asociată virusului BK, leucoencefalopatia multifocală progresivă asociată virusului JC. De asemenea, pacienții prezintă un risc crescut de infecții cu hepatită virală (de exemplu, reactivarea hepatitei B și C și infecția de novo, precum și hepatita E, care pot deveni cronice). Aceste infecții sunt deseori în relație cu statusul imunosupresor total ridicat și pot determina situații letale sau grave inclusiv rejețul de grefă pe care medicul trebuie să le aibă în vedere la pacienții cu deteriorarea funcției renale sau hepatice sau cu simptome neurologice. Prevenția și abordarea măsurilor terapeutice trebuie să fie în conformitate cu ghidurile clinice adecvate.

Aplazie pură a celulelor roșii

Cazurile de aplazie pură de celule roșii (APCR) au fost raportate la pacienții tratați cu tacrolimus.

Toți pacienții au raportat factori de risc pentru APCR, cum este infecția cu parvovirus B19, care stau la baza bolii sau concomitent cu medicamente asociate cu APCR.

Nefrotoxicitatea

Tacrolimus poate duce la insuficiență a funcției renale la pacienții post-transplant. Insuficiența renală acută fără intervenție activă poate evolua spre insuficiență renală cronică. Pacienții cu insuficiență renală trebuie monitorizați îndeaproape, deoarece poate fi necesară reducerea dozei de tacrolimus. Riscul de nefrotoxicitate poate crește atunci când tacrolimus este administrat concomitent cu medicamente asociate cu nefrotoxicitate (vezi pct. 4.5). Se recomandă evitarea administrării de tacrolimus concomitent cu medicamente cunoscute a avea efect nefrototoxic. Atunci când administrarea concomitentă nu poate fi evitată, concentrația sanguină minimă de tacrolimus și funcția renală trebuie monitorizate îndeaproape și, dacă apare nefrotoxicitate, trebuie avută în vedere reducerea dozelor.

Excipienți

Tacrolimus Sandoz capsule conține lactoză și sodiu.

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni metabolice

Tacrolimus disponibil sistemic este metabolizat prin intermediul CYP3A4. De asemenea, există dovezi pentru metabolizarea gastro-intestinală prin intermediul CYP3A4 în peretele intestinal. Administrarea concomitentă a medicamentelor din plante sau a remediilor din plante care se știe că inhibă sau induc CYP3A4 pot afecta metabolizarea tacrolimusului și, prin urmare, pot crește sau scădea concentrațiile plasmatice de tacrolimus. Prin urmare, se recomandă să se monitorizeze atent concentrațiile plasmatice de tacrolimus, precum și prelungirea intervalului QT (prin ECG), funcția renală sau alte efecte adverse, ori de câte ori substanțele care pot influența metabolismul CYP3A4 sunt utilizate concomitent și să se întrerupă sau să se ajusteze doza de tacrolimus pentru a menține similar expunerea la tacrolimus (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Inhibitori ai metabolizării

Următoarele substanțe cresc concentrațiile plasmatice ale tacrolimus:

S-au observat interacțiuni puternice cu medicamente antifungice precum ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol și isavuconazol, antibiotice macrolide – eritromicină, inhibitori ai proteazei HIV (de exemplu ritonavir, nelfinavir, saquinavir) sau inhibitori de protează HCV (de exemplu telaprevir, boceprevir) și asocierea dintre ombitasvir și paritaprevir cu ritonavir, folosită împreună sau

fără dasabuvir) sau letermovir antiviral CMV, potențatorul farmacocinetic cobicistat și inhibitorii de tirozin-kinaza nilotinib și imatinib. Utilizarea concomitentă a acestor substanțe poate necesita reducerea dozelor de tacrolimus la aproape toți pacienții.

Interacțiuni mai slabe s-au observat cu clotrimazol, claritromicină, josamicină, nifedipină, nicardipină, diltiazem, verapamil, amiodaronă, danazol, etinilestradiol, omeprazol, nefazodonă și remedii (chinezești) din plante care conțin extracte de Schisandra sphenanthera.

In vitro, următoarele substanțe sunt inhibitori potenți ai metabolizării tacrolimusului: bromocriptină, cortizon, dapsonă, ergotamină, gestoden, lidocaină, mefentoină, miconazol, midazolam, nilvadipină, noretisteronă, chinidină, tamoxifen, toleandomicină.

S-a raportat că sucul de greșfrut crește concentrația plasmatică de tacrolimus și, prin urmare, trebuie evitat.

Lansoprazol și ciclosporina pot fi potențiali inhibitori ai metabolizării enzimei CYP3A4 indus de tacrolimus, crescând astfel concentrațiile plasmatice de tacrolimus.

