

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Roltisa 0,5 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG
Roltisa 1 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG
Roltisa 3 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG
Roltisa 5 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Roltisa 0,5 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG

Cada cápsula dura de liberación prolongada contiene 0,5 mg de tacrólimus (como monohidrato).

Excipientes con efecto conocido:

Cada cápsula contiene 44,673 mg de lactosa.

Cada cápsula contiene 0,00175 mg de laca de aluminio rojo allura.

Roltisa 1 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG

Cada cápsula dura de liberación prolongada contiene 1 mg de tacrólimus (como monohidrato).

Excipientes con efecto conocido:

Cada cápsula contiene 89,346 mg de lactosa.

Cada cápsula contiene 0,00175 mg de laca de aluminio rojo allura.

Roltisa 3 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG

Cada cápsula dura de liberación prolongada contiene 3 mg de tacrólimus (como monohidrato).

Excipientes con efecto conocido:

Cada cápsula contiene 268,0384 mg de lactosa.

Cada cápsula contiene 0,0035 mg de laca de aluminio rojo allura.

Roltisa 5 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG

Cada cápsula dura de liberación prolongada contiene 5 mg de tacrólimus (como monohidrato).

Excipientes con efecto conocido:

Cada cápsula contiene 446,7306 mg de lactosa.

Cada cápsula contiene 0,0035 mg de laca de aluminio rojo allura.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura de liberación prolongada

Roltisa 0,5 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG

Cápsulas de gelatina duras de tamaño 5, con tapa opaca de color amarillo y cuerpo opaco de color naranja, con una longitud de $11,2 \pm 0,5$ mm, con “0,5 mg” impreso sobre la tapa en tinta roja.

Roltisa 1 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG

Cápsulas de gelatina duras de tamaño 4, con tapa opaca de color blanco y cuerpo opaco de color naranja, con una longitud de $14,1 \pm 0,5$ mm, con “1 mg” impreso sobre la tapa en tinta roja.

Roltisa 3 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG

Cápsulas de gelatina duras de tamaño 1, con tapa opaca de color naranja y cuerpo opaco de color naranja, con una longitud de $19,1 \pm 0,5$ mm, con “3 mg” impreso sobre la tapa en tinta roja.

Roltisa 5 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG

Cápsulas de gelatina duras de tamaño 0, con tapa opaca de color roja grisácea y cuerpo opaco de color naranja, con una longitud de $21,4 \pm 0,5$ mm, con “5 mg” impreso sobre la tapa en tinta roja.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

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

4.2. Posología y forma de administración

Roltisa es una formulación oral de tacrólimus que se toma una vez al día. El tratamiento con Roltisa requiere un control cuidadoso realizado por personal debidamente cualificado y equipado. Solo un médico con experiencia previa en tratamientos inmunosupresores y tratamiento de pacientes con trasplantes, puede prescribir este medicamento y modificar el tratamiento iniciado con inmunosupresores.

Las diferentes formulaciones orales de tacrólimus no deben ser sustituidas sin supervisión clínica. Un cambio involuntario, no intencionado o no supervisado entre las distintas formulaciones orales de tacrólimus con diferentes características de liberación es peligroso. Esto puede conducir a un rechazo del injerto o un aumento de la incidencia de reacciones adversas, incluyendo una baja o elevada inmunosupresión, debido a importantes diferencias clínicas en la exposición sistémica a tacrólimus. Se debe mantener a los pacientes en una única formulación de tacrólimus 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 las 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 tacrólimus.

Posología

Las dosis iniciales recomendadas indicadas más adelante tienen únicamente fines orientativos. Roltisa se administra habitualmente en combinación con otros agentes inmunosupresores en el periodo posoperatorio inicial. La dosis puede variar dependiendo de la pauta inmunosupresora elegida. La dosis de Roltisa debe basarse principalmente en la evaluación clínica del rechazo y la tolerancia de cada paciente individualmente, con la ayuda de la monitorización de las concentraciones en sangre (ver más adelante en “Monitorización terapéutica del medicamento”). En caso de que se observen síntomas clínicos de rechazo, debe considerarse la modificación de la pauta inmunosupresora.

En los pacientes trasplantados renales y hepáticos *de novo* el valor de AUC_{0-24} de tacrólimus para cápsulas de liberación prolongada el Día 1 fue un 30% y un 50% menor respectivamente, cuando se comparó con las cápsulas de liberación inmediata a dosis equivalentes. En el Día 4, la exposición sistémica medida a través de las concentraciones mínimas es similar para los pacientes trasplantados de hígado y de riñón con las dos formulaciones. Se recomienda realizar una monitorización de las concentraciones mínimas de tacrólimus cuidadosa y frecuente en las primeras dos semanas pos-trasplante con Roltisa para asegurar una exposición adecuada al fármaco en el periodo pos-trasplante inmediato. Debido a que tacrólimus es una sustancia con un aclaramiento bajo, los ajustes de dosis en el tratamiento con Roltisa pueden durar varios días antes de alcanzar el estado estacionario.

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

Profilaxis del rechazo en el trasplante de riñón

El tratamiento con Roltisa debe comenzar a una dosis de 0,20-0,30 mg/kg/día, administrada una vez al día por la mañana. La administración se debe iniciar dentro de las 24 horas después de que haya finalizado la cirugía. La dosis de Roltisa se reduce generalmente durante el periodo pos-trasplante. En algunos casos, es posible retirar el tratamiento inmunosupresor concomitante, conduciendo a una monoterapia basada en Roltisa. Cambios en el estado del paciente después del trasplante pueden afectar la farmacocinética de tacrólimus y hacer necesarios posteriores ajustes de dosis.

Profilaxis del rechazo en el trasplante de hígado

El tratamiento con Roltisa debe comenzar a una dosis de 0,10-0,20 mg/kg/día, administrada una vez al día por la mañana. La administración debe iniciarse aproximadamente 12-18 horas después de que haya finalizado la cirugía. La dosis de Roltisa se reduce generalmente durante el periodo pos-trasplante. En algunos casos, es posible retirar el tratamiento inmunosupresor concomitante, conduciendo a una monoterapia basada en Roltisa. La mejoría en el estado del paciente después del trasplante puede afectar la farmacocinética de tacrólimus y hacer necesarios posteriores ajustes de dosis.

Conversión de pacientes tratados con tacrólimus cápsulas de liberación inmediata a tacrólimus cápsulas de liberación prolongada

En los pacientes con trasplantes de aloinjertos que se encuentran en mantenimiento con una posología de tacrólimus cápsulas de liberación inmediata dos veces al día, que precisen conversión a tacrólimus cápsulas de liberación prolongada administrado una vez al día, esta se realizará en una relación 1:1 (mg:mg) manteniendo la dosis diaria total. Roltisa debe administrarse por la mañana.

En pacientes estables convertidos de tacrólimus cápsulas de liberación inmediata (dos veces al día) a tacrólimus cápsulas de liberación prolongada (una vez al día) en una relación 1:1 (mg:mg) manteniendo la dosis diaria total, la exposición sistémica a tacrólimus (AUC_{0-24}) para tacrólimus cápsulas de liberación prolongada fue aproximadamente un 10% menor que para tacrólimus cápsulas de liberación inmediata. La relación entre las concentraciones mínimas de tacrólimus (C_{24}) y la exposición sistémica (AUC_{0-24}) es similar entre las dos formulaciones tacrólimus cápsulas de liberación prolongada y tacrólimus cápsulas de liberación inmediata. Las concentraciones mínimas en sangre de tacrólimus deben controlarse antes de la conversión de tacrólimus cápsulas de liberación inmediata a tacrólimus cápsulas de liberación prolongada y durante las dos semanas posteriores al cambio. Después de la conversión, deben monitorizarse las concentraciones mínimas de tacrólimus y, si es necesario, deben hacerse ajustes de la dosis para mantener una exposición sistémica similar. Los ajustes en la dosis deben realizarse para asegurar que se mantiene una exposición sistémica similar.

