

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Conferoport 0,5 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG
Conferoport 1 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG
Conferoport 2 mg cápsulas duras de liberación prolongada
Conferoport 3 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG
Conferoport 5 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipientes con efecto conocido

Cada cápsula dura de liberación prolongada contiene 51 mg de lactosa (como monohidrato).
Cada cápsula dura de liberación prolongada contiene 5,4 microgramos de amarillo anaranjado S (E110).
Cada cápsula dura de liberación prolongada contiene 0,4 microgramos de rojo allura AC (E129).
Cada cápsula dura de liberación prolongada contiene 3,4 microgramos de tartrazina (E102).

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

Excipientes con efecto conocido

Cada cápsula dura de liberación prolongada contiene 102 mg de lactosa (como monohidrato).
Cada cápsula dura de liberación prolongada contiene 7,4 microgramos de amarillo anaranjado S (E110).
Cada cápsula dura de liberación prolongada contiene 0,6 microgramos de rojo allura AC (E129).

Cada cápsula dura de liberación prolongada contiene 2 mg de tacrolimús (como monohidrato).

Excipientes con efecto conocido

Cada cápsula dura de liberación prolongada contiene 204 mg de lactosa (como monohidrato).
Cada cápsula dura de liberación prolongada contiene 9,3 microgramos de amarillo anaranjado S (E110).
Cada cápsula dura de liberación prolongada contiene 0,8 microgramos de rojo allura AC (E129).
Cada cápsula dura de liberación prolongada contiene 17,4 microgramos de tartrazina (E102).

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

Excipientes con efecto conocido

Cada cápsula dura de liberación prolongada contiene 306 mg de lactosa (como monohidrato).
Cada cápsula dura de liberación prolongada contiene 51,9 microgramos de amarillo anaranjado S (E110).
Cada cápsula dura de liberación prolongada contiene 1,0 microgramos de rojo allura AC (E129).

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

Excipientes con efecto conocido

Cada cápsula dura de liberación prolongada contiene 510 mg de lactosa (como monohidrato).
Cada cápsula dura de liberación prolongada contiene 18,6 microgramos de amarillo anaranjado S (E110).
Cada cápsula dura de liberación prolongada contiene 1,5 microgramos de rojo allura AC (E129).

La tinta de impresión usada para marcar la cápsula contiene trazas de:

- rojo allura AC (E129) (14% p/p del total de la composición de la tinta de impresión);
- amarillo anaranjado S (E110) (3% p/p del total de la composición de la tinta de impresión);
- lecitina de soja (0,99% p/p del total de la composición de la tinta de impresión).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura de liberación prolongada.

Cápsulas de 0,5 mg

Cápsula de gelatina tamaño 5 con un cuerpo marrón claro y una cubierta amarilla clara, impresa en negro con "0,5 mg", que contiene polvo de color blanco a amarillento o polvo compactado (longitud de 10,7 – 11,5 mm).

Cápsulas de 1 mg

Cápsula de gelatina tamaño 4 con un cuerpo marrón claro y una cubierta blanca, impresa en negro con "1 mg", que contiene polvo de color blanco a amarillento o polvo compactado (longitud de 14,0 – 14,6 mm).

Cápsulas de 2 mg

Cápsula de gelatina tamaño 3 con un cuerpo marrón claro y una cubierta verde oscura, impresa en negro con "2 mg", que contiene polvo de color blanco a amarillento o polvo compactado (longitud 15,6 – 16,2 mm).

Cápsulas de 3 mg

Cápsula de gelatina tamaño 2 con un cuerpo marrón claro y una cubierta de color naranja claro, impresa en negro con "3 mg", que contiene polvo de color blanco a amarillento o polvo compactado (longitud 17,7 – 18,3 mm).

Cápsulas de 5 mg

Cápsula de gelatina tamaño 0 con un cuerpo marrón claro y una cubierta rosa, impresa en negro con "5 mg", que contiene polvo de color blanco a amarillento o polvo compactado (longitud 21,4 – 22,0 mm).

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

Conferoport es una formulación oral de tacrolimús que se toma una vez al día. El tratamiento con Conferoport requiere un control cuidadoso realizado por personal debidamente cualificado y equipado. Sólo 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 tacrolimús no se deben sustituir sin supervisión clínica. Un cambio involuntario, no intencionado o no supervisado entre las diferentes formulaciones orales de tacrolimús con diferentes características de liberación es peligroso. Esto puede conducir a un rechazo del injerto o a un aumento de la incidencia de reacciones adversas, incluyendo una baja o elevada inmunosupresión debido a importantes diferencias clínicas en la exposición sistémica a tacrolimús. Se debe mantener a los pacientes en una única formulación de tacrolimús 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 el cambio a cualquier formulación alternativa debe realizarse una monitorización del medicamento y realizar ajustes de dosis para asegurar que se mantiene la exposición sistémica a tacrolimús.

