TACROLIMUS VARIFARMA
TACROLIMUS 0,5 / 1,0 / 5,0 mg
Cápsulas

Venta bajo receta archivada — Industria India

COMPOSICIÓN:
TACROLIMUS VARIFARMA 0,5 mg
Tacrolimus ..... 0,5 mg
Excipientes:
Hipromelosa (E-5) microgránulos ..... 0,5 mg
Croscarmelosa Sódica NF TIPO A microgránulos ..... 0,5 mg
Lactosa Monohidrato NF microgránulos ..... 1,0 mg
Lactosa Monohidrato CD polvo ..... 100,0 mg
Lactosa Monohidrato NF polvo ..... 34,0 mg
Croscarmelosa Sódica NF TIPO A polvo ..... 2,0 mg
Estearato de Magnesio polvo ..... 1,5 mg
Componentes de la cápsula:
Óxido de hierro rojo ..... 0,0022 mg
Óxido de hierro amarillo ..... 0,13 mg
Dióxido de Titanio ..... 0,54 mg
Gelatina soluble ..... 37,00 mg
TACROLIMUS PREMEZCLA (FORMULACIÓN DE DISPERSIÓN SÓLIDA) MICRO GRÁNULOS DE 2,50 mg COMPUESTO POR: TACROLIMUS 20%=0,5 mg HIPROMELOSA (E-5) 20%=0,5 mg CROSCARMELOSA SÓDICA NF 20%=0,5 mg LACTOSA MONOHIDRATO NF 40%=1,0 mg.

TACROLIMUS VARIFARMA 1,0 mg
Tacrolimus ..... 1,0 mg
Excipientes:
Hipromelosa (E-5) microgránulos ..... 1,0 mg
Croscarmelosa Sódica NF TIPO A microgránulos ..... 1,0 mg
Lactosa Monohidrato NF microgránulos ..... 2,0 mg
Lactosa Monohidrato CD polvo ..... 97,5 mg
Lactosa Monohidrato NF polvo ..... 34,0 mg
Croscarmelosa Sódica NF TIPO A polvo ..... 2,0 mg
Estearato de Magnesio polvo ..... 1,5 mg
Componentes de la cápsula:
Dióxido de titanio ..... 0,78 mg
Gelatina soluble ..... 37,00 mg
TACROLIMUS PREMEZCLA (FORMULACIÓN DE DISPERSIÓN SÓLIDA) MICRO GRÁNULOS DE 5,00 mg COMPUESTO POR: TACROLIMUS 20%=1,0 mg HIPROMELOSA (E-5) 20%=1,0 mg CROSCARMELOSA SÓDICA NF 20%=1,0 mg LACTOSA MONOHIDRATO NF 40%=2,0 mg.

TACROLIMUS VARIFARMA 5,0 mg
Tacrolimus ..... 5,0 mg
Excipientes:
Hipromelosa (E-5) microgránulos ..... 5,0 mg
Croscarmelosa Sódica NF TIPO A microgránulos ..... 5,0 mg
Lactosa Monohidrato NF microgránulos ..... 10,0 mg
Lactosa Monohidrato CD polvo ..... 775 mg
Lactosa Monohidrato NF polvo ..... 34,0 mg
Croscarmelosa Sódica NF TIPO A polvo ..... 2,0 mg
Estearato de Magnesio polvo ..... 1,5 mg
Componentes de la cápsula:
Óxido de hierro rojo ..... 0,36 mg
Óxido de hierro negro / óxido férroso férrico ..... 0,01 mg
Dióxido de titanio ..... 0,94 mg
Gelatina soluble ..... 37,00 mg
TACROLIMUS PREMEZCLA (FORMULACIÓN DE DISPERSIÓN SÓLIDA) MICRO GRÁNULOS DE 25,00 mg COMPUESTO POR: TACROLIMUS 20%=5,0 mg HIPROMELOSA (E-5) 20%=5,0 mg CROSCARMELOSA SÓDICA NF 20%=5,0 mg LACTOSA MONOHIDRATO NF 40%=10,0 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Inmunosupresor de tipo macrólido.
Clasificación ATC: L04AD02

INDICACIONES
Tacrolimus cápsulas es un inmunosupresor inhibidor de la calcineurina indicada para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes adultos que reciben trasplantes alogénicos de hígado, riñón, corazón o pulmón, y pacientes pediátricos que reciben trasplantes de hígado alogénicos en combinación con otros inmunosupresores.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
Propiedades farmacodinámicas
Mecanismo de acción
Tacrolimus se une a una proteína intracelular, FKBP-12. Luego se forma un complejo de tacrolimus-FKBP-12, calcio, calmodulina y calcineurina (una enzima intracelular de mamíferos ubicuia), después de lo cual se inhibe la actividad de la calcineurina, que es específica para la desfosforilación y la translocación de varios factores, como el factor nuclear de las células T activadas (NF-AT) y el factor nuclear potenciador de la cadena ligera kappa de las células B activadas (NF-κB). Tacrolimus inhibe la expresión o/y producción de varias citoquinas que incluyen interleucina (IL)-1 beta, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, gamma interferón, factor de necrosis tumoral alfa y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos. Tacrolimus también inhibe la expresión del receptor de IL-2 y la liberación de óxido nítrico, induce la apoptosis y la producción del factor de crecimiento transformante beta que puede conducir a una actividad inmunosupresora. El resultado neto es la activación o/y potenciación de linfocitos T, así como la respuesta de células B dependiente de células T auxiliares (es decir, inmunosupresión).

Farmacocinética
La actividad de tacrolimus se debe principalmente al fármaco original. Los parámetros farmacocinéticos (media ± D.S.) de tacrolimus se han determinado tras la administración intravenosa (IV) y/u oral (PO) en voluntarios sanos y en pacientes con trasplante renal, hepático y cardíaco (Tabla 1).

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos (media ± DE) de tacrolimus en voluntarios y pacientes sanos

Población	N	Ruta (Dosis)	Parámetros					
			Cmax (ng/mL)	Tmax[1] (hr)	t1/2 (hr)	Cl (L/hr/kg)	Vd (L/kg)
Voluntarios sanos	8	IV (0.025 mg/kg/4 hr)	28.8±8.9	1.5±0.7	269±95	32.3±8.8	*
	16	PO (5 mg) (cápsulas)	28.6±8.9	1.5±0.7	266±95	32.3±8.8	*
Pacientes con Trasplante de Riñón	26	IV (0.02 mg/kg/12 hr)	*	*	294±262	18.8±16.7	0.083±0.050	14±0.66
		PO (0.2 mg/kg/día)	19.2±10.3	3	203^a±42	‡	‡	‡
		PO (0.3 mg/kg/día)	24.2±15.8	1.5	288^a±93	‡	‡	‡
Pacientes con trasplante de hígado	17	IV (0.05 mg/12 hr)	*	*	3300^a±2130	117±3.9	0.053±0.017	0.85±0.30
		PO (0.3 mg/kg/día)	68.5±30	2.3±1.5	519^a±179	‡	‡	‡
Pacientes de trasplante de corazón	11	IV (0.01 mg/kg/día como infusión continua)	*	*	954^a±334	23.6±9.22	0.051± .015	*
	11	PO	14.7±7.79 (0.075 mg/kg/día)[3]	2.1 (0.5-6)[4]	82.7^a±63.2	[5]0.5 a 6[4]	*	*
	14	PO (0.15 mg/kg/día)[3]	24.5±13.7	1.5 [0.4 a 4][4]	142^a±116	*	*	*

*No aplica
[1] AUC
[2] No disponible
[3] AUC$_{0-t}$
[4] Determinada después de la primera dosis
[5] Mediana [rango]
[6] AUC$_{0-\infty}$

Debido a la variabilidad entre sujetos en la farmacocinética de tacrolimus, es necesario individualizar el régimen de dosificación para una terapia rápima [consulte Posología y administración]. Los datos farmacocinéticos indican que la concentración en sangre total comparada con la concentración en plasma demuestra que es el compartimiento de muestra más apropiado para describir la farmacocinética de tacrolimus.

Absorción
La absorción de tacrolimus en el tracto gastrointestinal después de la administración oral es incompleta y variable. La biodisponibilidad absoluta de tacrolimus fue del 17±10% en pacientes adultos con
trasplante de riñón (N=26), del 22±6% en pacientes adultos con trasplante de hígado (N=17), del 23±9% en pacientes adultos con trasplante de corazón (N=11) y 18±5% en voluntarios sanos (N=16).
Un ensayo de dosis única realizado en 32 voluntarios sanos estableció la bioequivalencia de las cápsulas de 1 mg y 5 mg. Otro ensayo de dosis única realizado en 32 voluntarios sanos estableció la bioequivalencia de las cápsulas de 0,5 mg y 1 mg. Las concentraciones sanguíneas máximas (C_{max}) y el área bajo la curva (AUC) de tacrolimus parecieron aumentar de forma proporcional a la dosis en 16 voluntarios sanos en ayunas que recibieron una dosis oral única de 3, 7 y 10 mg.
En 18 pacientes con trasplante de riñón, las concentraciones mínimas de tacrolimus de 3 a 30 ng/ml medidas entre 10 y 12 horas después de la dosis (C_{12}) se correlacionaron bien con el AUC (coeficiente de correlación de 0,93). En 24 pacientes con trasplante de hígado en un rango de concentración de 10 a 60 ng/ml, el coeficiente de correlación fue de 0,94. En 25 pacientes con trasplante de corazón en un rango de concentración de 2 a 24 ng/ml, el coeficiente de correlación fue de 0,89 después de una dosis oral de 0,075 o 0,15 mg/kg/día en estado estacionario.
Si hay intercambio entre formulaciones en los pacientes pediátricos, se debe realizar un control terapéutico del fármaco y se deben realizar ajustes de dosis para garantizar que se mantenga la exposición sistémica a tacrolimus.

