

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tacrolimus Mylan 0,5 mg cápsulas duras EFG  
Tacrolimus Mylan 1 mg cápsulas duras EFG  
Tacrolimus Mylan 5 mg cápsulas duras EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura de Tacrolimus Mylan 0,5 mg contiene 0,5 mg de tacrolimus.  
Cada cápsula dura de Tacrolimus Mylan 1 mg contiene 1 mg de tacrolimus.  
Cada cápsula dura de Tacrolimus Mylan 5 mg contiene 5 mg de tacrolimus.

Excipiente con efecto conocido:

Cada cápsula dura de Tacrolimus Mylan 0,5 mg contiene 109,1 mg de lactosa anhidra.  
Cada cápsula dura de Tacrolimus Mylan 1 mg contiene 108,6 mg de lactosa anhidra.  
Cada cápsula dura de Tacrolimus Mylan 5 mg contiene 104,6 mg de lactosa anhidra.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Tacrolimus Mylan 0,5 mg cápsulas duras: cápsulas de gelatina dura de cubierta y cuerpo marfil, que contienen polvo blanco.  
Tacrolimus Mylan 1 mg cápsulas duras: cápsulas de gelatina dura de cubierta y cuerpo blanco, que contienen polvo blanco.  
Tacrolimus Mylan 5 mg cápsulas duras: cápsulas de gelatina dura de cubierta y cuerpo rojo, que contienen polvo blanco.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Profilaxis del rechazo del trasplante en receptores de aloinjertos hepáticos, renales o cardíacos.

Tratamiento del rechazo de aloinjertos resistente a los tratamientos con otros medicamentos inmunosupresores.

#### 4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento con Tacrolimus Mylan requiere un control cuidadoso realizado por personal debidamente cualificado y equipado.

Únicamente médicos con experiencia en terapia inmunosupresora y en el manejo de pacientes con trasplantes deben recetar este medicamento y realizar cambios en el régimen inmunosupresor.

Un cambio involuntario, no intencionado o no supervisado entre las formulaciones de tacrolimus de liberación inmediata o de liberación prolongada es peligroso. Esto puede conducir a un rechazo del injerto o un aumento de la incidencia de efectos adversos, incluyendo una baja o elevada inmunosupresión, debido a importantes diferencias clínicas en la exposición sistémica a tacrolimus. Se debe mantener a los pacientes en una única formulación de tacrolimus con la posología diaria correspondiente; solamente deben producirse modificaciones de la formulación o de la posología bajo una estrecha supervisión de un

especialista en trasplantes (ver secciones 4.4 y 4.8). Tras la conversión a cualquier formulación alternativa debe realizarse una monitorización del medicamento, y realizar ajustes de dosis para asegurar que se mantiene la exposición sistémica a tacrolimus.

### **Consideraciones generales**

La dosis inicial recomendada indicada más adelante es con fines orientativos. La dosis de tacrolimus debe basarse principalmente en la evaluación clínica del rechazo y la tolerancia de cada paciente individualmente, con la ayuda de la monitorización de los niveles en sangre (ver más adelante las concentraciones mínimas en sangre completa recomendadas). En caso de que se observen síntomas clínicos de rechazo, debe considerarse la modificación de la pauta inmunosupresora.

Tacrolimus puede administrarse por vía intravenosa u oral. En general, la administración puede iniciarse por vía oral, en caso necesario, puede administrarse el contenido de la cápsula en forma de suspensión en agua a través de una sonda nasogástrica.

Tacrolimus se administra habitualmente en combinación con otros inmunosupresores durante el periodo postoperatorio inicial. La dosis de Tacrolimus Mylan puede variar dependiendo de la pauta inmunosupresora elegida.

### **Método de administración**

Se recomienda administrar la dosis oral diaria dividida en dos tomas (por ejemplo, por la mañana y por la noche). Se deben ingerir las cápsulas inmediatamente una vez extraídas del blíster. Las cápsulas deben tragarse con líquido (preferiblemente agua).

Las cápsulas deben administrarse generalmente con el estómago vacío o al menos una hora antes o 2-3 horas después de la ingesta de alimentos, para obtener la máxima absorción (ver sección 5.2).

Se debe advertir a los pacientes de que no traguén el desecante.

### **Duración del tratamiento**

Para evitar el rechazo del implante, es necesario mantener la inmunosupresión; por lo tanto, no es posible establecer un límite para la duración del tratamiento oral.

### **Recomendaciones de dosificación - Trasplante hepático**

#### *Profilaxis del rechazo del trasplante - adultos*

El tratamiento oral con tacrolimus debe comenzar a una dosis de 0,10-0,20 mg/kg/día dividida en dos tomas (por ejemplo, por la mañana y por la noche). La administración debe iniciarse aproximadamente 12 horas después de que haya finalizado la cirugía.

En caso de que la administración por vía oral no sea posible debido al estado clínico del paciente, deberá iniciarse la terapia intravenosa con 0,01-0,05 mg/kg/día en forma de infusión continua durante 24 horas.

#### *Profilaxis del rechazo del trasplante - pacientes pediátricos*

Debe administrarse una dosis inicial de 0,30 mg/kg/día dividida en dos tomas (por ejemplo, por la mañana y por la noche). Si el estado clínico del paciente impide la administración oral, deberá administrarse una dosis intravenosa inicial de 0,05 mg/kg/día en forma de infusión continua durante 24 horas.

#### *Ajuste de dosis durante el periodo postrasplante en pacientes adultos y pediátricos*

La dosis de tacrolimus se reduce generalmente durante el periodo postrasplante. En algunos casos, es posible retirar el tratamiento inmunosupresor concomitante, conduciendo a una monoterapia basada en tacrolimus. La mejoría en el estado del paciente después del trasplante puede afectar la farmacocinética de tacrolimus y hacer necesarios posteriores ajustes de dosis.

#### *Tratamiento del rechazo - pacientes adultos y pediátricos*

Se han utilizado dosis elevadas de tacrolimus, tratamiento concomitante con corticosteroides y la introducción de ciclos cortos de anticuerpos mono/policonales para tratar los episodios de rechazo. Si se

observan signos de toxicidad (por ejemplo, reacciones adversas graves - ver sección 4.8.), puede ser necesario reducir la dosis de tacrolimus.

Para la conversión a tacrolimus, se debe iniciar el tratamiento con la dosis oral inicial recomendada en la inmunosupresión primaria.

Para la información relativa al paso de ciclosporina a Tacrolimus Mylan, ver "Ajustes de dosis en poblaciones especiales".

### **Recomendaciones de dosificación - Trasplante renal**

#### *Profilaxis del rechazo del trasplante - adultos*

El tratamiento oral con tacrolimus debe comenzar con una dosis de 0,20-0,30 mg/kg/día, dividida en dos tomas (por ejemplo, por la mañana y por la noche). La administración debe iniciarse dentro de las 24 horas después de que haya finalizado la cirugía.

En caso de que la administración por vía oral no sea posible debido al estado clínico del paciente, deberá iniciarse la terapia intravenosa con 0,05-0,10 mg/kg/día en forma de infusión continua durante 24 horas.