Posología

Las dosis iniciales recomendadas indicadas más adelante tienen únicamente fines orientativos. Conferoport se administra habitualmente en combinación con otros agentes inmunosupresores en el periodo

postoperatorio inicial. La dosis puede variar dependiendo de la pauta inmunosupresora elegida. La dosis de Conferoport 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 de trasplante renal y hepático *de novo*, el valor de AUC_{0-24} de tacrolimús para tacrolimús de liberación prolongada en el día 1 fue un 30% y un 50% más bajo, respectivamente, en comparación con tacrolimús 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 cuidadosa y frecuente de las concentraciones mínimas de tacrolimús en las primeras dos semanas post-trasplante con Conferoport para asegurar una exposición adecuada al fármaco en el periodo post-trasplante inmediato. Debido a que tacrolimús es una sustancia con un aclaramiento bajo, los ajustes de dosis en el tratamiento con Conferoport 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 Conferoport debe comenzar a una dosis de 0,20 – 0,30 mg/kg/día, administrada una vez al día por la mañana. La administración debe iniciarse dentro de las 24 horas posteriores a la finalización de la cirugía.

La dosis de Conferoport se reduce generalmente durante el periodo post-trasplante. En algunos casos, es posible retirar el tratamiento inmunosupresor concomitante, conduciendo a una monoterapia basada en Conferoport. Cambios en el estado del paciente después del trasplante pueden afectar la farmacocinética de tacrolimús y hacer necesarios posteriores ajustes de dosis.

Profilaxis del rechazo en el trasplante de hígado

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

Cambio de pacientes tratados con tacrolimús de liberación inmediata a Conferoport

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

En pacientes estables que cambiaron de un tratamiento basado en tacrolimús de liberación inmediata (dos veces al día) a uno basado en tacrolimús de liberación prolongada (una vez al día) en una relación 1:1 (mg:mg) manteniendo la dosis diaria total, la exposición sistémica a tacrolimús (AUC_{0-24}) para tacrolimús de liberación prolongada fue aproximadamente un 10% menor que para tacrolimús de liberación inmediata. La relación entre las concentraciones mínimas de tacrolimús (C_{24}) y la exposición sistémica (AUC_{0-24}) para tacrolimús de liberación prolongada es similar a la de tacrolimús de liberación inmediata. Las concentraciones mínimas en sangre de tacrolimús deben controlarse antes del cambio de tacrolimús de

liberación inmediata a Conferoport y durante las dos semanas posteriores al cambio. Después del cambio de tratamiento, deben monitorizarse las concentraciones mínimas de tacrolimús y, si es necesario, deben hacerse ajustes de la dosis para mantener una exposición sistémica similar. Deben realizarse ajustes en la dosis para asegurar que se mantiene una exposición sistémica similar.

Cambio de ciclosporina a tacrolimús

Se debe tener precaución cuando se cambie a los pacientes de un tratamiento basado en ciclosporina a otro basado en tacrolimús (ver secciones 4.4 y 4.5). No se recomienda la administración combinada de ciclosporina y tacrolimús. El tratamiento con Conferoport 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 tacrolimús se inicia 12 – 24 horas después de la interrupción del tratamiento con ciclosporina. La monitorización de las concentraciones de ciclosporina en sangre debe continuar después del cambio de tratamiento, ya que puede verse afectado el aclaramiento de ciclosporina.

Tratamiento del rechazo del aloinjerto

Para tratar los episodios de rechazo se han utilizado dosis crecientes de tacrolimús, 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 Conferoport.

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

Al cambiar de un tratamiento basado en otros inmunosupresores a Conferoport administrado 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 se cambia el tratamiento a Conferoport, 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 tacrolimús de liberación prolongada en pacientes trasplantados de pulmón, páncreas o intestino, se ha utilizado tacrolimús 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 tacrolimús en sangre completa.

Como ayuda para optimizar la dosis, existen varias técnicas de inmunoensayo disponibles para determinar la concentración de tacrolimús 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 tacrolimús (C_{24}) y la exposición sistémica (AUC_{0-24}) es similar entre las cápsulas de tacrolimús de liberación prolongada y las de liberación inmediata.