Efectos de los alimentos
La tasa y el grado de absorción de tacrolimus fueron mayores en condiciones de ayuno. La presencia y composición de los alimentos disminuyó tanto la tasa como el grado de absorción de tacrolimus cuando se administró a 15 voluntarios sanos.
El efecto fue más pronunciado con una comida rica en grasas (848 kcal, 46% de grasas): el AUC medio y la C_{max} se redujeron en un 37% y un 77%, respectivamente; T_{max} se alargó 5 veces. Una comida rica en carbohidratos (668 kcal, 85% de carbohidratos) disminuyó el AUC medio y la C_{max} media en un 28% y un 65%, respectivamente.
En voluntarios sanos (N=16), la hora de la comida también afectó la biodisponibilidad de tacrolimus. Cuando se administró inmediatamente después de la comida, la C_{max} media se redujo en un 71% y el AUC medio se redujo en un 39%, en relación con la condición en ayunas. Cuando se administró 1,5 horas después de la comida, la C_{max} media se redujo un 63% y el AUC medio se redujo un 39%, en relación con la condición en ayunas.
En 11 pacientes con trasplante hepático, tacrolimus administrado 15 minutos después de un desayuno rico en grasas (400 kcal, 34% de grasa) resultó en una disminución del AUC (27±18%) y la C_{max} (50±19%), en comparación con un estado en ayunas.
Tacrolimus cápsulas deben tomarse de manera constante todos los días, ya sea con o sin alimentos, ya que la presencia y composición de los alimentos disminuye la biodisponibilidad de tacrolimus [consulte Posología y forma de administración].

Distribución
La unión a proteínas plasmáticas de tacrolimus es de aproximadamente 99% y es independiente de la concentración en un rango de 5 a 50 ng/ml. Tacrolimus se une principalmente a la albúmina ya la glicoproteína ácida alfa-1, y tiene un alto nivel de asociación con los eritrocitos. La distribución de tacrolimus entre sangre total y plasma depende de varios factores, como el hematocrito, la temperatura en el momento de la separación del plasma, la concentración del fármaco y la concentración de proteínas plasmáticas. En un ensayo de EE. UU., la relación entre la concentración en sangre total y la concentración en plasma tuvo un promedio de 35 (rango de 12 a 67).

Metabolismo
Tacrolimus es ampliamente metabolizado por el sistema oxidasa de función mixta, principalmente el sistema del citocromo P-450 (CYP3A). Se ha propuesto una vía metabólica que conduce a la formación de 8 posibles metabolitos. La desmetilación y la hidroxilación se identificaron como los principales mecanismos de biotransformación *in vitro*. El principal metabolito identificado en incubaciones con microsomas hepáticos humanos es el 13-desmetil tacrolimus. En estudios *in vitro*, se informó que un metabolito 31-desmetilado tiene la misma actividad que el tacrolimus.

Eliminación
El promedio de depuración tras la administración IV de tacrolimus es de 0,040, 0,083, 0,053 y 0,051 l/hr/kg en voluntarios sanos, pacientes adultos con trasplante de riñón, pacientes adultos con trasplante de hígado y pacientes adultos con trasplante de corazón, respectivamente. En el hombre, menos del 1% de la dosis administrada se excreta sin cambios en la orina.
En un estudio de balance de masas de tacrolimus marcado radiactivamente administrado por vía IV a 6 voluntarios sanos, la recuperación media de la sustancia marcada radiactivamente fue de 77,8 ± 12,7%. La eliminación fecal representó el 92,4±1% y la vida media de eliminación basada en la radiactividad fue de 48,1 ± 15,9 horas, mientras que con base en las concentraciones de tacrolimus fue de 43,5 ± 11,6 horas. El promedio de depuración de la sustancia radiomarcada fue de 0,029±0,015 l/h/kg y la depuración de tacrolimus fue de 0,029±0,009 l/h/kg. Cuando se administró por vía oral, la recuperación media de la sustancia radiomarcada fue del 94,9±30,7%. La eliminación fecal representó el 92,6±30,7%, la eliminación orinaria representó el 2,3±1,1% y la vida media de eliminación basada en la radiactividad fue de 31,9±10,1 horas mientras que fue de 48,4±12,3 horas según las concentraciones de tacrolimus. El promedio de depuración de la sustancia radiomarcada fue de 0,226±0,116 l/h/kg y la depuración de tacrolimus fue de 0,172±0,088 l/h/kg.

Estudios clínicos
Trasplante de riñón
Tacrolimus/Azatioprina (AZA)
La inmunosupresión basada en tacrolimus junto con azatioprina y corticosteroides después de un trasplante de riñón se evaluó en un ensayo prospectivo aleatorizado, multicéntrico, no ciego. Hubo 472 pacientes con trasplante de riñón en ocho sitios clínicos en los Estados Unidos. La terapia del estudio se inició cuando la función renal se mantuvo estable según lo indicado por creatinina sérica ≤ 4 mg/dl (mediana de 4 días después del trasplante, rango de 1 a 14 días). Se excluyeron pacientes con hiperoxalosis.
Hubo 205 pacientes asignados al azar a inmunosupresión basada en tacrolimus y 207 pacientes fueron asignados al azar a inmunosupresión basada en ciclosporina. Todos los pacientes recibieron terapia de inducción profiláctico consistente en una preparación de anticuerpos antilinfocíticos, corticosteroides y azatioprina. La supervivencia global del paciente y del injerto a 1 año fue del 96,1% y del 89,6%, respectivamente. Los datos de este ensayo de tacrolimus junto con azatioprina indican que durante los primeros 3 meses de ese ensayo, el 80% de los pacientes mantuvieron concentraciones mínimas entre 7 y 20 ng/ml, y luego entre 5 y 15 ng/ml, durante 1 año.

Tacrolimus/micofenolato de mofetilo (MMF)
Se ha estudiado la inmunosupresión basada en tacrolimus junto con MMF, corticosteroides e inducción. En un ensayo multicéntrico, abierto y aleatorizado (Estudio 1), 1589 pacientes con trasplante de riñón recibieron tacrolimus (Grupo C, n=401), sirolimus (Grupo D, n=399) o uno de dos regímenes de ciclosporina (CsA) (Grupo A, n=390 y Grupo B, n=399) en combinación con MMF y corticosteroides; todos los pacientes, excepto los de uno de los dos grupos de ciclosporina, también recibieron inducción con daclizumab. El estudio se llevó a cabo fuera de los Estados Unidos. La población del ensayo fue 93% caucásica. En este ensayo, la supervivencia del injerto a los 12 meses en pacientes que recibieron tacrolimus/MMF fue similar (3%) en comparación con los pacientes que recibieron ciclosporina/MMF (3% y 2%) o sirolimus/MMF (3%). Los pacientes en el grupo de tacrolimus también tuvieron tasas de clearance de creatinina estimadas (eCLcr) más altas utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault (Tabla 2) y experimentaron menos fallas de eficacia, definidas como rechazo agudo comprobado por biopsia (BPAR), pérdida del injerto, muerte y/o pérdida al seguimiento (Tabla 3) en cada uno de los otros tres grupos. Los pacientes aleatorizados a tacrolimus/MMF tenían más probabilidades de desarrollar diarrea y diabetes después del trasplante y experimentaron tasas similares de infecciones en comparación con los pacientes aleatorizados a cualquier régimen de ciclosporina/MMF (ver Reacciones adversas).

Tabla 2. Clearence estimado de creatinina a los 12 meses (Estudio 1)

Grupo	eCLcr [ml/min] en el mes 12*				
	N	MEDIA	DE	MEDIANA	Diferencia de tratamiento con el grupo C (IC del 99,2%)
(A) CsA/MMF/CS	390	56.5	25.8	56.9	-8.6 (-13.7, -3.7)
(B) CsA/MMF/CS/Daclizumab	399	58.9	25.8	60.9	-6.2 (-11.2, -1.2)
(C) Tac/MMF/CS/Daclizumab	401	65.1	27.4	66.2	-
(D) Sir/MMF/CS/Daclizumab	399	56.2	27.4	57.3	-8.9 (-14.1, -3.9)
Total	1589	59.2	26.8	60.5	

Clave: CsA=ciclosporina, CS=corticosteroides, Tac=Tacrolimus, Siro=Sirolimus

*Todas las mujeres/pacientes del injerto (n=41, 27 23 y 42 en los Grupos A, B, C y D, respectivamente) cuyos últimos valores de creatinina registrados fueron antes de la visita del mes 3 (n=10, 9, 7 y 9 en los Grupos A, B, C y D, respectivamente) fueron excluidos con Tasa de Filtración Glomerular (TFG) de 10 ml/min; se utilizó el último valor de creatinina observado de un sujeto a partir del mes 3 para el resto de los sujetos a los que les faltaba creatinina en el mes 12 (n=11, 12, 15 y 19 para los grupos A, B, C y D, respectivamente). Él peso también se imputó en el cálculo de la TFG estimada, si faltaba.
† Ajustado para múltiples (6) comparaciones por pares usando correcciones de Bonferroni.