Conversión de ciclosporina a tacrólimus

Se debe tener precaución cuando se cambie a los pacientes de un tratamiento basado en ciclosporina a otro basado en tacrólimus (ver las secciones 4.4 y 4.5). No se recomienda la administración combinada de ciclosporina y tacrólimus. El tratamiento con Roltisa debe iniciarse después de evaluar las concentraciones de ciclosporina en sangre y la situación clínica del paciente. Cuando las concentraciones de ciclosporina en sangre son elevadas debe retrasarse la administración. En la práctica, el tratamiento con tacrólimus se inicia 12 - 24 horas después de la interrupción del tratamiento con ciclosporina. La monitorización de las concentraciones de ciclosporina en sangre continuará después de la conversión debido a que puede afectarse la eliminación de ciclosporina.

Tratamiento del rechazo del aloinjerto

Para tratar los episodios de rechazo se han utilizado dosis crecientes de tacrólimus, tratamiento suplementario con corticosteroides e introducción de ciclos cortos de anticuerpos mono-/policlonales. Si se observan signos de toxicidad como reacciones adversas graves (ver sección 4.8), puede ser necesario reducir la dosis de Roltisa.

Tratamiento del rechazo del aloinjerto después de un trasplante de riñón o hígado

En la conversión de otros inmunosupresores a Roltisa una vez al día, el tratamiento debe comenzar con la dosis oral inicial recomendada para el trasplante renal y hepático respectivamente para la profilaxis del rechazo del trasplante.

Tratamiento del rechazo del aloinjerto después de un trasplante de corazón

En pacientes adultos en los que el tratamiento se convierte a Roltisa, debe administrarse una dosis oral inicial de 0,15 mg/kg/día una vez al día por la mañana.

Tratamiento del rechazo del aloinjerto después de un trasplante de otros aloinjertos

A pesar de que no existe experiencia clínica con Roltisa en pacientes trasplantados de pulmón, páncreas o intestino, se ha utilizado tacrólimus cápsulas de liberación inmediata en pacientes con trasplantes pulmonares a una dosis oral inicial de 0,10 – 0,15 mg/kg/día, en pacientes con trasplante pancreático a una dosis oral inicial de 0,2 mg/kg/día, y en el trasplante intestinal a una dosis oral inicial de 0,3 mg/kg/día.

Monitorización terapéutica del medicamento

La dosis debe basarse principalmente en las valoraciones clínicas de rechazo y tolerancia de cada paciente individual con la ayuda de la monitorización de las concentraciones mínimas de tacrólimus en sangre completa.

Como ayuda para optimizar la dosis, existen varias técnicas de inmunoensayo disponibles para determinar la concentración de tacrólimus en sangre completa. 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, las concentraciones en sangre completa se determinan con métodos de inmunoensayo. La relación entre las concentraciones mínimas de tacrólimus (C_{24}) y la exposición sistémica (AUC_{0-24}) es similar entre las dos formulaciones tacrólimus cápsulas de liberación prolongada y tacrólimus cápsulas de liberación inmediata.

Las concentraciones mínimas de tacrólimus en sangre deben vigilarse durante el periodo pos-trasplante. Las concentraciones mínimas de tacrólimus en sangre deben analizarse aproximadamente 24 horas después de la dosis de Roltisa, justo antes de la siguiente administración. Se recomienda la monitorización frecuente de la concentración mínima en las dos semanas iniciales pos-trasplante, seguida de una monitorización periódica durante el tratamiento de mantenimiento. También deben controlarse estrechamente las concentraciones mínimas en sangre de tacrólimus tras la conversión de tacrólimus cápsulas de liberación inmediata a tacrólimus cápsulas de liberación prolongada, después de ajustes de dosis, cambios en el tratamiento inmunosupresor, o administración simultánea de sustancias que pueden alterar las concentraciones de tacrólimus en sangre completa (ver sección 4.5). La frecuencia del control de las concentraciones en sangre debe estar basada en las necesidades clínicas. Debido a que tacrólimus es una

sustancia de aclaramiento lento, una vez realizados los consiguientes ajustes en la dosis de Roltisa se pueden tardar varios días en alcanzar el estado estacionario objetivo.

Los datos de los ensayos clínicos indican que la mayoría de los pacientes pueden ser controlados con éxito si las concentraciones mínimas de tacrólimus en sangre se mantienen por debajo de 20 ng/ml. Es necesario tener en cuenta el estado clínico del paciente al interpretar las concentraciones en sangre completa. En la práctica clínica, las concentraciones mínimas en sangre completa detectadas 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 posoperatorio temprano. Posteriormente, durante el tratamiento de mantenimiento, las concentraciones en sangre suelen estar entre 5 y 15 ng/ml en los pacientes con trasplante hepático, renal y cardíaco.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática grave puede ser necesaria una reducción de la dosis para mantener las concentraciones mínimas de tacrólimus en sangre dentro de los límites recomendados.

Insuficiencia renal

La función renal no afecta a la farmacocinética de tacrólimus (ver sección 5.2), por lo que no es necesario realizar ajustes de dosis. Sin embargo, debido al potencial nefrotóxico de tacrólimus, se recomienda vigilar cuidadosamente la función renal (incluyendo determinaciones seriadas de la concentración de la creatinina sérica, el cálculo del aclaramiento de la creatinina y la vigilancia de la diuresis).

Raza

Los pacientes de raza negra pueden necesitar dosis superiores de tacrólimus para alcanzar unas concentraciones mínimas similares en comparación con los pacientes de raza caucásica.

Sexo

No existe evidencia de que los pacientes hombres y mujeres necesiten dosis diferentes para alcanzar concentraciones mínimas similares.

Pacientes de edad avanzada

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

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Roltisa en niños menores de 18 años. Se dispone de datos limitados, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Roltisa es una formulación oral de tacrólimus que se toma una vez al día. Se recomienda administrar la dosis diaria oral de Roltisa una vez al día por la mañana. Las cápsulas duras de liberación prolongada de Roltisa deben tomarse inmediatamente después de sacarlas del blíster. Las cápsulas deben tragarse enteras con líquido (preferentemente agua). Roltisa debe administrarse generalmente con el estómago vacío o al menos 1 hora antes o 2-3 horas después de una comida, para obtener la máxima absorción (ver sección 5.2). Una dosis de la mañana olvidada debe tomarse lo antes posible en ese mismo día. No debe tomarse una dosis doble a la mañana siguiente.

En pacientes incapaces de tomar medicamentos por vía oral durante el periodo inmediato pos-trasplante, el tratamiento con tacrólimus puede iniciarse por vía intravenosa a una dosis de aproximadamente 1/5 de la dosis oral recomendada para esa indicación.

4.3. Contraindicaciones

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

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 tacrólimus de liberación inmediata o de liberación prolongada. Esto ha conducido a reacciones adversas graves, incluyendo rechazo del injerto u otras reacciones adversas que pudieran ser consecuencia bien de una baja exposición o de una sobreexposición a tacrólimus. Se debe mantener a los pacientes en una única formulación de tacrólimus 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 las secciones 4.2 y 4.8).

Roltisa no está recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a la escasez de datos sobre seguridad y/o eficacia.

Para el tratamiento del rechazo de aloinjertos resistente al tratamiento con otros medicamentos inmunosupresores en pacientes adultos, no se dispone todavía de datos clínicos para la formulación de liberación prolongada de tacrólimus.

Para la profilaxis del rechazo del trasplante en receptores de aloinjertos de corazón adultos, no existen todavía datos disponibles para tacrólimus cápsulas de liberación prolongada.

Durante el periodo pos-trasplante inicial, debe realizarse un control de los siguientes parámetros de manera rutinaria: presión sanguínea, ECG, estado neurológico y visual, concentraciones de glucosa en sangre en ayunas, concentraciones 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 de la pauta inmunosupresora.

Sustancias con potencial de interacción

Los inhibidores o inductores del CYP3A4 solo se deben administrar de manera simultánea con tacrólimus después de consultar con un especialista en trasplantes, debido a la posibilidad de interacciones medicamentosas que produzcan reacciones adversas graves, incluidos el rechazo o la toxicidad (ver sección 4.5).