Las concentraciones mínimas de tacrolimús en sangre deben vigilarse durante el periodo post-trasplante. Las concentraciones mínimas de tacrolimús en sangre deben analizarse aproximadamente 24 horas después de la dosis de Conferoport, justo antes de la siguiente administración. Se recomienda la monitorización frecuente de la concentración mínima en las dos semanas iniciales post-trasplante, seguida de una monitorización periódica durante el tratamiento de mantenimiento. También deben controlarse

estrechamente las concentraciones mínimas en sangre de tacrolimús tras el cambio de tacrolimús de liberación inmediata a Conferoport después de ajustes de dosis, cambios en el tratamiento inmunosupresor, o administración simultánea de sustancias que pueden alterar las concentraciones de tacrolimús 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 tacrolimús es una sustancia de aclaramiento lento, una vez realizados los consiguientes ajustes en la dosis de Conferoport 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 tacrolimús 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 cardiaco durante el periodo post trasplante 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 cardiaco.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

La función renal no afecta a la farmacocinética de tacrolimús (ver sección 5.2), por lo que no es necesario realizar ajustes de dosis. Sin embargo, debido al potencial nefrotóxico de tacrolimús, 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 tacrolimús 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.

Pacientes pediátricos

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Conferoport en niños menores de 18 años.

Se dispone de datos limitados, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Conferoport es una formulación oral de tacrolimús que se toma una vez al día. Se recomienda administrar la dosis diaria oral de Conferoport una vez al día por la mañana.

Las cápsulas duras de liberación prolongada de Conferoport deben tomarse inmediatamente después de sacarlas del blíster. Debe advertirse a los pacientes que no se traguen el desecante. Las cápsulas deben tragarse **enteras** con líquido (preferentemente agua). Conferoport debe administrarse generalmente con el estómago vacío o al menos 1 hora antes o de 2 a 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 post- trasplante, el tratamiento con tacrolimús puede iniciarse por vía intravenosa a una dosis de aproximadamente 1/5 de la dosis oral recomendada para esa indicación. Por ello, se encuentran disponibles formulaciones intravenosas de tacrolimús.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, soja, cacahuete 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 tacrolimús 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 tacrolimús. Se debe mantener a los pacientes en una única formulación de tacrolimús 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).

No se recomienda tacrolimús cápsulas duras de liberación prolongada para su uso en niños menores de 18 años debido a los datos limitados 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 tacrolimús de liberación prolongada.

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

Durante el periodo post-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.

Las concentraciones de tacrolimús en sangre deberían monitorizarse cuando se combine con sustancias con potencial para interaccionar (ver sección 4.5), particularmente 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 tacrolimús para mantener una exposición similar a tacrolimús.

Cuando se toma Conferoport 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 en sangre de tacrolimús y a una reducción del efecto clínico de tacrolimús, o bien a un aumento de las concentraciones en sangre de tacrolimús y al riesgo de toxicidad de tacrolimús (ver sección 4.5).

Debe evitarse la administración concomitante de ciclosporina y tacrolimús, y debe tenerse precaución cuando se administra tacrolimús a pacientes que han recibido previamente ciclosporina (ver 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 tacrolimús con determinados medicamentos que provoquen efectos conocidos de nefrotoxicidad o neurotoxicidad puede aumentar el riesgo de estos efectos (ver sección 4.5).

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

Trastornos gastrointestinales

Se ha notificado perforación gastrointestinal en pacientes tratados con tacrolimús. 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 tacrolimús pueden cambiar significativamente durante los episodios de diarrea, se recomienda una monitorización adicional de las concentraciones de tacrolimús 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 tacrolimús de liberación inmediata, y también podrían aparecer con Conferoport. En la mayor parte de los casos han sido reversibles y se produjeron principalmente con concentraciones mínimas de tacrolimus 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 Conferoport o el cambio de tratamiento a otro agente inmunosupresor.

Tacrolimús puede prolongar el intervalo QT y puede causar *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. También 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 tacrolimús (ver sección 4.5).

Trastornos linfoproliferativos y neoplasias malignas

Se ha descrito que los pacientes tratados con tacrolimús desarrollan trastornos linfoproliferativos asociados al virus Epstein-Barr (VEB) (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 Conferoport. 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.

Al igual que con otros agentes inmunosupresores potentes, 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 y empleando crema solar con un elevado factor de protección.