Tabla 3. Incidencia de BPAR, pérdida del injerto, muerte o pérdida al seguimiento a los 12 meses (Estudio 1)

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Grupo D
	N=390	N=399	N=401	N=399
Fallo general	141 (36,2%)	128 (31,6%)	82 (20,4%)	185 (46,4%)
Componentes del fallo de la eficacia				
BPAR	113 (29,0%)	106 (26,6%)	60 (15,0%)	152 (38,1%)
Pérdida del injerto, excluida la muerte	26 (7,2%)	20 (5,0%)	12 (3,0%)	30 (7,5%)
Mortalidad	13 (3,3%)	7 (1,8%)	11 (2,7%)	12 (3,0%)
Pérdida al seguimiento	5 (1,3%)	7 (1,8%)	5 (1,3%)	6 (1,5%)
Tratamiento Diferencia de fallo de eficacia frente al Grupo C (99,2 % IC*)	15,8% (7.1%, 24.3%)	11,2% (2.7%, 19.5%)	-	26% (17.2%, 34.7%)

Clave: Grupo A = CsA/MMF/CS, B = CsA/MMF/CS/Daclizumab, C = Tac/MMF/CS/Daclizumab y D = Siro/MMF/CS/Daclizumab
*Ajustado para múltiples (6) comparaciones por pares usando correcciones de Bonferroni

Las concentraciones mínimas de tacrolimus especificadas en el protocolo (Ctrough, Tac) fueron de 3 a 7 ng/ml; sin embargo, la mediana observada de Ctroughs,Tac se aproximó a 7 ng/ml a lo largo del ensayo de 12 meses (Tabla 4). Aproximadamente el 80% de los pacientes mantuvieron concentraciones de tacrolimus en sangre completa entre 4 y 11 ng/ml durante 1 año después del trasplante.

Tabla 4. Rango de concentraciones mínimas de tacrolimus en sangre completa (Estudio 1)

Tiempo	Mediana (P10 a P90*) del rango de concentración mínima de tacrolimus en sangre completa (ng/ml)
	Grupo C
Día 30 (N=366)	6.9 (4.4 a 11.3)
Día 90 (N=351)	6.8 (4.1 a 10.7)
Día 180 (N=355)	6.5 (4.1 a 10.1)
Día 365 (N=346)	6.5 (3.8 a 10)

*Percentil 10 a 90: rango de Ctrough, Tac que excluye el 10% más bajo y el 10% más alto de Ctrough,Tac

Las concentraciones mínimas de ciclosporina especificadas en el protocolo (Ctrough, CsA) para el Grupo B fueron de 50 a 100 ng/ml; sin embargo, la mediana observada de Ctroughs, CsA se aproximó a 100 ng/ml durante los 12 meses del ensayo. Los Ctroughs, CsA objetivo especificados en el protocolo para el Grupo A fueron de 150 a 300 ng/ml durante los primeros 3 meses y de 100 a 200 ng/ml del mes 4 al mes 12; los Cmedianos observados, CsA se aproximaron a 225 ng/ml, durante los primeros 3 meses y 140 ng/ml desde el mes 4 hasta el mes 12. Mientras que los pacientes en todos los grupos comenzaron con 1 gramo de MMF dos veces al día, la dosis de MMF se redujo a menos de 2 g por día en el 63% de los pacientes en el brazo de tratamiento con tacrolimus en el mes 12 (Tabla 5); aproximadamente el 50% de estas reducciones de dosis de MMF se debieron a reacciones adversas. En comparación, la dosis de MMF se redujo a menos de 2 g por día en el 49% y el 45% de los pacientes en los dos brazos de ciclosporina (Grupo A y Grupo B, respectivamente), en el mes 12 y aproximadamente el 40% de las reducciones de dosis de MMF fueron por reacciones adversas.

Tabla 5. Dosis de MMF a lo largo del tiempo en tacrolimus/MMF (Grupo C) (Estudio 1)

Período de tiempo (días)	Dosis de MMF promediada en el tiempo (gramos por día)*		
	Menos de 2.0	2.0	Mayor de 2.0
0 a 30 (N=364)	37%	60%	2%
0 a 90 (N=343)	47%	51%	2%
0 a 180 (N=377)	56%	42%	2%
0 a 365 (N=380)	63%	36%	1%

Clave: Dosis media de MMF = (dosis total de MMF) / (duración del tratamiento)

*Porcentaje de pacientes para cada rango de dosis de MMF promediado en el tiempo durante varios períodos de tratamiento. La administración de 2 g por día de dosis de MMF promediada en el tiempo significa que la dosis de MMF no se redujo en esos pacientes durante los períodos de tratamiento.

En un segundo ensayo multicéntrico, abierto y aleatorizado (Estudio 2), 424 pacientes con trasplante renal recibieron tacrolimus (N=212) o ciclosporina (N=221) en combinación con 1 gramo de MMF dos veces al día, inducción con basiliximab y corticosteroides. En este ensayo, la tasa del criterio de valoración combinado BPAR, fallo del injerto, muerte y/o pérdida al seguimiento a los 12 meses en el grupo de tacrolimus/MMF fue similar a la tasa en el grupo de ciclosporina/MMF. Sin embargo, hubo un desequilibrio en la mortalidad a los 12 meses en los pacientes que recibieron tacrolimus/MMF (4%) en comparación con los que recibieron ciclosporina/MMF (2%), incluidos los casos atribuidos a sobre inmunosupresión (Tabla 6).

Tabla 6. Incidencia de BPAR, pérdida del injerto, muerte o pérdida al seguimiento a los 12 meses (Estudio 2)

	Tacrolimus/MMF (N=212)	Ciclosporina/MMF (N=212)
Fallo general	35 (16,5%)	36 (17,0%)
Componentes del fallo de la eficacia		
BPAR	16 (7,5%)	29 (13,7%)
Pérdida del injerto excluyendo la muerte	8 (2,8%)	4 (1,9%)
Mortalidad	9 (4,2%)	5 (2,4%)
Pérdida al seguimiento	4 (1,9%)	1 (0,5%)
Tratamiento Diferencia de fallo de la eficacia en comparación con el grupo de tacrolimus/MMF (IC del 95%*)		1,9% (-5.2%, 9.0%)

*Intervalo de confianza del 95% calculado mediante la prueba exacta de Fisher.

Las concentraciones mínimas de tacrolimus en sangre completa especificadas por el protocolo (Ctrough, Tac) en el Estudio 2 fueron de 7 a 16 ng/ml durante los primeros tres meses y de 5 a 15 ng/ml a partir de entonces. La mediana observada de Ctroughs, Tac se aproximó a 10 ng/ml durante los primeros tres meses y 8 ng/ml desde el mes 4 hasta el mes 12 (Tabla 7). Aproximadamente el 80% de los pacientes mantuvieron concentraciones mínimas de tacrolimus en sangre completa entre 6 y 16 ng/ml durante los meses 1 a 3, luego, entre 5 y 12 ng/ml desde el mes 4 hasta 1 año.

Tabla 7. Rango de concentraciones mínimas de tacrolimus en sangre completa (Estudio 2)

Tiempo	Mediana (P10 a P90*) del rango mínimo de concentración de tacrolimus en sangre completa (ng/ml)
	Tacrolimus
Día 30 (N=124)	10,5 (6,3 a 16,8)
Día 60 (N=129)	9,2 (5,9 a 15,3)
Día 120 (N=176)	8,3 (4,6 a 13,3)
Día 180 (N=171)	7,8 (5,5 a 12,1)
Día 365 (N=178)	7,1 (4,2 a 12,4)

*Percentil 10 a 90: rango de Ctrough, Tac que excluye el 10% más bajo y el 10% más alto de Ctrough, Tac.

Las concentraciones de ciclosporina en sangre total especificadas en el protocolo (Ctrough, CsA) fueron de 125 a 400 ng/ml durante los primeros tres meses y de 100 a 300 ng/ml a partir de entonces.
Los Cvalles medianos observados, CsA se aproximaron a 280 ng/ml durante los primeros tres meses y 190 ng/ml desde el mes 4 hasta el mes 12.
Los pacientes de ambos grupos comenzaron con 1 gramo de MMF dos veces al día. La dosis de MMF se redujo a menos de 2 gramos por día en el mes 12 en el 62% de los pacientes del grupo de tacrolimus/MMF (Tabla 8) y en el 47% de los pacientes del grupo de ciclosporina/MMF. Aproximadamente el 63% y el 55% de estas reducciones de dosis de MMF se debieron a reacciones adversas en el grupo de tacrolimus/MMF y en el grupo de ciclosporina/MMF, respectivamente (consulte Reacciones adversas).