Alte interacțiuni care ar putea duce la creșterea concentrațiilor sanguine de tacrolimus

Tacrolimus este legat în proporție mare de proteinele plasmatice. Trebuie luate în considerare posibile interacțiuni cu medicamente care sunt cunoscute ca având afinitate mare pentru proteinele plasmatice (de exemplu, AINS, anticoagulante orale, sau antidiabetice orale).

Alte interacțiuni potențiale care pot crește expunerea sistemică la tacrolimus includ agenții prokinetici metoclopramidă, cimetidină și hidroxid de magneziu și aluminiu.

Canabidiol (inhibitor al gp-P)

Au existat raportări ale creșterii concentrațiilor sanguine ale tacrolimusului în timpul utilizării concomitente a tacrolimusului cu canabidiol. Acest lucru poate fi determinat de inhibarea glicoproteinei P la nivel intestinal, ducând la biodisponibilitatea crescută a tacrolimusului.

Tacrolimusul și canabidiolul trebuie administrate concomitent cu precauție, monitorizând cu atenție reacțiile adverse. Se vor monitoriza concentrațiile sanguine minime ale tacrolimusului și se va ajusta doza de tacrolimus, dacă este necesar (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Inductori ai metabolizării

Clinic s-a demonstrat că următoarele substanțe scad concentrațiile plasmatice ale tacrolimus.

S-au observat interacțiuni puternice cu rifampicină, fenitoină sau sunătoare (*Hypericum perforatum*) care pot necesita creșterea dozelor de tacrolimus la majoritatea pacienților. S-au observat interacțiuni clinice semnificative cu fenobarbitalul. Dozele de întreținere de corticosteroizi reduc concentrațiile plasmatice de tacrolimus.

Dozele crescute de prednisolon sau metilprednisolon, administrate pentru tratamentul rețetului acut, pot să crească sau scadă concentrațiile plasmatice de tacrolimus.

Carbamazepina, metamizolul și izoniazida scad concentrațiile plasmatice de tacrolimus.

Administrarea concomitentă de tacrolimus cu metamizol, care este un inductor al enzimelor metabolizatoare, inclusiv CYP2B6 și CYP3A4, poate determina o reducere a concentrațiilor plasmatice

de tacrolimus cu o scădere potențială a eficacității clinice. Prin urmare, se recomandă prudență atunci când metamizolul și tacrolimus sunt administrate concomitent; răspunsul clinic și/sau nivelurile medicamentului trebuie monitorizate după caz.

Inductori slabi ai CYP3A4- Flucloxacilină

Administrarea concomitentă poate scădea concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și crește riscul de rejet (vezi pct. 4.4). Se monitorizează concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și se crește doza de tacrolimus, dacă este necesar (vezi pct. 4.2). Se monitorizează îndeaproape funcția grefei.

Efectul tacrolimus asupra metabolizării altor medicamente

Tacrolimus este cunoscut ca inhibitor CYP3A4; de aceea, utilizarea concomitentă de tacrolimus și medicamente care sunt metabolizate prin intermediul CYP3A4 poate influența metabolizarea acestor medicamente.

Timpul de înjumătățire plasmatică al ciclosporinei este prelungit atunci când se administrează concomitent tacrolimus. În plus, pot apărea efecte nefrotoxice sinergice/aditive. Din aceste motive, administrarea combinată de ciclosporină și tacrolimus nu se recomandă și trebuie acordată prudență atunci când se administrează tacrolimus la pacienții care au primit anterior ciclosporină (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Tacrolimus crește concentrația plasmatică de fenitoină.

Deoarece tacrolimus poate scădea clearance-ul contraceptivelor orale ducând la creșterea expunerii hormonale, trebuie acordată prudență sporită atunci când se decid măsurile contraceptive.

Sunt disponibile date limitate referitoare la interacțiunile dintre tacrolimus și statine. Datele disponibile sugerează că farmacocinetica statinelor nu este influențată de administrarea concomitentă de tacrolimus.

Datele de la animale sugerează că tacrolimus poate scădea clearance-ul și poate crește timpul de înjumătățire plasmatică al fenobarbitalului și fenazonei.

Acid micofenolic

Se recomandă prudență atunci când se trece la terapia asociată cu ciclosporina, care interferează cu recircularea enterohepatică a acidului micofenolic, la tacrolimus, care nu are acest efect, deoarece acest lucru poate duce la modificări ale expunerii la acidul micofenolic. Medicamentele care interferează cu ciclul enterohepatic al acidului micofenolic au potențialul de a reduce nivelul plasmatic și eficacitatea acidului micofenolic. Monitorizarea terapeutică a medicamentelor cu acid micofenolic poate fi adecvată atunci când se face trecerea de la ciclosporină la tacrolimus sau invers.

