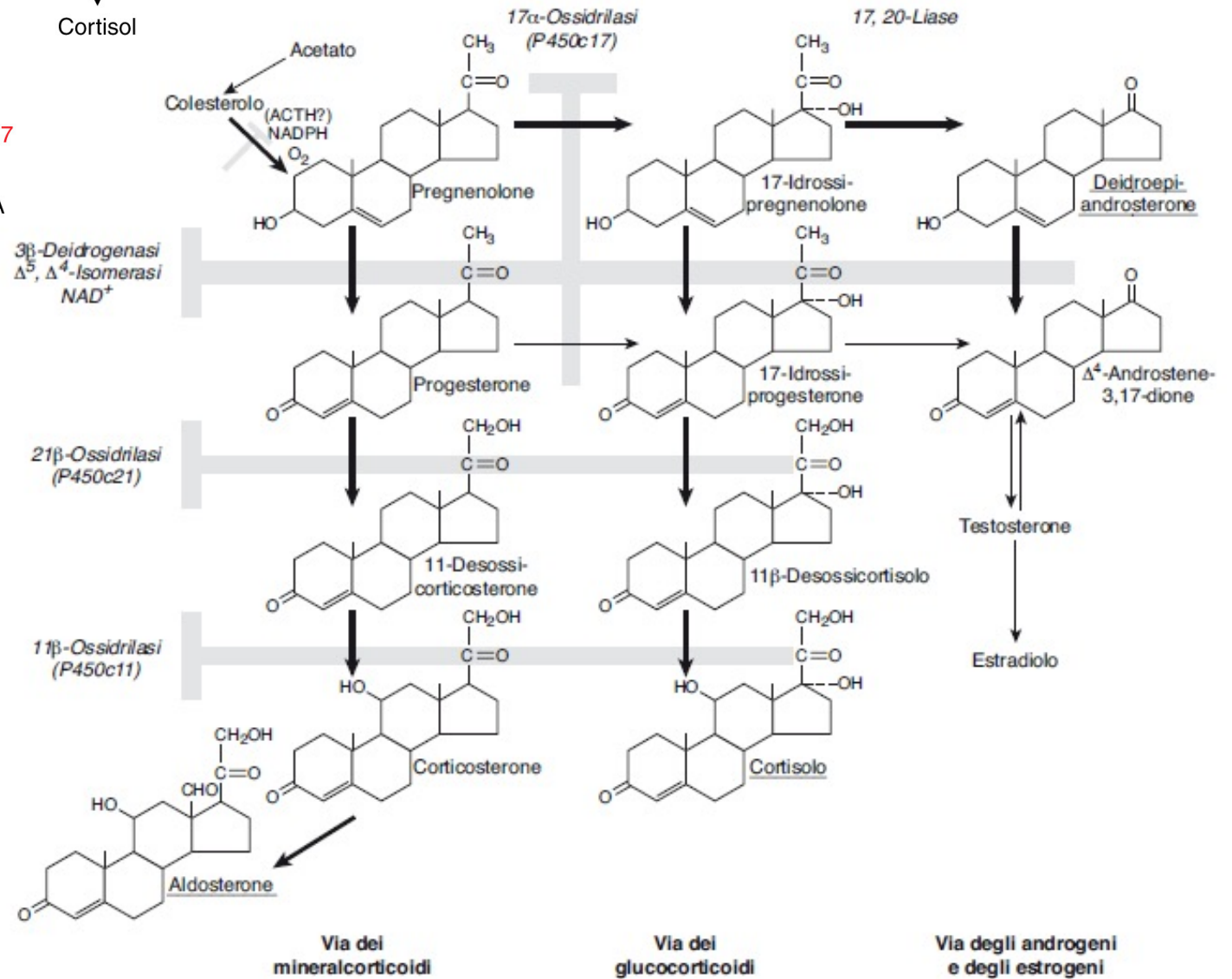
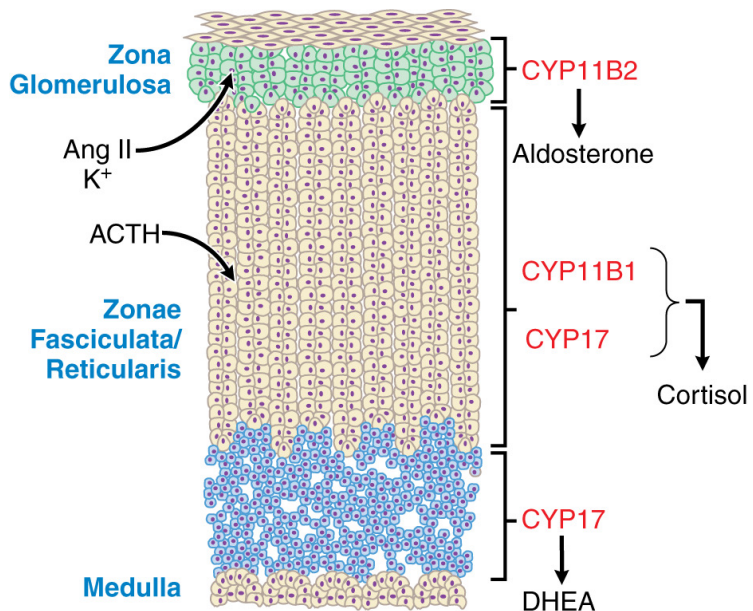
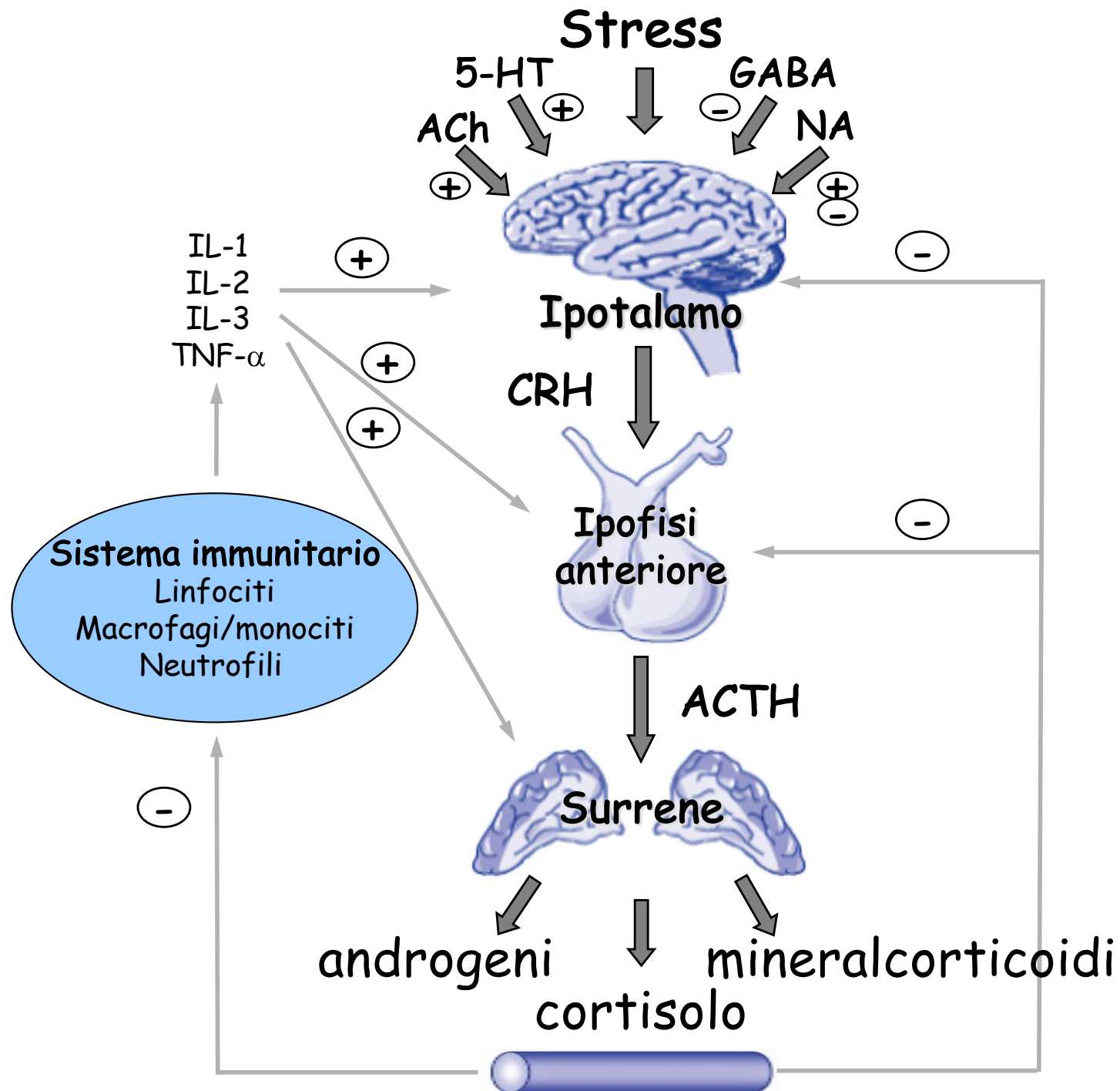


Glucocorticoidi





Velocità di secrezione giornaliera e livelli circolanti dei principali corticosteroidi endogeni

| | Cortisolo | Aldosterone |
|--|--------------------------------|----------------------------------|
| Indice di secrezione in condizioni normali | 10 - 20 mg/die | 0.125 mg/die |
| Indice di secrezione sotto stress | Fino a 300 mg/die | |
| Concentrazioni plasmatiche: | | |
| Ore 8 | 16 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ | 0.01 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ |
| Ore 16 | 4 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ | 0.01 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ |

RITMO CIRCADIANO NELLA SECREZIONE DI ACTH E GLUCOCORTICOIDI

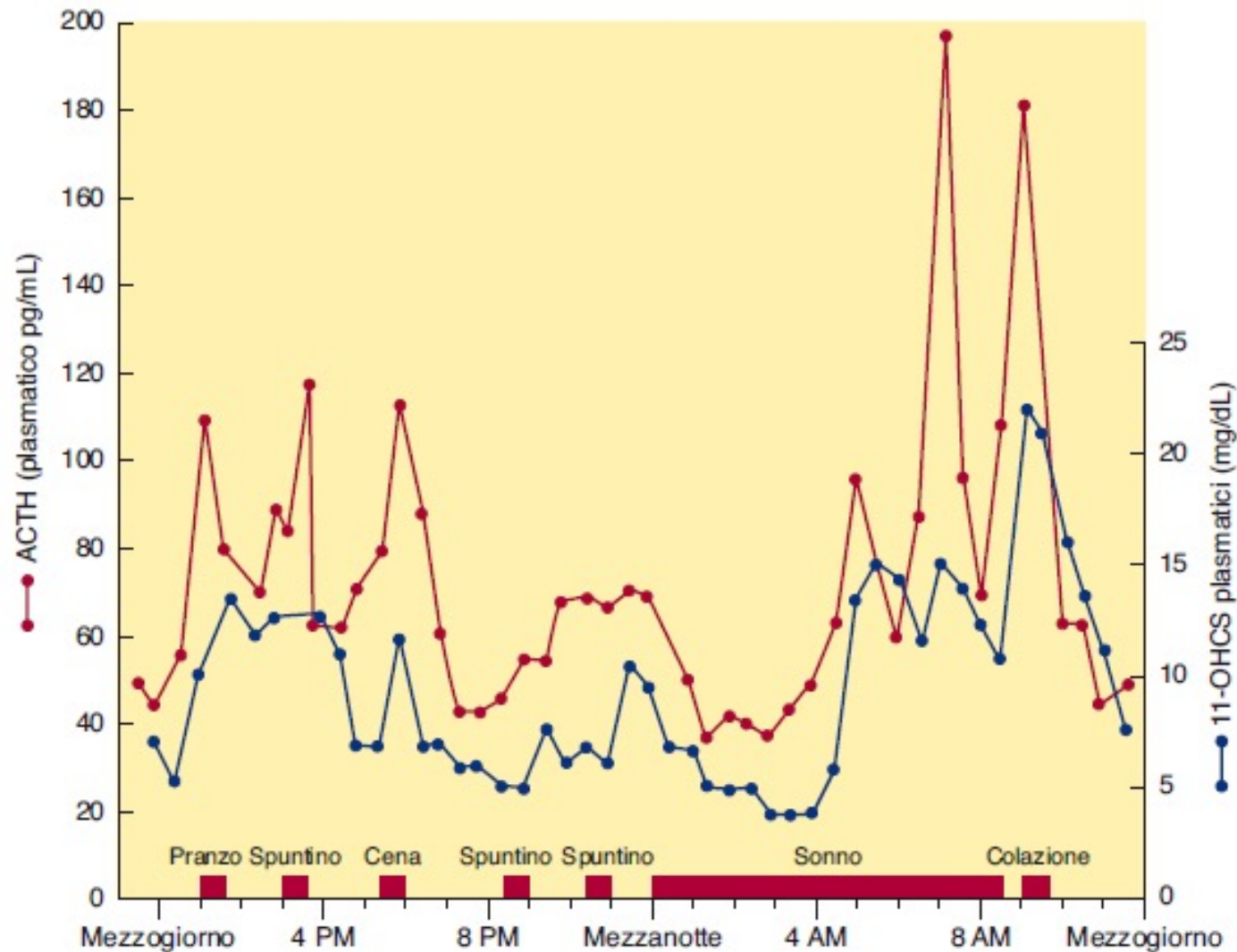
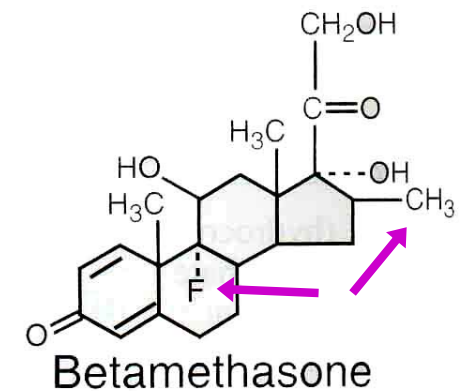
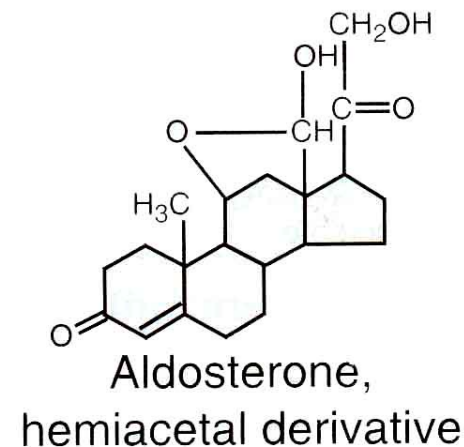
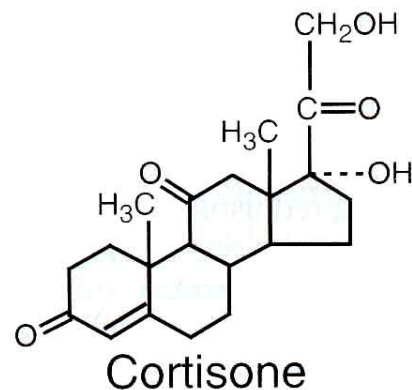
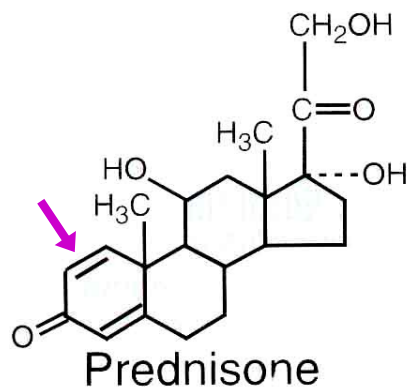
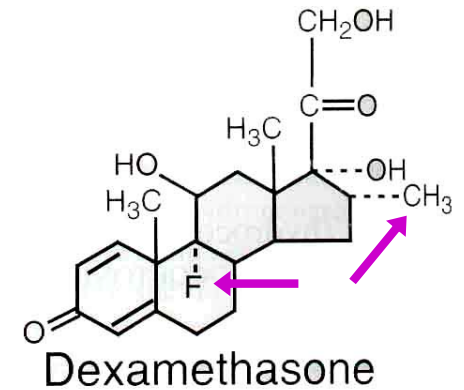
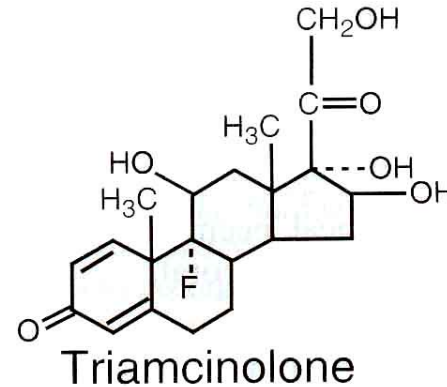
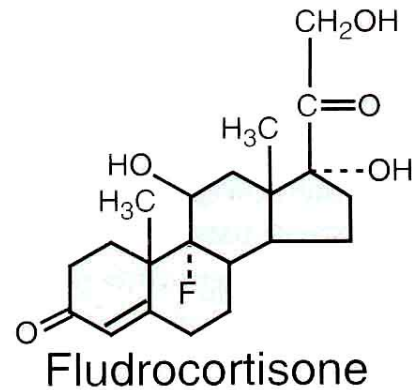
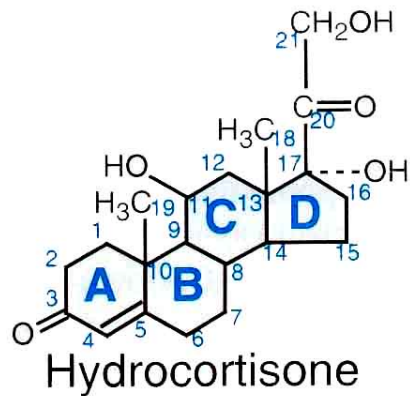


Figura 39-2. Fluttuazioni giornaliere dell'ACTH e dei glucocorticoidi plasmatici in una ragazza normale di 16 anni. L'ACTH è stato misurato mediante dosaggio immunologico ed i glucocorticoidi come 11-ossisteroidi (11-OHCS). Si noti il marcato aumento dei livelli di ACTH e glucocorticoidi nelle ore mattutine, prima del risveglio. (Riprodotta, previo consenso, da Krieger DT *et al.* Characterization of the normal temporal pattern of plasma corticosteroid levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1971;32:266).

Struttura dei corticosteroidi naturali e di alcuni derivati sintetici



Potenze relative e dosi equivalenti dei principali corticosteroidi

| Composto | Potenza anti infiamm. | Potenza Na ⁺ ritentrica | Dose equiv. (mg) |
|-------------------|-----------------------|------------------------------------|------------------|
| Cortisolo | 1 | 1 | 20 |
| Cortisone | 0.8 | 0.8 | 25 |
| Prednisone | 4 | 0.8 | 5 |
| Prednisolone | 4 | 0.8 | 5 |
| Metilprednisolone | 5 | 0.5 | 4 |
| Betametasone | 25 | 0 | 0.75 |
| Desametasone | 25 | 0 | 0.75 |

Emivita plasmatica ed emivita biologica dei principali corticosteroidi

| Composto | $t_{\frac{1}{2}}$ (min) | Durata d'azione (h) |
|-------------------------------|-------------------------|---------------------|
| Cortisolo (Flebocortid®) | 90 | B (8-12) |
| Cortisone (Cortone®) | 80-118 | B (8-12) |
| Prednisone (Deltacortene®) | 60 | I (18-36) |
| Prednisolone (Meticortelone®) | 115-200 | I (18-36) |
| Metilprednisolone (Urbason®) | 180 | I (18-36) |
| Triamcinolone (Ledercort®) | 30 | I (18-36) |
| Betametasone (Bentelan®) | 200 | L (36-54) |
| Desametasone (Decadron®) | 300 | L (36-54) |

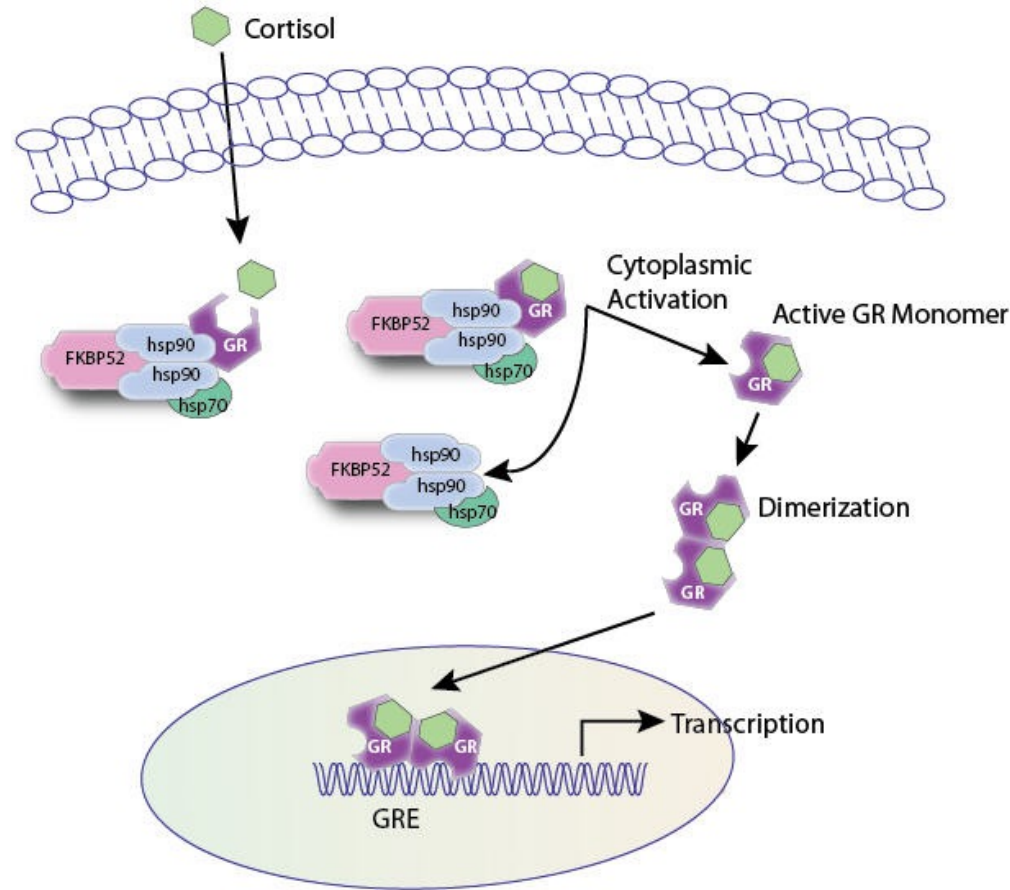
CBG = Transcortina, o globulina legante i corticosteroidi

Diversi fattori regolano l'azione dei GC

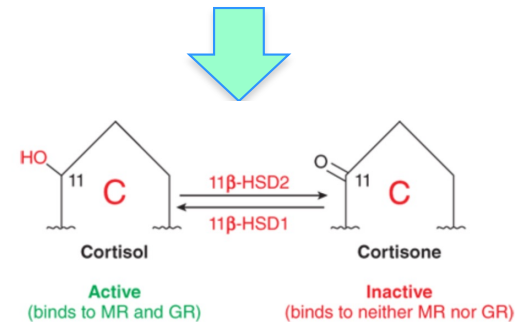
Concentrazione plasmatica

Densità tessuto specifica dei recettori (GR o MR)

Disponibilità intracellulare di GC biologicamente attivo: 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11 β -HSD1)