#### *Profilaxis del rechazo del trasplante - pacientes pediátricos*

Se debe administrar una dosis oral inicial de 0,30 mg/kg/día dividida en dos tomas (por ejemplo, por la mañana y por la noche). Si la situación clínica del paciente impide la administración oral debe administrarse una dosis intravenosa inicial de 0,075-0,100 mg/kg/día como infusión continua durante 24 horas.

#### *Ajuste de dosis durante el periodo postrasplante en pacientes adultos y pediátricos*

La dosis de tacrolimus se reduce generalmente durante el periodo postrasplante. En algunos casos, es posible retirar el tratamiento inmunosupresor concomitante, conduciendo a una terapia doble basada en tacrolimus. La mejoría en el estado del paciente después del trasplante puede afectar la farmacocinética de tacrolimus y hacer necesarios posteriores ajustes de dosis.

#### *Tratamiento del rechazo - pacientes adultos y pediátricos*

Se han utilizado dosis elevadas de tacrolimus, tratamiento concomitante con corticosteroides y la introducción de ciclos cortos de anticuerpos mono/policlonales para tratar los episodios de rechazo. Si se observan signos de toxicidad (por ejemplo, reacciones adversas graves, ver sección 4.8.), puede ser necesario reducir la dosis de tacrolimus.

Para la conversión a tacrolimus se debe iniciar el tratamiento con la dosis oral inicial recomendada en la inmunosupresión primaria.

Para la información relativa al paso de la ciclosporina a Tacrolimus Mylan, ver "Ajustes de dosis en poblaciones especiales".

### **Recomendaciones de dosificación - Trasplante cardiaco**

#### *Profilaxis del rechazo del trasplante - adultos*

Se puede utilizar tacrolimus con inducción con anticuerpos (permitiendo un comienzo retrasado de la terapia con tacrolimus) o de forma alternativa sin inducción con anticuerpos en pacientes clínicamente estables.

Tras inducción con anticuerpos, el tratamiento con tacrolimus oral debe comenzar con una dosis de 0,075 mg/kg/día dividida en dos tomas (por ejemplo, por la mañana y por la noche). La administración debe iniciarse a los 5 días de finalizar la cirugía, tan pronto como se estabilice la situación clínica del paciente. Si no puede administrarse la dosis por vía oral debido a la situación clínica del paciente, debe iniciarse la terapia intravenosa con 0,01 a 0,02 mg/kg/día en forma de infusión continua durante 24 horas.

Se ha publicado una estrategia alternativa en la que se administra tacrolimus oral en las 12 horas posteriores al trasplante. Este enfoque se ha reservado para pacientes sin alteraciones de los órganos (por ej.

disfunción renal). En este caso se utilizó una dosis inicial de tacrolimus oral de 2 a 4 mg al día en combinación con micofenolato mofetilo y corticosteroides, o en combinación con sirolimus y corticosteroides.

#### *Profilaxis del rechazo del trasplante - pacientes pediátricos*

Se ha utilizado tacrolimus con o sin inducción con anticuerpos en trasplante de corazón pediátrico. En los pacientes sin inducción con anticuerpos, si se inicia la terapia intravenosa con tacrolimus, la dosis inicial recomendada es de 0,03-0,05 mg/kg/día en forma de infusión continua durante 24 horas, cuyo objetivo es conseguir concentraciones de tacrolimus en sangre total de 15-25 ng/ml. Los pacientes deben pasar a la administración oral tan pronto como sea clínicamente posible. La primera dosis de terapia oral debe ser 0,30 mg/kg/día comenzando de 8-12 horas tras suspender la administración intravenosa.

Tras inducción con anticuerpos, si se inicia la terapia oral con tacrolimus, la dosis de inicio recomendada es de 0,10-0,30 mg/kg/día dividida en dos tomas (por ejemplo, por la mañana y por la noche).

#### *Ajuste de dosis durante el periodo postrasplante en pacientes adultos y pediátricos*

La dosis de tacrolimus se reduce generalmente durante el periodo postrasplante. La mejoría en el estado del paciente después del trasplante puede afectar la farmacocinética de tacrolimus, y hacer necesarios posteriores ajustes de dosis.

#### *Tratamiento del rechazo - pacientes adultos y pediátricos*

Se han utilizado dosis elevadas de tacrolimus, tratamiento concomitante con corticoesteroides, y la introducción de ciclos cortos de anticuerpos mono/policlonales para tratar los episodios de rechazo. En los pacientes adultos que se convierten a tacrolimus, se debe administrar una dosis oral inicial de 0,15 mg/kg/día dividida en dos tomas (por ejemplo, por la mañana y por la noche).

En los pacientes pediátricos que se convierten a tacrolimus, se debe administrar una dosis oral inicial de 0,20-0,30 mg/kg/día dividida en dos tomas (por ejemplo, por la mañana y por la noche).

Para ver la información relativa al paso de ciclosporina a Tacrolimus Mylan, ver "Ajustes de dosis en poblaciones especiales".

### **Recomendaciones de dosificación - Tratamiento del rechazo, otros aloinjertos**

Las recomendaciones de dosis para los trasplantes de pulmón, páncreas e intestino se basan en datos limitados de ensayos clínicos prospectivos. En los pacientes trasplantados de pulmón se ha utilizado tacrolimus con una dosis oral inicial de 0,10-0,15 mg/kg/día, en los pacientes trasplantados de páncreas a una dosis oral inicial de 0,2 mg/kg/día y en trasplante intestinal a una dosis oral inicial de 0,3 mg/kg/día.

### **Ajustes de dosis en poblaciones especiales**

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

En pacientes con insuficiencia hepática grave puede ser necesaria una reducción de la dosis para mantener los niveles mínimos en sangre de tacrolimus dentro de los límites recomendados.

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

La función renal no afecta la farmacocinética de tacrolimus, por lo que generalmente no es necesario realizar ajustes de dosis. Sin embargo, debido al potencial nefrotóxico de tacrolimus, se recomienda vigilar cuidadosamente la función renal (incluyendo determinaciones seriadas de la concentración de creatinina en suero, el cálculo del aclaramiento de la creatinina y la vigilancia de la producción de orina).

#### *Pacientes pediátricos*

En general, los pacientes pediátricos requieren dosis entre 1 ½ y 2 veces mayores que las dosis para los adultos para alcanzar niveles similares en sangre.

#### *Pacientes de edad avanzada*

Actualmente no existen datos disponibles que indiquen que sea necesario realizar ajustes de dosis en los pacientes de edad avanzada.

### *Conversión de ciclosporina*

Se debe tener precaución cuando se pasen los pacientes de un tratamiento basado en ciclosporina a otro basado en tacrolimus (ver secciones 4.4 y 4.5). El tratamiento con tacrolimus debe iniciarse después de evaluar las concentraciones de ciclosporina en sangre y la situación clínica del paciente. Debe retrasarse la administración en presencia de niveles elevados de ciclosporina en sangre. En la práctica, el tratamiento con tacrolimus se ha iniciado 12 - 24 horas después de la interrupción del tratamiento con ciclosporina. La monitorización de los niveles de ciclosporina en sangre continuará después de la conversión debido a que puede haberse afectado la eliminación de ciclosporina.