Alte interacțiuni care determină efecte clinice dăunătoare

Administrarea concomitentă a tacrolimus cu alte medicamente cunoscute a avea efecte nefrotoxice sau neurotoxice poate crește aceste efecte (de exemplu aminoglicozide, inhibitori de girază, vancomicină, sulfametoxazol + trimetoprim, AINS, ganciclovir sau aciclovir).

După administrarea de amfotericină B și ibuprofen în asociere cu tacrolimus s-a observat nefrotoxicitate accentuată.

Deoarece tratamentul cu tacrolimus poate fi asociat cu hiperpotasemie sau poate crește hiperpotasemia preexistentă, trebuie evitate ingestia mare de potasiu sau diuretice care economisesc potasiu (de exemplu

amilorid, triamteren sau spironolactonă) (vezi pct. 4.4). Se impune prudență atunci când tacrolimus se administrează concomitent cu alte medicamente care cresc valoarea potasemiei, cum sunt trimetoprim și cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), deoarece trimetoprim este cunoscut că acționează ca un diuretic care economisește potasiul, similar cu amilorid. Se recomandă monitorizarea atentă a valorii potasemiei.

Imunosupresoarele pot afecta răspunsul la vaccinare și vaccinarea în timpul tratamentului cu tacrolimus poate fi mai puțin eficace. Utilizarea vaccinurilor cu virusuri vii atenuate trebuie evitată (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitate, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele disponibile de la om arată că tacrolimus traversează placentă. Datele limitate rezultate de la receptorii de transplant de organ nu au evidențiat un risc crescut pentru reacții adverse asupra evoluției și realizării nașterii în timpul tratamentului cu tacrolimus comparativ cu alte medicamente imunosupresoare. Cu toate acestea, cazurile de avort spontan, au fost raportate. Până în prezent nu există alte date relevante din punct de vedere epidemiologic. Datorită nevoii de tratament, tratamentul cu tacrolimus poate fi avut în vedere la femeile gravide atunci când nu există alternativă mai sigură și când beneficiile justifică riscul potențial asupra fătului. În caz de expunere *in utero* se recomandă monitorizarea nou-născutului pentru reacțiile adverse potențiale la tacrolimus (în special efectele asupra rinichilor). Există risc la nou-născut pentru nașterea prematură (<37 săptămâni) precum și pentru hiperpotasemie care se normalizează spontan.

La șobolani și șoareci tacrolimus a determinat toxicitate embriofetală la doze care au demonstrat toxicitatea maternă (vezi pct.5.3).

Alăptarea

Datele la om demonstrează că tacrolimus se excretă în laptele matern. Deoarece nu pot fi excluse efectele dăunătoare asupra nou-născutului, femeile nu trebuie să alăpteze în timp ce utilizează tacrolimus.

Fertilitatea

La șobolani s-a constatat un efect negativ al tacrolimusului asupra fertilității masculine sub forma reducerii motilității și a numărului de spermatozoizi (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Tacrolimus poate determina tulburări vizuale și neurologice. Acest efect poate fi accentuat dacă tacrolimus este administrat în asociere cu alcoolul etilic.

4.8 Reacții adverse

Profilul reacțiilor adverse asociate cu medicamentele imunosupresoare este greu de stabilit datorită afecțiunii de fond și a utilizării concomitente de medicamente multiple.

Multe dintre reacțiile adverse enumerate mai jos sunt reversibile și/sau răspund la reducerea dozei. Administrarea orală pare să fie asociată cu o incidență mai scăzută a reacțiilor adverse comparativ cu utilizarea intravenoasă.

Lista reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt enumerate mai jos în ordine descrescătoare în funcție de frecvență și apariție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Infecții și infestări

După cum este bine cunoscut de la alte medicamente imunosupresoare, pacienții care utilizează tacrolimus au frecvent un risc crescut de infecții (virale, bacteriene, fungice, cu protozoare). Se pot agrava infecțiile preexistente. Pot apare deopotrivă infecții localizate cât și generalizate.

La pacienții tratați cu imunosupresoare, incluzând tacrolimus, s-au raportat cazuri de infecție cu CMV, nefropatie asociată cu virus BK precum și cazuri de leucoencefalopatie multifocală progresivă determinate de virusul JC.

Neoplasme benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)

Pacienții care utilizează tratament imunosupresor prezintă un risc crescut de a dezvolta tumori maligne. În timpul tratamentului cu tacrolimus, au fost raportate atât neoplasme benigne cât și neoplasme maligne, incluzând afecțiuni limfoproliferative asociate infecției cu EBV și tumori cutanate maligne.