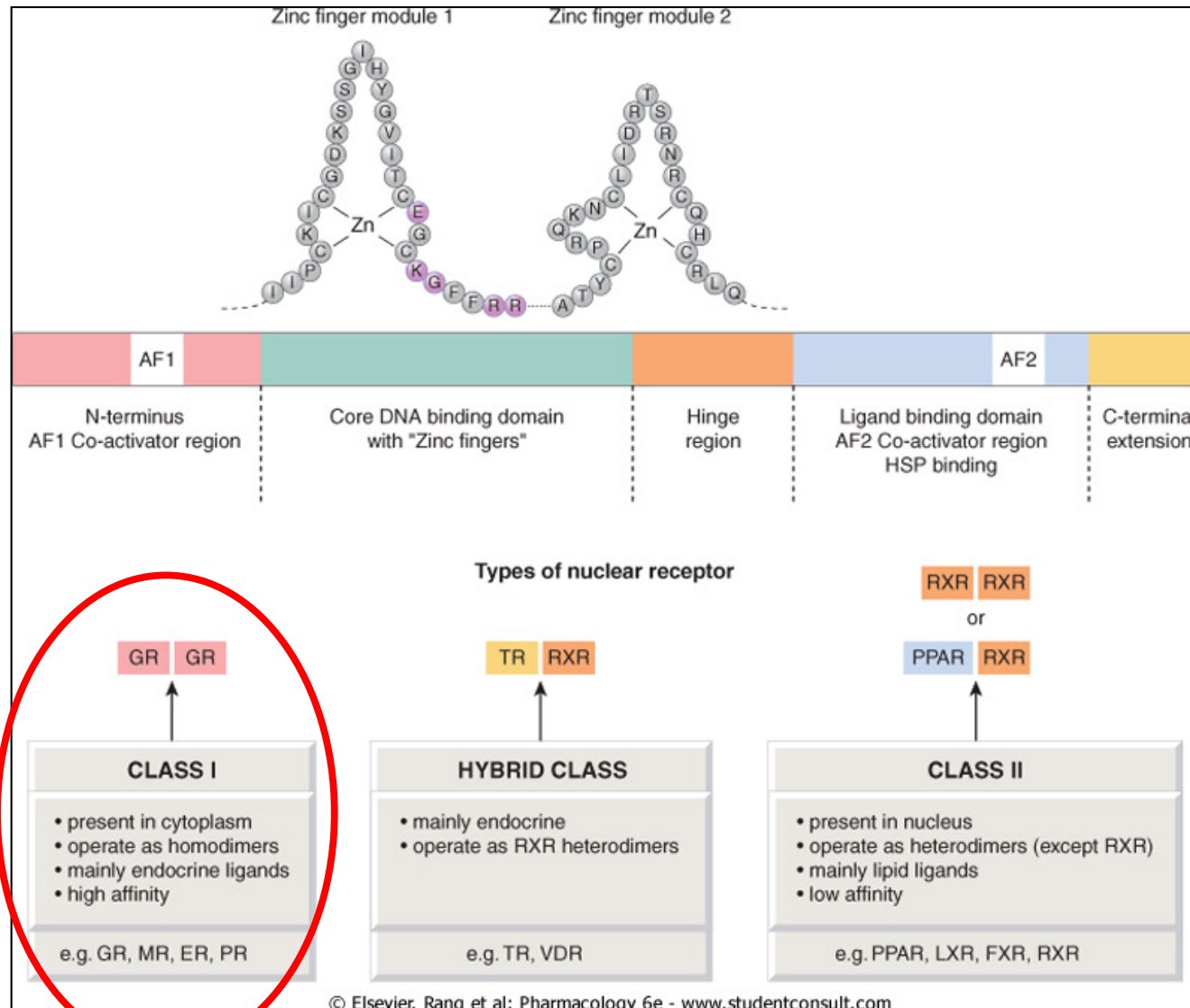


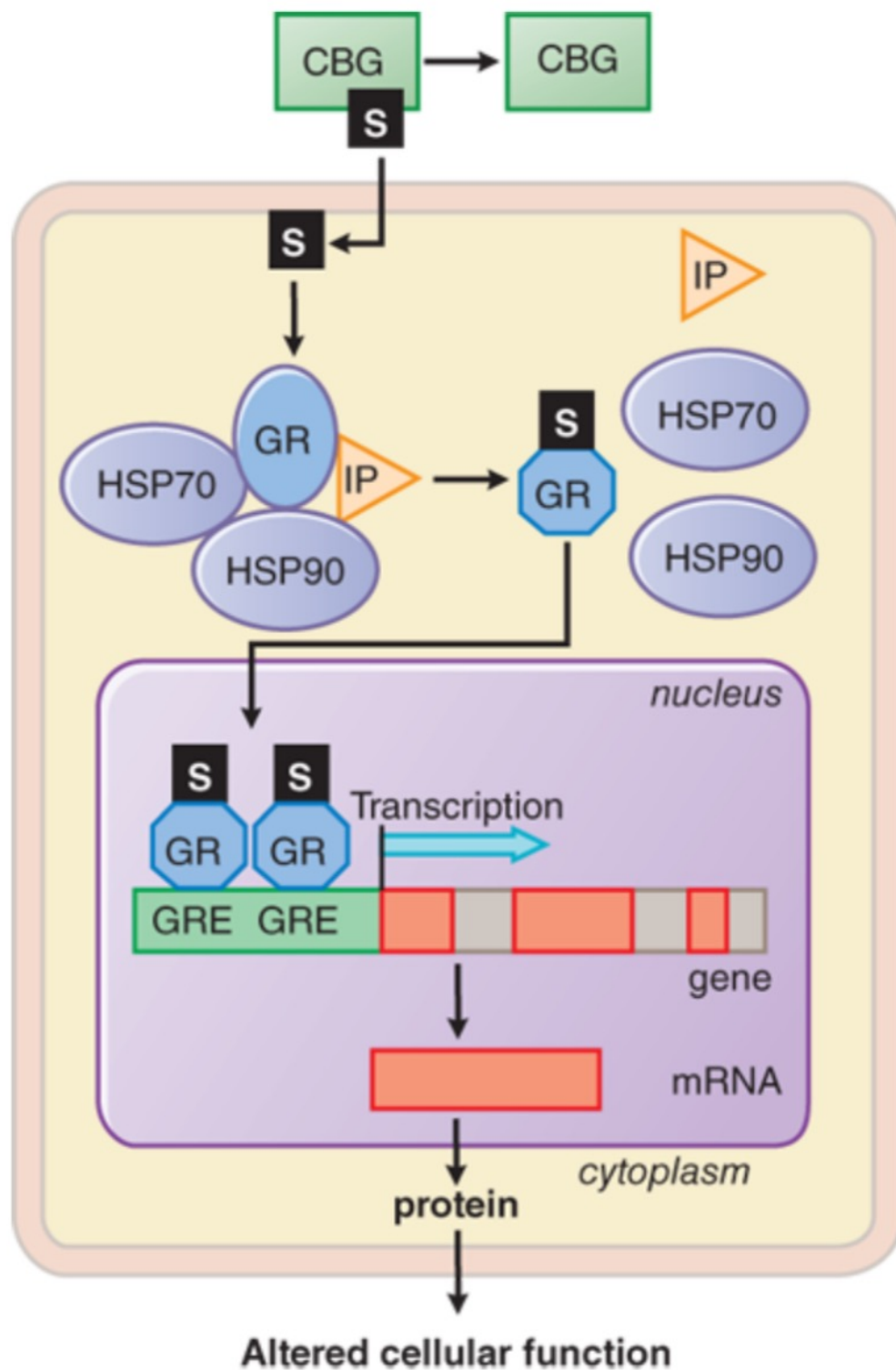
11 β -HSD2 (distal nephron, colon, salivary and sweat glands and vascular endothelium)



Source: Laurence L. Brunton, Randa Hilal-Dandan, Björn C. Knollmann: Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Thirteenth Edition. Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

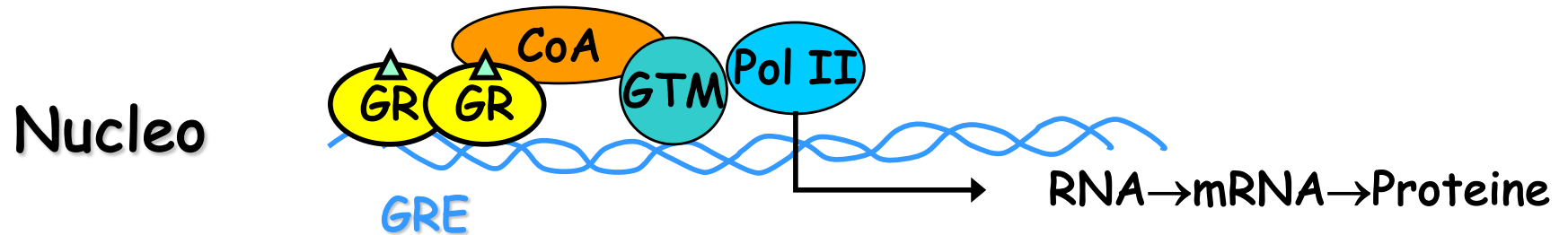
RECETTORE PER I GLUCOCORTICOIDI





Source: Laurence L. Brunton, Randa Hilal-Dandan, Björn C. Knollmann: Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Thirteenth Edition: Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

Attivazione della trascrizione genica



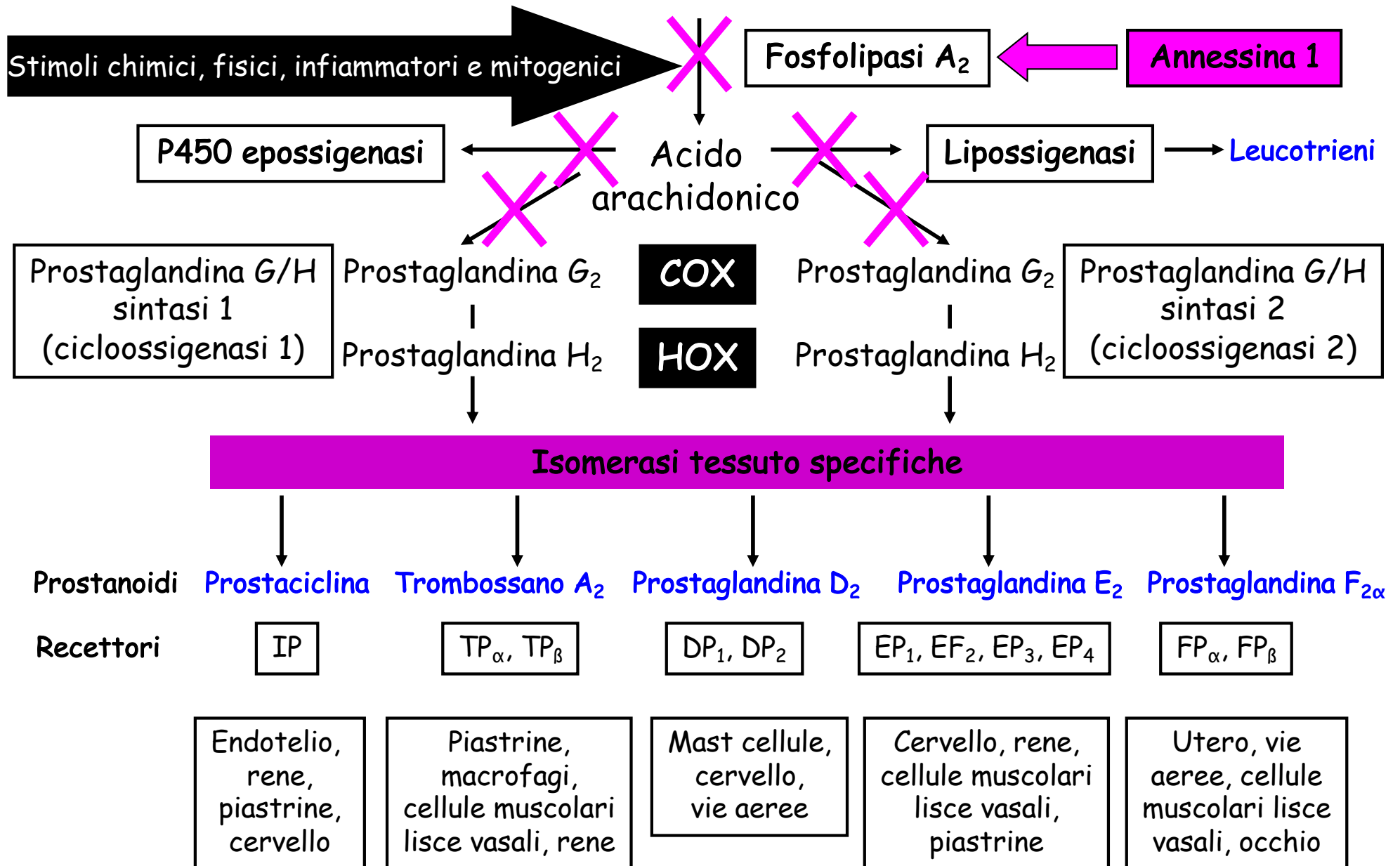
- Fosfoenol piruvato carbossichinasi
- Glucosio-6-fosfatasi
- Fruttosio-2,6-difosfatasi
- Tirosina amminotransferasi
- Triptofano ossigenasi
- Glicerolo fosfato deidrogenasi
- Feniletanolamina N-metil trasferasi

- **Omeostasi del glucosio**
- **Metabolismo degli acidi grassi**
- **Metabolismo del muscolo**

- Annessina I (lipocortina)

- **Azione antiinfiammatoria**

Membrana fosfolipidica

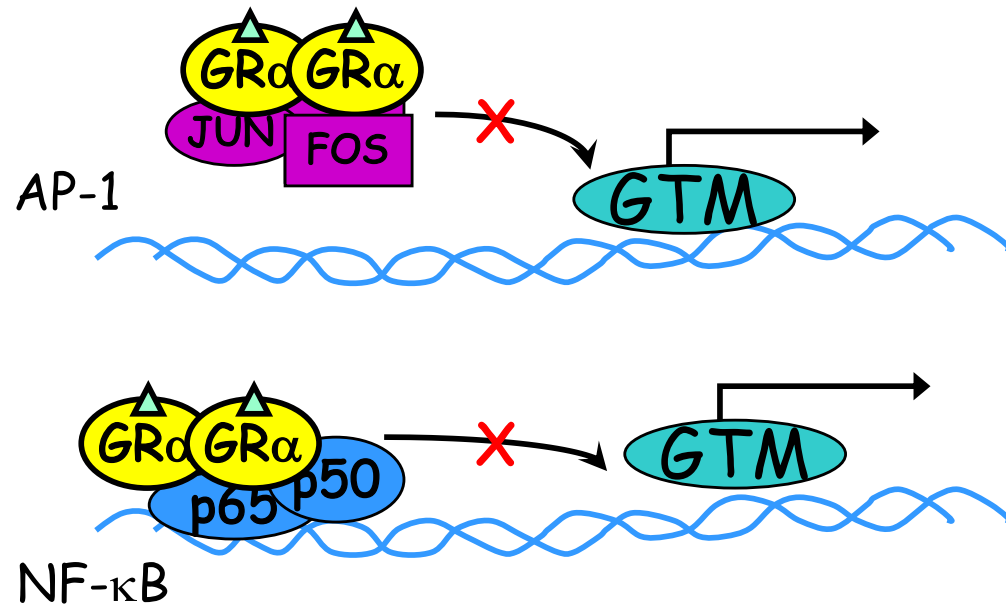


Inibizione della trascrizione genica

Nucleo



Interazione con altri fattori di trascrizione



- E-selectina
- IL-8
- IFN- γ
- ICAM
- IL-2
- TNF- α
- IL-6
- Collagenasi

Mediatori dell' infiammazione e della proliferazione

Azioni antiinfiammatorie e immunosoppressive

- Azioni sulle cellule infiammatorie
 - Ridotta attività di neutrofili e macrofagi dovuta alla ridotta trascrizione dei geni dei fattori di adesione e delle citochine
 - Ridotta attività dei linfociti TH1 per la ridotta trascrizione dei geni per IL-12 e interferone γ in linfociti e macrofagi
 - Ridotta funzione dei fibroblasti
 - Ridotta funzione degli osteoblasti e funzione aumentata degli osteoclasti
- Azioni sui mediatori dell' infiammazione e della risposta immune
 - Ridotta produzione di prostaglandine e leucotrieni (per l' inibizione della fosfolipasi A)
 - Ridotta produzione di citochine, fattori di adesione cellulare, fattore di stimolazione delle colonie di granulociti-macrofagi
 - Riduzione delle componenti del complemento
 - Ridotta generazione di nitrossido
 - Ridotto rilascio di istamina dai macrofagi
 - Ridotta produzione di IgG (a dosi elevate)

- Gli effetti acuti, come l'inibizione dell'ACTH ipofisario si verificano entro qualche minuto: effetto diretto su recettori di membrana?
- I recettori per gli steroidi presentano motivi di palmitoilazione che consentono l'aggiunta di palmitato con conseguente aumento della localizzazione dei recettori in prossimità della membrana plasmatica.