Inhibidores del CYP3A4

El uso simultáneo con inhibidores del CYP3A4 puede aumentar los niveles sanguíneos de tacrólimus, lo que podría provocar reacciones adversas graves, incluidas nefrotoxicidad, neurotoxicidad y prolongación del intervalo QT. Se recomienda evitar el uso simultáneo de inhibidores potentes del CYP3A4 (como ritonavir, cobicistat, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicina, claritromicina o josamicina) con tacrólimus. Si no se puede evitar, se debe monitorizar con frecuencia los niveles sanguíneos de tacrólimus desde los primeros días de administración simultánea, bajo la supervisión de un especialista en trasplantes, con el fin de, si procede, ajustar la dosis de tacrólimus, para mantener una exposición similar a tacrólimus. La función renal, el ECG incluido el intervalo QT y la situación clínica del paciente también se deben monitorizar estrechamente.

El ajuste de la dosis se debe basar en la situación individual de cada paciente. Es posible que se requiera una reducción inmediata de la dosis en el momento en que se inicie el tratamiento (ver sección 4.5).

De manera similar, la suspensión de inhibidores del CYP3A4 puede afectar a la tasa de metabolismo de tacrólimus y, en consecuencia, provocar niveles sanguíneos subterapéuticos de este, lo que hace necesarias una monitorización estrecha y la supervisión de un especialista en trasplantes.

Inductores del CYP3A4

El uso simultáneo con inductores del CYP3A4 puede reducir los niveles sanguíneos de tacrólimus, lo que puede aumentar el riesgo de rechazo del trasplante. Se recomienda evitar el uso simultáneo de inductores potentes del CYP3A4 (como rifampicina, fenitoína o carbamazepina) con tacrólimus. Si no se puede evitar, se debe monitorizar con frecuencia los niveles sanguíneos de tacrólimus desde los primeros días de administración simultánea, bajo la supervisión de un especialista en trasplantes, con el fin de, si procede, ajustar la dosis de tacrólimus, para mantener una exposición similar a tacrólimus. La función del injerto también se debe monitorizar estrechamente (ver sección 4.5).

De manera similar, la suspensión de inductores del CYP3A4 puede afectar a la tasa de metabolismo de tacrólimus y en consecuencia, provocar niveles sanguíneos supratrapéuticos de este, lo que hace necesarias una monitorización estrecha y la supervisión de un especialista en trasplantes.

Glicoproteína-P

Se debe tener precaución cuando se administre tacrólimus junto con medicamentos que inhiben la glicoproteína-P, ya que se podría producir un aumento de los niveles de tacrólimus. Se deben monitorizar estrechamente los niveles de tacrólimus en sangre total, así como el estado clínico del paciente. Puede ser necesario ajustar la dosis de tacrólimus (ver sección 4.5).

Medicamentos a base de plantas

Cuando se toma Roltisa se deben evitar los medicamentos a base de plantas que contienen la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) u otros medicamentos a base de plantas debido al riesgo de interacciones que conducen bien a una disminución de las concentraciones sanguíneas de tacrólimus y a una reducción del efecto clínico de tacrólimus, o bien a un aumento de las concentraciones sanguíneas de tacrólimus y al riesgo de toxicidad de tacrólimus (ver sección 4.5).

Otras interacciones

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

Deben evitarse ingestas elevadas de potasio o el uso de diuréticos ahorradores de potasio (ver sección 4.5).

La combinación de tacrólimus con determinados medicamentos que provoquen efectos conocidos de neurotoxicidad puede 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 tacrólimus. Debe evitarse el uso de vacunas vivas atenuadas.

Nefrotoxicidad

Tacrólimus puede producir deterioro de la función renal en pacientes que han recibido un trasplante. La insuficiencia renal aguda sin intervención activa puede progresar a insuficiencia renal crónica. Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes con la función renal alterada, ya que puede ser necesario reducir la dosis de tacrólimus. El riesgo de nefrotoxicidad puede aumentar cuando tacrólimus se administra

simultáneamente con medicamentos asociados a nefrotoxicidad (ver sección 4.5). Se debe evitar el uso simultáneo de tacrólimus con medicamentos con efectos conocidos de nefrotoxicidad. Cuando no se pueda evitar la administración simultánea, se deben monitorizar estrechamente la concentración mínima en sangre de tacrólimus y la función renal, y se debe considerar la reducción de la dosis si se produce nefrotoxicidad.

Trastornos gastrointestinales

Se ha notificado perforación gastrointestinal en pacientes tratados con tacrólimus. 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 tacrólimus pueden cambiar significativamente durante los episodios de diarrea, se recomienda una monitorización adicional de las concentraciones de tacrólimus durante los episodios de diarrea.

Trastornos cardíacos

Se han observado en raras ocasiones casos de hipertrofia ventricular o de hipertrofia del tabique interventricular, notificados como miocardiopatías, en los pacientes en tratamiento con tacrólimus cápsulas de liberación inmediata, y también podrían aparecer con tacrólimus cápsulas de liberación prolongada. En la mayor parte de los casos han sido reversibles y se produjeron principalmente con concentraciones mínimas de tacrólimus en sangre mucho más elevadas que las concentraciones máximas recomendadas. Otros factores que se ha observado que aumentan el riesgo de estos problemas clínicos incluyen patología cardíaca pre-existente, uso de corticosteroides, hipertensión, disfunción renal o hepática, infecciones, sobrecarga de líquidos y edema. Por tanto, los pacientes de alto riesgo 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 3 meses y, posteriormente, a los 9-12 meses). En caso de que se observaran alteraciones, debe evaluarse una reducción de la dosis de Roltisa o el cambio de tratamiento a otro agente inmunosupresor. Tacrólimus puede prolongar el intervalo QT y puede causar taquicardia ventricular Torsades 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, bradiarritmias 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 tacrólimus (ver sección 4.5).

Trastornos linfoproliferativos y neoplasias malignas

Se ha descrito que los pacientes tratados con tacrólimus desarrollan trastornos linfoproliferativos asociados al virus Epstein-Barr (VEB) y otras neoplasias malignas, incluyendo cánceres de piel y sarcoma de Kaposi (ver sección 4.8).

Cuando se administra de forma concomitante una combinación de inmunosupresores como anticuerpos antilinfocíticos (por ej. basiliximab, daclizumab), aumenta el riesgo de alteraciones linfoproliferativas asociadas al VEB. Se ha descrito que los pacientes negativos al VEB-VCA (Antígeno de la cápside viral) presentan un mayor riesgo de desarrollar alteraciones linfoproliferativas. Por lo tanto, en este grupo de pacientes debe determinarse la serología VEB-VCA antes de iniciar el tratamiento con tacrólimus. Durante el tratamiento se recomienda una monitorización cuidadosa con VEB-PCR. Un resultado de VEB-PCR positivo puede persistir durante meses, y no es indicativo per se de enfermedad linfoproliferativa o linfoma.

Se ha notificado sarcoma de Kaposi, incluyendo casos con formas agresivas de la enfermedad y desenlaces fatales, en pacientes tratados con tacrólimus. En algunos casos, se ha observado regresión de sarcoma de Kaposi después de reducir la intensidad de la inmunosupresión.

Al igual que con otros potentes agentes inmunosupresores, el riesgo de cáncer secundario es desconocido.

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, incluidas las infecciones oportunistas

Los pacientes en tratamiento con medicamentos inmunosupresores, incluido Roltisa, presentan un mayor riesgo de infecciones, incluidas infecciones oportunistas (bacterianas, fúngicas, víricas y protozoarias) como la infección por CMV, la nefropatía asociada al virus BK y la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC. Los pacientes también corren mayor riesgo de contraer infecciones con hepatitis vírica (por ejemplo, la reactivación de la hepatitis B y C y la infección *de novo*, así como la hepatitis E, que puede llegar a ser crónica). Con frecuencia estas infecciones están asociadas a una elevada carga inmunosupresora total, y pueden conducir a situaciones graves o potencialmente mortales incluyendo el rechazo del injerto que los médicos deben de considerar en el diagnóstico diferencial de los pacientes inmunodeprimidos que presenten una función hepática o renal deteriorada o síntomas neurológicos. La prevención y el tratamiento se deben hacer de acuerdo con las guías clínicas apropiadas.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

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

Trastornos oculares

Se han notificado trastornos oculares, en ocasiones con progresión a pérdida de la visión, en pacientes tratados con tacrólimus. En algunos casos se ha notificado su resolución al cambiar a otro tratamiento inmunosupresor. Se debe advertir a los pacientes que comuniquen la aparición de cambios de agudeza visual, cambios en la visión de los colores, visión borrosa o defectos del campo visual; en todos estos casos se recomienda una evaluación inmediata, con derivación al oftalmólogo si procede.