Tulburări hematologice și limfatice

frecvente	anemie, leucopenie, trombocitopenie, leucocitoză, rezultate anormale pentru globulele roșii la analize
mai puțin frecvente	coagulopatie, coagulare și analize anormale pentru sângerare, pancitopenie, neutropenie
rare	purpură trombotică trombotopenică, hipoprotrombinemie, microangiopatie trombotică
cu frecvență necunoscută	aplazia pură a celulelor roșii, agranulocitoză, anemie hemolitică

Tulburări ale sistemului imunitar

S-au observat reacții alergice și anafilactoide la pacienții care utilizează tacrolimus (vezi pct. 4.4).

Tulburări endocrine

rare	hirsutism
------	-----------

Tulburări metabolice și de nutriție

foarte frecvente	status hiperglicemic, diabet zaharat, hiperpotasemie
frecvente	hipomagneziemie, hipofosfatemie, hipopotasemie, hipocalcemie, hiponatremie, acumulare de lichid, hiperuricemie, scăderea apetitului, acidoză metabolică, hiperlipidemie, hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie, alte anomalii ale electroliților
mai puțin frecvente	deshidratare, hipoproteinemie, hiperfosfatemie, hipoglicemie

Tulburări psihice

foarte frecvente	insomnie
frecvente	simptome de anxietate, confuzie și dezorientare, depresie, dispoziție depresivă, tulburări și afectări ale dispoziției, coșmaruri, halucinații, afecțiuni mentale
mai puțin frecvente	afecțiuni psihotice

Tulburări ale sistemului nervos

foarte frecvente	tremor, cefalee
frecvente	convulsii, tulburări ale conștienței, parestezie și disestezie, neuropatii periferice, amețeli, afectarea scrisului, tulburări ale sistemului nervos
mai puțin frecvente	comă, hemoragii ale sistemului nervos central și accidente cerebrovasculare, paralizii și pareze, encefalopatie, anomalii ale vorbirii și limbajului, amnezie
rare	hipertonie
foarte rare	miastenie

Tulburări oculare

frecvente	vedere încețoșată, fotofobie, tulburări oculare
mai puțin frecvente	cataractă
rare	orbire
cu frecvență necunoscută	neuropatie optică

Tulburări acustice și vestibulare

frecvente	tinitus
mai puțin frecvente	hipoacuzie
rare	surditate neurosenzitivă
foarte rare	afectarea auzului

Tulburări cardiace

frecvente	afecțiuni ischemice ale arterelor coronare, tahicardie
mai puțin frecvente	aritmii ventriculare și stop cardiac, insuficiență cardiacă, cardiomiopatii, hipertrofie ventriculară, aritmii supraventriculare, palpitații
rare	revărsat pericardic
foarte rare	torsada vârfurilor

Tulburări vasculare

foarte frecvente	hipertensiune arterială
frecvente	evenimente hemoragice, tromboembolice și ischemice, afecțiuni vasculare periferice, afecțiuni vasculare hipotensive
mai puțin frecvente	infarct miocardic, tromboză venoasă profundă a membrelor inferioare, șoc

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

frecvente	dispnee, afecțiuni parenchimotoase pulmonare, revărsat pleural, faringită, tuse, congestie nazală și inflamații
mai puțin frecvente	insuficiență respiratorie, afecțiuni ale tractului respirator, astm bronșic
rare	sindrom de detresă respiratorie acută

Tulburări gastro-intestinale

foarte frecvente	diaree, greață
frecvente	status inflamator gastro-intestinal, perforație și ulcerație gastro-intestinală, hemoragie gastro-intestinală, stomatită și ulcerații, ascită, vărsături, dureri gastro-intestinale și abdominale, semne și simptome de dispepsie, constipație, flatulență, distensie abdominală, scaun moale, semne și simptome gastro-intestinale

mai puțin frecvente	ileus paralytic, pancreatită acută și cronică, boală de reflux gastro-esofagian, afectare a golirii gastrice
rare	sub-ileus, pseudochist pancreatic

Tulburări hepato-biliare

frecvente	colestază și icter, afectare hepatocelulară și hepatită, colangită
rare	tromboză de arteră hepatică, afecțiune hepatică veno-ocluzivă
foarte rare	insuficiență hepatică, stenoză de duct biliar

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

frecvente	prurit, erupție cutanată tranzitorie, alopecie, acnee, hipersudorație
mai puțin frecvente	dermatită, fotosensibilitate
rare	necroliză epidermică toxică (sindrom Lyell)
foarte rare	sindrom Stevens Johnson