Azioni metaboliche.

1: metabolismo glucidico

- Inibiscono l' utilizzo di glucosio da parte dei tessuti periferici
- Promuovono la gluconeogenesi epatica mobilizzando aminoacidi (aumentano il catabolismo proteico) e glicerolo (attivano la lipolisi) dai tessuti periferici e inducendo la sintesi ex novo di enzimi della gluconeogenesi (fosfoenolpiruvato carbossichinasi, glucosio-6-fosfatasi, fruttosio-2,6-difosfatasi)

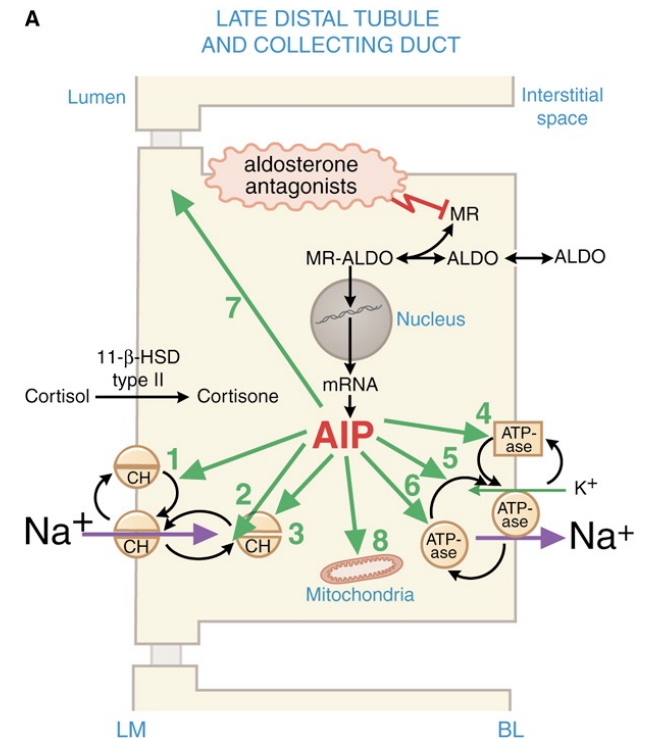
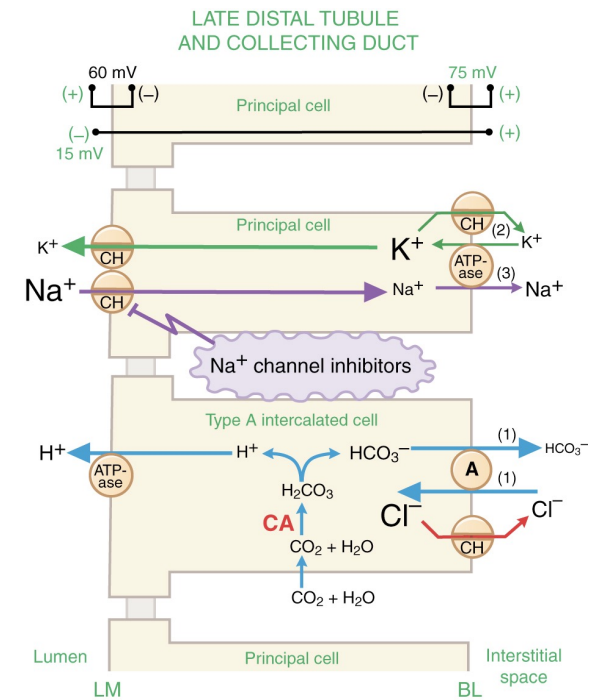
Azioni metaboliche.

2: metabolismo lipidico

- Aumentano i depositi di grassi che sono più sensibili alle azioni lipogene e antilipolitiche dell'insulina (azione permissiva)
- Facilitano l'azione degli agenti lipolitici (ormone della crescita, amine simpaticomimetiche) che stimolano la lipolisi dei trigliceridi nel tessuto adiposo delle estremità (azione permissiva)

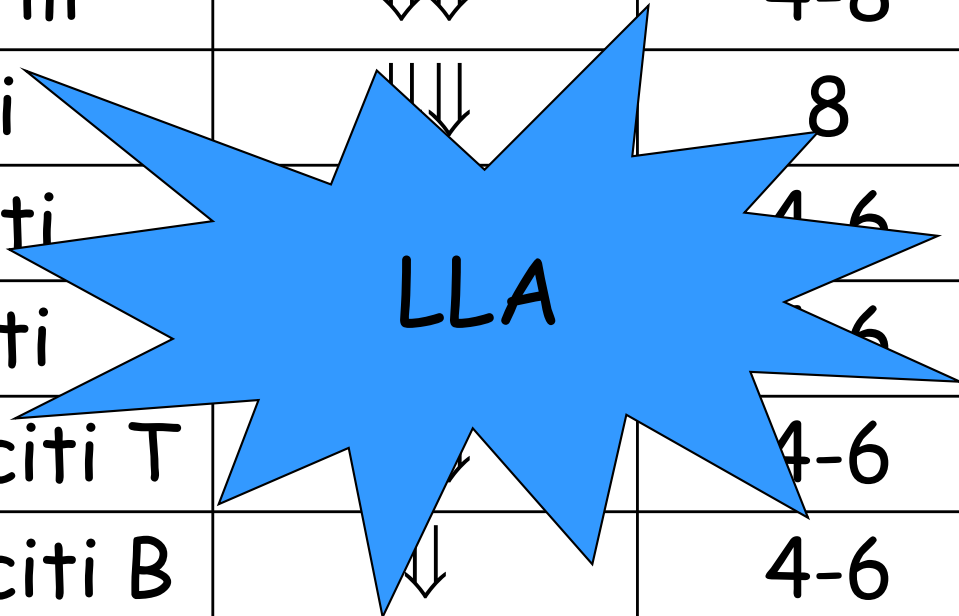
Bilancio idroelettrolitico

- Aumentano il riassorbimento di Na^+ nel tubulo distale e nei dotti collettori (espansione del volume dei liquidi extracellulari, bilancio positivo del sodio)
- Aumentano l'escrezione di K^+ e H^+ (ipokaliemia, alcalosi)
- Aumentano l'escrezione di Ca^{++}



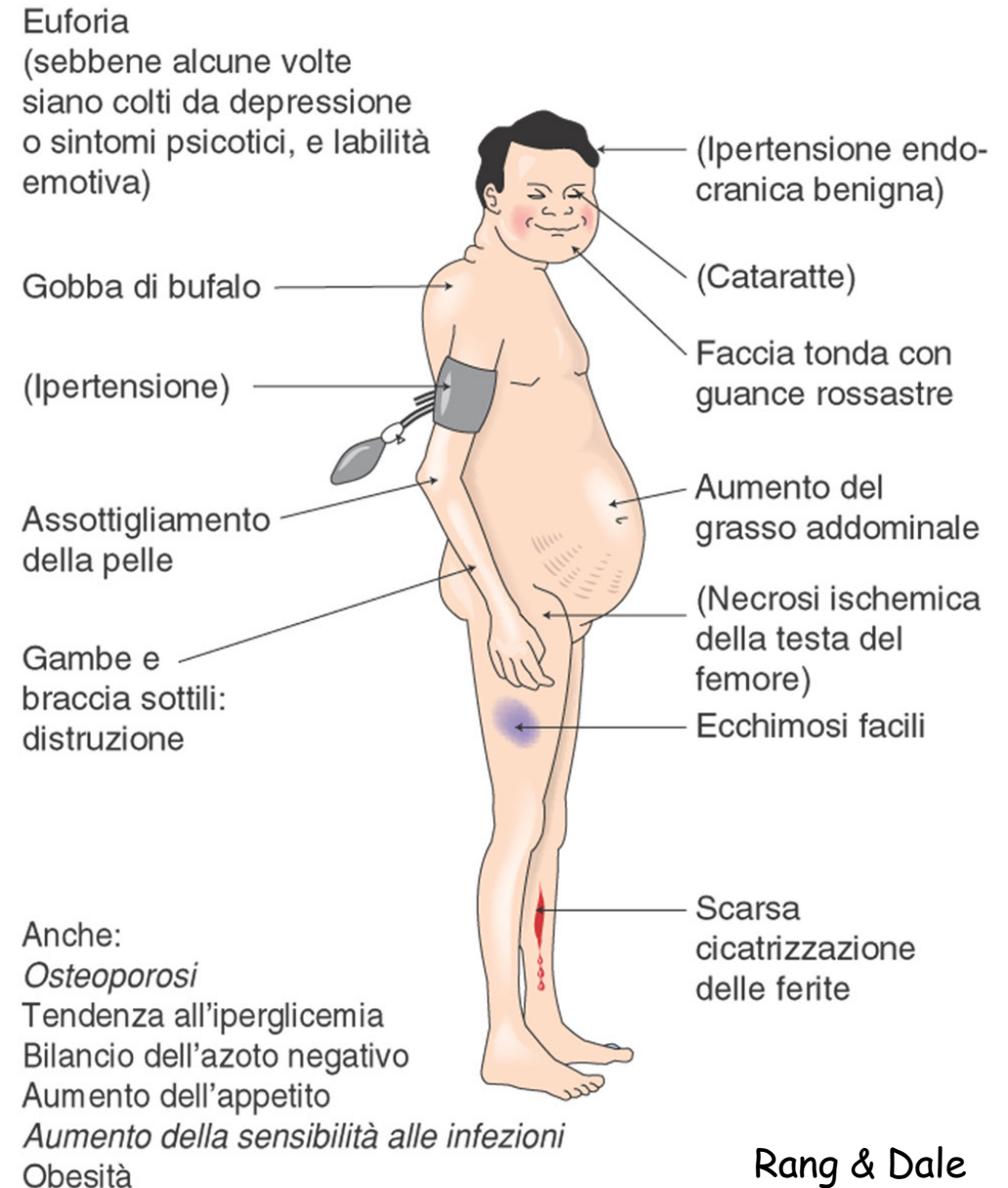
Effetto dei glucocorticoidi sui leucociti circolanti

| Popolazione leucocitaria | Numero di cellule circolanti | Tempo di picco | Durata |
|--------------------------|------------------------------|----------------|--------|
| Neutrofili | ↑↑↑ | 4-6 | 24 |
| Eosinofili | ↓↓↓ | 4-8 | 72 |
| Basofili | ↓↓↓ | 8 | 72 |
| Monociti | ↓ | 4-6 | 24 |
| Linfociti | ↓ | 6 | 24 |
| Linfociti T | ↓ | 4-6 | 24 |
| Linfociti B | ↓ | 4-6 | 24 |



Effetti collaterali

- SNC: pseudotumor cerebri, disturbi psichiatrici
- Oculari: glaucoma, cataratta subcapsulare posteriore
- Cardiovascolari/renali: ipertensione, ritenzione di Na⁺ e idrica, edema, alcalosi ipokaliemica, fibrillazione atriale
- Gastrointestinali: ulcera, emorragie (in associazione con FANS)
- Muscoloscheletrici: necrosi ossea asettica, osteoporosi, miopatie
- Immunologici: infezioni
- Metabolici: iperglicemia, iperlipidemia, obesità (sindrome di Cushing iatrogena)
- Alterata guarigione delle ferite, atrofia sottocutanea
- Endocrini: rallentato accrescimento, amenorrea secondaria, soppressione dell' asse IIS



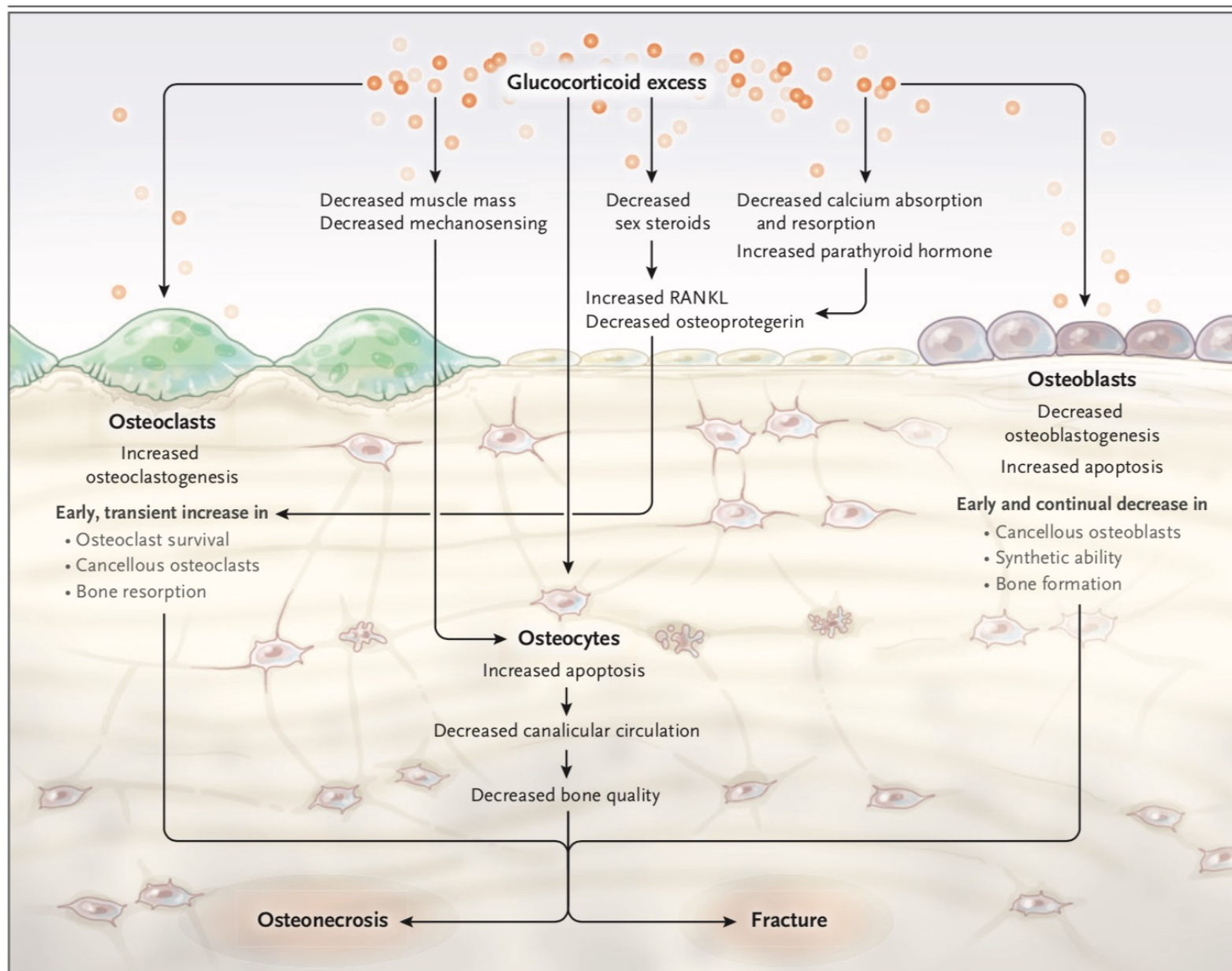


Figure 1. Mechanisms of Glucocorticoid-Induced Bone Loss.