Microangiopatía trombótica (MAT) (incluido síndrome hemolítico urémico (SHU) y púrpura trombocitopénica trombótica (PTT))

El diagnóstico de MAT, incluida púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) y síndrome hemolítico urémico (SHU), que a veces conduce a fracaso renal o a un desenlace fatal, se debe considerar en pacientes con anemia hemolítica, trombocitopenia, fatiga, manifestaciones neurológicas fluctuantes, insuficiencia renal y fiebre. Si se diagnostica MAT, se requiere un tratamiento rápido, y se debe considerar la interrupción de tacrólimus según el criterio del médico.

La administración concomitante de tacrólimus con un inhibidor de la molécula diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR, por sus siglas en inglés) (por ej., sirólimus, everólimus) puede aumentar el riesgo de microangiopatía trombótica (incluido síndrome hemolítico urémico y púrpura trombocitopénica trombótica).

Aplasia Eritrocitaria Pura

En pacientes tratados con tacrólimus 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.

Poblaciones especiales

Existe una experiencia limitada en pacientes de raza no-caucásica y en pacientes con elevado riesgo inmunológico (por ej. trasplante, evidencia de anticuerpos reactivos contra el panel, ARP).

En pacientes con insuficiencia hepática grave puede ser necesaria una reducción de la dosis (ver sección 4.2).

Excipientes

Roltisa cápsulas contiene lactosa, los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Roltisa contiene laca de aluminio rojo allura (E129). Puede generar reacciones alérgicas.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones metabólicas

El tacrólimus sistémico disponible se metaboliza a través del CYP3A4 hepático. También existe evidencia de metabolismo gastrointestinal a través del CYP3A4 de la pared intestinal. El uso concomitante de medicamentos o preparados a base de plantas conocidos por inhibir o inducir el CYP3A4 puede afectar al metabolismo de tacrólimus y por lo tanto, elevar o disminuir su concentración sanguínea. De manera similar, la suspensión de tales medicamentos o preparados a base de plantas puede afectar a la tasa de metabolismo de tacrólimus y en consecuencia, a los niveles sanguíneos de tacrólimus.

Los estudios farmacocinéticos han indicado que el aumento de los niveles sanguíneos de tacrólimus cuando se administra de manera simultánea con inhibidores del CYP3A4 es principalmente un resultado del aumento de la biodisponibilidad oral de tacrólimus debida a la inhibición del metabolismo gastrointestinal. El efecto sobre el aclaramiento hepático es menos pronunciado.

Se recomienda encarecidamente monitorizar estrechamente las concentraciones sanguíneas de tacrólimus bajo la supervisión de un especialista en trasplantes, así como monitorizar la función del injerto, la prolongación del intervalo QT (con ECG), la función renal y otras reacciones adversas, incluida la neurotoxicidad, cuando se utilizan de forma concomitante sustancias con potencial de alterar el metabolismo del CYP3A4 y, si procede, ajustar o interrumpir la dosis de tacrólimus, para mantener una exposición similar de tacrólimus (ver las secciones 4.2 y 4.4). De manera similar, se debe monitorizar estrechamente a los pacientes cuando se utilice tacrólimus de manera simultánea con múltiples sustancias que afecten al CYP3A4, dado que los efectos sobre la exposición de tacrólimus se pueden potenciar o contrarrestar.

En la tabla siguiente se muestran medicamentos que tienen efectos sobre tacrólimus. Los ejemplos de interacciones medicamentosas no pretenden ser completos o exhaustivos y, en consecuencia, se debe consultar la ficha de cada medicamento que se administre de manera simultánea con tacrólimus para ver la información relativa a la ruta metabólica, vías de interacción, riesgos potenciales y medidas específicas que tomar respecto a la administración simultánea.

Medicamentos que tienen efectos sobre tacrólimus

<u>Clase o Nombre del Medicamento/Sustancia</u>	<u>Efecto de la interacción medicamentosa</u>	<u>Recomendaciones relativas a la administración simultánea</u>
Pomelo o zumo de pomelo	Puede aumentar las concentraciones mínimas en sangre de tacrólimus y aumentar el riesgo de reacciones adversas graves (p. ej., neurotoxicidad, prolongación del intervalo QT) [ver sección 4.4].	Evitar el pomelo y el zumo de pomelo.
Ciclosporina	Puede aumentar las concentraciones mínimas en sangre de tacrólimus. Además, pueden producirse efectos nefrotóxicos sinérgicos/aditivos.	Se debe evitar el uso simultáneo de ciclosporina y tacrólimus [ver sección 4.4].
Productos con efectos nefrotóxicos o neurotóxicos conocidos: aminoglicósidos, inhibidores de girasa, vancomicina, sulfametoxazol + trimetoprima, AINEs, ganciclovir, aciclovir, anfotericina B, ibuprofeno, cidofovir, foscarnet	Pueden potenciar los efectos nefrotóxicos o neurotóxicos de tacrólimus	Se recomienda evitar el uso simultáneo de tacrólimus con medicamentos con efectos nefrotóxicos conocidos. Si no se puede evitar la administración simultánea, monitorizar la función renal y otros efectos adversos y ajustar la dosis de tacrólimus si es necesario.
Inhibidores potentes del CYP3A4: agentes antifúngicos (p. ej., ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol), antibióticos macrólidos (p. ej., telitromicina, troleandomicina, claritromicina, josamicina), inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., ritonavir, nelfinavir, saquinavir), inhibidores de la proteasa del VHC (p. ej., telaprevir, boceprevir y la combinación de ombitasvir y paritaprevir con ritonavir, cuando se utiliza con y sin dasabuvir), nefazodona, el potenciador farmacocinético cobicistat y los inhibidores de quinasas idelalisib, ceritinib. También se han observado potentes interacciones con el antibiótico macrólido eritromicina.	Puede aumentar las concentraciones mínimas en sangre de tacrólimus y aumentar el riesgo de reacciones adversas graves (p. ej., nefrotoxicidad, neurotoxicidad, prolongación del intervalo QT), lo que requiere monitorización estrecha [ver sección 4.4]. Se pueden producir aumentos rápidos y pronunciados en los niveles de tacrólimus, en un plazo de tan solo 1-3 días tras la administración simultánea, a pesar de la reducción inmediata de la dosis de tacrólimus. La exposición global de tacrólimus puede aumentar > 5 veces. Cuando se administran simultáneamente combinaciones de ritonavir, la exposición de tacrólimus puede	Se recomienda evitar el uso simultáneo. Si no se puede evitar la administración simultánea de un inhibidor potente del CYP3A4, evaluar omitir la dosis de tacrólimus el día en que se inicia el inhibidor potente del CYP3A4. Reiniciar tacrólimus al día siguiente a una dosis reducida, según las concentraciones en sangre de tacrólimus. Los cambios en la dosis y/o en la frecuencia de administración de tacrólimus se deben individualizar y ajustar, si es necesario, en función de las concentraciones mínimas de tacrólimus, que se deben evaluar al inicio, monitorizar con frecuencia en el transcurso (desde los primeros días) y reevaluar