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

frecvente	artralgii, spasme musculare, claudicații, dorsalgii
mai puțin frecvente	tulburări articulare
rare	scăderea mobilității

Tulburări renale și ale căilor urinare

foarte frecvente	insuficiență renală
frecvente	insuficiență renală, insuficiență renală acută, oligurie, necroză tubulară acută, nefropatie toxică, anomalii urinare, simptome uretrale și vezicale
mai puțin frecvente	anurie, sindrom hemolitic uremic
foarte rare	nefropatie, cistită hemoragică

Tulburări ale aparatului genital și ale sânului

mai puțin frecvente	dismenoree și hemoragie uterină
---------------------	---------------------------------

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

frecvente	stare de astenie, tulburări febrile, edem, durere și disconfort, senzație de percepere a temperaturii afectată
mai puțin frecvente	insuficiență multiplă de organ, afecțiune pseudogripală, intoleranță la temperatură, senzație de constricție toracică, senzație de nervozitate, senzație anormală
rare	sete, sincopă vaso-vagală, constricție toracică, ulcer
foarte rare	creșterea țesutului adipos
cu frecvență necunoscută	neutropenie febrilă

Investigații diagnostice

frecvente:	anomalii ale funcției și enzimelor hepatice, creșterea fosfatazei alcaline în sânge, creștere în greutate
mai puțin frecvente:	creșterea amilazei sanguine, ECG anormal, frecvență cardiacă și puls anormale, scădere în greutate, creșterea lactatdehidrogenazei sanguine
foarte rare:	ecocardiogramă anormală, QT prelungit pe electrocardiogramă

Leziune, otrăvire și complicații datorate procedurii

Frecvente	disfuncție primară a greței
-----------	-----------------------------

S-au observat erori medicale datorate substituției inadecvate, neintenționate și nesupravegheate ale formulilor farmaceutice de tacrolimus cu acțiune imediată sau prelungită. Au fost raportate cazuri asociate de rejet de transplant (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Experiența referitoare la supradozaj este limitată. S-au raportat numeroase cazuri de supradozaj accidental; simptomele au inclus tremor, cefalee, greață și vărsături, infecții, urticarie, letargie, creșterea uremiei și creșterea concentrațiilor plasmatiche ale creatininei și alanin aminotransferazei.

Nu este disponibil niciun antidot specific al tratamentului cu tacrolimus. Dacă apare supradozaj trebuie instituit tratamentul general de susținere și tratamentul simptomatic.

Datorită greutatei sale moleculare mari, solubilității reduse în apă, legării de proteinele plasmatiche și eritrocite, tacrolimusul nu este dializabil. În cazuri izolate, la pacienții cu concentrații plasmatiche mari, hemofiltrarea și diafiltrarea au fost eficiente în reducerea concentrațiilor toxice. În caz de intoxicație orală, lavajul gastric și/sau utilizarea de absorbante (cum este cărbunele activat) pot fi utile, dacă sunt utilizate imediat după ingestie.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: inhibitori de calcineurină, Codul ATC: L04AD02

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

La nivel molecular, efectele tacrolimusului par să fie mediate prin legarea de o proteină citosolică (FKBP12) care este responsabilă pentru acumularea intracelulară a componentei. Complexul FKBP12-tacrolimus se leagă specific și competitiv pentru a inhiba calcineurina, determinând inhibarea dependentă de calciu a căilor de transducție pentru semnalul prin celulele T, prevenind prin urmare transcripția discretă a unui set de gene pentru limfokine.

Tacrolimus este un medicament puternic imunosupresor și s-a dovedit că are activitate atât *in vitro* cât și *in vivo*.

În mod particular, tacrolimusul inhibă formarea limfocitelor citotoxice, care sunt principalele responsabile pentru rejețul grefei. Tacrolimusul suprimă activarea celulelor T și a celulelor T helper dependent de proliferarea celulelor B, precum și formarea limfokinelor (cum sunt interleukina 2, 3 și γ interferon) și expresia receptorului interleukină 2.

Rezultatele datelor publicate în alte transplante primare de organ

Tacrolimus a devenit un tratament acceptat ca medicament imunosupresor primar după transplantul de pancreas, plămân și intestin. În studiile prospective publicate, tacrolimus a fost analizat ca imunosupresor primar la 175 pacienți după transplant de plămân, 475 pacienți după transplant de pancreas și 630 pacienți după transplant intestinal. În general, în aceste studii publicate, profilul de siguranță al tacrolimus pare să fie similar cu ceea ce a fost raportat în studiile extinse, unde tacrolimus a fost utilizat ca tratament primar în transplant de ficat, rinichi sau cord. Rezultatele de eficacitate ale acestor studii extinse, pentru fiecare indicație, sunt prezentate mai jos.