Infecciones, incluidas las infecciones oportunistas

Los pacientes en tratamiento con medicamentos inmunosupresores, incluido Conferoport, presentan un mayor riesgo de contraer 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 (PRES)

Se ha notificado que pacientes tratados con tacrolimús han desarrollado el síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES). Si los pacientes tratados con tacrolimús presentan síntomas que indican PRES como cefalea, 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 de las convulsiones, y la suspensión inmediata del tacrolimús 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 tacrolimús. 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.

Aplasia Pura de Células Rojas

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

Nefrotoxicidad

Tacrolimus 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 tacrolimus. El riesgo de nefrotoxicidad puede aumentar cuando tacrolimus se administra simultáneamente con medicamentos asociados a nefrotoxicidad (ver sección 4.5). Se debe evitar el uso simultáneo de tacrolimus 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 tacrolimus y la función renal, y se debe considerar la reducción de la dosis si se produce nefrotoxicidad.

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

Cápsulas de 0,5 mg y 2 mg

Conferoport contiene lactosa y colorantes azoicos, que contienen sodio

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene amarillo anaranjado S (E 110), rojo

allura AC (E 129) y tartrazina (E 102).

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1mmol) por cápsula dura de liberación prolongada; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Cápsulas de 1 mg, 3 mg y 5 mg

Conferoport contiene lactosa y colorantes azoicos, que contienen sodio.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene amarillo anaranjado S (E 110) y rojo allura AC (E 129).

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1mmol) por cápsula dura de liberación prolongada; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

La tinta de impresión usada para marcar las cápsulas de Conferoport contiene lecitina de soja. En pacientes hipersensibles a los cacahuets o a la soja, deberá valorarse el riesgo y la severidad de la hipersensibilidad frente al beneficio de usar Conferoport.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El tacrolimús 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 sustancias conocidas por inhibir o inducir el CYP3A4 puede afectar al metabolismo de tacrolimús y, por lo tanto, elevar o disminuir su concentración sanguínea.

Se recomienda encarecidamente monitorizar estrechamente las concentraciones sanguíneas de tacrolimús, 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 del CYP3A4 o influir de alguna manera en las concentraciones en sangre de tacrolimús, e interrumpir o ajustar de forma apropiada la dosis de tacrolimús para mantener una exposición similar de tacrolimús (ver secciones 4.2 y 4.4).

Inhibidores del CYP3A4 que conducen a un aumento de las concentraciones de tacrolimús en sangre

Se ha demostrado clínicamente que las siguientes sustancias aumentan las concentraciones sanguíneas de tacrolimús:

Se han observado interacciones fuertes con agentes antifúngicos como ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol e isavuconazol, el antibiótico macrólido eritromicina, 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, administrada con y sin dasabuvir), o el antiviral CMV letermovir, el potenciador farmacocinético cobicistat, y los inhibidores de la tirosina quinasa nilotinib e imatinib. El uso concomitante de estas sustancias puede requerir menores dosis de tacrolimús en prácticamente todos los pacientes. Estudios farmacocinéticos han indicado que el aumento de las concentraciones sanguíneas es principalmente un resultado del incremento de la biodisponibilidad oral de tacrolimús debido a la inhibición del metabolismo gastrointestinal. El efecto sobre el aclaramiento hepático es menos pronunciado.

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*.

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

Se ha notificado que el zumo de pomelo eleva la concentración sanguínea de tacrolimús y, por lo tanto, debe evitarse. Lansoprazol y ciclosporina pueden inhibir potencialmente el metabolismo de tacrolimús mediado por el CYP3A4 y, por lo tanto, aumentar las concentraciones de tacrolimús en sangre completa.

Otras posibles interacciones que conducen a un aumento de las concentraciones de tacrolimús en sangre
Tacrolimús se une ampliamente a las proteínas plasmáticas. Deben considerarse posibles interacciones con otros principios activos con alta afinidad conocida por las proteínas plasmáticas (p. ej. AINEs, anticoagulantes orales o antidiabéticos orales).

Otras posibles interacciones que pueden aumentar la exposición sistémica de tacrolimús incluyen agentes procinéticos (como metoclopramida y cisaprida), cimetidina e hidróxido de magnesio-aluminio.

Inductores del CYP3A4 que conducen a una disminución de las concentraciones de tacrolimús en sangre

Se ha demostrado clínicamente que las siguientes sustancias disminuyen las concentraciones sanguíneas de tacrolimús:

Se han observado interacciones fuertes con rifampicina, fenitoína, Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) que pueden requerir mayores dosis de tacrolimús 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 las concentraciones sanguíneas de tacrolimús.