	aumentar > 50 veces. Casi todos los pacientes pueden requerir una reducción de la dosis de tacrólimus, y también puede ser necesaria una interrupción temporal de tacrólimus. El efecto sobre las concentraciones sanguíneas de tacrólimus puede permanecer durante varios días una vez que se complete la administración simultánea.	cuando se complete el inhibidor del CYP3A4 y después. Una vez finalizado, la dosis y la frecuencia de administración apropiadas de tacrólimus deben guiarse por las concentraciones en sangre de tacrólimus. Monitorizar estrechamente la función renal, el ECG para detectar prolongación del intervalo QT y otros efectos adversos.
Inhibidores del CYP3A4 moderados o débiles: agentes antifúngicos (p. ej., fluconazol, isavuconazol, clotrimazol, miconazol), antibióticos macrólidos (p. ej., azitromicina), bloqueadores de los canales de calcio (p. ej., nifedipino, nicardipino, diltiazem, verapamilo), amiodarona, danazol, etinilestradiol, lansoprazol, omeprazol, los antivirales VHC elbasvir/grazoprevir y glecaprevir/pibrentasvir, el antiviral CMV letermovir y los inhibidores de la tirosina quinasa nilotinib, crizotinib e imatinib y preparados a base de plantas (chinos) que contienen extractos de <i>Schisandra sphenanthera</i>	Pueden aumentar las concentraciones mínimas en sangre de tacrólimus y aumentar el riesgo de reacciones adversas graves (p. ej., neurotoxicidad, prolongación del intervalo QT) [ver sección 4.4]. Puede producirse un aumento rápido del nivel de tacrólimus.	Monitorizar frecuentemente las concentraciones mínimas en sangre de tacrólimus, desde los primeros días de administración simultánea. Reducir la dosis de tacrólimus si es necesario [ver sección 4.2]. Monitorizar estrechamente la función renal, el ECG para detectar prolongación del intervalo QT y otros efectos adversos.
<i>In vitro</i>, se ha demostrado que las siguientes sustancias son potenciales inhibidores del metabolismo de tacrólimus: bromocriptina, cortisona, dapsona, ergotamina, gestodeno, lidocaína, mefenitoína, midazolam, nilvadipino, noretisterona, quinidina, tamoxifeno	Pueden aumentar las concentraciones mínimas en sangre de tacrólimus y aumentar el riesgo de reacciones adversas graves (p. ej., neurotoxicidad, prolongación del intervalo QT) [ver sección 4.4].	Monitorizar las concentraciones mínimas en sangre de tacrólimus y reducir la dosis de tacrólimus si es necesario [ver sección 4.2]. Monitorizar estrechamente la función renal, el ECG para detectar prolongación del intervalo QT y otros efectos adversos.
Inductores potentes del CYP3A4: rifampicina, fenitoína carbamazepina, apalutamida, enzalutamida, mitotano o hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	Pueden reducir las concentraciones mínimas en sangre de tacrólimus y aumentar el riesgo de rechazo [ver sección 4.4]. El efecto máximo sobre las concentraciones sanguíneas de tacrólimus puede alcanzarse 1-2 semanas después de la	Se recomienda evitar el uso simultáneo. Si no se puede evitar, los pacientes pueden requerir un aumento de la dosis de tacrólimus. Los cambios en la dosis de tacrólimus se deben individualizar y ajustar, si es necesario, en función de las

	administración simultánea. El efecto puede permanecer 1-2 semanas después de la finalización del tratamiento.	concentraciones mínimas de tacrólimus, que se deben evaluar al inicio, monitorizar con frecuencia en el transcurso (desde los primeros días) y reevaluar cuando se complete el inductor del CYP3A4 y después. Una vez finalizado el uso del inductor del CYP3A4, puede ser necesario ajustar gradualmente la dosis de tacrólimus. Monitorizar estrechamente la función del injerto.
Inductores moderados del CYP3A4: metamizol, fenobarbital, isoniazida, rifabutina, efavirenz, etravirina, nevirapina; inductores débiles del CYP3A4: flucloxacilina	Pueden reducir las concentraciones mínimas en sangre de tacrólimus y aumentar el riesgo de rechazo [ver sección 4.4].	Monitorizar las concentraciones mínimas en sangre de tacrólimus y aumentar la dosis de tacrólimus si es necesario [ver sección 4.2]. Monitorizar estrechamente la función del injerto.
Caspofungina	Puede reducir las concentraciones mínimas en sangre de tacrólimus y aumentar el riesgo de rechazo. No se ha confirmado el mecanismo de interacción.	Monitorizar las concentraciones mínimas en sangre de tacrólimus y aumentar la dosis de tacrólimus si es necesario [ver sección 4.2]. Monitorizar estrechamente la función del injerto.
Cannabidiol (inhibidor de la gp-P)	Se han notificado aumentos de los niveles sanguíneos de tacrólimus durante el uso simultáneo de tacrólimus y cannabidiol. Esto puede deberse a la inhibición de la glicoproteína-P intestinal, lo que provoca un aumento de la biodisponibilidad del tacrólimus.	La administración simultánea de tacrólimus y cannabidiol debe realizarse con precaución, vigilando estrechamente al paciente para detectar posibles efectos adversos. Es preciso monitorizar las concentraciones valle de tacrólimus en sangre total y ajustar la dosis de tacrólimus si fuera necesario [ver secciones 4.2 y 4.4].
Productos con alta afinidad conocida por las proteínas plasmáticas, p. ej.: AINEs, anticoagulantes orales, antidiabéticos orales	Tacrólimus se une ampliamente a las proteínas plasmáticas. Deben considerarse posibles interacciones con otros principios activos con alta afinidad conocida por las proteínas plasmáticas.	Monitorizar las concentraciones mínimas en sangre de tacrólimus y ajustar la dosis de tacrólimus si es necesario [ver sección 4.2].
Agentes procinéticos: metoclopramida, cimetidina e hidróxido de magnesio-aluminio	Pueden aumentar las concentraciones mínimas en sangre de tacrólimus y aumentar el riesgo de	Monitorizar las concentraciones mínimas en sangre de tacrólimus y reducir la dosis de tacrólimus si es

	reacciones adversas graves (p. ej., neurotoxicidad, prolongación del intervalo QT).	necesario [ver sección 4.2]. Monitorizar estrechamente la función renal, la prolongación del intervalo QT mediante ECG y otros efectos adversos.
Dosis de mantenimiento de corticosteroides	Pueden reducir las concentraciones mínimas en sangre de tacrólimus y aumentar el riesgo de rechazo [ver sección 4.4].	Monitorizar las concentraciones mínimas en sangre de tacrólimus y aumentar la dosis de tacrólimus si es necesario [ver sección 4.2]. Monitorizar estrechamente la función del injerto.
Dosis elevadas de prednisolona o metilprednisolona	Pueden afectar a los niveles sanguíneos de tacrólimus (aumento o reducción) cuando se administra para el tratamiento del rechazo agudo.	Monitorizar las concentraciones mínimas en sangre de tacrólimus y ajustar la dosis de tacrólimus si es necesario.
Tratamiento antiviral de acción directa (AAD)	Puede tener impacto sobre la farmacocinética de tacrólimus mediante cambios en la función hepática durante el tratamiento AAD, relacionado con el aclaramiento del virus de la hepatitis. Puede producirse una reducción de los niveles sanguíneos de tacrólimus. Sin embargo, el potencial inhibidor del CYP3A4 de algunos AADs puede contrarrestar el efecto o provocar un aumento de los niveles sanguíneos de tacrólimus.	Monitorizar las concentraciones mínimas en sangre de tacrólimus y ajustar la dosis de tacrólimus si es necesario para garantizar la continuidad de la eficacia y la seguridad.

La administración concomitante de tacrólimus con un inhibidor de la molécula diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR, por sus siglas en inglés) (por ej., sirólimus, everólimus) puede aumentar el riesgo de microangiopatía trombótica (incluido síndrome hemolítico urémico y púrpura trombocitopénica trombótica) (ver sección 4.4).

Debido a que el tratamiento con tacrólimus se puede asociar con hipercalcemia o puede aumentar la hipercalcemia preexistente, se debe evitar un alto consumo de potasio o de diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., amilorida, triamtereno o espironolactona) (ver sección 4.4). Se debe tener precaución cuando tacrólimus se administra de manera simultánea con otros agentes que aumentan el potasio sérico, como trimetoprima y cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol), ya que se sabe que trimetoprima actúa como un diurético ahorrador de potasio como amilorida. Se recomienda una monitorización estrecha del potasio sérico.

Efecto de tacrólimus sobre el metabolismo de otros medicamentos

Tacrólimus es un conocido inhibidor del CYP3A4; por lo tanto, su uso concomitante con medicamentos conocidos por metabolizarse a través del CYP3A4 puede afectar al metabolismo de dichos medicamentos. La semivida de ciclosporina se alarga cuando se administra concomitantemente con tacrólimus. Además,

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

Se ha demostrado que tacrólimus eleva la concentración sanguínea de fenitoína.