Tabla 8. Dosis de MMF a lo largo del tiempo en el grupo de tacrolimus/MMF (Estudio 2)

Período de tiempo (Días)	Dosis de MMF promediada en el tiempo (g/día)*		
	Menos de 2.0	2.0	Mayor que 2.0
0 a 30 (N=212)	25%	69%	6%
0 a 90 (N=212)	41%	58%	1%
0 a 180 (N=212)	52%	41%	7%
0 a 365 (N=212)	62%	34%	4%

Clave: Dosis media de MMF = (dosis total de MMF) / (duración del tratamiento)

*Porcentaje de pacientes para cada rango de dosis de MMF promediado en el tiempo durante varios períodos de tratamiento. Dos gramos por día de dosis de MMF promediada en el tiempo significa que la dosis de MMF no se redujo en esos pacientes durante los períodos de tratamiento.

Trasplante de hígado
La seguridad y la eficacia de la inmunosupresión basada en tacrolimus después de un trasplante ortotópico de hígado se evaluaron en dos ensayos multicéntricos prospectivos, aleatorizados y no ciegos. Los grupos de control de ambos ensayos recibieron un régimen inmunosupresor basado en ciclosporina (CsA/AZA). Ambos ensayos utilizaron corticosteroides suprarrenales concomitantes como parte de los regímenes inmunosupresores. Estos ensayos compararon las tasas de supervivencia del paciente y del injerto a los 12 meses después del trasplante.
En un ensayo, se inscribieron 529 pacientes en 12 sitios clínicos en los Estados Unidos; antes de la cirugía, 263 fueron aleatorizados al régimen inmunosupresor basado en tacrolimus y 266 al régimen CsA/AZA. En 10 de los 12 sitios, se llevaron a cabo un mismo protocolo CsA/AZA, mientras que 2 sitios usaron diferentes protocolos de control. Este ensayo excluyó a los pacientes con disfunción renal, insuficiencia hepática fulminante con encefalopatía en estadio IV y cáncer; Se permitió a los pacientes pediátricos (≤ 12 años).
En el segundo ensayo, se inscribieron 545 pacientes en 8 centros clínicos de Europa; antes de la cirugía, 270 fueron aleatorizados al régimen inmunosupresor basado en tacrolimus y 275 a CsA/AZA. En este ensayo, cada centro usó su protocolo CsA/AZA estándar local en el brazo de control activo. Este ensayo excluyó a pacientes pediátricos, pero permitió la inscripción de sujetos con disfunción renal, insuficiencia hepática fulminante en encefalopatía en estadio IV y cáncer.
La supervivencia del paciente al año y la supervivencia del injerto en los grupos de tratamiento basados en tacrolimus fueron similares a las de los grupos de tratamiento con CsA/AZA en ambos ensayos. La supervivencia general de los pacientes a 1 año (grupos de tratamiento combinados con CsA/AZA y tacrolimus) fue del 88% en el ensayo de EE. UU. y del 78% en el ensayo europeo. La supervivencia general del injerto a 1 año (grupos de tratamiento combinados con CsA/AZA y tacrolimus) fue del 81% en el ensayo estadounidense y del 73% en el ensayo europeo. En ambos ensayos, la mediana del tiempo para pasar de la dosis de tacrolimus IV a la oral fue de 2 días.
Aunque no existe una correlación directa entre las concentraciones de tacrolimus y la eficacia del fármaco, los datos de los ensayos clínicos de pacientes con trasplante de hígado han mostrado un aumento en la incidencia de reacciones adversas con el aumento de las concentraciones mínimas en sangre. La mayoría de los pacientes se mantienen estables cuando las concentraciones mínimas en sangre total se mantienen entre 5 y 20 ng/ml. Los pacientes postrasplantados a largo plazo a menudo se mantienen en el extremo inferior de este rango objetivo. Los datos del ensayo clínico de EE. UU muestran que las concentraciones sanguíneas mínimas de tacrolimus, medidas a intervalos desde la segunda semana hasta un año después del trasplante, oscilaron entre 9,8 ng/ml y 19,4 ng/ml.

Trasplante de corazón
Dos ensayos comparativos aleatorios abiertos evaluaron la seguridad y la eficacia de la inmunosupresión basada en tacrolimus y basada en ciclosporina en el trasplante cardíaco ortotópico primario. En un ensayo realizado en Europa, 314 pacientes recibieron un régimen de inducción de anticuerpos, corticoides y azatioprina en combinación con tacrolimus o ciclosporina modificada durante 18 meses. En un ensayo de 3 brazos realizado en los EE. UU., 331 pacientes recibieron corticosteroides y tacrolimus más sirolimus, tacrolimus más micofenolato mofetilo (MMF) o ciclosporina modificada más MMF durante 1 año. En el ensayo europeo, la supervivencia del paciente/injerto a los 18 meses después del trasplante fue similar entre los brazos de tratamiento, 92% en el grupo de tacrolimus y 90% en el grupo de ciclosporina. En el ensayo de EE. UU., la supervivencia del paciente y del injerto a los 12 meses fue similar con una supervivencia del 93% en el grupo de tacrolimus más MMF y una supervivencia del 86% en el grupo de ciclosporina modificada más MMF. En el ensayo europeo, las concentraciones mínimas de ciclosporina estaban por encima del rango objetivo predefinido (es decir, 100 a 200 ng/ml) en el día 122 y más allá en el 32% al 68% de los pacientes en el brazo de tratamiento con ciclosporina, mientras que con tacrolimus las concentraciones mínimas estuvieron dentro del rango objetivo predefinido (es decir, de 5 a 15 ng/ml) en el 74% al 86% de los pacientes en el brazo de tratamiento con tacrolimus. Los datos de 24 horas posteriores al trasplante, pero puede demorarse hasta que la función renal muestre evidencia de recuperación (consulte Posología y administración, Advertencias y precauciones, Uso en poblaciones específicas y Estudios clínicos).

Ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática
Debido a la reducción del clearence y la vida media prolongada, los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh ≥10) presentan el riesgo de niveles más bajos de Tacrolimus cápsulas. Se justifica un monitoreo exhaustivo de las concentraciones sanguíneas.
El uso de Tacrolimus cápsulas en receptores de trasplante de hígado que experimentan deterioro hepático después del trasplante puede estar asociado con un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia renal relacionada con altas concentraciones de Tacrolimus en sangre completa.
Estos pacientes deben ser monitoreados de cerca y se deben considerar ajustes de dosis. Cierta evidencia sugiere que se deben usar dosis más bajas en estos pacientes (consulte Posología y administración, Advertencias y precauciones, Uso en poblaciones específicas y Estudios clínicos).

Monitoreo terapéutico
El monitoreo de las concentraciones sanguíneas de tacrolimus junto con otros parámetros clínicos y de laboratorio se considera una ayuda esencial en el tratamiento del paciente para la evaluación del rechazo, la toxicidad, los ajustes de dosis y el cumplimiento. El rango de concentración mínima de sangre total se puede encontrar en la Tabla 9.
Los factores que influyen en la frecuencia de monitoreo incluyen, pero no se limitan a, la disfunción hepática o renal, la adición o suspensión de fármacos que pueden interactuar y el tiempo posterior al trasplante. El monitoreo de la concentración en sangre no sustituye al monitoreo de la función renal y hepática ni a las biopsias de tejido. Los datos de los ensayos clínicos muestran que las concentraciones de Tacrolimus en sangre completa fueron más variables durante la primera semana posterior al trasplante. Los riesgos relativos de toxicidad y fallo de la eficacia están relacionados con las concentraciones mínimas de Tacrolimus en sangre total. Por lo tanto, se recomienda el control de las concentraciones mínimas en sangre total para ayudar en la evaluación clínica de la toxicidad y el fallo de la eficacia.
Los métodos comúnmente utilizados para el ensayo de Tacrolimus incluyen cromatografía líquida de alta performance con detección espectrométrica de masa en tándem (HPLC/MS/MS) e inmunoensayos. Los inmunoensayos pueden reaccionar con los metabolitos, así como con el compuesto original. Por lo tanto, los resultados de los ensayos obtenidos con inmunoensayos pueden tener un sesgo positivo en relación con los resultados de HPLC/MS. El sesgo puede depender del ensayo específico y del laboratorio. La comparación de las concentraciones en la literatura publicada con las concentraciones de pacientes utilizando los ensayos actuales debe hacerse con un conocimiento detallado de los métodos de ensayo y las matrices biológicas empleadas. La sangre completa es la matriz de elección y las muestras deben recogerse en tubos que contengan el anticoagulante ácido tetraacético de etileno diamina (EDTA). No se recomienda la anticoagulación con heparina debido a la tendencia a formar coágulos durante el almacenamiento. Las muestras que no se analicen de inmediato deben almacenarse a temperatura ambiente o en un refrigerador y analizarse dentro de los 7 días; consulte las instrucciones del ensayo para conocer los detalles. Si las muestras se van a conservar durante más tiempo, deben congelarse a -20ºC. Un estudio mostró una recuperación del fármaco >90% para muestras almacenadas a -20ºC durante 6 meses, observándose una recuperación reducida después de 6 meses.