### **Recomendaciones sobre la concentración mínima diana en sangre completa**

La dosis debe basarse principalmente en las valoraciones clínicas de rechazo y tolerancia de cada paciente individual.

Como ayuda para optimizar la dosis, existen varias técnicas de inmunoensayo disponibles para determinar la concentración de tacrolimus en sangre total, incluido un enzimoimmunoensayo semiautomatizado por micropartículas (MEIA). La comparación de las concentraciones que se indican en la literatura publicada y los valores individuales determinados en la práctica clínica debe evaluarse cuidadosamente, teniendo en consideración los métodos de análisis utilizados. En la práctica clínica actual, los niveles en sangre total se determinan con métodos de inmunoensayo.

Los niveles valle de tacrolimus en sangre deben vigilarse durante el periodo post-trasplante. Cuando se administra por vía oral, los niveles valle en sangre deben analizarse aproximadamente 12 horas después de la dosis, justo antes de la siguiente administración. La frecuencia del control de los niveles en sangre debe estar basada en las necesidades clínicas. Tacrolimus Mylan es un medicamento de aclaramiento lento, por lo que pueden pasar varios días antes de que los ajustes en la dosis se reflejen en los niveles en sangre. Los niveles sanguíneos valle deben determinarse aproximadamente dos veces por semana durante el periodo post-trasplante inmediato y después de forma periódica durante la terapia de mantenimiento. Los niveles valle de tacrolimus en sangre deben monitorizarse también después de los ajustes de dosis, los cambios en el régimen inmunosupresor, o después de la administración conjunta de sustancias que pudieran afectar las concentraciones de tacrolimus en sangre total (ver sección 4.5).

El análisis de los estudios clínicos indica que la mayoría de los pacientes pueden ser controlados con éxito si los niveles valle de tacrolimus en sangre se mantienen por debajo de 20 ng/ml. Es necesario tener en cuenta el estado clínico del paciente al interpretar los niveles en sangre total.

En la práctica clínica, los niveles valle en sangre total detectados suelen estar entre 5 y 20 ng/ml en pacientes con trasplante hepático, y entre 10 y 20 ng/ml en pacientes con trasplante renal y cardíaco durante el periodo postoperatorio temprano. Posteriormente, durante la terapia de mantenimiento, se debe intentar mantener las concentraciones en sangre entre 5 y 15 ng/ml en los pacientes con trasplante hepático, renal y cardíaco.

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo, a otros macrólidos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Se han observado errores de medicación incluyendo cambio involuntario, no intencionado o no supervisado entre las formulaciones de tacrolimus de liberación inmediata o de liberación prolongada. Esto ha conducido a acontecimientos adversos graves, incluyendo rechazo del injerto u otros efectos adversos que pudieran ser consecuencia bien de una baja exposición o de una sobreexposición a tacrolimus. Se debe mantener a los pacientes en una única formulación de tacrolimus con la posología diaria correspondiente;

solamente deben producirse modificaciones de la formulación o de la posología bajo una estrecha supervisión de un especialista en trasplantes (ver secciones 4.2 y 4.8).

Durante el periodo post-trasplante inicial, debe realizarse un control de los siguientes parámetros de manera rutinaria: presión sanguínea, ECG, estado neurológico y visual, niveles de glucosa en sangre en ayunas, niveles de electrolitos (en particular de potasio), pruebas de funcionalidad hepática y renal, parámetros hematológicos, valores de coagulación y determinación de proteínas en plasma. En caso de que se observen variaciones clínicamente significativas, debe considerarse un ajuste del régimen inmunosupresor.

#### Sustancias con potencial de interacción

Las concentraciones de tacrolimus en sangre se deben monitorizar cuando se administre con sustancias con potencial de interacción (ver sección 4.5), en particular fuertes inhibidores del CYP3A4 (como telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, telitromicina o claritromicina) o inductores del CYP3A4 (como rifampicina, rifabutina) con el fin de ajustar correctamente la dosis de tacrolimus para mantener una exposición similar a tacrolimus.

Cuando se toma Tacrolimus Mylan se deben evitar los productos fitoterapéuticos que contienen la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) u otros productos fitoterapéuticos debido al riesgo de interacciones que conducen a una disminución de las concentraciones sanguíneas de tacrolimus y a una reducción del efecto clínico de tacrolimus, o bien a un aumento de las concentraciones sanguíneas de tacrolimus y al riesgo de toxicidad de tacrolimus (ver sección 4.5).

Debe evitarse la administración concomitante de ciclosporina y tacrolimus, y debe tenerse precaución cuando se administra tacrolimus a pacientes que han recibido previamente ciclosporina (ver secciones 4.2 y 4.5).

Se debe evitar la toma elevada de potasio o diuréticos ahorradores de potasio (ver sección 4.5).

Algunas combinaciones de tacrolimus con determinados medicamentos con conocidos efectos nefrotóxicos o neurotóxicos pueden aumentar el riesgo de estos efectos (ver sección 4.5).

#### Vacunación

Los inmunosupresores pueden influir sobre la respuesta a la vacunación y, por ello, las vacunas pueden ser menos eficaces durante el tratamiento con tacrolimus. Se debe evitar el uso de vacunas vivas atenuadas.

#### Trastornos gastrointestinales

Se ha notificado perforación gastrointestinal en pacientes tratados con tacrolimus. Debido a que la perforación gastrointestinal es un evento médico importante que puede ser potencialmente mortal o una condición grave, se deben considerar los tratamientos adecuados inmediatamente después de que ocurran sospechas de síntomas o signos.

Debido a que las concentraciones sanguíneas de tacrolimus pueden cambiar significativamente durante los episodios de diarrea, se recomienda una monitorización adicional de las concentraciones de tacrolimus durante los episodios de diarrea.

#### Trastornos cardiacos

La hipertrofia ventricular o la hipertrofia del septum, que aparecen en los informes como cardiomiopatías, se han observado en raras ocasiones. La mayor parte de los casos han sido reversibles y han ocurrido principalmente en niños con concentraciones mínimas de tacrolimus en sangre mucho más elevadas que los niveles máximos recomendados. Otros factores que se ha observado que aumentan el riesgo de estas condiciones clínicas incluyen patología cardíaca previa, uso de corticosteroides, hipertensión, disfunción renal o hepática, infecciones, sobrecarga de líquidos y edema. Así, los pacientes de alto riesgo, en particular los niños pequeños y aquellos que reciben un tratamiento inmunosupresor importante deben ser controlados, utilizando procedimientos tales como ecocardiografía o ECG antes y después del trasplante (por ejemplo inicialmente, a los tres meses y, posteriormente, a los 9-12 meses). En caso de que se observaran alteraciones, debe evaluarse una reducción de la dosis del tratamiento con Tacrolimus Mylan o

el cambio de tratamiento a otro agente inmunosupresor. Tacrolimus puede prolongar el intervalo QT y puede causar taquicardia ventricular *Torsade de Pointes*. Debe tenerse precaución en pacientes con factores de riesgo para prolongar el intervalo QT, incluyendo los pacientes con historia clínica personal o familiar de prolongación del intervalo QT, insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritimias y desequilibrios electrolíticos. Se debe tener precaución en pacientes en los que se ha diagnosticado o se sospecha el Síndrome congénito de intervalo QT prolongado o prolongación del intervalo QT adquirido o pacientes con medicación concomitante que se sabe que prolonga el intervalo QT, induce desequilibrios electrolíticos o que se sabe que aumenta la exposición a tacrolimus (ver sección 4.5).