Transplant pulmonar

Analiza interimară a unui studiu multicentric recent a analizat 110 de pacienți, cu o randomizare de 1:1, fie la tacrolimus, fie la ciclosporină. Tacrolimus a fost inițiat ca perfuzie continuă intravenoasă în doză de 0,01-0,03 mg/kg și zi și tacrolimusul oral a fost administrat în doză de 0,05-0,3 mg/kg și zi. În primul an de la transplant s-a raportat o incidență redusă a episoadelor de rețet acut la pacienții tratați cu tacrolimus comparativ cu cei tratați cu ciclosporină (11,5% comparativ 22,6%) și o incidență scăzută a rețetului cronic, a sindromului bronhiolitic obliterant (2,86% comparativ cu 8,57%). Rata de supraviețuire a pacienților la 1 an a fost de 80,8% la grupul tratat cu tacrolimus și de 83% la grupul tratat cu ciclosporină (Treede și asoc, ICI San Diego, USA, 2004).

Alt studiu randomizat a inclus 66 de pacienți tratați cu tacrolimus comparativ cu 67 de pacienți tratați cu ciclosporină. Tacrolimus a fost inițiat ca perfuzie intravenoasă continuă în doză de 0,025 mg/kg și zi și tacrolimus oral a fost administrat în doză de 0,15 mg/kg și zi, cu ajustare ulterioară a dozei către concentrațiile plasmatice țintă de 10-20 ng/ml. Supraviețuirea pacienților la 1 an a fost de 83% în grupul tratat cu tacrolimus și de 71% în grupul tratat cu ciclosporină, iar ratele de supraviețuire la 2 ani au fost de 76% și, respectiv, 66%. Episoadele acute de rețet per 100 de pacienți-zi au fost mai reduse numeric la grupul tratat cu tacrolimus (0,85 episoade) comparativ cu grupul tratat cu ciclosporină (1,09 episoade). Bronșiolita obliterantă a apărut la 21,7% dintre pacienții din grupul tratat cu tacrolimus comparativ cu 38,0% dintre pacienții din grupul tratat cu ciclosporină ($p=0,025$). Semnificativ mai mulți pacienți tratați cu ciclosporină ($n=13$) au necesitat o trecere la tacrolimus comparativ cu pacienții tratați cu tacrolimus care au necesitat trecere la ciclosporină ($n=2$) ($p=0,02$) (Keenan și colab, Ann Thoracic Surg 1995; 60:580).

Într-un studiu suplimentar, efectuat în 2 centre, au fost analizați 26 de pacienți tratați cu tacrolimus comparativ cu 24 de pacienți tratați cu ciclosporină. Tacrolimus a fost inițiat ca perfuzie intravenoasă continuă în doză de 0,05 mg/kg și zi și tacrolimus oral a fost administrat în doză de 0,1-0,3 mg/kg și zi cu modificări ulterioare ale dozei până la concentrațiile plasmatice țintă de 12-15 ng/ml. Rata de supraviețuire la 1 an a fost de 73,1% în grupul tratat cu tacrolimus comparativ cu 79,2% în grupul tratat cu ciclosporină.

În grupul tratat cu tacrolimus au fost observate mai multe cazuri care nu au prezentat rețet acut la 6 luni (57,7% comparativ cu 45,8%) și la 1 an după transplant (50% comparativ cu 33,3%) (Treede și colab, J Heart Lung Transplant 2001; 20:511).

Cele 3 studii au demonstrat rate de supraviețuire similare. Incidența rețetului acut a fost numeric mai mică la tacrolimus în cele 3 studii, iar unul dintre studii a raportat o incidență semnificativ scăzută a sindromului bronhiolitic obliterant la tacrolimus.

Transplant de pancreas

Un studiu multicentric care a inclus 205 de pacienți cărora li s-a efectuat în același timp transplant de pancreas și de rinichi au utilizat tacrolimus (n=103) sau ciclosporină (n=102). Doza inițială de tacrolimus din protocol a fost 0,2 mg/kg și zi, cu o doză consecutivă ajustată pentru concentrația plasmatică țintă de 8-15 ng/zi din ziua 5 și 5-10 ng/ml după luna 6. Supraviețuirea pancreasului la 1 an de la transplant a fost net superioară pentru tacrolimus – 91,3% comparativ cu 74,5% cu ciclosporină (p<0,0005), în timp ce supraviețuirea rinichiului transplantat a fost similară în ambele grupuri.