CONTRAINDICACIONES
Tacrolimus cápsulas están contraindicadas en pacientes con hipersensibilidad al Tacrolimus. Los síntomas de hipersensibilidad informados incluyen disnea, erupción cutánea, prurito y síndrome de dificultad respiratoria aguda (ver Reacciones adversas).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
Linfoma y otras neoplasias malignas
Los pacientes que reciben inmunosupresores, incluido el tacrolimus, tienen un mayor riesgo de desarrollar linfoma y otras neoplasias malignas, en particular de la piel. El riesgo parece estar relacionado con la intensidad y duración de la inmunosupresión más que con el uso de cualquier agente específico. Como es habitual en los pacientes con mayor riesgo de cáncer de piel, examine a los pacientes para detectar cambios en la piel, la exposición a la luz solar y a la luz ultravioleta debe limitarse mediante el uso de ropa protectora y el uso de un filtro solar de amplio espectro con un factor de protección alto. Se ha notificado trastorno

Otras drogas, como: Cimetidina, Hidróxido de magnesio y aluminio, metoclopramida	Pueden aumentar las concentraciones mínimas de tacrolimus en sangre y aumentar el riesgo de reacciones adversas graves (p. ej., neurotoxicidad, prolongación del intervalo QT).	Controle las concentraciones mínimas de tacrolimus en sangre total y reduzca la dosis de tacrolimus si es necesario (consulte Posología y Forma de administración). Monitorear sistemáticamente la función renal, la prolongación del QT, mediante ECG y otros efectos adversos.
Dosis elevadas de Metilprednisolona o prednisona	Puede afectar los niveles sanguíneos de tacrolimus y aumento o reducción cuando se administra para el tratamiento del rechazo agudo.	Controle las concentraciones mínimas de tacrolimus en sangre y ajuste la dosis de tacrolimus si es necesario.
Cannabidiol (Inhibidor gp-P)	Ha habido informes de aumento de los niveles sanguíneos de tacrolimus durante el uso concomitante de tacrolimus con cannabidiol. Esto puede deberse a la inhibición de la glicoproteína P intestinal, lo que lleva a una mayor biodisponibilidad de tacrolimus.	Tacrolimus y cannabidiol se deben coadministrar con precaución y se deben monitorear de cerca los efectos secundarios. Monitorear las concentraciones mínimas de tacrolimus en sangre entera y ajustar la dosis de tacrolimus si es necesario (ver secciones Posología y Forma de Administración y Advertencias y precauciones).
Ciclosporina	Puede aumentar las concentraciones mínimas en sangre de tacrolimus y pueden presentarse efectos nefrotóxicos sinérgicos o aditivos.	Se debe evitar el uso concomitante de ciclosporina y tacrolimus (ver secciones Advertencias y precauciones).
Productos con efectos nefrotóxicos o neurotóxicos conocidos Aminoglucósidos, inhibidores de la girasa, vancomicina, sulfametoxazol + trimetoprima, AINE†,ganciclovir, aciclovir, antiretrovirales B, ibuprofenos, diclofenaco, foscarnet	Pueden potenciar los efectos nefrotóxicos o neurotóxicos de tacrolimus.	Controle las concentraciones mínimas de tacrolimus en sangre y aumente la dosis del tacrolimus si es necesario (consulte Posología y Forma de administración). Monitorear estrechamente el funcionamiento del injerto.
Inhibidores potentes de la CYP3A4: antimicóticos (p. ej., ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol) y los antibióticos macrólidos (p. ej., telitromicina, troleandomicina, claritromicina, josamicina), inhibidores de la proteasa del VHG (p. ej., ritonavir, nelfinavir, saquinavir), y otros (p. ej., los de la proteasa del VHC (p. ej., telaprevir, boceprevir) y la combinación de ombitasvir y paritaprevir con ritonavir, cuando se usan con y sin dasabuvirib), nefazodona, el potenciador farmacocinético cobicistat y los inhibidores de la cinasa dasatinib, ceritinib. También se observaron interacciones fuertes con el antibiótico macrólido eritromicina.	Puede aumentar las concentraciones de tacrolimus en sangre completa y aumentar el riesgo de reacciones adversas graves (p. ej., neurotoxicidad, prolongación del QT) que requieren tratamiento adicional. Los inhibidores de la CYP3A4 pueden aumentar la exposición al tacrolimus de manera especiales de empleo. Puede producir un aumento sustancial, rápido y brusco en las concentraciones del tacrolimas tan pronto como en el plazo de 1 a 3 días después de la coadministración, a pesar de la reducción inmediata de la dosis del tacrolimus. La exposición sistémica al tacrolimus puede aumentar >5 veces. Cuando se coadministran combinaciones con ritonavir, la exposición al tacrolimus puede aumentar >50 veces. Es posible que crais bolos los pacientes necesiten una reducción de la dosis del tacrolimus, y también puede ser necesaria una interrupción del tacrolimus.	Se recomienda evitar el uso concomitante. Si la coadministración de un inhibidor potente de la CYP3A4 es inevitable, considere omitir la dosis del tacrolimus el día de inicio del inhibidor potente de la CYP3A4 y reducir la dosis posterior del tacrolimus el día posterior a una dosis reducida basada en concentraciones sanguíneas del tacrolimus. Se deben individualizar y ajustar los cambios en la dosis o la frecuencia de las dosis según sea necesario en función de las concentraciones valle del tacrolimus, que se deben evaluar al inicio y vigilar con frecuencia de principio a fin (comenzando en los primeros días), y volver a evaluar al finalizar y después de finalizar la administración del inhibidor de la CYP3A4. Una vez finalizada, la dosis y la frecuencia de las dosis correctas del tacrolimus deben estar indicadas por las concentraciones sanguíneas del tacrolimus. Vigile estrechamente el funcionamiento renal, la prolongación del QT mediante un ECG y otros efectos secundarios.
Inductores potentes de la CYP3A4: rifampicina, fenitoína, carbamazepina apalutamida, enzalutamida, mitotano o hierba de San Juan (Hypericum perforatum)	Puede aumentar las concentraciones valle del tacrolimus en sangre completa y aumentar el riesgo de rechazo (consulte Advertencias y precauciones) El efecto máximo en las concentraciones sanguíneas del tacrolimus se puede alcanzar de 1 a 2 semanas después de la coadministración. El efecto puede permanecer de 1 a 2 semanas después de finalizado el tratamiento.	Se recomienda evitar el uso concomitante. Si es inevitable, es posible que los pacientes necesiten un aumento en la dosis del tacrolimus. Se deben individualizar y ajustar los cambios en la dosis del tacrolimus según sea necesario en función de sus concentraciones, que se deben evaluar al inicio y vigilar con frecuencia de principio a fin (comenzando en los primeros días), y volver a evaluar al finalizar y después de finalizar la administración del inductor de la CYP3A4. Después de finalizado el uso del inductor de la CYP3A4, es posible que se deba ajustar la dosis del tacrolimus gradualmente. Vigile estrechamente el funcionamiento del injerto.
Inductores moderados de la CYP3A4: metamizol (dipirona), fenobarbital, isoniazida, rifabutina, efavirenz, etravirina, nevirapina; inductores débiles de la CYP3A4: fluclioxacilina	Puede disminuir las concentraciones valle del tacrolimus en sangre completa y aumentar el riesgo de rechazo. No se ha confirmado el mecanismo de interacción.	Vigile las concentraciones valle del tacrolimus en sangre completa y aumente la dosis del tacrolimus si es necesario (consulte Posología y Forma de administración). Vigile estrechamente el funcionamiento del injerto.
Caspofungina	Puede disminuir las concentraciones valle del tacrolimus en sangre completa y aumentar el riesgo de rechazo. No se ha confirmado el mecanismo de interacción.	Vigile las concentraciones valle del tacrolimus en sangre completa y aumente la dosis del tacrolimus si es necesario (Consulte Posología y Forma de administración). Vigile estrechamente el funcionamiento del injerto.
Terapia antiviral de acción directa (DAA)	Puede tener un efecto en la farmacocinética del tacrolimus mediante cambios en el funcionamiento hepático durante la terapia DAA, en relación con la depuración del virus de la hepatitis. Se puede producir una disminución en las concentraciones sanguíneas del tacrolimus. Sin embargo, el potencial de inhibición de algunas DAA puede contrarrestar ese efecto o dar lugar a un aumento en las concentraciones sanguíneas del tacrolimus.	Vigile las concentraciones valle del tacrolimus en sangre completa y ajuste la dosis del tacrolimus si es necesario para garantizar la eficacia y seguridad continuas.

*Recomendación de ajuste de la dosis de tacrolimus basada en el efecto observado del fármaco coadministrado sobre las exposiciones a tacrolimus (consulte Estudios clínicos), informes de la literatura sobre exposiciones alteradas a tacrolimus o el estado conocido de inhibidor/inductor de CYP3A del otro fármaco.
† El juego de pomelo en dosis altas o de dosis concentración es un inhibidor potente de CYP3A; El jugo de pomelo de dosis baja o simple es un inhibidor moderado de CYP3A.
‡ Fuerte inhibidor/inductor de CYP3A, basado en el efecto informado sobre la exposición a tacrolimus junto con datos de apoyo in vitro del inhibidor/inductor de CYP3A, o basado en estudios de interacción farmacológica con midazolam (ilustrato de sonda sensible de CYP3A).