#### Trastornos linfoproliferativos y neoplasias malignas

Se ha observado que algunos pacientes tratados con tacrolimus desarrollan trastornos linfoproliferativos asociados con el virus Epstein Barr (VEB) (ver sección 4.8). Los pacientes que cambian al tratamiento con tacrolimus no deben recibir un tratamiento antilinfocítico concomitante. Se ha descrito que los niños muy pequeños (< 2 años), seronegativos para el VEB-VCA, tienen un mayor riesgo de desarrollar linfoproliferación. Por este motivo, en este grupo de pacientes debe evaluarse la serología para el VEB-VCA antes de iniciar el tratamiento con tacrolimus. Durante el tratamiento, se recomienda una vigilancia cuidadosa con PCR-VEB. Un resultado positivo de PCR-VEB puede persistir durante meses, y, por lo tanto, no es indicativo *per se* de enfermedad linfoproliferativa o linfoma.

Al igual que con otros potentes agentes inmunosupresores, el riesgo de cáncer secundario es desconocido (ver sección 4.8).

Al igual que con otros agentes inmunosupresores, debido al riesgo potencial de alteraciones malignas de la piel, debe minimizarse la exposición a la luz solar y a los rayos UV utilizando ropa protectora adecuada y empleando una crema protectora con un elevado factor de protección.

#### Infecciones oportunistas

Los pacientes en tratamiento con medicamentos inmunosupresores, incluido tacrolimus, presentan un mayor riesgo de sufrir infecciones oportunistas (bacterianas, fúngicas, víricas y protozoarias). Entre estas condiciones se encuentran la nefropatía asociada a virus BK y la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada a virus JC. Con frecuencia estas infecciones están asociadas a una elevada carga inmunosupresora total, y pueden conducir a situaciones graves o potencialmente mortales que los médicos deben de considerar en el diagnóstico diferencial de los pacientes inmunodeprimidos que presenten una función renal deteriorada o síntomas neurológicos.

#### Aplasia Eritrocitaria Pura

En pacientes tratados con tacrolimus se han notificado casos de aplasia eritrocitaria pura (AEP). En todos estos pacientes se notificaron factores de riesgo para AEP tales como infección por parvovirus B19, enfermedad subyacente o medicaciones concomitantes asociadas con AEP.

#### Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)

Se ha notificado que pacientes tratados con tacrolimus han desarrollado el síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES). Si los pacientes tratados con tacrolimus presentan síntomas que indican PRES como dolor de cabeza, alteración del estado mental, convulsiones o alteraciones visuales, se debe llevar a cabo un procedimiento radiológico (por ej. RMN). Si se diagnostica PRES, se aconseja un control adecuado de la presión sanguínea y la suspensión inmediata del tacrolimus sistémico. La mayoría de los pacientes se recupera de forma completa una vez tomadas las medidas apropiadas.

#### Excipientes

Tacrolimus Mylan contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### Interacciones metabólicas

El tacrolimus disponible sistémicamente se metaboliza a través de la CYP3A4. También existe evidencia de metabolismo gastrointestinal a través del CYP3A4 de la pared intestinal. El uso concomitante de medicamentos o preparados de hierbas conocidas por inhibir o inducir CYP3A4 puede afectar al metabolismo de tacrolimus y, por lo tanto, elevar o disminuir su nivel sanguíneo. Por ello, se recomienda encarecidamente monitorizar estrechamente los niveles sanguíneos de tacrolimus, así como la prolongación del intervalo QT (con ECG), la función renal y otras reacciones adversas, cuando se utilizan de forma concomitante sustancias con potencial de alterar el metabolismo de CYP3A, e interrumpir o ajustar de forma apropiada la dosis de tacrolimus para mantener una exposición similar de tacrolimus (ver secciones 4.2 y 4.4).

#### Inhibidores del metabolismo

Se ha demostrado clínicamente que las siguientes sustancias aumentan los niveles sanguíneos de tacrolimus: Se han observado interacciones fuertes con agentes antifúngicos como ketoconazol, fluconazol, itraconazol y voriconazol, el antibiótico macrólido eritromicina o inhibidores de la proteasa VIH (por ejemplo, ritonavir, nelfinavir, saquinavir) o inhibidores de la proteasa VHC (por ejemplo, telaprevir, boceprevir). El uso concomitante de estas sustancias puede requerir menores dosis de tacrolimus en prácticamente todos los pacientes.

Se han observado interacciones más débiles con clotrimazol, claritromicina, josamicina, nifedipino, nicardipino, diltiazem, verapamilo, amiodarona, danazol, etinilestradiol, omeprazol, nefazodona y remedios a base de plantas (chinos) que contienen extractos de *Schisandra sphenanthera*, también conocida como la vid de Magnolia del sur o bayas de cinco sabores.

Se ha demostrado *in vitro* que las siguientes sustancias son inhibidores potenciales del metabolismo de tacrolimus: bromocriptina, cortisona, dapsona, ergotamina, gestodeno, lidocaína, mefenitoína, miconazol, midazolam, nilvadipino, noretisterona, quinidina, tamoxifeno, troleandomicina.

Se ha descrito que el jugo de pomelo eleva el nivel sanguíneo de tacrolimus, y por lo tanto debe evitarse.

Lansoprazol y ciclosporina pueden inhibir potencialmente el metabolismo de tacrolimus mediado por CYP3A4, y por lo tanto aumentar las concentraciones de tacrolimus en sangre total.

#### Consideraciones respecto a la unión a proteínas

##### Otras posibles interacciones que conducen a un aumento de las concentraciones de tacrolimus en sangre

Tacrolimus se une extensamente a las proteínas plasmáticas. Deben considerarse posibles interacciones con otros medicamentos con alta afinidad conocida por las proteínas plasmáticas (por ejemplo, AINEs, anticoagulantes orales o antidiabéticos orales).

Otras posibles interacciones que pueden aumentar la exposición sistémica de tacrolimus incluyen el agente procinético metoclopramida, cimetidina e hidróxido de magnesio-aluminio.

#### Inductores del metabolismo

Se ha demostrado clínicamente que las siguientes sustancias disminuyen los niveles sanguíneos de tacrolimus:

Se han observado interacciones fuertes con rifampicina, fenitoína y Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), que pueden requerir mayores dosis de tacrolimus en prácticamente todos los pacientes. También se han observado interacciones clínicamente significativas con fenobarbital. Se ha demostrado que las dosis de mantenimiento de corticosteroides reducen los niveles sanguíneos de tacrolimus.

Dosis elevadas de prednisolona o metilprednisolona administradas para el tratamiento del rechazo agudo pueden aumentar o disminuir los niveles sanguíneos de tacrolimus.

Carbamacepina, metamizol e isoniazida pueden disminuir las concentraciones de tacrolimus.