Dosis elevadas de prednisona o metilprednisolona administradas para el tratamiento del rechazo agudo pueden aumentar o disminuir las concentraciones sanguíneas de tacrolimús.

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

La co-administración de tacrolimus con metamizol, un inductor de las enzimas metabolizadoras incluyendo CYP2B6 y CYP3A4 puede causar una reducción de las concentraciones plásmáticas de tacrolimus con una disminución potencial de la eficacia clínica. Por esta razón, se debe tener precaución cuando se administran conjuntamente metamizol y tacrolimus, y se deben monitorizar adecuadamente los niveles de medicamento y la respuesta clínica.

Inductores débiles del CYP3A4: flucloxacilina

La co-administración puede reducir las concentraciones mínimas en sangre de tacrolimus y aumentar el riesgo de rechazo [ver sección 4.4]. Monitorizar las concentraciones mínimas en sangre de tacrolimus y aumentar la dosis de tacrolimus si es necesario [ver sección 4.2]. Monitorizar estrechamente la función del injerto.

Efecto de tacrolimús sobre el metabolismo de otros medicamentos

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

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

Debido a que tacrolimús 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 tacrolimús y las estatinas. Los datos clínicos sugieren que la farmacocinética de las estatinas no se modifica en gran medida por la administración concomitante de tacrolimús.

Datos en animales han demostrado que tacrolimús 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 tacrolimús (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 tacrolimús o viceversa, puede ser necesario realizar un seguimiento farmacológico del ácido micofenólico.

Otras interacciones que conducen a efectos clínicos perjudiciales

El uso simultáneo de tacrolimús con medicamentos con conocidos efectos nefrotóxicos o neurotóxicos puede elevar estos efectos (por ejemplo, antibióticos aminoglucósidos, inhibidores de la girasa, vancomicina, cotrimoxazol, AINEs, ganciclovir o aciclovir).

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

Debido a que el tratamiento con tacrolimús puede asociarse con hiperpotasemia, o puede elevar la hiperpotasemia previa, debe evitarse la toma elevada de potasio o diuréticos ahorradores de potasio (por ej., amilorida, triamtereno o espironolactona) (ver sección 4.4). Se debe tener precaución cuando tacrolimús 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.

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Datos en humanos demuestran que tacrolimús es capaz de atravesar la placenta. Los datos disponibles limitados acerca de receptores de trasplante de órganos no muestran ninguna evidencia de un aumento del riesgo de reacciones adversas a lo largo y al finalizar el embarazo bajo tratamiento con tacrolimús comparado con otros fármacos inmunosupresores. Sin embargo, se han notificado casos de abortos espontáneos. A fecha de hoy, no se dispone de datos epidemiológicos pertinentes adicionales. 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 acontecimientos adversos potenciales de tacrolimús en el recién nacido (especialmente los efectos en los riñones). Existe un riesgo de parto prematuro (< 37 semanas) (incidencia en 66 de 123 nacimientos, i.e. 53,7%; sin embargo, los datos mostraron que la mayoría de los recién nacidos al nacer tenían un peso normal para su tiempo de gestación) así como de hiperpotasemia en el recién nacido (incidencia en 8 de cada 111 neonatos, es decir 7,2%), que sin embargo se normaliza de forma espontánea.

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

Lactancia

Los datos en humanos demuestran que tacrolimús 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 Conferoport.

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

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

No se han realizado estudios de los efectos de tacrolimús 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 $\leq 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$); 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 agentes inmunosupresores potentes, los pacientes tratados con tacrolimús tienen frecuentemente un elevado riesgo de contraer 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 tacrolimús.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas

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 tacrolimús.

Trastornos del sistema inmune

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

Efectos no desables		
Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuente	Anemia, trombocitopenia, leucopenia, análisis eritrocitario anormal, leucocitosis
	Poco frecuente	Coagulopatías, pancitopenia, neutropenia, anomalías en los análisis de la coagulación y del sangrado
	Rara	Púrpura trombocitopénica trombótica, hipoprotrombinemia, microangiopatía trombótica
	No conocida	Aplasia pura de células rojas, agranulocitosis, anemia