Debido a que tacrólimus puede reducir el aclaramiento de los anticonceptivos basados en esteroides provocando 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 tacrólimus y las estatinas. Los datos clínicos sugieren que la farmacocinética de las estatinas no se modifica en gran medida por la administración concomitante de tacrólimus.

Datos en animales han mostrado que tacrólimus puede disminuir el aclaramiento y aumentar la vida media de pentobarbital y antipirina.

Ácido micofenólico. Se debe tener precaución al cambiar un tratamiento combinado de ciclosporina (que interfiere con la recirculación enterohepática del ácido micofenólico) a tacrólimus (que carece de este efecto), ya que esto podría generar cambios en la exposición al ácido micofenólico. Los fármacos que interfieren con el ciclo enterohepático del ácido micofenólico pueden reducir la concentración plasmática y la eficacia de ácido micofenólico. Cuando se cambie de ciclosporina a tacrólimus o viceversa, puede ser necesario realizar un seguimiento farmacológico del ácido micofenólico.

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos en mujeres muestran que tacrólimus es capaz de atravesar la placenta. Existe riesgo de hiperpotasemia en el recién nacido (p. ej., incidencia en neonatos del 7,2 %, es decir, 8 de cada 111) que tiende a normalizarse de forma espontánea. El tratamiento en mujeres embarazadas puede ser considerado, cuando no exista ninguna alternativa más segura y cuando los beneficios justifiquen el riesgo potencial para el feto. En caso de exposición en *in utero*, se recomienda monitorizar efectos adversos potenciales de tacrólimus en el recién nacido (especialmente los efectos en los riñones).

Resultados de un estudio de seguridad observacional posterior a la autorización [EUPAS37025]

Un estudio de seguridad poscomercialización analizó 2905 embarazos del registro de trasplante de órganos “Transplant Pregnancy Registry International” (TPRI) para evaluar los resultados en mujeres tratadas con tacrólimus (383 notificados de forma prospectiva, incluyendo 247 pacientes con trasplante de riñón y 136 con trasplante hepático) frente a los resultados en mujeres tratadas con otros inmunosupresores. Sobre la base de los datos limitados (289 embarazos notificados prospectivamente con exposición a tacrólimus durante el primer trimestre), los resultados no indicaron un riesgo mayor de malformaciones graves. Se observó una mayor prevalencia de abortos espontáneos en mujeres tratadas con tacrólimus en comparación con inmunosupresores alternativos. Entre las pacientes con trasplante de riñón tratadas con tacrólimus, también se observó una mayor prevalencia de preeclampsia. Sin embargo, en conjunto, no hubo evidencias suficientes para llegar a conclusiones sobre el riesgo de estos resultados. Entre las pacientes de trasplante de hígado y riñón expuestas a tacrólimus, el 45 %-55 % de nacidos con vida fueron prematuros, con alrededor del 75 %-85 % con un peso normal para su tiempo de gestación. Se observaron resultados similares para otros inmunosupresores, aunque el carácter limitado de la evidencia hace que las conclusiones que se pueden sacar sean limitadas.

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

Lactancia

Los datos en humanos demuestran que tacrólimus 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 Roltisa.

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

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

No se han realizado estudios de los efectos de tacrólimus sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

El perfil de reacciones adversas asociado 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.

Las reacciones adversas comunicadas más frecuentemente (afectan a > 10% de los pacientes) son temblor, insuficiencia renal, hiperglucemia, diabetes mellitus, hiperpotasemia, infecciones, hipertensión e insomnio.

La frecuencia de las reacciones adversas se define a continuación: muy frecuentes $\geq 1/10$; frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Infecciones e infestaciones

Como es bien conocido en otros potentes agentes inmunosupresores, los pacientes tratados con tacrólimus 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 infección por CMV, nefropatía asociada a virus BK, así como casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada a virus JC en pacientes tratados con inmunosupresores, incluido Roltisa.

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, neoplasias cutáneas y sarcoma de Kaposi asociadas al tratamiento con tacrólimus.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

frecuentes: anemia, trombocitopenia, leucopenia, análisis eritrocitario anormal, leucocitosis

poco frecuentes: coagulopatías, pancitopenia, neutropenia, anomalías en los análisis de la coagulación y del sangrado, microangiopatía

	trombótica
raras:	púrpura trombocitopénica trombótica, hipoprotrombinemia
frecuencia no conocida:	aplasia eritrocitaria pura, agranulocitosis, anemia hemolítica, neutropenia febril

Trastornos del sistema inmunológico

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

Trastornos endocrinos

raras:	hirsutismo
--------	------------

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

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

Trastornos psiquiátricos

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

Trastornos del sistema nervioso

muy frecuentes:	cefalea, temblor
frecuentes:	trastornos del sistema nervioso, convulsiones, alteraciones de la conciencia, neuropatías periféricas, mareo, parestesias y disestesias, alteración de la expresión escrita
poco frecuentes:	encefalopatía, hemorragias del sistema nervioso central y accidentes cerebrovasculares, coma, anormalidades del habla y del lenguaje, parálisis y paresia, amnesia
raras:	hipertonía
muy raras:	miastenia
frecuencia no conocida:	síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

Trastornos oculares

frecuentes:	alteraciones oculares, visión borrosa, fotofobia
poco frecuentes:	cataratas
raras:	ceguera
frecuencia no conocida:	neuropatía óptica

Trastornos del oído y del laberinto

frecuentes:	acúfenos
poco frecuentes:	hipoacusia
raras:	sordera neurosensorial

muy raras: audición alterada

Trastornos cardíacos

frecuentes: alteraciones isquémicas de las arterias coronarias, taquicardia

poco frecuentes: insuficiencia cardíaca, arritmias ventriculares y parada cardíaca, arritmias supraventriculares, cardiomiopatías, hipertrofia ventricular, palpitaciones

raras: derrame pericárdico

muy raras: Torsades de Pointes

Trastornos vasculares

muy frecuentes: hipertensión

frecuentes: acontecimientos tromboembólicos e isquémicos, trastornos vasculares hipotensivos, hemorragias, trastornos vasculares periféricos

poco frecuentes: trombosis venosa profunda en miembros, shock, infarto

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

frecuentes: trastornos pulmonares parenquimatosos, disnea, derrame pleural, tos, faringitis, congestión e inflamación nasales

poco frecuentes: insuficiencias respiratorias, trastornos del tracto respiratorio, asma

raras: síndrome de sufrimiento respiratorio agudo

Trastornos gastrointestinales

muy frecuentes: diarrea, náuseas

frecuentes: signos y síntomas gastrointestinales, vómitos, dolores gastrointestinales y abdominales, trastornos inflamatorios gastrointestinales, hemorragias gastrointestinales, perforación y úlceras gastrointestinales, ascitis, estomatitis y úlceras, estreñimiento, signos y síntomas dispépticos, flatulencia, distensión, deposiciones blandas

poco frecuentes: pancreatitis aguda y crónica, íleo paralítico, enfermedad por reflujo gastroesofágico, vaciamiento gástrico alterado

raras: pseudoquiste pancreático, subíleo

Trastornos hepatobiliares

frecuentes: trastornos de los conductos biliares, lesión hepatocelular y hepatitis, colestasis e ictericia

raras: enfermedad hepática por oclusión venosa, trombosis de la arteria hepática

muy raras: insuficiencia hepática

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

frecuentes: erupción, prurito, alopecia, acné, aumento de la sudoración

poco frecuentes: dermatitis, fotosensibilidad

raras: necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell)

muy raras: síndrome de Stevens Johnson

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

frecuentes: artralgia, dolor de espalda, espasmos musculares, dolor en una extremidad

poco frecuentes: trastornos articulares

raras: disminución de la movilidad

Trastornos renales y urinarios

muy frecuentes:	deterioro renal
frecuentes:	insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda, nefropatía tóxica, necrosis tubular renal, anormalidades de la orina, oliguria, síntomas vesicales y uretrales
raras:	síndrome urémico hemolítico, anuria
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:	trastornos febriles, dolor y malestar, trastornos asténicos, edema, alteración de la percepción de la temperatura corporal
poco frecuentes:	enfermedad de tipo gripal, sensación de inquietud, sensación anormal, insuficiencia multiorgánica, sensación de opresión torácica, intolerancia a la temperatura
raras:	caída, úlcera, opresión torácica, sed
muy raras:	tejido adiposo aumentado