În total, 34 de pacienți au trecut de pe tratamentul cu ciclosporină la cel cu tacrolimus, în timp ce numai 6 pacienți au necesitat terapie alternativă (Bechstein și colab, Transplantation 2004; 77:1221).

Transplant intestinal

Experiența clinică publicată dintr-un singur centru, privind utilizarea tacrolimus ca tratament primar după transplantul de intestin, a arătat că rata de supraviețuire a 155 de pacienți (65 doar cu transplant de intestin, 75 cu transplant de intestin și ficat și 25 cu transplant multivisceral) care au primit tacrolimus și prednison a fost de 75% la 1 an, 54% la 5 ani și 42% la 10 ani. În primii ani, doza orală inițială de tacrolimus a fost de 0,3 mg/kg și zi. Rezultatele s-au îmbunătățit continuu datorită creșterii experienței de-a lungul ultimilor 11 ani.

O varietate de invenții precum tehnica de detectare precoce a virusului Epstein-Barr (EBV) și infecțiilor cu CMV, creșterea măduvei osoase, utilizarea adjuvantă a daclizumab – antagonist de interleukină 2, dozele inițiale mici de tacrolimus raportate la concentrația plasmatică țintă de 10-15 ng/ml și, mai recent, iradierea alogrefei au fost considerate că îmbunătățesc rezultatele pentru această indicație, de-a lungul timpului (Abu Elmagd și colab, Ann Surg 2001; 234:404).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

La om, tacrolimus poate fi absorbit din tractul gastro-intestinal. După administrarea orală de tacrolimus capsule, concentrațiile plasmatice maxime de tacrolimus (C_{max}) au fost atinse în aproximativ 1-3 ore. La unii pacienți, tacrolimus pare să fie absorbit continuu pe parcursul unei perioade prelungite, evidențind un profil relativ plan al absorbției. Biodisponibilitatea orală medie a tacrolimus este de 20-25%.

După administrarea orală (0,30 mg/kg și zi) la pacienții cu transplant hepatic, concentrațiile plasmatice la starea de echilibru ale tacrolimus au fost obținute în decurs de 3 zile la majoritatea pacienților.

La subiecții sănătoși, Tacrolimus 0,5 mg, Tacrolimus 1 mg și Tacrolimus 5 mg capsule au fost bioechivalente atunci când au fost administrate în doză echivalentă.

Viteza și gradul de absorbție al tacrolimus sunt mai mari în condiții de repaus alimentar. Prezența alimentelor scade viteza și gradul absorbției tacrolimusului; efectul a fost mai pronunțat după un prânz bogat în lipide. Efectul unui prânz bogat în carbohidrați este mai puțin pronunțat.

La pacienții stabili cu transplant hepatic, biodisponibilitatea orală a tacrolimus a fost redusă când acesta a fost administrat după un prânz cu conținut moderat în grăsimi (34% calorii). S-a observat în mod evident scăderea ASC (27%) și C_{max} (50%), și o creștere a T_{max} (173).

Într-un studiu efectuat la pacienții stabili cu transplant renal, la care s-a administrat tacrolimus imediat după un prânz continental standard, efectul asupra biodisponibilității orale a fost mai puțin pronunțat. S-a observat în mod evident scăderea ASC (2-12%) și C_{max} (15-38%), și o creștere a T_{max} (38-80%).

Secreția biliară nu influențează absorbția tacrolimus.

Există corelație între ASC și concentrațiile plasmatice la starea de echilibru. Monitorizarea concentrațiilor totale evidențiază o estimare bună a expunerii sistemice.

Distribuție și eliminare

La om, distribuția tacrolimus după perfuzia intravenoasă poate fi descrisă ca bifazică.

În circulația sistemică tacrolimus se leagă puternic de eritrocite determinând un raport de distribuție de 20:1 sânge total/concentrație plasmatică. În plasmă, tacrolimus este intens legat (> 98,8%) de proteinele plasmatice, în principal de albumina serică și α 1 glicoproteina acidă.

Tacrolimus este distribuit larg în organism. Volumul de distribuție la starea de echilibru bazat pe concentrația plasmatică este de aproximativ 1300 l (la subiecți sănătoși). Datele corespunzătoare bazate pe sângele total sunt în medie 47,6 l.

Tacrolimus este o substanță cu un clearance redus. La subiecții sănătoși, media clearance-ului total estimat pe baza concentrațiilor sanguine totale a fost de 2,25 l/h. La adulții cu transplant hepatic, renal și cardiac s-au observat valori de 4,1 l/h, 6,7 l/h și 3,9 l/h. Copiii și adolescenții care au efectuat transplant hepatic au avut un clearance total de aproximativ 2 ori mai mare decât pacienții adulți. Factori precum hematocritul redus și concentrația redusă a proteinelor serice care determină o creștere a fracției nelegate de tacrolimus sau creșterea metabolismului indus de corticosteroizi sunt considerate responsabile pentru viteza mare a clearance-ului observată după transplant.