		hemolítica
Trastornos endocrinos	Rara	Hirsutismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Diabetes mellitus, hiperglucemia, hiperpotasemia
	Frecuente	Acidosis metabólica, otras anomalías electrolíticas, hiponatremia, sobrecarga de líquidos, hiperuricemia, hipomagnesemia, hipopotasemia, hipocalcemia, disminución del apetito, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipofosfatemia
	Poco frecuente	Deshidratación, hipoglucemia, hipoproteinemia, hiperfosfatemia
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuente	Insomnio
	Frecuente	Confusión y desorientación, depresión, síntomas de ansiedad, alucinaciones, trastornos mentales, estado de ánimo deprimido, alteraciones del humor, pesadillas
	Poco frecuente	Trastornos psicóticos
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Cefalea, temblor
	Frecuente	Trastornos del sistema nervioso, convulsiones, alteraciones de la conciencia, neuropatías periféricas, mareo, parestesias y disestesias, alteración de la capacidad para escribir
	Poco frecuente	Encefalopatía, hemorragias del sistema nervioso central y accidentes cerebrovasculares, coma, anormalidades del habla y del lenguaje, parálisis y paresia, amnesia
	Rara	Hipertonía
	Muy rara	Miastenia
Trastornos oculares	Frecuente	Alteraciones oculares, visión borrosa, fotofobia
	Poco frecuente	Cataratas
	Rara	Ceguera
	No conocida	Neuropatía óptica
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuente	Acúfenos
	Poco frecuente	Hipoacusia
	Rara	Sordera neurosensorial
	Muy rara	Audición alterada
Trastornos cardíacos	Frecuente	Alteraciones isquémicas de las arterias coronarias, taquicardia
	Poco frecuente	Insuficiencia cardíaca, arritmias ventriculares y parada cardíaca, arritmias supraventriculares, cardiomiopatías, hipertrofia ventricular, palpitaciones
	Rara	Derrame pericárdico
	Muy rara	<i>Torsades de Pointes</i>
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Hipertensión
	Frecuente	Acontecimientos tromboembólicos e isquémicos, trastornos vasculares hipotensivos, hemorragias, trastornos vasculares periféricos

	Poco frecuente	Trombosis venosa profunda en miembros, shock, infarto
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Trastornos pulmonares parenquimatosos, disnea, derrame pleural, tos, faringitis, congestión e inflamación nasales
	Poco frecuente	Insuficiencias respiratorias, trastornos del tracto respiratorio, asma
	Rara	Síndrome de dificultad respiratoria aguda
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Diarrea, náuseas
	Frecuente	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, hinchazón y distensión, deposiciones blandas
	Poco frecuente	Pancreatitis aguda y crónica, íleo paralítico, enfermedad por reflujo gastroesofágico, vaciamiento gástrico alterado
	Rara	Pseudoquiste pancreático, subíleo
Trastornos hepatobiliares	Frecuente	Trastornos de los conductos biliares, lesión hepatocelular y hepatitis, colestasis e ictericia
	Rara	Enfermedad hepática por oclusión venosa, trombosis de la arteria hepática
	Muy rara	Insuficiencia hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Erupción, prurito, alopecia, acné, aumento de la sudoración
	Poco frecuente	Dermatitis, fotosensibilidad
	Rara	Necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell)
	Muy rara	Síndrome de Stevens Johnson
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuente	Artralgia, dolor de espalda, espasmos musculares, dolor en una extremidad
	Poco frecuente	Trastornos articulares
	Rara	Disminución de la movilidad
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuente	Deterioro renal
	Frecuente	Insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda, nefropatía tóxica, necrosis tubular renal, anormalidades de la orina, oliguria, síntomas vesicales y uretrales
	Poco frecuente	Síndrome urémico hemolítico, anuria
	Muy rara	Nefropatía, cistitis hemorrágica
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuente	Dismenorrea y hemorragia uterina
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Trastornos febriles, dolor y malestar, trastornos asténicos, edema, alteración de la percepción de la temperatura corporal

	Poco frecuente	Enfermedad de tipo gripal, sensación de inquietud, sensación anormal, insuficiencia multiorgánica, sensación de opresión torácica, intolerancia a la temperatura
	Rara	Caída, úlcera, opresión torácica, sed
	Muy rara	Tejido adiposo aumentado
	Frecuencia no conocida	Neutropenia febril
Exploraciones complementarias	Muy frecuente	Pruebas de función hepática anormales
	Frecuente	Fosfatasa alcalina en sangre aumentada, peso aumentado
	Poco frecuente	Amilasa elevada, ECG anormal, anomalías en los estudios de ritmo y pulso cardiaco, peso disminuido, lactatodeshidrogenasa elevada en sangre
	Muy rara	Ecocardiograma anormal, intervalo QT del electrocardiograma prolongado
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuente	Disfunción primaria del trasplante

Se han observado errores de medicación incluyendo cambio involuntario, no intencionado o no supervisado entre las formulaciones de tacrolimús 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 las extremidades 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 tacrolimús supraterapéuticos. 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 tacrolimús; 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 tacrolimús. 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 tacrolimús 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 tacrolimús parecen estar mediados por su unión a una proteína citosólica (FKBP12), que es la responsable de la acumulación intracelular del compuesto. El complejo FKBP12-tacrolimús 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.