Exploraciones complementarias

muy frecuentes:	pruebas de función hepática anormales
frecuentes:	fosfatasa alcalina en sangre aumentada, peso aumentado
poco frecuentes:	amilasa elevada, ECG anormal, anomalías en los estudios de ritmo y pulso cardiaco, peso disminuido, lactatodeshidrogenasa elevada en sangre
muy raras:	ecocardiograma anormal, intervalo QT del electrocardiograma prolongado

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

frecuentes:	disfunción primaria del trasplante
-------------	------------------------------------

Se han observado errores de medicación incluyendo cambio involuntario, no intencionado o no supervisado entre las formulaciones de tacrólimus 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).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

El dolor en una extremidad ha sido descrito en un número de informes de los casos publicados como parte del Síndrome Doloroso por Inhibición de Calcineurina (SDIC). Este se presenta usualmente como un dolor bilateral y simétrico, grave, ascendente en las extremidades inferiores y puede ser asociado a niveles de tacrólimus supratrapéuticos. Este síndrome puede responder a una reducción de la dosis. En algunos casos, fue necesario cambiar a una inmunosupresión alternativa.

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

La experiencia en relación con la sobredosificación es limitada. Se han descrito varios casos de sobredosis accidental con tacrólimus; entre los síntomas observados están: temblor, cefaleas, náuseas y vómitos, infecciones, urticaria, letargo y aumento en las concentraciones de nitrógeno ureico en sangre, de creatinina sérica, y de las concentraciones de alanina-aminotransferasa.

No existe un antídoto específico para tacrólimus. 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 tacrólimus no es dializable. En pacientes aislados con concentraciones en plasma muy elevadas, 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: Inmunosupresores, inhibidores de la calcineurina, código ATC: L04AD02

Mecanismo de acción

A nivel molecular, los efectos de tacrólimus parecen estar mediados por su unión a una proteína citosólica (FKBP12), que es la responsable de la acumulación intracelular del compuesto. El complejo FKBP12-tacrólimus 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 los linfocitos T, lo que impide la transcripción de un grupo concreto de genes de citocinas.

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

En particular, tacrólimus inhibe la formación de linfocitos citotóxicos, que son los principales responsables del rechazo del injerto. Tacrólimus inhibe la activación de los linfocitos T y la proliferación de los linfocitos B dependiente de los linfocitos T cooperadores, así como la formación de linfocinas (como las interleucinas 2, 3 y el interferón- γ) y la expresión del receptor de la interleucina-2.

Resultados de los ensayos clínicos realizados con tacrólimus cápsulas de liberación prolongada una vez al día

Trasplante hepático

La eficacia y seguridad de tacrólimus cápsulas de liberación prolongada y tacrólimus cápsulas de liberación inmediata, ambos en combinación con corticosteroides, fue comparada en 471 receptores de trasplante hepático *de novo*. La tasa de episodios de rechazo agudo confirmados con biopsia dentro de las primeras 24 semanas después del trasplante fue de 32,6% en el grupo de tacrólimus cápsulas de liberación prolongada (N = 237) y de 29,3% en el grupo de tacrólimus cápsulas de liberación inmediata (N = 234). La diferencia entre tratamientos (tacrólimus cápsulas de liberación prolongada –tacrólimus cápsulas de liberación inmediata) fue de 3,3% (intervalo de confianza de 95% [-5,7%, 12,3%]). Las tasas de supervivencia del paciente transcurridos 12 meses fueron de 89,2% para tacrólimus cápsulas de liberación prolongada y 90,8% para tacrólimus cápsulas de liberación inmediata; en la rama de tacrólimus cápsulas de liberación prolongada fallecieron 25 pacientes (14 mujeres, 11 hombres) y en la rama de tacrólimus cápsulas de liberación inmediata fallecieron 24 pacientes (5 mujeres, 19 hombres). La supervivencia del injerto transcurridos 12 meses fue de 85,3% para tacrólimus cápsulas de liberación prolongada y de 85,6% para tacrólimus cápsulas de liberación inmediata.

Trasplante renal

La eficacia y seguridad de tacrólimus cápsulas de liberación prolongada y tacrólimus cápsulas de liberación inmediata, ambos en combinación con micofenolato de mofetilo (MMF) y corticosteroides, fue comparada en 667 receptores de trasplante renal *de novo*. La tasa de episodios de rechazo agudo confirmados con biopsia dentro de las primeras 24 semanas después del trasplante fue de 18,6% en el grupo de tacrólimus cápsulas de liberación prolongada (N = 331) y de 14,9% en el grupo de tacrólimus cápsulas de liberación inmediata (N = 336). La diferencia entre tratamientos (tacrólimus cápsulas de liberación prolongada– tacrólimus cápsulas de liberación inmediata) fue de 3,8% (intervalo de confianza de 95% [-2,1%, 9,6%]). Las tasas de supervivencia del paciente transcurridos 12 meses fueron de 96,9% para tacrólimus cápsulas de liberación prolongada y 97,5% para tacrólimus cápsulas de liberación inmediata; en la rama de tacrólimus cápsulas de liberación prolongada fallecieron 10 pacientes (3 mujeres, 7 hombres) y en la rama de tacrólimus cápsulas de liberación inmediata fallecieron 8 pacientes (3 mujeres, 5 hombres). La supervivencia del injerto transcurridos 12 meses fue de 91,5% para tacrólimus cápsulas de liberación prolongada y de 92,8% para tacrólimus cápsulas de liberación inmediata.

La eficacia y seguridad de tacrólimus cápsulas de liberación inmediata, ciclosporina y tacrólimus cápsulas de liberación prolongada, todos en combinación con inducción con anticuerpos a base de basiliximab, MMF y corticosteroides, fue comparada en 638 receptores de trasplante renal *de novo*. La incidencia de falta de eficacia a los 12 meses (definida como muerte, pérdida del injerto, rechazo agudo confirmado con biopsia o pérdida de seguimiento) fue de 14,0 % en el grupo de tacrólimus cápsulas de liberación prolongada (N = 214), 15,1% en el grupo de tacrólimus cápsulas de liberación inmediata (N = 212) y 17,0% en el grupo de ciclosporina (N = 212). La diferencia entre tratamientos fue -3,0% (tacrólimus cápsulas de liberación prolongada-ciclosporina) (intervalo de confianza de 95,2% [-9,9%, 4,0%]) para tacrólimus cápsulas de liberación prolongada frente a ciclosporina y -1,9% (tacrólimus cápsulas de liberación inmediata -ciclosporina) (intervalo de confianza de 95,2% [-8,9%, 5,2%]) para tacrólimus cápsulas de liberación inmediata frente a ciclosporina. Las tasas de supervivencia del paciente transcurridos 12 meses fueron de 98,6% para tacrólimus cápsulas de liberación prolongada, 95,7% para tacrólimus cápsulas de liberación inmediata y 97,6% para ciclosporina; en la rama de tacrólimus cápsulas de liberación prolongada fallecieron 3 pacientes (todos hombres), en la rama de tacrólimus cápsulas de liberación inmediata fallecieron 10 pacientes (3 mujeres, 7 hombres) y en la rama de ciclosporina fallecieron 6 pacientes (3 mujeres, 3 hombres). La supervivencia del injerto transcurridos 12 meses fue de 96,7% para tacrólimus cápsulas de liberación prolongada, de 92,9% para tacrólimus cápsulas de liberación inmediata y de 95,7% para ciclosporina.