#### Efecto de tacrolimus sobre el metabolismo de otros medicamentos



Tacrolimus es un conocido inhibidor de CYP3A4; por lo tanto, su uso concomitante con medicamentos conocidos por metabolizarse por vías dependientes de CYP3A4 puede afectar el metabolismo de dichos medicamentos.

La semivida de ciclosporina se alarga cuando se administra simultáneamente con tacrolimus. Además, pueden producirse efectos nefrotóxicos aditivos/sinérgicos. Por este motivo, no se recomienda la asociación de ciclosporina y tacrolimus, y debe tenerse precaución cuando se administra tacrolimus a pacientes tratados previamente con ciclosporina (ver secciones 4.2 y 4.4).

Se ha demostrado que tacrolimus eleva el nivel sanguíneo de fenitoína.

Debido a que tacrolimus puede reducir el aclaramiento de los anticonceptivos basados en esteroides conduciendo a un aumento de la exposición hormonal, se debe tener una especial precaución cuando se decidan los métodos anticonceptivos.

Existe un conocimiento limitado de las interacciones entre tacrolimus y las estatinas. Los datos disponibles sugieren ampliamente que la farmacocinética de las estatinas no se modifica por la administración concomitante de tacrolimus.

Datos en animales han mostrado que tacrolimus puede disminuir potencialmente el aclaramiento y aumentar la vida media de pentobarbital y fenazona.

#### Otras interacciones que han producido efectos clínicos perjudiciales

El uso concurrente de tacrolimus con medicamentos con conocidos efectos nefrotóxicos o neurotóxicos puede elevar el nivel de toxicidad (por ejemplo, aminoglucósidos, inhibidores de la girasa, vancomicina, sulfametoxazol+trimetoprim, AINEs, ganciclovir o aciclovir).

Se ha observado el aumento de la nefrotoxicidad después de la administración de anfotericina B e ibuprofeno junto con tacrolimus.

Debido a que el tratamiento con tacrolimus puede asociarse con hiperpotasemia, o puede elevar la hiperpotasemia previa, debe evitarse la toma elevada de potasio o diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, amilorida, triamterene o espironolactona) (ver sección 4.4).

Los inmunosupresores pueden influir sobre la respuesta a la vacunación, por ello, las vacunas pueden ser menos eficaces durante el tratamiento con tacrolimus. Debe evitarse el uso de vacunas vivas atenuadas (ver sección 4.4).

## **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

Datos en humanos demuestran que tacrolimus es capaz de atravesar la placenta. Los datos disponibles limitados de receptores de trasplante de órganos no muestran ninguna evidencia de un aumento del riesgo de efectos adversos a lo largo y al finalizar el embarazo con tacrolimus comparado con otros fármacos inmunosupresores. Sin embargo, se han notificado casos de aborto espontáneo. Hasta el momento no se dispone de otros datos epidemiológicos relevantes. Debido a la necesidad de tratamiento, se puede considerar el tratamiento con tacrolimus en mujeres embarazadas cuando no existe ninguna alternativa más segura y cuando los beneficios potenciales justifican el riesgo para el feto. En caso de exposición en el útero, se recomienda monitorizar potenciales efectos adversos de tacrolimus en el recién nacido (especialmente los efectos en los riñones). Existe un riesgo de parto prematuro (< 37 semanas) así como de hiperpotasemia en el recién nacido, que sin embargo se normaliza de forma espontánea.

En ratas y conejos, tacrolimus causó toxicidad embriofetal a dosis que demostraron toxicidad en la madre (ver sección 5.3).

### Lactancia

Los datos en humanos demuestran que tacrolimus se excreta en la leche materna. Como no es posible descartar los efectos perjudiciales sobre el recién nacido, las pacientes no deben amamantar a sus hijos mientras estén bajo tratamiento con Tacrolimus Mylan.

#### Fertilidad

Se ha observado en ratas un efecto negativo en la fertilidad de los machos manifestada por un menor número de espermatozoides y por una menor movilidad de los mismos (ver sección 5.3).

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Tacrolimus puede producir trastornos visuales y neurológicos. Este efecto puede potenciarse si se ingiere alcohol junto con Tacrolimus Mylan.

#### **4.8. Reacciones adversas**

El perfil de reacciones adversas asociadas con el uso de medicamentos inmunosupresores es con frecuencia difícil de establecer debido a la presencia de enfermedades subyacentes y al uso conjunto de otros medicamentos.

Muchas de las reacciones adversas que se indican a continuación son reversibles y/o responden a una reducción de la dosis. La administración oral parece estar asociada con una menor incidencia de efectos adversos en comparación con la administración intravenosa. Las reacciones adversas se enumeran a continuación en orden descendente de frecuencia de manifestación: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

#### Infecciones e infestaciones

Como es bien conocido en otros potentes agentes inmunosupresores, los pacientes tratados con tacrolimus tienen frecuentemente un elevado riesgo de infecciones (virales, bacterianas, fúngicas, protozoarias). Puede agravarse la evolución de las infecciones preexistentes. Pueden producirse infecciones generalizadas y localizadas.

Se han notificado casos de nefropatía asociada a virus BK, así como casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada a virus JC en pacientes tratados con inmunosupresores, incluido tacrolimus.

#### Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)

Los pacientes tratados con inmunosupresores tienen mayor riesgo de sufrir neoplasias malignas. Se han notificado neoplasias benignas, así como malignas, incluyendo trastornos linfoproliferativos asociados con VEB y neoplasias cutáneas asociadas al tratamiento con tacrolimus.

#### Trastornos de la sangre y del sistema linfático

frecuentes:	anemia, leucopenia, trombocitopenia, leucocitosis, análisis de hematíes anormal
poco frecuentes:	coagulopatías, análisis de coagulación y hemorragia anormales, pancitopenia, neutropenia
raras:	púrpura trombocitopénica trombótica, hipoprotrombinemia
frecuencia no conocida:	aplasia pura de células rojas, agranulocitosis, anemia hemolítica

#### Trastornos del sistema inmunológico

Se han observado reacciones alérgicas y anafilactoides en pacientes tratados con tacrolimus (ver sección 4.4).

#### Trastornos endocrinos

raras: hirsutismo

#### Trastornos del metabolismo y de la nutrición

muy frecuentes: hiperglucemia, diabetes mellitus, hiperpotasemia  
frecuentes: hipomagnesemia, hipofosfatemia, hipopotasemia, hipocalcemia, hiponatremia, sobrecarga de líquidos, hiperuricemia, disminución del apetito, acidosis metabólica, hiperlipemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, otras anomalías electrolíticas  
poco frecuentes: deshidratación, hipoproteinemia, hiperfosfatemia, hipoglucemia

#### Trastornos psiquiátricos

muy frecuentes: insomnio  
frecuentes: síntomas de ansiedad, confusión y desorientación, depresión, ánimo deprimido, alteraciones del humor, pesadillas, alucinaciones, alteraciones mentales  
poco frecuentes: alteraciones psicóticas

#### Trastornos del sistema nervioso

muy frecuentes: dolor de cabeza, temblor  
frecuentes: convulsiones, alteraciones de la conciencia, parestesias y disestesias, neuropatías periféricas, mareo, dificultad para la escritura, alteraciones del sistema nervioso  
Poco frecuentes: coma, hemorragias del sistema nervioso central y accidentes cerebrovasculares, parálisis y paresia, encefalopatía, alteraciones del habla y del lenguaje, amnesia  
raras: hipertonía  
muy raras: miastenia