Efectos farmacodinámicos

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

En particular, tacrolimús inhibe la formación de linfocitos citotóxicos, que son los principales responsables del rechazo del injerto. Tacrolimús 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.

Eficacia clínica y seguridad

Resultados de los ensayos clínicos realizados con tacrolimús una vez al día

Trasplante hepático

La eficacia y seguridad de tacrolimús de liberación prolongada y tacrolimús 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 tacrolimús de liberación prolongada (N=237) y de 29,3% en el grupo de tacrolimús de liberación inmediata (N=234). La diferencia entre tratamientos (liberación prolongada – 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 tacrolimús de liberación prolongada y 90,8% para tacrolimús de liberación inmediata; en la rama de tacrolimús de liberación prolongada fallecieron 25 pacientes (14 mujeres, 11 hombres) y en la rama de tacrolimús de liberación inmediata fallecieron 24 pacientes (5 mujeres, 19 hombres). La supervivencia del injerto transcurridos 12 meses fue de 85,3% para tacrolimús de liberación prolongada y de 85,6% para tacrolimús de liberación inmediata.

Trasplante renal

La eficacia y seguridad de tacrolimús de liberación prolongada y tacrolimús 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 tacrolimús de liberación prolongada (N=331) y de 14,9% en el grupo de tacrolimús de liberación inmediata (N=336). La diferencia entre tratamientos (liberación prolongada – 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 tacrolimús de liberación prolongada y 97,5% para tacrolimús de liberación inmediata; en la rama de tacrolimús de liberación prolongada fallecieron 10 pacientes (3 mujeres, 7 hombres) y en la rama de tacrolimús de liberación inmediata fallecieron 8 pacientes (3 mujeres, 5 hombres). La supervivencia del injerto transcurridos 12 meses fue de 91,5% para tacrolimús de liberación prolongada y de 92,8% para tacrolimús de liberación inmediata.

La eficacia y seguridad de tacrolimús de liberación inmediata, ciclosporina y tacrolimús 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% en el grupo de tacrolimús de liberación prolongada (N=214), 15,1% en el grupo de tacrolimús de liberación inmediata (N=212) y 17,0% en el grupo de ciclosporina (N=212). La diferencia entre tratamientos fue -3,0% (tacrolimús de liberación prolongada – ciclosporina) (intervalo de confianza de 95,2% [-9,9%, 4,0%]) para tacrolimús de liberación prolongada frente a ciclosporina y -1,9% (tacrolimús de liberación inmediata – ciclosporina) (intervalo de confianza de 95,2% [-8,9%, 5,2%]) para tacrolimús de liberación inmediata frente a ciclosporina. Las tasas de supervivencia del paciente transcurridos 12 meses fueron de 98,6% para tacrolimús de liberación prolongada, 95,7% para tacrolimús de liberación inmediata y 97,6% para ciclosporina; en la rama de tacrolimús de liberación prolongada fallecieron 3 pacientes (todos hombres), en la rama de tacrolimús 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 tacrolimús de liberación prolongada, de 92,9% para tacrolimús de liberación inmediata y de 95,7% para ciclosporina.

Eficacia clínica y seguridad de tacrolimús de liberación inmediata dos veces al día en trasplantes de órganos primarios

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

Otro estudio aleatorizado incluyó 66 pacientes en el grupo de tacrolimús comparado con 67 pacientes en el grupo de ciclosporina. Tacrolimús se inició como una perfusión intravenosa continua en una dosis de 0,025 mg/kg/día y tacrolimús 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 tacrolimús 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 tacrolimús (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 tacrolimús 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 tacrolimús, comparado con los pacientes tratados con tacrolimús 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 tacrolimús comparado con 24 pacientes asignados al grupo de ciclosporina. Tacrolimús se inició como perfusión intravenosa continua en una dosis de 0,05 mg/kg/día y tacrolimús 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 tacrolimús comparado con 79,2% en el grupo de ciclosporina. Los casos libres de rechazo agudo fueron superiores en el grupo de tacrolimús 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 tacrolimús en los tres estudios, y uno de los estudios notificó una incidencia

significativamente inferior de síndrome de bronquiolitis obliterante con tacrolimús.