Excessive amounts of systemic glucocorticoids lead to clinically significant adverse effects on the musculoskeletal system by inducing inappropriate bone remodeling through direct and indirect mechanisms and muscle atrophy that contributes to osteoporosis and fractures. Early bone loss is driven by changes in levels of estrogen and parathyroid hormone that stimulate receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL)-induced osteoclastogenesis. Osteocyte and osteoblast apoptosis prevents effective mechanosensing and new bone formation.

KEY CLINICAL POINTS


GLUCOCORTICOID-INDUCED OSTEOPOROSIS

- Risk factors for glucocorticoid-induced fractures include age (>55 years), female sex, white race, and long-term use of prednisone at a dose of more than 7.5 mg per day.
- Screening for fracture risk should be performed soon after the initiation of glucocorticoid treatment. The risk of fracture among patients who are 40 years of age or older can be estimated with the use of bone mineral density testing and the fracture risk assessment tool (FRAX).
- Patients who receive glucocorticoids should be counseled about adequate intake of calcium and vitamin D, weight-bearing exercise, and avoidance of smoking and excessive alcohol intake.
- Pharmacologic treatment is strongly recommended for anyone who has had a fracture and for patients who are at least 40 years of age if, according to the FRAX tool, the risk of major osteoporotic fracture is 20% or higher or the risk of hip fracture is at least 3%. Among patients who are receiving glucocorticoids and have a bone mineral density T score of -2.5 or less (indicating osteoporosis) at either the spine or the femoral neck, pharmacologic treatment is also recommended for men who are 50 years of age or older and for postmenopausal women.
- Bisphosphonates are recommended as first-line treatment of osteoporosis because of their low cost and safety.
- The risk of fracture decreases rapidly when glucocorticoids are discontinued. Exposure to glucocorticoids should be minimized as much as possible.



Calculation Tool

Please answer the questions below to calculate the ten year probability of fracture with BMD.

Country: **US (Caucasian)** Name/ID:  [About the risk factors](#)

Questionnaire:

1. Age (between 40 and 90 years) or Date of Birth
Age: Date of Birth: Y: M: D:

2. Sex Male Female

3. Weight (kg)

4. Height (cm)

5. Previous Fracture No Yes

6. Parent Fractured Hip No Yes

7. Current Smoking No Yes

8. Glucocorticoids No Yes

9. Rheumatoid arthritis No Yes

10. Secondary osteoporosis No Yes

11. Alcohol 3 or more units/day No Yes

12. Femoral neck BMD (g/cm²)
Select BMD

Table 1. Risk Factors for Fractures in Patients Receiving Glucocorticoids.*

| Category of Risk | Risk Factors |
|---------------------------------|---|
| Related to glucocorticoid use | High daily dose of glucocorticoid (e.g., >7.5 mg of prednisone daily), cumulative dose of glucocorticoid >5 g, current or recent (<3 mo) use of glucocorticoid, glucocorticoid-associated myopathy that increases the risk of falls, glucocorticoid-induced hypogonadism |
| Related to underlying condition | Rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, inflammatory bowel disease, biliary cirrhosis |
| Related to risk of osteoporosis | Age >55 yr; white race; female sex; menopause; smoking; excess alcohol use (>2 units per day) [†] ; bone mineral density T score below -1.5; increased fall risk; endocrine disorders: hypogonadism, hyperparathyroidism, or hypoparathyroidism; malabsorption; BMI <18.5; previous fracture |

* The body-mass index (BMI) is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters.

[†] According to the U.K. National Health Service, a standard glass of wine (175 ml) is 2.1 units (www.nhs.uk/live-well/alcohol-support/calculating-alcohol-units/).

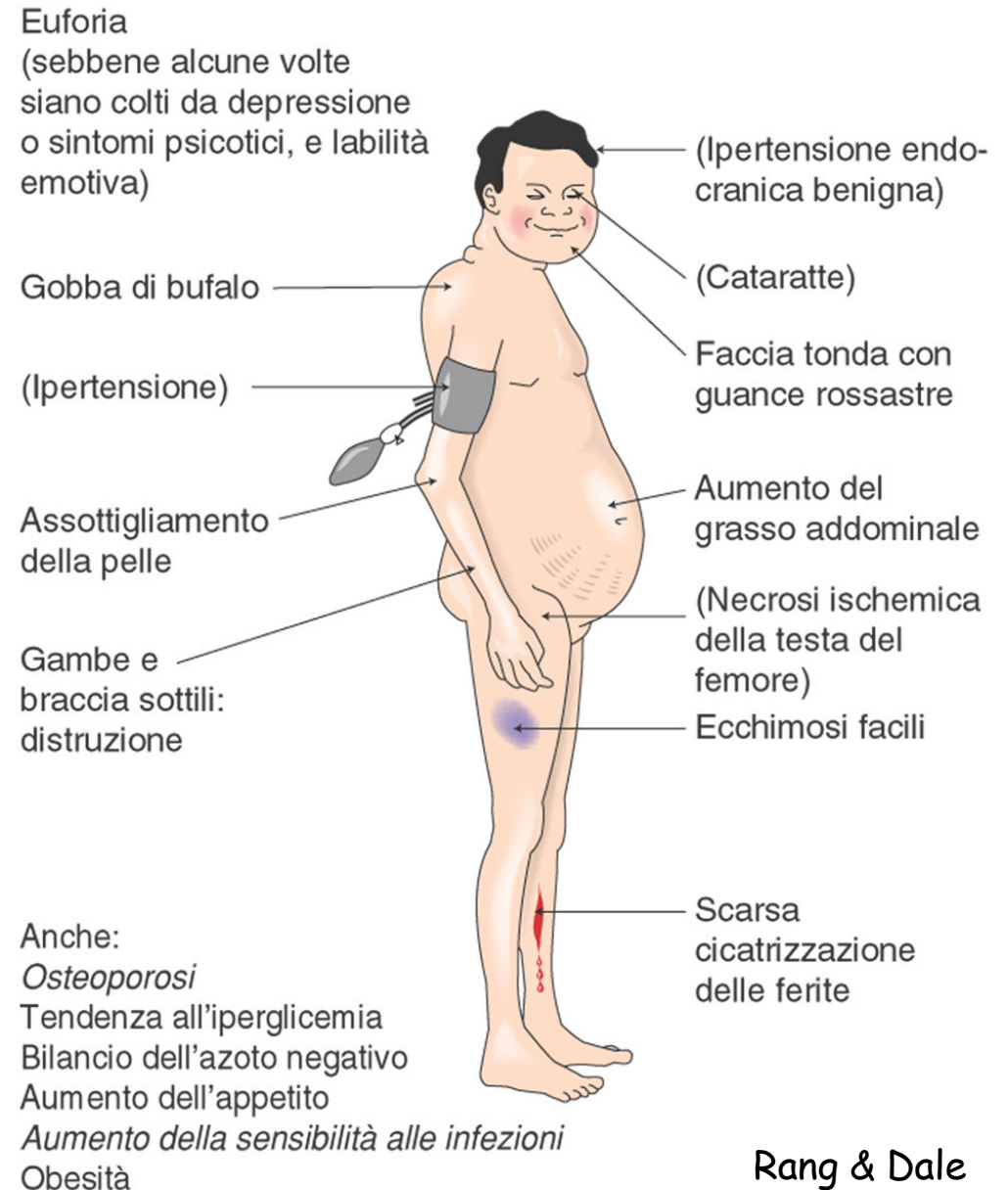
As osteoporosis, with resultant fractures, constitutes one of the most serious morbid complications of the GC's use, worsening patients quality of life, recently, the American College of Rheumatology updated the 2001 recommendations for all adult patients receiving oral GC therapy. The 2001 recommendations included counseling patients on GCs on smoking cessation or avoidance, limiting of alcohol consumption, weight-bearing physical exercises, calcium and vitamin D intake and supplementation and obtaining baseline and annually or biannually BMD measurements (109). The 2010 recommendations for counseling and monitoring also include fall risk assessment, baseline and annual height and 25-hydroxyvitamin D measurements, assessment of prevalent fragility fractures, consideration for radiographic imaging of the spine or vertebral fracture assessment for those starting or on prednisone or its equivalent of $\geq 5\text{mg/d}$. Finally, calcium intake (supplement plus oral intake) of 1200 to 1500mg/d and vitamin D supplementation are recommended for any dose or duration of GC use. The two target dosing regimens for vitamin D are doses of 800 to 1000 IU daily or doses to achieve "therapeutic" levels of 25-hydroxyvitamin D (even higher than 1000 IU/d) as GCs can interfere with vitamin D absorption. Although serial BMD testing is also recommended, the intervals of such measurements cannot be clearly defined as many factors can influence their frequency. In addition, using the smallest dose and shortest duration of GC possible is recommended in order to minimize osteoporosis risk. As far as medication is concerned, along with alendronate and risendronate, the newer therapies zolendronic acid and teriparatide are now recommended, while the data were considered insufficient for the panel to recommend the use of the following agents: ibandronate, etidronate, calcitonin, estrogen, testosterone and raloxifene (110). Unfortunately, despite the recommendations available, in clinical practice glucocorticoid induced osteoporosis is still underestimated and under-treated which makes the need to develop effective ways to educate clinicians and patients unavoidable.

In children and adolescents the data are insufficient to produce guidelines for the prevention and treatment of GC induced osteoporosis. General measures include using the lowest effective dose for the shortest period of time, calcium and vitamin D supplementation, proper nutrition and exercise, while bisphosphonates are recommended only under certain circumstances (111).

Moreover, denosumab, an antibody to RANKL (GCs are associated with increases in RANKL), recently approved for the treatment of postmenopausal osteoporosis, has been used in a phase 2 study in patients with RA receiving concurrent GCs or bisphosphonates and provided promising results (112).

Effetti collaterali

- SNC: pseudotumor cerebri, disturbi psichiatrici
- Oculari: glaucoma, cataratta subcapsulare posteriore
- Cardiovascolari/renali: ipertensione, ritenzione di Na⁺ e idrica, edema, alcalosi ipokaliemica, fibrillazione atriale
- Gastrointestinali: ulcera, emorragie (in associazione con FANS)
- Muscoloscheletrici: necrosi ossea asettica, osteoporosi, miopatie
- Immunologici: infezioni
- Metabolici: iperglicemia, iperlipidemia, obesità (sindrome di Cushing iatrogena)
- Alterata guarigione delle ferite, atrofia sottocutanea
- Endocrini: rallentato accrescimento, amenorrea secondaria, soppressione dell' asse IIS



Usi terapeutici

- Terapia sostitutiva
 - Nell' insufficienza surrenalica cronica primitiva (m. di Addison) 20 -30 mg di cortisone /die (da aumentare in periodi di stress) + ormone sodio ritentivo (non usare i GC a lunga o intermedia durata d'azione)
 - Nell' insufficienza surrenalica acuta Idrocortisone emisuccinato sodico (Flebocortid) iv 100 mg ogni 8 ore fino a quando il paziente non si è stabilizzato

Usi terapeutici

- Per stimolare la maturazione polmonare nel feto
 - Se il parto è previsto prima della 34 settimana di gestazione: betametasone 12 mg im + 12 mg 18 - 24 ore dopo → riduce l'incidenza di sindrome da distress respiratorio

Usi terapeutici

- Patologie reumatiche
- Patologie renali (sindrome nefrosica a lesioni minime)
- Patologie allergiche
- Patologie polmonari (asma, esacerbazioni di broncopatia cronica ostruttiva, sindrome da distress respiratorio nei neonati pretermine)
- Patologie GI (m. di Crohn e rettocolite ulcerosa)
- Patologie epatiche (epatiti autoimmuni)
- Patologie cutanee
- Patologie oculari (uveite acuta, congiuntivite allergica, neurite ottica)
- Tumori (LLA e linfomi)
- Trapianti d'organo
- Infezioni (meningite da *H. influenzae*, shock settico?)
- Traumi della colonna vertebrale
- Altri (sarcoidosi, trombocitopenia....)