#### Trastornos oculares

frecuentes: visión borrosa, fotofobia, alteraciones oculares  
poco frecuentes: cataratas  
raras: ceguera

#### Trastornos del oído y del laberinto

frecuentes: acúfenos  
poco frecuentes: hipoacusia  
raras: sordera neurosensorial  
muy raras: dificultad de audición

#### Trastornos cardiacos

frecuentes: alteraciones isquémicas de las arterias coronarias, taquicardia  
poco frecuentes: arritmias ventriculares y parada cardíaca, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatías, hipertrofia ventricular, arritmias supraventriculares, palpitaciones  
raras: derrame pericárdico  
muy raras: *Torsades de Pointes*

#### Trastornos vasculares

muy frecuentes: hipertensión  
frecuentes: hemorragias, sucesos tromboembólicos e isquémicos, alteraciones vasculares periféricas, alteraciones vasculares hipotensoras  
poco frecuentes: infarto, trombosis venosa profunda de las extremidades, shock

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

frecuentes: disnea, trastornos pulmonares parenquimatosos, derrame pleural, faringitis, tos, congestión e inflamación nasales  
poco frecuentes: insuficiencia respiratoria, alteraciones del tracto respiratorio, asma  
raras: síndrome disneico agudo respiratorio

### Trastornos gastrointestinales

muy frecuentes:	diarrea, náusea
frecuentes:	trastornos inflamatorios gastrointestinales, perforación y úlceras gastrointestinales, hemorragias gastrointestinales, estomatitis y úlceras, ascitis, vómitos, dolores gastrointestinales y abdominales, signos y síntomas dispépticos, estreñimiento, flatulencia, hinchazón y distensión, diarrea, signos y síntomas gastrointestinales
poco frecuentes:	íleo paralítico, pancreatitis aguda y crónica, enfermedad del reflujo gastroesofágico, alteración del vaciado gástrico
raras:	subileus, pseudoquiste pancreático

### Trastornos hepatobiliares

frecuentes:	colestasis e ictericia, daño hepatocelular y hepatitis, colangitis
raras:	trombosis arterial hepática, enfermedad hepática venoclusiva
muy raras	insuficiencia hepática, estenosis del conducto biliar

### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

frecuentes:	prurito, rash, alopecia, acné, aumento de la sudoración
poco frecuentes:	dermatitis, fotosensibilidad
raras:	necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell)
muy raras:	síndrome de Stevens-Johnson

### Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

frecuentes:	artralgia, calambres musculares, dolor en las extremidades, dolor de espalda
poco frecuentes:	alteraciones de las articulaciones
raras:	disminución de la movilidad

### Trastornos renales y urinarios

muy frecuentes:	insuficiencia renal
frecuentes:	fallo renal, insuficiencia renal aguda, oliguria, necrosis tubular renal, nefropatía tóxica, alteraciones urinarias, síntomas de la vejiga y de la uretra
poco frecuentes:	anuria, síndrome urémico hemolítico
muy raras:	nefropatía, cistitis hemorrágica

### Trastornos del aparato reproductor y de la mama

poco frecuentes:	dismenorrea y hemorragia uterina
------------------	----------------------------------

### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

frecuentes:	astenia, alteraciones febriles, edema, dolor y malestar, alteración de la percepción de la temperatura corporal
poco frecuentes:	fallo multiorgánico, enfermedad semejante a la gripe, intolerancia a la temperatura, sensación de presión en el pecho, nerviosismo, sentirse raro
raras:	sed, caída, úlcera, opresión del pecho
muy raras:	incremento del tejido graso

### Exploraciones complementarias

frecuentes:	anormalidades de las enzimas y de la función hepática, fosfatasa alcalina en sangre aumentada, aumento de peso
poco frecuentes:	ECG anormal, anomalías en los estudios de ritmo y pulso cardiaco, amilasa elevada en sangre, lactato deshidrogenasa elevada en sangre, disminución de peso
muy raras:	ecocardiograma anormal, intervalo QT del electrocardiograma

prolongado

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos  
frecuentes: disfunción primaria del injerto

Se han observado errores de medicación incluyendo cambio involuntario, no intencionado o no supervisado entre las formulaciones de tacrolimus de liberación inmediata y de liberación prolongada. Se han notificado un número de casos de rechazo de trasplantes asociados a este hecho (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

### **4.9. Sobredosis**

#### Síntomas

La experiencia en relación con la sobredosificación es limitada. Se han descrito varios casos de sobredosis accidental; entre los síntomas se incluyen: temblor, cefaleas, náusea y vómitos, infecciones, urticaria, letargo, aumento en los niveles de nitrógeno uréico en sangre y concentraciones elevadas de creatinina en suero, y aumento de los niveles de alanina-aminotransferasa.

#### Tratamiento

No existe un antídoto específico para el tratamiento de Tacrolimus Mylan. En caso de que se produzca una sobredosis, deben implementarse los métodos habituales de apoyo y el tratamiento sintomático. Por su alto peso molecular, su baja solubilidad en agua y su alta afinidad por las proteínas del plasma y los eritrocitos, es de suponer que tacrolimus no es dializable. En pacientes aislados con niveles en plasma muy elevados, la hemofiltración o la hemodiafiltración han resultado eficaces para reducir las concentraciones tóxicas. En casos de intoxicación oral puede resultar útil el lavado gástrico y/o el uso de adsorbentes (como el carbón activado), si se utilizan poco después de la ingesta.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la calcineurina, código ATC: L04AD02

#### *Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos*

A nivel molecular, los efectos de tacrolimus parecen estar mediados por su unión a una proteína citosólica (FKBP12), que es la responsable de la acumulación intracelular del compuesto. El complejo FKBP12-tacrolimus se une de forma específica y competitiva a la calcineurina, inhibiéndola. Esto produce una inhibición dependiente de calcio de las vías de transducción de señales en las células T, lo que impide la transcripción de un grupo concreto de genes de citocinas.

Tacrolimus es un potente agente inmunosupresor cuya actividad se ha demostrado en experimentos tanto *in vivo* como *in vitro*.

En particular, tacrolimus inhibe la formación de linfocitos citotóxicos, que son los principales responsables del rechazo del implante. Tacrolimus inhibe la activación de las células T y la proliferación de los linfocitos B dependiente de las células T auxiliares, así como la formación de linfocinas (como las interleucinas 2, 3 y  $\gamma$ -interferón) y la expresión del receptor de la interleucina-2.

*Resultados de los datos publicados en otros trasplantes primarios de órganos*

Tacrolimus ha llegado a ser un tratamiento aceptado como medicamento inmunosupresor primario después del trasplante de páncreas, pulmón e intestinal. En estudios prospectivos se investigó tacrolimus como inmunosupresor primario en aproximadamente 175 pacientes después de trasplante de pulmón, en 475 pacientes después del trasplante de páncreas y en 630 pacientes después del trasplante intestinal. En general, el perfil de seguridad en estos estudios publicados pareció ser similar al informado en los estudios extensos, en que se utilizó tacrolimus como tratamiento primario en trasplante hepático, renal y cardíaco. A continuación se resumen los resultados de eficacia de los estudios más extensos en cada indicación.