Uso en poblaciones específicas
Embarazo
Registro de exposición durante el embarazo
Existe un registro de embarazos que monitorea los resultados del embarazo en mujeres expuestas a tacrolimus durante el embarazo. El Registro de embarazadas postransplantadas internacional (REPI) es un registro voluntario de exposición durante el embarazo que monitorea los resultados del embarazo en mujeres receptoras de trasplantes y aquellas engendriadas por hombres receptores de trasplantes expuestos a inmunosupresores, incluido tacrolimus.

Resumen de riesgos
Tacrolimus puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Los datos de la vigilancia posterior a la comercialización y el REPI sugieren que los bebés expuestos a tacrolimus en el útero corren el riesgo de prematuridad, defectos congénitos/anomalías congénitas, bajo peso al nacer y sufrimiento fetal. Informar a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto.
La administración oral de tacrolimus a conejas y ratas preñadas durante el período de organogénesis se asoció con toxicidad/letalidad materna y una mayor incidencia de aborto, malformación y muerte embriofetal en dosis clínicamente relevantes (0,5 a 6,9 veces el rango de dosis clínica recomendada [0,2 a 0.075 mg/kg/día], sobre la base de mg/m²). La administración de tacrolimus oral a ratas preñadas después de la organogénesis y durante la lactancia produjo toxicidad materna, efectos sobre el parto, viabilidad reducida de las crías y peso reducido de las crías en dosis clínicamente relevantes (0,8 a 6,9 veces el rango de dosis clínica recomendada, sobre una base de mg/m²). La administración oral de tacrolimus a ratas antes del apareamiento y durante la gestación y la lactancia produjo toxicidad/letalidad materna, efectos marcados sobre el parto, pérdida embriofetal, malformaciones y viabilidad reducida de las crías en dosis clínicamente relevantes (0,8 a 6,9 veces el rango de dosis clínica recomendada, sobre la base de mg/m²). Se observaron defectos del tabique interventricular, hidronefrosis, malformaciones craneofaciales y efectos esqueléticos en las crías que murieron (ver Datos en animales).

Consideraciones clínicas
Riesgo materno y/o embriofetal asociado a la enfermedad
Los riesgos durante el embarazo aumentan en las receptoras de trasplantes de órganos.
El riesgo de parto prematuro después del trasplante aumenta. La hipertensión y la diabetes preexistentes confieren un riesgo adicional al embarazo de la receptora de trasplante de órganos. La diabetes pregestacional y gestacional están asociadas con defectos de nacimiento/anomalías congénitas, hipertensión, bajo peso al nacer y muerte fetal.
Se notificó colestasis del embarazo (COP) en el 7% de las receptoras de trasplante de hígado o hígado-riñón (LK), en comparación con aproximadamente el 1% de los embarazos en la población general. Sin embargo, los síntomas de COP se resolvieron después del parto y no se informaron efectos a largo plazo en la descendencia.

Reacciones adversas maternas
Tacrolimus puede aumentar la hiperglucemia en mujeres embarazadas con diabetes (incluida la diabetes gestacional). Controle los niveles de glucosa en sangre de la madre con regularidad (consulte Advertencias y precauciones). Tacrolimus puede exacerbar la hipertensión en mujeres embarazadas y aumentar la preeclampsia. Vigile y controle la presión arterial (consulte Advertencias y precauciones).

Reacciones adversas fetales/neonatales
Se ha notificado disfunción renal, hiperpotasemia neonatal transitoria y bajo peso al nacer en el momento del parto en lactantes de madres que toman tacrolimus.

Trabajo de parto o Parto
Existe un mayor riesgo de parto prematuro (<37 semanas) después del trasplante y la exposición materna al tacrolimus.

Datos
Datos humanos
No existen estudios adecuados y bien controlados sobre los efectos de tacrolimus en el embarazo humano. Los datos de seguridad del REPI y la vigilancia posterior a la comercialización sugieren que los bebés expuestos a tacrolimus en el útero tienen un mayor riesgo de aborto espontáneo, parto prematuro (< 37 semanas), bajo peso al nacer (< 2500 g), defectos de nacimiento/anomalías congénitas y sufrimiento fetal.
REPI informó 450 y 241 embarazos totales en receptores de trasplante de riñón e hígado expuestos a tacrolimus, respectivamente. Los resultados del embarazo REPI se resumen en la Tabla 13. En la siguiente tabla, el número de receptoras expuestas a tacrolimus concomitantemente con productos de alcohol microfenólico (MPA) durante los períodos previos a la concepción y el primer trimestre es alto (27% y 29% para trasplante renal y hepático, respectivamente). Debido a que los productos MPA también pueden causar defectos congénitos, la tasa de defectos congénitos puede confundirse y esto debe tenerse en cuenta al revisar los datos, particularmente para los defectos congénitos. Los defectos congénitos observados incluyen malformaciones cardíacas, malformaciones craneofaciales, trastornos renales/urogenitales, anomalías esqueléticas, anomalías neurológicas y malformaciones múltiples.

Tabla 13. Resultados de embarazo informados por TPRI en receptoras de trasplantes con exposición a tacrolimus

	Riñón	Hígado
Resultados del embarazo*	**462**	**253**
Aborto espontáneo	24.5%	25%
Nacimientos vivos	331	180
Parto prematuro (< 37 semanas)	49%	42%
Bajo peso al nacer (< 2500 g)	42%	30%
Defectos de nacimiento	8%†	5%

*Incluye nacimientos múltiples y terminaciones.
† Tasa de defectos congénitos en comparación con productos MPA en más de la mitad de la descendencia con defectos congénitos.

La información adicional informada por REPI en pacientes trasplantadas embarazadas que recibieron tacrolimus incluyó diabetes durante el embarazo en el 9% de las receptoras de riñón y el 13% de los receptores de hígado, e hipertensión durante el embarazo en el 53% de los receptores de riñón y el 16,2% de los receptores de hígado.

Datos de animales
La administración de tacrolimus oral a conejas preñadas durante la organogénesis produjo toxicidad materna y aborto a 0,32 mg/kg (0,5 a 1,4 veces el rango de dosis clínica recomendada [0,2 a 0,075 mg/kg/día], sobre una base de mg/m²). A 1 mg/kg (1,6 a 4,3 veces el rango de dosis clínica recomendada), se observaron letalidad embriofetal y malformaciones fetales (hipoplasia ventricular, defecto del tabique interventricular, arco aórtico bulboso, estenosis del conducto arterioso, ombligo/cole, agenesia de la vesícula biliar, anomalías esqueléticas). La administración de 3,2 mg/kg de tacrolimus por vía oral (2,6 a 6,9 veces el rango de dosis clínica recomendada) a ratas preñadas durante la organogénesis produjo toxicidad/letalidad materna, letalidad embriofetal y disminución del peso corporal fetal en las crías de madres cesáreas; y disminución de la viabilidad de las crías y defecto del tabique interventricular en la descendencia de madres que dieron a luz.
En un estudio de desarrollo peri/postnatal, la administración oral de tacrolimus a ratas preñadas durante la última etapa de la gestación (después de la organogénesis) y durante la lactancia produjo toxicidad materna, efectos sobre el parto y reducción de la viabilidad de las crías a 3,2 mg/kg (2,6 a 6,9 veces la dosis recomendada). rango de dosis clínica); entre estos cachorros que murieron prematuramente, se observó una mayor incidencia de hidronefrosis renal. Se observó una reducción del peso de las crías con 1 mg/kg (0,8 a 2,2 veces el rango de dosis clínica recomendada).
La administración de tacrolimus oral a ratas antes del apareamiento y durante la gestación y la lactancia produjo toxicidad/letalidad materna, pérdida embriofetal y reducción de la viabilidad de las crías a 3,2 mg/kg (2,6 a 6,9 veces el rango de dosis clínica recomendada). Se observaron defectos del tabique interventricular, hidronefrosis, malformaciones craneofaciales y efectos esqueléticos en las crías que fallecieron. Se observaron efectos sobre el parto (parto incompleto de crías no viables) con 1 mg/kg (0,8 a 2,2 veces el rango de dosis clínica recomendada)

Lactancia
Resumen de riesgos
No se han realizado estudios de lactancia controlada en humanos; sin embargo, se ha informado que tacrolimus está presente en la leche humana. No se han evaluado los efectos de tacrolimus en el lactante o en la producción de leche. Tacrolimus se excreta en la leche de rata y en estudios con ratas perinatales y posnatales; la exposición a tacrolimus durante el período posnatal se asoció con toxicidad en el desarrollo de la descendencia en dosis clínicamente relevantes (consulte Uso en poblaciones específicas y Toxicología no clínica). Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de tacrolimus de la madre y cualquier posible efecto adverso en el niño amamantado debido al tacrolimus o a la afección materna subyacente.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo
Anticoncepción
El tacrolimus puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Aconseje a pacientes femeninos y masculinos de potencial reproductivo que hablen con su proveedor de atención médica sobre las opciones de planificación familiar, incluyendo la anticoncepción apropiada antes de comenzar el tratamiento con tacrolimus (ver Uso en poblaciones específicas).

Infertilidad
Según los hallazgos en animales, la fertilidad masculina y femenina puede verse comprometida por el tratamiento con tacrolimus (ver Toxicología no clínica).

Uso pediátrico
Se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos con trasplante hepático y pulmonar.