Monitoraggio dei pazienti in terapia cronica con glucocorticoidi

- Prima di iniziare la terapia
 - Glicemia a digiuno e postprandiale (2h)
 - Tubercolina
- A intervalli di 1-3 mesi
 - Visita oculistica
 - Glicemia
 - Calciuria
 - Controllo di statura, peso, pressione arteriosa
- A intervalli di 6-12 mesi
 - Mineralometria ossea

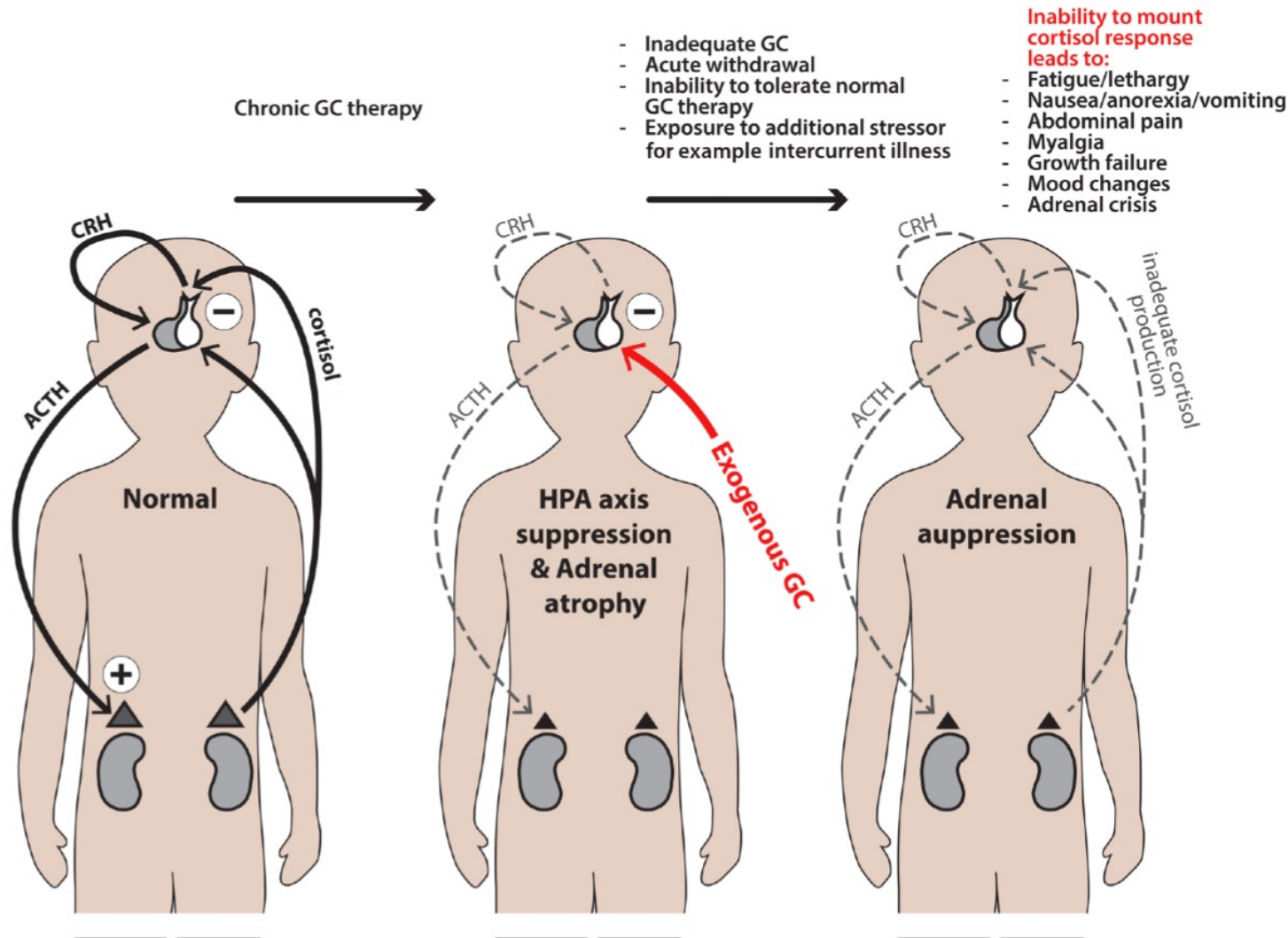
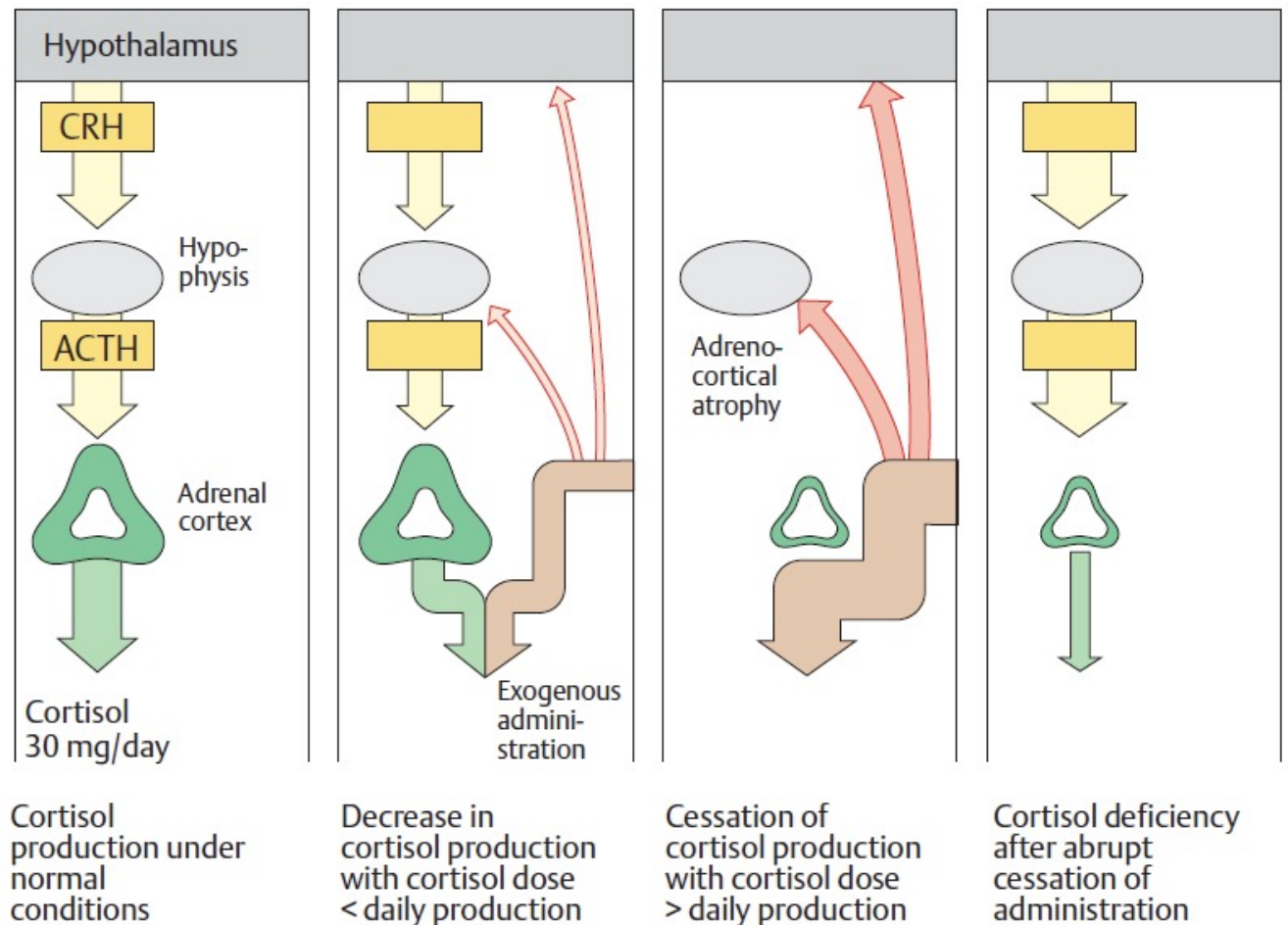
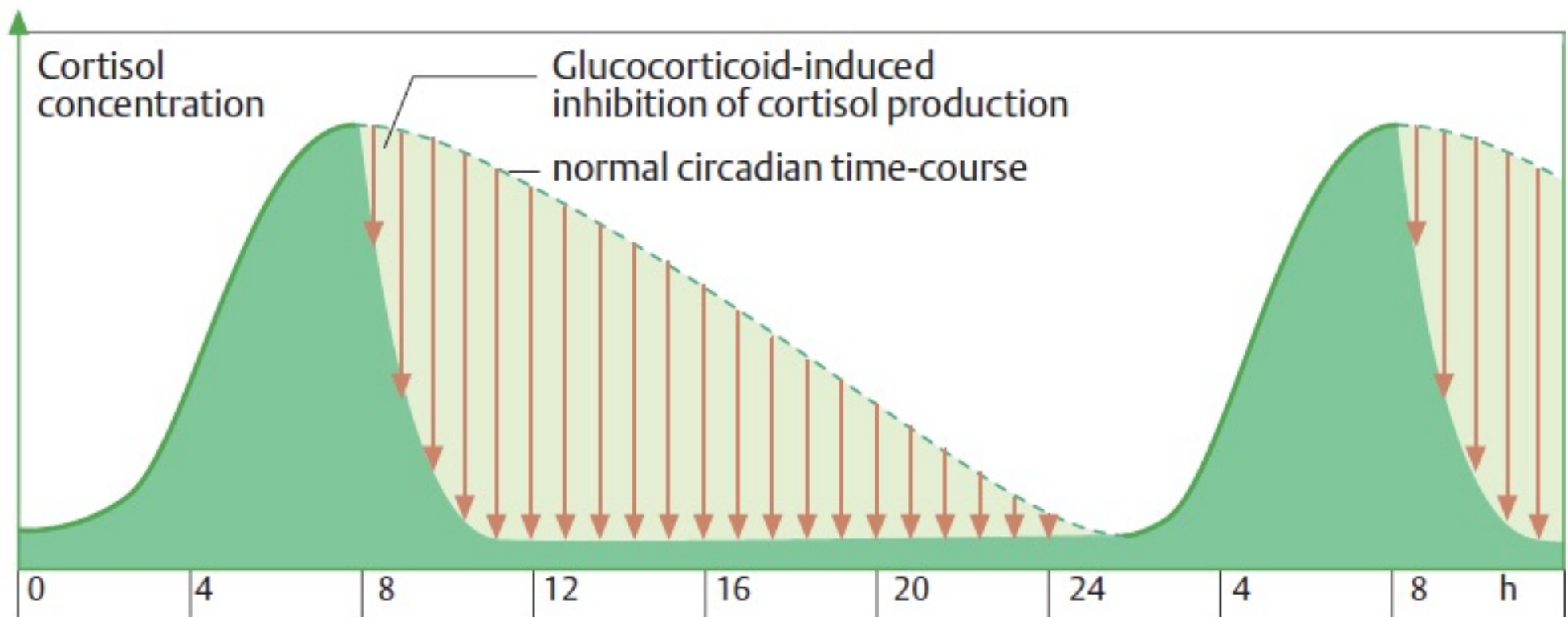


Figure 1 Chronic glucocorticoid (GC) therapy can lead to adrenal suppression. Chronic GC treatment leads to a reduction in corticotrophin-releasing hormone (CRH) production by the hypothalamus and adrenocorticotrophic hormone (ACTH) production by the pituitary. Over time this can result in adrenal atrophy. In individuals who are unable to mount an appropriate cortisol response, abrupt cessation of GC therapy, an inability to tolerate usual treatment or exposure to an acute stressor, for example, an intercurrent illness can lead to symptoms of adrenal insufficiency (which may be non-specific) and potentially result in adrenal crisis. HPA, hypothalamic–pituitary–adrenal.