#### *Trasplante de pulmón*

El análisis intermedio de un estudio multicéntrico reciente examinó 110 pacientes que se aleatorizaron en una proporción 1:1 a tacrolimus o ciclosporina. Tacrolimus se inició en infusión intravenosa continua en una dosis de 0,01 a 0,03 mg/kg/día y tacrolimus oral se administró en una dosis de 0,05 a 0,3 mg/kg/día. Se informó una menor incidencia de episodios de rechazo agudo en los pacientes tratados con tacrolimus comparado con los tratados con ciclosporina (11,5% comparado con 22,6%) y una menor incidencia de rechazo crónico, el síndrome de bronquiolitis obliterante (2,86% comparado con 8,57%), en el primer año después del trasplante. La supervivencia de pacientes a un año fue de 80,8% en el grupo de tacrolimus y 83% en el grupo de ciclosporina (Treede y cols., 3<sup>rd</sup> ICI San Diego, EE.UU., 2004; Abstract 22).

Otro estudio aleatorizado incluyó 66 pacientes en el grupo de tacrolimus comparado con 67 pacientes en el grupo de ciclosporina. Tacrolimus se inició como una infusión intravenosa continua en una dosis de 0,025 mg/kg/día y tacrolimus por vía oral se administró en una dosis de 0,15 mg/kg/día con ajustes de dosis posteriores hasta concentraciones mínimas elegidas como objetivo de 10 a 20 ng/mL. La supervivencia de pacientes a 1 año fue de 83% en el grupo de tacrolimus y 71% en el grupo de ciclosporina, las tasas de supervivencia a 2 años fueron 76% y 66%, respectivamente. Los episodios de rechazo agudo por 100 paciente-días fueron numéricamente inferiores en el grupo de tacrolimus (0,85 episodios) que en el grupo de ciclosporina (1,09 episodios). La bronquiolitis obliterante apareció en el 21,7% de los pacientes en el grupo de tacrolimus comparado con 38,0% de los pacientes en el grupo de ciclosporina ( $p = 0,025$ ). Un número significativamente mayor de pacientes tratados con ciclosporina ( $n = 13$ ) requirieron un cambio a tacrolimus comparado con los pacientes tratados con tacrolimus que requirieron el cambio a ciclosporina ( $n = 2$ ) ( $p = 0,02$ ) (Keenan y cols., *Ann Thoracic Surg* 1995;60:580).

En otro estudio realizado en dos centros, se aleatorizó a 26 pacientes a tacrolimus comparado con 24 pacientes asignados al grupo de ciclosporina. Tacrolimus se inició como infusión intravenosa continua en una dosis de 0,05 mg/kg/día y tacrolimus oral se administró en una dosis de 0,1 a 0,3 mg/kg/día con ajustes de dosis posteriores hasta concentraciones mínimas elegidas como objetivo de 12 a 15 ng/mL. Las tasas de supervivencia a 1 año fueron 73,1% en el grupo de tacrolimus comparado con 79,2% en el grupo de ciclosporina. La libertad de rechazo agudo fue superior en el grupo de tacrolimus en 6 meses (57,7% comparado con 45,8%) y en 1 año después del trasplante pulmonar (50% comparado con 33,3%) (Treede y cols., *J Heart Lung Transplant* 2001; 20:511).

Los tres estudios demostraron tasas de supervivencia similares. Las incidencias de rechazo agudo fueron numéricamente inferiores con tacrolimus en los tres estudios, y uno de los estudios notificó una incidencia significativamente inferior de síndrome de bronquiolitis obliterante con tacrolimus.

#### *Trasplante de páncreas*

Un estudio multicéntrico incluyó 205 pacientes que sufrieron trasplante de riñón y páncreas simultáneo y que se aleatorizaron a tacrolimus ( $n = 103$ ) o a ciclosporina ( $n = 102$ ). La dosis oral inicial por protocolo de tacrolimus fue de 0,2 mg/kg/día con ajustes de dosis posteriores hasta concentraciones mínimas elegidas como objetivo de 8 a 15 ng/mL antes del Día 5, y 5 a 10 ng/mL después del Mes 6. La supervivencia del páncreas en 1 año fue significativamente superior con tacrolimus: 91,3% comparado con 74,5% con ciclosporina ( $p < 0,0005$ ), mientras que la supervivencia del injerto renal fue similar en ambos grupos. En total 34 pacientes cambiaron el tratamiento de ciclosporina a tacrolimus, mientras que sólo 6 pacientes tratados con tacrolimus requirieron un tratamiento alternativo (Bechstein y cols, *Transplantation* 2004:1221).

#### *Trasplante intestinal*

La experiencia clínica publicada de un solo centro acerca del uso de tacrolimus como tratamiento de base después del trasplante intestinal demostró que la tasa de supervivencia actuarial de 155 pacientes (65 sólo intestino, 75 hígado e intestino, y 25 multivisceral) que recibieron tacrolimus y prednisona fue de 75% en 1 año, 54% en 5 años y 42% en 10 años. En los años recientes la dosis oral inicial de tacrolimus fue de 0,3 mg/kg/día. Los resultados mejoraron continuamente al aumentar la experiencia a lo largo de 11 años.

Diversas innovaciones, tal como técnicas para la detección precoz de infecciones por virus Epstein-Barr (VEB) y CMV, aumento de médula ósea, uso complementario del antagonista de la interleucina-2 daclizumab, dosis iniciales de tacrolimus inferiores con concentraciones mínimas elegidas como objetivo de 10 a 15 ng/mL, y más recientemente la irradiación del aloinjerto se consideran contribuyentes a los mejores resultados en esta indicación a lo largo del tiempo (Abu-Elmagd y cols, Ann Surg 2001; 234:404).

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### *Absorción*

En el hombre se ha demostrado que tacrolimus es capaz de absorberse a lo largo de todo el tracto gastrointestinal. Tras la administración oral de tacrolimus las concentraciones máximas ( $C_{max}$ ) de tacrolimus en sangre se alcanzan en aproximadamente 1 - 3 horas. En algunos pacientes, tacrolimus parece absorberse continuamente durante un periodo prolongado, lo que produce un perfil de absorción relativamente lineal. La biodisponibilidad oral media de tacrolimus se encuentra en el rango 20%-25%.

Después de la administración oral (0,30 mg/kg/día) en pacientes con trasplante hepático, se alcanzaron concentraciones en estado estacionario de tacrolimus en un plazo de 3 días en la mayoría de los pacientes.

En individuos sanos, se ha demostrado que las cápsulas duras de tacrolimus 0,5 mg, tacrolimus 1 mg y tacrolimus 5 mg son bioequivalentes cuando se administraron en dosis equivalentes.

Estudios farmacocinéticos han indicado que el aumento de los niveles sanguíneos es principalmente un resultado del incremento de la biodisponibilidad oral de tacrolimus debido a la inhibición del metabolismo gastrointestinal. El efecto sobre el aclaramiento hepático es menos pronunciado.