Trasplante de páncreas

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

Trasplante intestinal

La experiencia clínica publicada de un solo centro acerca del uso de tacrolimús de liberación inmediata 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 tacrolimús 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 tacrolimús 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 tacrolimús 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 tacrolimús es capaz de absorberse a lo largo de todo el tracto gastrointestinal. El tacrolimús disponible generalmente se absorbe rápido. Conferoport es una formulación de liberación prolongada de tacrolimús, que produce un perfil de absorción oral ampliado con un tiempo promedio hasta la concentración máxima en sangre ($C_{máx}$) de aproximadamente 2 horas ($t_{máx}$).

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

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

Existe una importante correlación entre el AUC y las concentraciones mínimas en sangre en estado estacionario para tacrolimús 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 disposición de tacrolimús después de la perfusión intravenosa puede considerarse bifásica.

En la circulación sistémica, tacrolimús se une fuertemente a los eritrocitos, produciendo un cociente de distribución de concentraciones en sangre/plasma de aproximadamente 20:1. En el plasma, tacrolimús se une principalmente a las proteínas del plasma (> 98,8%), en particular a la albúmina sérica y a la glicoproteína ácida α -1.

Tacrolimús 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

Tacrolimús se metaboliza ampliamente en el hígado, principalmente a través del citocromo P450-3A4. Tacrolimús 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 tacrolimús. 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 tacrolimús.

Eliminación

Tacrolimús 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 han observado valores 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 tacrolimús, 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 tacrolimús es larga y variable. En individuos sanos, la semivida media en sangre es de aproximadamente 43 horas.

Tras la administración intravenosa y oral de tacrolimús 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 tacrolimús no metabolizado, indicando que tacrolimús 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, tacrolimús produjo efectos tóxicos sobre el sistema nervioso y los ojos. En conejos, tras la administración intravenosa de tacrolimús se observaron efectos cardiotoxicos reversibles. Se ha observado prolongación del intervalo QT en algunas especies de animales cuando se administra tacrolimús 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 tacrolimús 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 parto, y la descendencia presentó un menor peso, viabilidad y crecimiento al nacer. En ratas, se observó un efecto negativo de tacrolimús 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
Hipromelosa
Lactosa monohidratada
Estearato de magnesio

Cubierta de la cápsula

Cápsulas de 0,5 mg y 2 mg
Azul brillante FCP (E133)
Rojo allura AC (E129)
Dióxido de titanio (E171)
Amarillo anaranjado S (E110)
Gelatina
Tartrazina (E102)

Cápsulas de 1 mg y 3 mg
Azul brillante FCP (E133)
Rojo allura AC (E129)
Dióxido de titanio (E171)
Amarillo anaranjado S (E110)
Gelatina

Cápsulas de 5 mg
Azul brillante FCP (E133)
Rojo allura AC (E129)
Dióxido de titanio (E171)
Amarillo anaranjado S (E110)
Gelatina
Eritrosina (E127)

Tinta de impresión

Goma laca Shellac
Laca de aluminio de Rojo allura AC (E129)
Laca de aluminio de Azul brillante FCP (E133)
Laca de aluminio de Amarillo anaranjado S (E110)
Propilenglicol (E1520)
Lecitina (de soja)
Simeticona

6.2. Incompatibilidades

Tacrolímús no es compatible con el PVC (cloruro de polivinilo). Los tubos, las jeringas y otros equipos empleados para preparar o administrar una suspensión del contenido de la cápsula de tacrolímús no deben contener PVC.

6.3. Periodo de validez

2 años

Después de abrir la envoltura de aluminio: 1 año

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original (bolsa de aluminio) para protegerlo de la luz y la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC/PVDC//aluminio con un desecante sellado en una bolsa de aluminio.

Tamaños de los envases: 30 cápsulas duras de liberación prolongada en blíster o en blísteres perforados unidos de 30x1 y 60x1 (2x30) [solo para 1 mg].

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

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Conferoport 0,5 mg capsulas duras de liberación prolongada EFG	Nº Reg.: 84607
Conferoport 1 mg capsulas duras de liberación prolongada EFG	Nº Reg.: 84629
Conferoport 2 mg capsulas duras de liberación prolongada	Nº Reg.: 84630
Conferoport 3 mg capsulas duras de liberación prolongada EFG	Nº Reg.: 84631
Conferoport 5 mg capsulas duras de liberación prolongada EFG	Nº Reg.: 84632

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

Noviembre 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

04/2022

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