Seguridad y eficacia clínica de las cápsulas de tacrólimus cápsulas de liberación inmediata dos veces al día en trasplantes primarios de órganos

En estudios prospectivos se investigó tacrólimus cápsulas de liberación inmediata oral 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 de tacrólimus cápsulas de liberación inmediata oral en estos estudios publicados pareció ser similar al informado en los estudios extensos, en que se utilizó tacrólimus cápsulas de liberación inmediata 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 con tacrólimus cápsulas de liberación inmediata oral examinó 110 pacientes que se aleatorizaron en una proporción 1:1 a tacrólimus o ciclosporina. Tacrólimus se inició en perfusión intravenosa continua en una dosis de 0,01 a 0,03 mg/kg/día y tacrólimus 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 tacrólimus 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 tacrólimus y 83% en el grupo de ciclosporina.

Otro estudio aleatorizado incluyó 66 pacientes en el grupo de tacrólimus comparado con 67 pacientes en el grupo de ciclosporina. Tacrólimus se inició como una perfusión intravenosa continua en una dosis de 0,025 mg/kg/día y tacrólimus 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 tacrólimus 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 tacrólimus (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 tacrólimus comparado con 38,0% de los pacientes en el grupo de ciclosporina ($p = 0,025$). Un número significativamente mayor de pacientes tratados con ciclosporina ($n = 13$) requirió un cambio a tacrólimus comparado con los pacientes tratados con tacrólimus 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 tacrólimus comparado con 24 pacientes asignados al grupo de ciclosporina. Tacrólimus se inició como perfusión intravenosa continua en una dosis de 0,05 mg/kg/día y tacrólimus 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 tacrólimus comparado con 79,2% en el grupo de ciclosporina. Los casos libres de rechazo agudo fueron superiores en el grupo de tacrólimus en 6 meses (57,7% comparado con 45,8%) y en 1 año después del trasplante pulmonar (50% comparado con 33,3%). Los tres estudios demostraron tasas de supervivencia similares. Las incidencias de rechazo agudo fueron numéricamente inferiores con tacrólimus en los tres estudios, y uno de los estudios notificó una incidencia significativamente inferior de síndrome de bronquiolitis obliterante con tacrólimus.

Trasplante de páncreas

Un estudio multicéntrico con tacrólimus cápsulas de liberación inmediata oral incluyó 205 pacientes que sufrieron trasplante de riñón y páncreas simultáneo y que se aleatorizaron a tacrólimus ($n = 103$) o a ciclosporina ($n = 102$). La dosis oral inicial por protocolo de tacrólimus 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 tacrólimus: 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 tacrólimus, mientras que sólo 6 pacientes tratados con tacrólimus requirieron un tratamiento alternativo.

Trasplante intestinal

La experiencia clínica publicada de un solo centro acerca del uso de tacrólimus cápsulas de liberación inmediata oral como tratamiento primario 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 tacrólimus y prednisona fue de 75% en 1 año, 54% en 5 años y 42% en 10 años. En los primeros años la dosis oral inicial de tacrólimus 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 el virus Epstein-Barr (VEB) y CMV, aumento de médula ósea, uso complementario del antagonista de la interleucina-2 daclizumab, dosis iniciales de tacrólimus 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.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

En el hombre se ha demostrado que tacrólimus es capaz de absorberse a lo largo de todo el tracto gastrointestinal. El tacrólimus disponible generalmente se absorbe rápido. Roltisa es una formulación de liberación prolongada de tacrólimus, que produce un perfil de absorción oral ampliado con un tiempo promedio hasta la concentración máxima en sangre ($C_{m\acute{a}x}$) de aproximadamente 2 horas ($t_{m\acute{a}x}$).

La absorción es variable, y la biodisponibilidad oral media de tacrólimus (investigada con la formulación de tacrólimus cápsulas de liberación inmediata) está en el intervalo del 20% - 25% (intervalo individual en pacientes adultos 6%-43%). La biodisponibilidad oral de tacrólimus cápsulas de liberación prolongada se redujo cuando se administró después de una comida. Tanto la velocidad como el grado de la absorción de tacrólimus cápsulas de liberación prolongada se redujeron cuando se administró con alimentos.

El flujo biliar no tiene influencia sobre la absorción de tacrólimus, y en consecuencia el tratamiento con Roltisa puede iniciarse por vía oral.

Existe una importante correlación entre el AUC y las concentraciones mínimas en sangre en estado estacionario para tacrólimus cápsulas de liberación prolongada. Por este motivo, el control de las concentraciones mínimas en sangre proporciona una buena estimación de la exposición sistémica.

Distribución

En el hombre, la eliminación de tacrólimus después de la perfusión intravenosa puede considerarse bifásica.

En la circulación sistémica, tacrólimus 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, tacrólimus se une principalmente (> 98,8%) a las proteínas del plasma, en particular a la albúmina sérica y a la glicoproteína ácida α -1.

Tacrólimus 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.

Biotransformación

Tacrólimus se metaboliza ampliamente en el hígado, principalmente a través del citocromo P450-3A4 (CYP3A4) y el citocromo P450-3A5 (CYP3A5). Tacrólimus 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 tacrólimus. 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 tacrólimus.

Eliminación

Tacrólimus es una sustancia de aclaramiento bajo. En individuos sanos, la media del aclaramiento total del organismo, calculada a partir de las concentraciones en sangre fue de 2,25 l/h. En pacientes adultos con trasplante hepático, renal y cardíaco, se ha observado un aclaramiento total del organismo de 4,1 l/h, 6,7 l/h y 3,9 l/h, respectivamente. Ciertos factores, como los valores bajos de hematocrito y proteínas, que producen un aumento en la fracción libre de tacrólimus, 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 semivida de eliminación de tacrólimus es larga y variable. En individuos sanos, la semivida de eliminación en sangre es de aproximadamente 43 horas.

Tras la administración oral e intravenosa de tacrólimus 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 tacrólimus no metabolizado, indicando que tacrólimus 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, tacrólimus produjo efectos tóxicos sobre el sistema nervioso y los ojos. En conejos, tras la administración intravenosa de tacrólimus se observaron efectos cardiotóxicos reversibles. Se ha observado prolongación del intervalo QT en algunas especies de animales cuando se administra tacrólimus 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 tacrólimus cápsulas de liberación prolongada 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 tacrólimus en la fertilidad masculina en forma de recuento espermático y motilidad reducidas.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Contenido de la cápsula:

Etilcelulosa (Tipo 9-11mPa.s)

Butilhidroxitolueno

Hipromelosa (Tipo 4000mPa.s)

Lactosa monohidrato

Estearato de magnesio.

Cubierta de la cápsula:

Gelatina

Dióxido de titanio (E171)

Óxido de hierro rojo (E172)

Óxido de hierro amarillo (E172)

Tinta de impresión:

Goma laca

Laca de aluminio rojo Allura (E129)

Propilenglicol (E1520)

Dióxido de titanio (E171)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

30 meses

Después de abrir la envoltura de aluminio: 12 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster transparente de PVC/PE/PVDC-Aluminio y envuelto en una bolsa de Aluminio PE con un desecante incorporado en la capa de película.

Roltisa 0,5 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG

Tamaños de los envases: 30, 50 y 100 cápsulas duras de liberación prolongada en blísteres o en blísteres unidosis precortados de 30x1, 50x1 y 100x1 cápsulas duras de liberación prolongada.

Roltisa 1 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG

Tamaños de los envases: 30, 50, 60 y 100 cápsulas duras de liberación prolongada en blísteres o en blísteres unidosis precortados de 30x1, 50x1, 60x1 y 100x1 cápsulas duras de liberación prolongada.

Roltisa 3 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG

Tamaños de los envases: 30, 50 y 100 cápsulas duras de liberación prolongada en blísteres o en blísteres unidosis precortados de 30x1, 50x1 y 100x1 cápsulas duras de liberación prolongada.

Roltisa 5 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG

Tamaños de los envases: 30, 50 y 100 cápsulas duras de liberación prolongada en blísteres o en blísteres unidosis precortados de 30x1, 50x1 y 100x1 cápsulas duras de liberación prolongada.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pharmathen S.A.

6, Dervenakion str.

Pallini, Attiki

153 51

Grecia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roltisa 0,5 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG: 88194

Roltisa 1 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG: 88195

Roltisa 3 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG: 88196

Roltisa 5 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG: 88197

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

Octubre 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2025

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.es/>