Trasplante de hígado
La seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos con trasplante hepático menores de 16 años se basan en la evidencia de estudios controlados activos que incluyeron a 56 pacientes pediátricos, 31 de los cuales recibieron tacrolimus. Además, se estudiaron 122 pacientes pediátricos en un ensayo no controlado de tacrolimus en trasplante de hígado de donante vivo emparentado. Los pacientes pediátricos generalmente requerían dosis más altas de tacrolimus para mantener las concentraciones mínimas de tacrolimus en sangre similares a las de los pacientes adultos (consulte Posología y administración, Reacciones adversas y Estudios clínicos).

Trasplante de Pulmón
El uso de tacrolimus cápsulas en el trasplante pulmonar pediátrico está respaldado por la experiencia del Registro Científico de Receptores de Trasplantes (RCRT) de EE. UU., que incluye 450 pacientes pediátricos que reciben productos de liberación inmediata de tacrolimus en combinación con micofenolato mofetilo y 72 pacientes pediátricos que reciben productos de liberación inmediata de tacrolimus en combinación con azatioprina entre 1999-2017.

Uso geriátrico
Los ensayos clínicos de tacrolimus no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. Otra experiencia clínica informada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los ancianos y los pacientes más jóvenes. En general, la selección de la dosis para un paciente anciano debe ser cautelosa, generalmente comenzando en el extremo inferior del rango de dosificación, reflejando la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardiaca, y de enfermedad concomitante u otra terapia con medicamentos.

Insuficiencia renal
La farmacocinética de tacrolimus en pacientes con insuficiencia renal fue similar a la de voluntarios sanos con función renal normal. Sin embargo, se debe considerar la dosificación de tacrolimus en el extremo inferior del rango de dosificación terapéutica en pacientes que han recibido un trasplante de hígado o corazón y tienen insuficiencia renal preexistente. Es posible que se requieran reducciones adicionales en la dosis por debajo del rango objetivo (consulte Posología y administración y Estudios clínicos).

Insuficiencia hepática
El aclaramiento medio de tacrolimus fue sustancialmente menor en pacientes con insuficiencia hepática grave (Clasificación Child-Pugh media = 10) en comparación con voluntarios sanos con función hepática normal. Se justifica una estrecha vigilancia de las concentraciones mínimas de tacrolimus en pacientes con insuficiencia hepática (ver Farmacología clínica).
El uso de tacrolimus en receptores de trasplante hepático que experimentan insuficiencia hepática posterior al trasplante puede estar asociado con un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia renal relacionada con concentraciones mínimas altas de tacrolimus en sangre completa. Estos pacientes deben ser monitoreados de cerca y se deben considerar ajustes de dosis. Cierta evidencia sugiere que se deben usar dosis más bajas en estos pacientes (consulte Posología y administración y Estudios clínicos).

Raza
Es posible que los pacientes afroamericanos deban ajustarse a dosis más altas para alcanzar concentraciones mínimas comparables en comparación con los pacientes caucásicos (consulte Posología y administración y Estudios clínicos).
Los pacientes afroamericanos e hispanos tienen un mayor riesgo de diabetes de nueva aparición después del trasplante. Controle las concentraciones de glucosa en sangre y trátelas adecuadamente (consulte Advertencias y precauciones).

REACCIONES ADVERSAS
Las siguientes reacciones adversas graves y de otro modo importantes se analizan con mayor detalle en otras secciones del etiquetado:

•Linfoma y otras neoplasias malignas (consulte Advertencias y precauciones)
•Infecciones graves (consulte Advertencias y precauciones)
•Aparición nueva de diabetes después del trasplante (consulte Advertencias y precauciones)
•Nefrotoxicidad (consulte Advertencias y precauciones)
•Neurotoxicidad (consulte Advertencias y precauciones)
•Hiperpotasemia (consulte Advertencias y precauciones)
•Hipertensión (consulte Advertencias y precauciones)
•Reacciones anafilácticas con Tacrolimus inyectable (consulte Advertencias y precauciones)
•Hipertrofia miocárdica (ver Advertencias y precauciones)
•Aplasia pura de glóbulos rojos (consulte Advertencias y precauciones)

Experiencia en estudios clínicos
Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica. Además, los ensayos clínicos no se diseñaron para establecer diferencias comparativas entre los brazos del estudio con respecto a las reacciones adversas que se analizan a continuación.

Trasplante de riñón
La incidencia de reacciones adversas se determinó en tres ensayos aleatorios de trasplante de riñón. Uno de los ensayos usó azatioprina (AZA) y corticosteroides y dos de los ensayos usaron micofenolato mofetilo (MMF) y corticosteroides concomitantemente para la inmunosupresión de mantenimiento.
La inmunosupresión basada en tacrolimus junto con azatioprina y corticosteroides después de un trasplante de riñón se comparó con una inmunosupresión basada en tacrolimus y corticosteroides en el ensayo de Estudio 1, que incluyó a 205 pacientes recibiendo inmunosupresión basada en tacrolimus y 207 pacientes recibiendo inmunosupresión basada en ciclosporina. La población del ensayo tenía una edad media de 43 años (la media de ±DE fue de 43 13 años con tacrolimus y 44 ±12 años con ciclosporina), la distribución fue de 61% hombres y la composición fue blanca (58%), afroamericana (25%), hispana (12%) y otra (5%). La información de 12 meses después del trasplante de este ensayo se presenta a continuación.
Las reacciones adversas más comunes (≥ 30%) observadas en pacientes con trasplante de riñón tratados con tacrolimus son: infección, temblor, hipertensión, función renal anormal, estreñimiento, diarrea, dolor de cabeza, dolor abdominal, insomnio, náuseas, hipomagnesemia, infección del tracto urinario, hipofosfatemia, edema periférico, astenia, dolor, hiperlipidemia, hiperpotasemia y anemia. Según los términos de reacciones adversas notificados con tacrolimus, la función renal disminuida, se notificó nefrotoxicidad en aproximadamente el 52% de los pacientes con trasplante de riñón.
Las reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 1% de los pacientes con trasplante de riñón tratados con tacrolimus junto con azatioprina se presentan a continuación:

Tabla 14. Trasplante de riñón: reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 15% de los pacientes tratados con tacrolimus en conjunto con azatioprina (AZA)

	Tacrolimus/AZA (N=205)	Ciclosporina /AZA (N=207)
Sistema nervioso		
Temblor	54%	34%
Dolor de cabeza	44%	30%
Insomnio	36%	30%
Parestesia	23%	16%
Mareo	19%	15%
Gastrointestinal		
Diarrea	44%	41%
Náuseas	38%	36%
Constipación	30%	25%
Vomitos	22%	23%
Dispepsia	24%	20%
Cardiovascular		
Hipertensión	50%	52%
Dolor de pecho	19%	13%
Urinario		
Creatinina aumentada	45%	42%
Infección del tracto urinario	34%	35%
Metabólico y Nutricional		
Hipofosfatemia	49%	53%
Hipomagnesemia	34%	17%
Hiperlipemia	31%	38%
Hiperpotasemia	28%	24%
Diabetes mellitus	24%	9%
Hipocalcemia	22%	20%
Hiperglucemia	22%	16%
Edema	18%	19%
Hemico y linfático		
Anemia	30%	24%
Leucopenia	15%	17%
Miscelánea		
Infección	45%	49%
Edema periférico	36%	40%
Astenia	34%	30%
Dolor abdominal	33%	31%
Dolor	30%	30%
Fiebre	29%	22%
Dolor de espalda	24%	20%
Sistema respiratorio		
Disnea	22%	18%
Aumento de tos	18%	15%
Musculoesquelético		
Artralgia	25%	24%
Piel		
Sarpullido	17%	12%
Prurito	15%	7%

Se llevaron a cabo dos ensayos para la inmunosupresión basada en tacrolimus junto con MMF y corticosteroides. En el ensayo de Estudio 2, la incidencia de reacciones adversas se determinó en 1195 pacientes de trasplante renal que recibieron regímenes de tacrolimus (Grupo C, n = 403), o uno de dos regímenes de ciclosporina (CsA) (Grupo A, n = 384 y Grupo B, n = 408) en combinación con MMF y corticosteroides; todos los pacientes, excepto los de uno de los dos grupos de ciclosporina, también recibieron inducción con daclizumab. La población del ensayo tenía una edad media de 46 años (rango de 17 a 76); la distribución fue 65% masculina y la composición fue 93% caucásica. A continuación, se presenta la información de 12 meses posterior al trasplante de este ensayo.
Reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 10% de los pacientes con trasplante de riñón tratados con tacrolimus junto con MMF en el Estudio 1 [Nota: este ensayo se realizó en su totalidad fuera de los Estados Unidos. Dichos ensayos a menudo informan una menor incidencia de reacciones adversas en comparación con los ensayos estadounidenses] se presentan a continuación:

Tabla 15. Trasplante de riñón: reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 10 % de los pacientes tratados con tacrolimus junto con MMF (Estudio 1)

	Tacrolimus (Grupo C) (N=403)	Ciclosporina (Grupo A) (N=384)	Ciclosporina (Grupo B) (N=408)
Diarrea	26%	16%	13%
Infección del tracto urinario	24%	28%	24%
Anemia	12%	19%	12%
Hipertensión	13%	14%	10%
Leucopenia	13%	10%	10%
Edema Periférico	11%	12%	13%
Hiperlipidemia	10%	15%	13%