Timpul de înjumătățire plasmatică al tacrolimusului este lung și variabil. La subiecții sănătoși, timpul mediu de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 43 de ore. La pacienții adulți, la copiii și adolescenții care au efectuat transplant hepatic, timpul mediu de înjumătățire plasmatică este de 11,7 ore, și 12,4 ore comparativ cu 15,6 ore la pacienții adulți care au efectuat transplant renal. Rata crescută a clearance-ului plasmatic contribuie la reducerea timpului de înjumătățire plasmatică observat la pacienții cu transplant.

Metabolizare

Tacrolimusul este intens metabolizat în ficat, în principal prin intermediul citocromului P450-3A4. De asemenea, tacrolimusul este metabolizat intens în peretele intestinal. Au fost identificați mulți metaboliți. Dintre aceștia, un singur metabolit are activitate imunosupresoare *in vitro*, similară cu tacrolimus. Ceilalți metaboliți au activitate imunosupresoare slabă sau deloc. Doar unul dintre metaboliți este prezent în circulația sistemică. Prin urmare, metaboliții nu contribuie la activitatea farmacologică a tacrolimus.

Excreție

După administrarea intravenoasă și orală a tacrolimus marcat C^{14} , majoritatea radioactivității a fost eliminată prin materiile fecale. Aproximativ 2% din radioactivitate a fost excretată în urină. Mai puțin de 1% tacrolimusul nemetabolizat a fost detectat în urină și materiile fecale, indicând că tacrolimusul este aproape complet metabolizat înainte de eliminare – secreția biliară este principală cale de eliminare.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile de toxicitate efectuate la șobolani și iepuri, principalele organe afectate sunt rinichii și pancreasul. La șobolani, tacrolimus a determinat efecte toxice asupra sistemului nervos și ochilor. La iepuri, după administrarea intravenoasă de tacrolimus s-au observat efecte cardiotoxice reversibile.

Prelungirea intervalului QT a fost observată la unele specii de animale atunci când tacrolimus este administrat intravenos sub formă de perfuzie rapidă/ injecție intravenoasă la o doză de 0,1 până la 1,0 mg/kg. Concentrațiile plasmatice maxime atinse cu aceste doze au fost peste 150 ng/mL care este de 6 ori mai mult decât media concentrațiilor maxime observate cu tacrolimus în transplantul clinic.

La șobolani și iepuri s-a observat toxicitate embrio-fetală, care a fost limitată la dozele care au determinat toxicitate semnificativă la mame. La femelele de șobolan, la doze toxice a fost afectată funcția de reproducere incluzând nașterea, și s-a observat reducerea greutateii la naștere, a viabilității și a creșterii puilor.

La șobolani, s-a observat un efect negativ al tacrolimus asupra fertilității masculine, constând în reducerea numărului de spermatozoizi și a motilității lor.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Hipromeloză (E 464)

Lactoză monohidrat

Croscarmeloză sodică (E 468)

Stearat de magneziu (E 572)

Capsula gelatinoasă

Capsule de 0,5 mg

Gelatină

Dioxid de titan (E 171)

Laurilsulfat de sodiu

Laurat de sorbitan

Oxid galben de fer (E 172)

Capsule de 1 mg

Gelatină

Dioxid de titan (E 171)

Laurilsulfat de sodiu

Laurat de sorbitan

Oxid galben de fer (E 172)

Oxid roșu de fer (E 172)

Oxid negru de fer (E 172)

6.2 Incompatibilități

Tacrolimus nu este compatibil cu PVC. Flacoanele, seringile și orice alt echipament utilizat pentru prepararea sau administrarea unei suspensii de tacrolimus capsule nu trebuie să conțină PVC.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

După deschiderea pungii: 12 luni. A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC-PE-PVdC/Al ambalate în pungi din aluminiu care conțin un desicant.

Tacrolimus Sandoz capsule

Cutii cu 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90 și 100 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sandoz Pharmaceuticals S.R.L.
Calea Floreasca, nr. 169A
Clădirea A, etaj 1, sector 1, 014459,
București, România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI PUNERE PE PIAȚĂ

Tacrolimus Sandoz 0,5 mg capsule
8570/2016/01-10

Tacrolimus Sandoz 1 mg capsule
8571/2016/01-10

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data Reînnoire Autorizație Ianuarie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2023