- La soppressione dell'asse HPA deve essere considerata:
 - Nei pazienti che hanno assunto più di 20 mg di prednisone per > 2 settimane



Morning non-oviterone 10



Morning dose



Inhibition of endogenous cortisol production



Elimination of exogenous glucocorticoid during daytime



Start of early morning cortisol production

Tapering Schedule

A commonly used empiric approach to tapering corticosteroid therapy bases the tapering program on the current daily steroid dose:

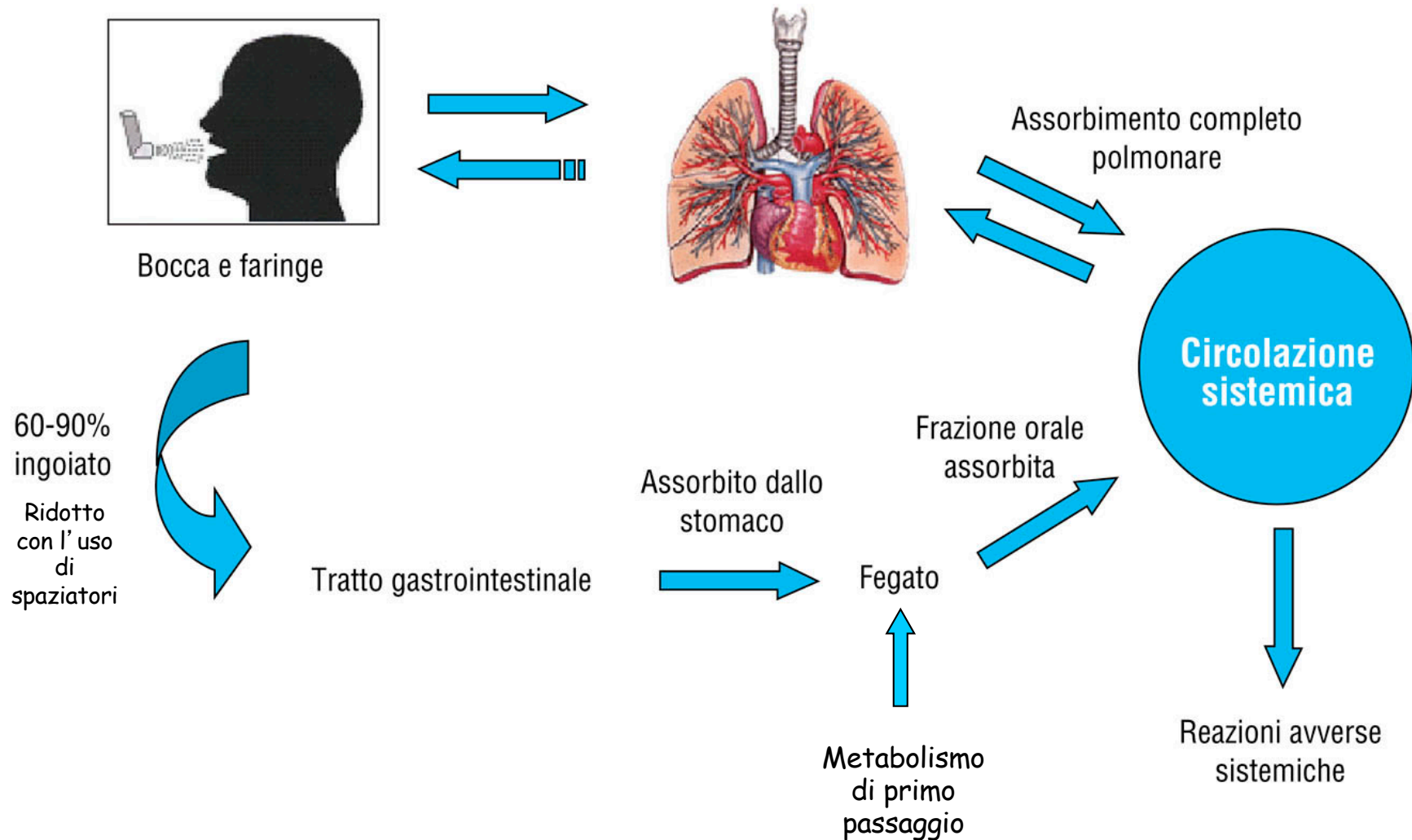
- At greater than 40 mg/d, one tapers by 10 mg/d every 1 to 2 weeks.
- At 40 mg/d, one tapers by 5 mg every 1 to 2 weeks.
- At 20 mg/d, one tapers by 2.5 mg every 1 to 2 weeks.

Tapering continues until a physiologic dose of prednisone is reached (5 to 7.5 mg/d). The patient can then be switched to 1-mg prednisone tablets or the equivalent dose of hydrocortisone, so that further reductions in dose can be made in smaller steps than is possible when 5-mg prednisone tablets are used. Weekly or biweekly reductions can then be carried out in steps of 1 mg of prednisone at a time, as permitted by disease activity.

Prevenzione dell' insufficienza corticosurrenalica

- Nei pazienti che escono da una terapia corticosteroidea protratta per via sistemica con dosi medio-alte da non più di 6-9 mesi: in caso di stress prevedibile
- 25 mg/die di idrocortisone per interventi chirurgici minori
- 100-150 mg/die (in infusione e.v. continua) per interventi chirurgici maggiori

Glucocorticoidi inalatori



Corticosteroidi topici

| Efficacia | Farmaco |
|-----------|--|
| ++++ | Clobetasolo propionato 0.05% (Clobesol®) Alcinonide 0.1% (Halciderm®) |
| +++ | Fluocinolone acetone 0.025% (Localin®, Ultraderm®) Fluocinonide 0.05% (Topsyn®) Betametasone valerato 0.1% (Ecoval®...) |
| ++ | Idrocortisone butirrato 0.1% (Locoidon®) Desametasone valerato 0.1% (Dermadex®) Triamcinolone acetone 0.1% (Assocort® +...) |
| + | Idrocortisone 0.5% (Foille Insetti®, Lanacort®, Lenirit®...) |

Corticosteroidi topici

- Circa l' 1% del farmaco applicato viene assorbito
- Nel bambino non si dovrebbero superare i 10 g/settimana di glucocorticoidi ad elevata potenza
- Effetti collaterali:
 - Locali: atrofia cutanea, teleangectasie, porpora
 - Sistemici

Glucocorticoidi in odontoiatria

- Raro l'uso sistemico
- Trattamento topico in alcune affezioni orali
 - Assolutamente controindicato in presenza di lesioni tubercolari, luetiche, micotiche o virali nella zona da trattare

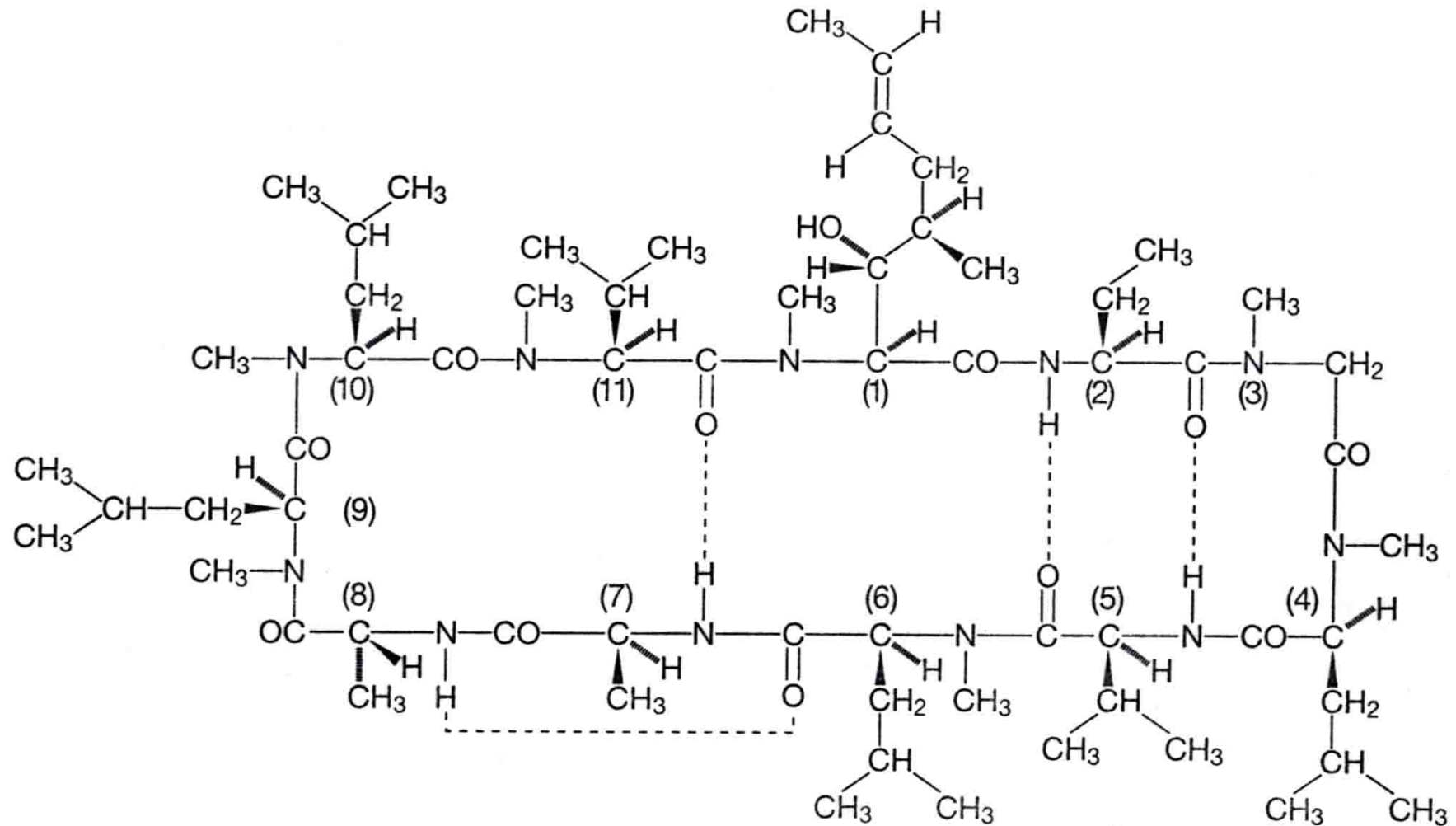
Glucocorticoidi in odontoiatria

- Lesioni della mucosa orale
 - Stomatite aftosa ricorrente, stomatomucositi allergiche, lesioni erosive del lichen planus e dell'eritema multiforme
- Pulpiti (applicati sulla carie con polpa dentaria esposta + copertura antibiotica sistemica)
- Dolore dell'articolazione temporo-mandibolare (iniezione intra-articolare)
- Paralisi di Bell (prednisone per os)
- Dolore ed edema postoperatorio
- Terapia di emergenza delle reazioni allergiche acute

Immunosoppressori

- Fine anni '50: Schwartz e Dameshek scoprono che la 6-mercaptopurina, un farmaco antileucemico, blocca la risposta anticorpale primaria
- 1962: un analogo della 6-mercaptopurina, l'azatioprina, si dimostra un valido agente immunosoppressore: inizia l'era dei trapianti
- alla terapia con azatioprina viene aggiunto il prednisone
- 1979: viene introdotta la ciclosporina A
- anni '90: sono messi in commercio tacrolimus e sirolimus, micofenolato mofetile, e gli anticorpi monoclonali muromonab anti CD3 (produzione poi interrotta nel 2010), basiliximab e daclizumab

Ciclosporina

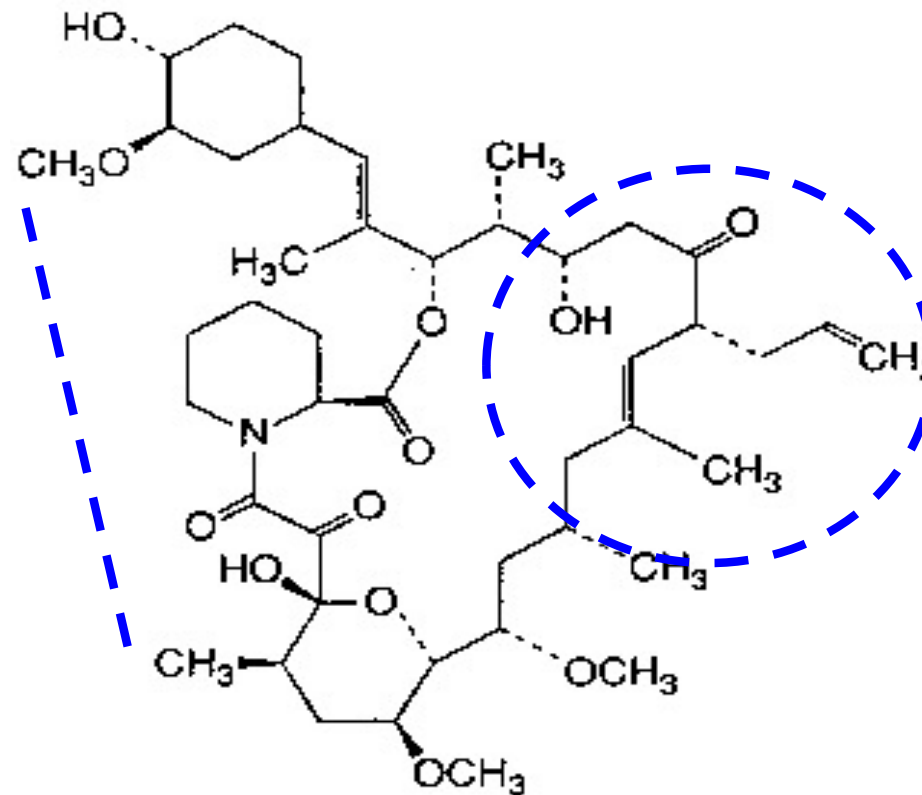


Undecapeptide ciclico isolato dal fungo *Tolypocladium inflatum*. È estremamente lipofilo