Clave: Grupo A = CsA/MMF/CS, B = CsA/MMF/CS/Daclizumab, C = Tac/MMF/CS/Daclizumab CsA = Ciclosporina, CS = Corticosteroides, Tac = Tacrolimus, MMF = micofenolato mofetilo

En el ensayo estadounidense (Estudio 2) con inmunosupresión basada en tacrolimus junto con MMF y corticosteroides, 424 pacientes con trasplante de riñón recibieron tacrolimus (n=212) o ciclosporina (n=212) en combinación con 1 gramo de MMF dos veces al día, inducción con basiliximab, y corticosteroides. La población del ensayo tenía una edad media de 48 años (rango de 17 a 77); la distribución era 63% masculina y la composición era blanca (74%), afroamericana (20%), asiática (3%) y otra (3%). La información de 12 meses posteriores al trasplante de este ensayo se presenta a continuación. Las reacciones adversas que ocurrieron en ≥15% de los pacientes con trasplante de riñón tratados con tacrolimus junto con MMF en el Estudio 2 se presentan a continuación:

Tabla 16. Trasplante de riñón: reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 15% de los pacientes tratados con tacrolimus junto con MMF (Estudio 2)

	Tacrolimus/MMF (N=212)	Ciclosporina /MMF (N=212)
Desórdenes gastrointestinales		
Diarrea	44%	50%
Náusea	39%	47%
Constipación	36%	41%
Vomitos	26%	28%
Dispepsia	24%	23%
Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimientos		
Dolor post procedimiento	29%	27%
Complicación del sitio de la incisión	28%	23%
Disfunción del injerto	24%	18%
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Hipomagnesemia	28%	22%
Hipofosfatemia	28%	21%
Hipercolesterolemia	22%	19%
Hiperglucemia	21%	15%
Hiperlipidemia	18%	25%
Hipopotasemia	16%	18%
Trastornos del sistema nervioso		
Temblor	34%	20%
Dolor de cabeza	24%	25%
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia	30%	28%
Leucopenia	16%	12%
Miscelánea		
Edema Periférico	35%	46%
Hipertensión	32%	35%
Insomnio	30%	21%
Infección del tracto urinario	26%	22%
Aumento de creatinina en sangre	23%	23%

Las reacciones adversas observadas con menos frecuencia en pacientes con trasplante de riñón se describen en la subsección "Reacciones adversas notificadas con menos frecuencia (> 3% y < 15%) en estudios de trasplante de hígado, riñón y corazón".

Trasplante de hígado
Hubo dos ensayos aleatorios comparativos de trasplante hepático. En el ensayo de EE. UU., 263 pacientes adultos y pediátricos recibieron tacrolimus y esteroides y 266 pacientes recibieron un régimen inmunosupresor basado en ciclosporina (CsA/AZA). La población del ensayo tenía una edad media de 44 años (rango 0,4 a 70) la distribución fue 52% masculina, y la composición fue blanca (78%), afroamericana (5%), asiática (2%), hispana (13%) y otra (2%). En el ensayo europeo, 270 pacientes recibieron tacrolimus y esteroides y 275 pacientes recibieron CsA/AZA. La población del ensayo tenía una edad media de 46 años (rango de 15 a 68); la distribución fue 59% masculina, y la composición fue blanca (95,4%), negra (1%), asiática (2%) y otra (2%).
La proporción de pacientes que informaron más de un evento adverso fue > 99% tanto en el grupo de tacrolimus como en el grupo de CsA/AZA. Se deben tomar precauciones al comparar la incidencia de reacciones adversas en el ensayo de EE. UU. con la del ensayo europeo. La información de los 12 meses posteriores al trasplante del ensayo estadounidense y del ensayo europeo se presenta a continuación. Los dos ensayos también incluyeron diferentes poblaciones de pacientes y los pacientes fueron tratados con regímenes inmunosupresores de diferentes intensidades. Las reacciones adversas notificadas en ≥15% en pacientes con tacrolimus (resultados de ensayos combinados) se presentan a continuación para los dos ensayos controlados en trasplante de hígado.
Las reacciones adversas más comunes (≥38%) observadas en pacientes con trasplante de hígado tratados con tacrolimus son: temblor, dolor de cabeza, diarrea, hipertensión, náuseas, función renal anormal, dolor abdominal, insomnio, parestesia, anemia, dolor, fiebre, astenia, hiperpotasemia, hipomagnesemia e hiperglucemia. Todos estos ocurren con la administración oral e IV de tacrolimus y algunos pueden responder a una reducción de la dosis (p. ej., temblor, dolor de cabeza, parestesia, insomnio). La diarrea a veces se asoció con otras molestias gastrointestinales, como náuseas y vómitos. Sobre la base de los términos de reacción adversa notificados relacionados con la disminución de la función renal, se notificó nefrotoxicidad en aproximadamente el 40% y el 36% de los pacientes con trasplante hepático que recibieron tacrolimus en los ensayos aleatorizados de EE. UU. y Europa.

Tabla 17.Trasplante de hígado: reacciones adversas que ocurren en ≥ 15% de los pacientes tratados con Tacrolimus

	ENSAYO EN EE.UU.		ENSAYO EN EUROPA	
	Tacrolimus (N=250)	Ciclosporina/AZA (N=250)	Tacrolimus (N=264)	Ciclosporina/AZA (N=265)
Sistema Nervioso				
Dolor de cabeza	64%	60%	37%	28%
Insomnio	64%	68%	32%	22%
Temblor	56%	46%	48%	32%
Parestesia	24%	30%	17%	20%
Gastrointestinal				
Diarrea	72%	47%	37%	27%
Náusea	46%	37%	32%	27%
LPT anormal	36%	29%	27%	20%
Anorexia	34%	24%	7%	5%
Vomitos	27%	15%	17%	11%
Constipación	24%	27%	23%	21%
Cardiovascular				
Hipertensión	47%	72%	56%	43%
Urogenital				
Función renal anormal	40%	27%	36%	23%
Creatinina aumentada	30%	25%	24%	19%
BUN aumentado	30%	22%	12%	9%
Oliguria	19%	15%	12%	12%
Infección del tracto urinario	16%	18%	21%	19%
Metabólico y Nutricional				
Hipomagnesemia	48%	45%	18%	9%
Hiperglucemia	41%	38%	23%	22%
Hiperpotasemia	45%	26%	13%	9%
Hipopotasemia	24%	24%	16%	13%
Hémico y Linfático				
Anemia	47%	38%	5%	1%
Leucocitosis	32%	26%	6%	8%
Trombocitopenia	24%	20%	19%	20%
Misceláneas				
Fiebre	63%	57%	24%	22%
Dolor abdominal	59%	54%	29%	22%
Astenia	49%	48%	32%	29%
Dolor	48%	56%	19%	22%
Dolor de espalda	29%	22%	12%	9%
Ascitis	27%	22%	17%	8%
Edema periférico	26%	26%	14%	14%
Sistema respiratorio				
Derrame pleural	30%	32%	36%	35%
Disnea	29%	23%	5%	4%
Atelectasia	28%	21%	5%	4%
Piel y Apéndices				
Prurito	36%	20%	15%	7%
Sarpullido	24%	10%	10%	4%

Las reacciones adversas observadas con menos frecuencia en pacientes con trasplante de hígado se describen en la subsección "Reacciones adversas notificadas con menos frecuencia (> 3% y < 15%) en estudios de trasplante de hígado, riñón y corazón".

Trasplante de corazón
La incidencia de reacciones adversas se determinó en base a dos ensayos en trasplante cardíaco ortotópico primario. En un ensayo realizado en Europa, 314 pacientes recibieron un régimen de inducción de anticuerpos, corticosteroides y azatioprina (AZA) en combinación con Tacrolimus (n=157) o ciclosporina (n=157) durante 18 meses. La población del ensayo tenía una edad media de 51 años (rango de 18 a 65); la distribución fue 82% masculina, y la composición fue Blanca (96%), Negro (3%) y Otro (1%).
Las reacciones adversas más comunes (≥ 15%) observadas en pacientes con trasplante de corazón tratados con Tacrolimus son: función renal anormal, hipertensión, diabetes mellitus, infección viral por CMV, temblor, hiperglucemia, hipomagnesemia, dolor de cabeza, derrame pericárdico, infección del tracto urinario e hiperlipemia. Sobre la base de los términos de reacción adversa informados relacionados con la disminución de la función renal, se informó nefrotoxicidad en aproximadamente el 59% de los pacientes con trasplante de corazón en el ensayo europeo.
Las reacciones adversas en pacientes con trasplante de corazón en el ensayo europeo se presentan a continuación:

Tabla 18. Trasplante de corazón: reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 15% de los pacientes tratados con Tacrolimus junto con azatioprina (AZA)

	Tacrolimus/AZA (N=157)	Ciclosporina /AZA (N=157)
Sistema cardiovascular		
Hipertensión	62%	69%
Derrame pericárdico	15%	14%
Cuerpo en general		
Infección por CMV	32%	30%
Infección	24%	21%