La velocidad y grado de absorción de tacrolimus es superior en condiciones de ayuno. La presencia de alimento disminuye tanto la velocidad como el grado de absorción de tacrolimus, siendo el efecto más pronunciado después de una comida rica en grasas. El efecto de una comida rica en carbohidratos es menos importante.

En pacientes con trasplante hepático en condiciones estables, la biodisponibilidad oral de tacrolimus disminuyó cuando se administró después de alimentos con un contenido moderado de grasas (34% de calorías). Se observó una disminución en el AUC (27%) y la  $C_{max}$  (50%) y un aumento en la  $t_{max}$  (173%) en sangre.

En un estudio con pacientes sometidos a trasplante renal estable, a los que se administró tacrolimus inmediatamente después de un desayuno continental estándar, el efecto sobre la biodisponibilidad oral fue menos pronunciado. Se observaron disminuciones en la AUC (2 a 12%) y en la  $C_{max}$  (15 a 38%), y un aumento en la  $t_{max}$  (38 a 80%) en sangre total.

La bilis no tiene influencia sobre la absorción de tacrolimus.

Existe una importante correlación entre el AUC y los niveles mínimos en sangre en estado estacionario. Por este motivo, el control de los niveles valle en sangre proporciona una buena estimación de la exposición sistémica.

### *Distribución y eliminación*

En el hombre, la eliminación de tacrolimus después de la infusión intravenosa puede considerarse bifásica. En la circulación sistémica, tacrolimus se une de manera importante a los eritrocitos, produciendo un cociente de distribución de concentraciones en sangre/plasma de aproximadamente 20:1. En el plasma,

tacrolimus se une principalmente (> 98,8%) a las proteínas del plasma, en particular a la albúmina sérica y a la glicoproteína ácida  $\alpha$ -1.

Tacrolimus se distribuye ampliamente en el organismo. El volumen de distribución en estado estacionario basado en las concentraciones en plasma es de aproximadamente 1.300 l (en individuos sanos). Los resultados correspondientes basados en determinaciones en sangre mostraron una media de 47,6 l.

Tacrolimus es una sustancia de aclaramiento bajo. En individuos sanos, la media del aclaramiento total del organismo (TBC), calculada a partir de las concentraciones en sangre fue de 2,25 l/h. En pacientes adultos con trasplante hepático, renal y cardiaco, se ha observado un TBC de 4,1 l/h, 6,7 l/h y 3,9 l/h, respectivamente. En pacientes pediátricos con trasplante hepático, el TBC es de aproximadamente el doble que en los pacientes adultos con trasplante hepático. Ciertos factores, como los valores bajos de hematocrito y proteínas, que producen un aumento en la fracción libre de tacrolimus, o los aumentos del metabolismo inducidos por el uso de corticosteroides, se consideran responsables de las tasas elevadas de aclaramiento observadas después del trasplante.

La vida media de tacrolimus es larga y variable. En individuos sanos, la vida media en sangre es de aproximadamente 43 horas. En pacientes adultos y pediátricos con trasplante hepático, muestra una media de 11,7 y 12,4 horas, respectivamente, en comparación con las de 15,6 horas observadas en pacientes adultos con trasplante renal. El aumento en las tasas de aclaramiento contribuye a la menor vida media observada en los pacientes con trasplante.

#### *Metabolismo y biotransformación*

Tacrolimus se metaboliza ampliamente en el hígado, principalmente a través del citocromo P450-3A4. Tacrolimus también se metaboliza considerablemente en la pared intestinal. Se han identificado varios metabolitos. Se ha demostrado *in vitro* que solamente uno de estos metabolitos presenta una actividad inmunosupresora similar a la de tacrolimus. Los demás metabolitos no tienen o tienen una leve actividad inmunosupresora. En la circulación sistémica solamente se encuentra presente uno de los metabolitos inactivos en bajas concentraciones. Por lo tanto, los metabolitos no contribuyen a la actividad farmacológica de tacrolimus.

#### *Eliminación*

Tras la administración oral e intravenosa de tacrolimus marcado con  $C^{14}$ , la mayor parte de la marca radiactiva se eliminó en las heces. Aproximadamente el 2% de la radiactividad se eliminó en la orina. En la orina y heces se detectó menos del 1% de tacrolimus no metabolizado, indicando que tacrolimus se metaboliza casi por completo antes de la eliminación, siendo la bilis la vía principal de eliminación.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los riñones y el páncreas fueron los primeros órganos afectados en los estudios de toxicidad realizados en ratas y monos. En ratas, tacrolimus produjo efectos tóxicos sobre el sistema nervioso y los ojos. En conejos, tras la administración intravenosa de tacrolimus se observaron efectos cardiotoxicos reversibles.

Se ha observado prolongación del intervalo QTc en algunas especies de animales cuando se administra tacrolimus intravenoso como infusión rápida/inyección de bolo a una dosis de 0,1 a 1,0 mg/Kg. Las concentraciones en sangre máximas alcanzadas con estas dosis estaban por encima de 150 ng/ml, que es más de 6 veces la media de las concentraciones máximas observadas con tacrolimus en trasplante clínico.

Se observó toxicidad embriofetal en ratas y conejos, que se limitaron a dosis que causaron una toxicidad significativa en los animales maternos. En ratas, con dosis tóxicas se alteró la función reproductora femenina incluido el alumbramiento, y la descendencia presentó un menor crecimiento, viabilidad y pesos reducidos al nacer.

En ratas, se observó un efecto negativo de tacrolimus en la fertilidad masculina en forma de recuento espermático y motilidad reducidas.



## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

*Contenido de la cápsula:*

Povidona K-30  
Croscarmelosa de sodio (E468)  
Lactosa anhidra  
Estearato de magnesio

*Tacrolimus Mylan 0,5 mg cubierta de las cápsulas:*

Dióxido de titanio (E 171)  
Óxido de hierro amarillo (E 172)  
Gelatina

*Tacrolimus Mylan 1 mg cubierta de las cápsulas:*

Dióxido de titanio (E 171)  
Gelatina

*Tacrolimus Mylan 5 mg cubierta de las cápsulas:*

Dióxido de titanio (E 171)  
Óxido de hierro rojo (E 172)  
Gelatina

### 6.2. Incompatibilidades

Tacrolimus es incompatible con el PVC. Los tubos, jeringas y cualquier otro equipo utilizado para preparar o administrar una suspensión del contenido de Tacrolimus Mylan no debe contener PVC.

### 6.3. Periodo de validez

24 meses

Después de abrir la envoltura de aluminio: 1 año.

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C, en el embalaje original para protegerlo de la humedad y la luz.

### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de aluminio-PVC/PVdC.

10 cápsulas por blíster. Blísteres envueltos en una bolsa de aluminio con un desecante.

Tamaños de envase:

10, 30, 50, 60, 90 y 100 cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals, S.L.

C/ Plom, 2-4, 5ª planta  
08038 - Barcelona  
España

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Tacrolimus Mylan 0,5 mg cápsulas duras EFG: 73424  
Tacrolimus Mylan 1 mg cápsulas duras EFG: 73422  
Tacrolimus Mylan 5 mg cápsulas duras EFG: 73423

### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

07/Febrero/2011

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

04/2016