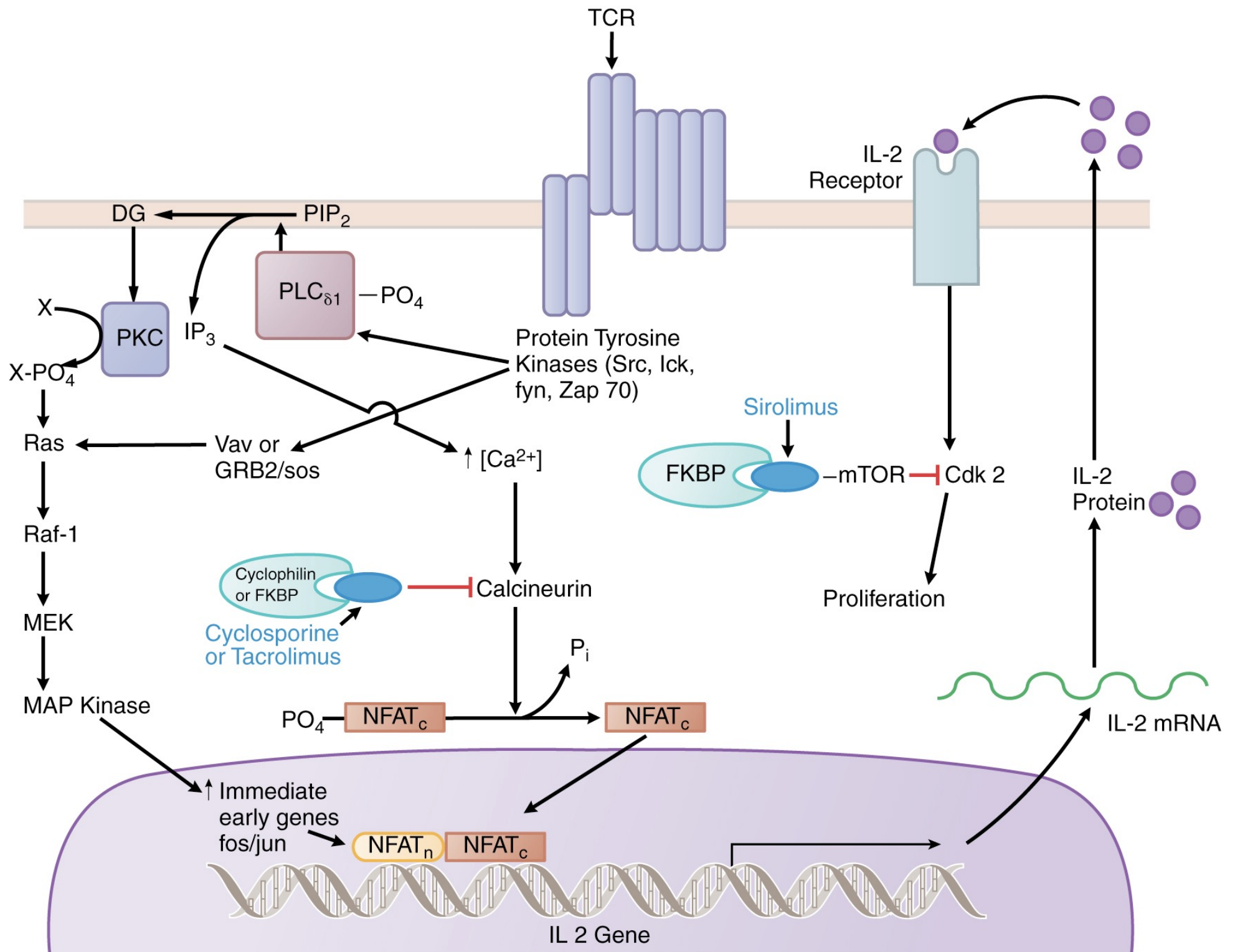
Tacrolimus, FK506 (Prograf®)

- Macrolide estratto dal brodo di fermentazione di *Streptomyces tsukubaensis*
- ha un meccanismo d'azione simile alla ciclosporina ma è circa 100 x più potente

Sito di legame con FKBP-12

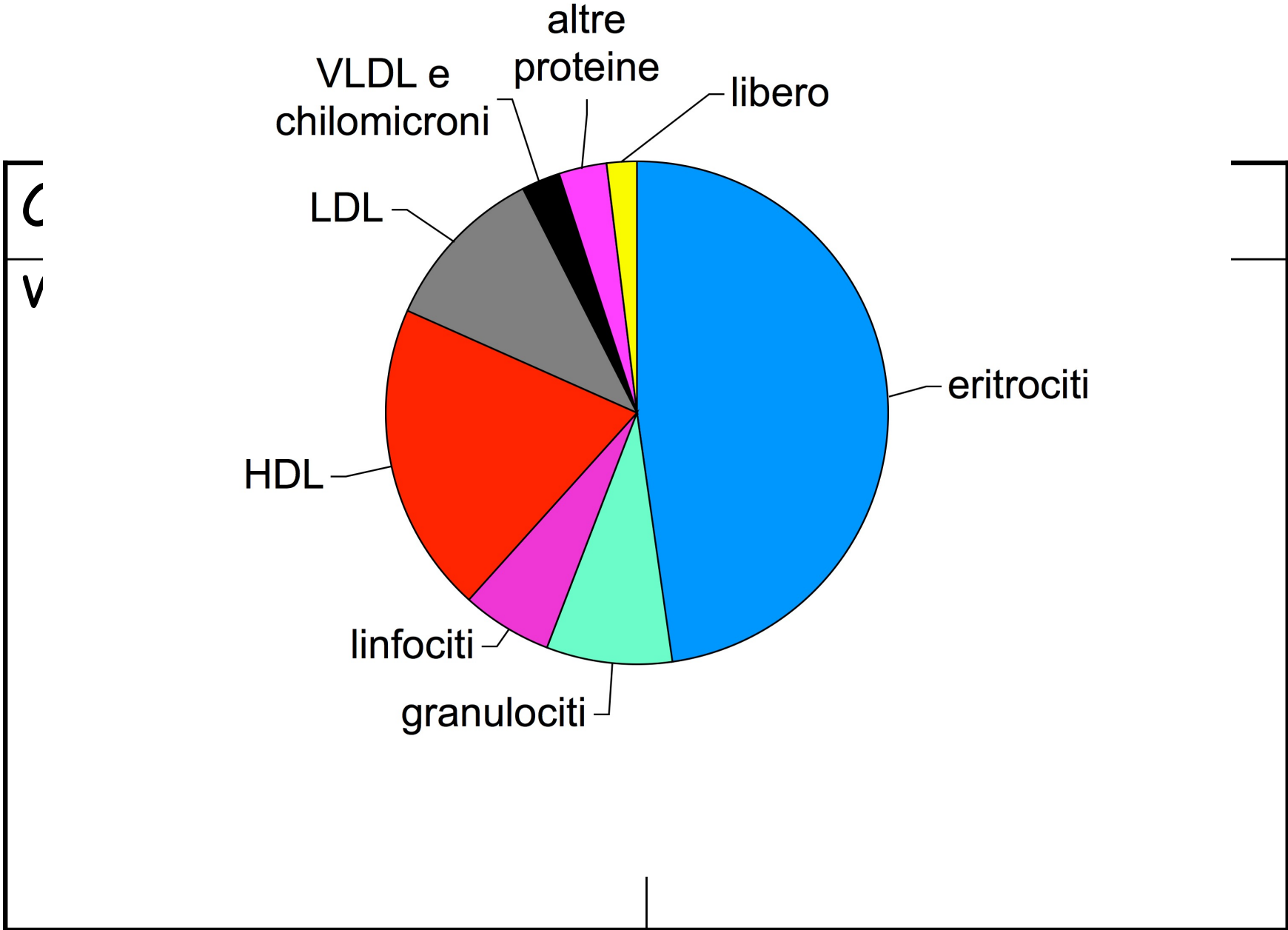


Regione effettrice



Farmacocinetica

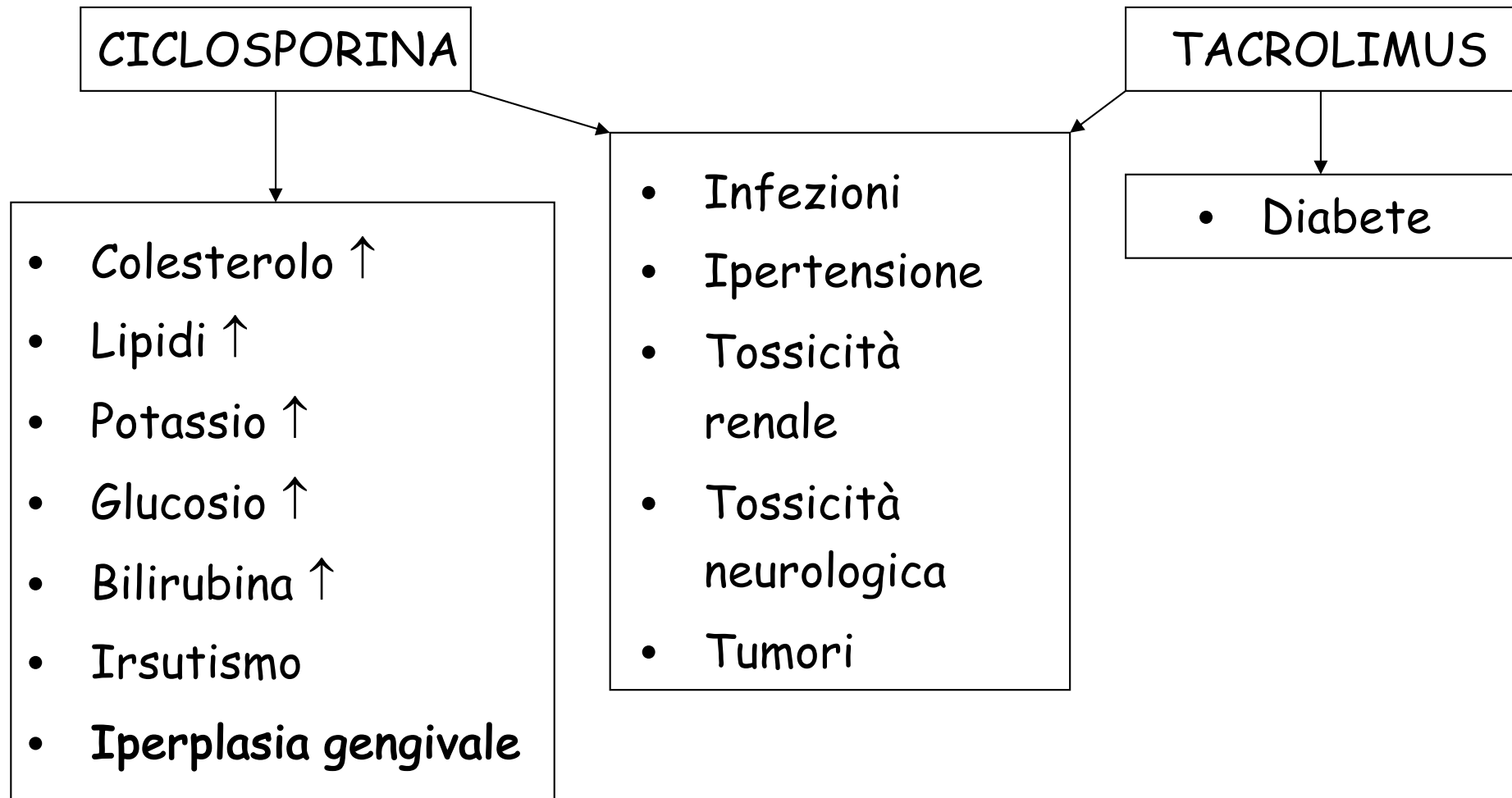
| Ciclosporina | Tacrolimus |
|--|--|
| <p data-bbox="286 587 1032 703">Può essere somministrata e.v. o per via orale.</p> <p data-bbox="286 724 1104 1075">L'assorbimento orale è estremamente variabile, (20-60 %). È influenzato dalla presenza di cibo (migliore in presenza di cibi grassi) e dipende dalla presenza di bile.</p> <p data-bbox="286 1102 1111 1394">La biodisponibilità è molto migliore con la formulazione Neoral, una microemulsione che crea delle micelle nello stomaco che sono assorbite anche in assenza di bile.</p> | <p data-bbox="1149 587 1895 703">Può essere somministrata e.v. o per via orale.</p> <p data-bbox="1149 724 1823 900">Ha una biodisponibilità orale estremamente variabile e imprevedibile (4 - 89%).</p> |



Farmacocinetica

| Ciclosporina | Tacrolimus |
|--|---|
| <p>$t_{\frac{1}{2}}$: 10-27 ore (l' emivita biologica puo essere più lunga per l' elevata affinità del farmaco con le ciclofilline)</p> <p>metabolismo epatico: 99 %; le catene laterali sono metabolizzate dal CYP 3A4, con la formazione di una trentina di metaboliti in gran parte inattivi</p> <p>escrezione biliare: > 90 %</p> <p>eliminazione renale: ~ 6 %</p> | <p>$t_{\frac{1}{2}}$: 11.7 - 21 ore</p> <p>metabolismo epatico: metabolizzato quasi completamente (99%) dagli enzimi CYP 3A4 epatici e intestinali a almeno 8 derivati demetilati e idrossilati quasi del tutto privi di attività</p> |

Effetti collaterali



Patologie orali da farmaci

- Iperplasia e ipertrofia gengivale
 - Anticonvulsivanti (fenitoina)
 - Immunosoppressori (ciclosporina)
 - Calcio antagonisti (nifedipina)
 - Estro-progestinici

Interazioni farmacologiche

| Ciclosporina | Tacrolimus |
|--|------------|
| Farmaci che riducono la biodisponibilità orale (antiacidi, colestiramina) | |
| Farmaci che inducono il metabolismo epatico (Fenitoina, Fenobarbital, Carbamazepina, Rifampicina, iperico) | |
| Farmaci che inibiscono il metabolismo epatico (Eritromicina, Claritromicina, Clotrimazolo, Fluconazolo, Ketoconazolo, Cloramfenicolo, Danazolo, Nelfinavir, Mibefradil, Diltiazem, Amiodarone, Amlodipina, Indinavir, Allopurinolo, succo di pompelmo) | |
| Farmaci di cui inibiscono il metabolismo epatico (statine) | |
| Farmaci che possono aumentare la nefrotossicità (aminoglicosidici, aciclovir, amfotericina B, sirolimus, ACE inibitori, FANS) | |
| Farmaci che inducono ipertrofia gengivale (calcio antagonisti, fenitoina) | |

Usi clinici (ciclosporina e tacrolimus)

- nella profilassi e terapia del rigetto dei trapianti
- nella profilassi della GVH syndrome dopo trapianto di cellule staminali allogeniche (+ metotressato)
- in molte malattie autoimmuni