Fármaco inmunosupresor del grupo de los inhibidores de la calcineurina. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la activación de los linfocitos-T al unirse a la proteína intracelular FKBP12, formando un complejo que inhibe de forma competitiva la calcineurina. Inhibe la formación de linfocitos citotóxicos, que son los principales responsables del rechazo del implante. Inhibe la activación de las células T y la proliferación de los linfocitos B dependiente de las células T auxiliares, así como la formación de linfocinas, al impedir la transcripción de un grupo concreto de genes de linfocinas (como las interleucinas 2, 3 e interferón-γ y la expresión del receptor de la interleucina-2).

USO CLÍNICO

Formas orales/intravenosas:

- Profilaxis del rechazo del trasplante en receptores de aloinjertos renales, hepáticos o de corazón (**A**)*.
- Tratamiento del rechazo de aloinjertos resistente a los tratamientos con otros medicamentos inmunosupresores (**A**)*.
- Prevención de la enfermedad injerto contra huésped (**E**: *off-label*).
- Síndrome nefrótico resistente al tratamiento con esteroides (**E**: *off-label*).
- Nefropatía lúpica como alternativa terapéutica a otros tratamientos convencionales (**E**: *off-label*).
- Colitis ulcerosa refractaria a otros tratamientos (**E**: *off-label*).
- Miastenia *gravis* (**E**: *off-label*).

*Los preparados comerciales que contienen tacrolimus de liberación prolongada no se encuentran autorizados en <18 años.

Formas tópicas:

Tratamientos de brotes y de mantenimiento de la dermatitis atópica moderada a grave vía tópica en pacientes >2 años que no respondieron al tratamiento con corticoides tópicos (**A**).

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Nota: los niños más pequeños generalmente requieren dosis de mantenimiento entre 1,5 y 2 veces mayores basándose en mg/kg que los niños más mayores y los adolescentes para alcanzar niveles similares en sangre.

Profilaxis del rechazo en trasplante hepático en pacientes pediátricos:

- Dosis inicial: 0,30 mg/kg/día vía oral, dividida en 2 tomas separadas 12 horas; si no es posible utilizar la vía oral, administrar dosis inicial de 0,05 mg/kg/día en infusión intravenosa continua durante 24 horas.
- En el periodo postrasplante, la dosis suele reducirse y en algunos casos es posible retirar el tratamiento inmunosupresor concomitante, conduciendo a una monoterapia basada en tacrolimus. La mejoría en el estado del paciente después del trasplante puede afectar la

farmacocinética de tacrolimus y hacer necesarios posteriores ajustes de dosis.

Profilaxis del rechazo en trasplante renal en pacientes pediátricos

- Dosis inicial: 0,30 mg/kg/día vía oral dividida en 2 tomas separadas 12 horas; si no es posible la vía oral, administrar dosis inicial de 0,075-0,100 mg/kg/día como infusión intravenosa continua durante 24 horas.
- En el periodo postrasplante, la dosis suele reducirse y en algunos casos es posible retirar el tratamiento inmunosupresor concomitante, conduciendo a una terapia doble basada en tacrolimus. La mejoría en el estado del paciente después del trasplante puede afectar la farmacocinética de tacrolimus y hacer necesarios posteriores ajustes de dosis.

Profilaxis del rechazo en trasplante cardiaco en pacientes pediátricos (A):

- Pacientes sin inducción con anticuerpos: dosis inicial 0,03-0,05 mg/kg/día en infusión intravenosa continua durante 24 horas, para conseguir concentraciones de tacrolimus en sangre total de 15-25 ng/ml. Pasar a vía oral tan pronto como sea clínicamente posible, con una primera dosis de 0,30 mg/kg/día, comenzando 8-12 horas tras suspender administración intravenosa.
- Tras la inducción con anticuerpos: dosis de inicio 0,10-0,30 mg/kg/día vía oral, dividida en 2 tomas separadas 12 horas.
- En el periodo postrasplante, la dosis suele reducirse. La mejoría en el estado del paciente después del trasplante puede afectar la farmacocinética de tacrolimus y hacer necesarios posteriores ajustes de dosis.

Tratamiento del rechazo en pacientes pediátricos:

En trasplante renal y hepático se han utilizado dosis elevadas de tacrolimus, tratamiento concomitante con corticosteroides y la introducción de ciclos cortos de anticuerpos mono- y policlonales para tratar los episodios de rechazo.

En trasplante cardiaco, en los pacientes pediátricos que se convierten a tacrolimus, se debe administrar dosis inicial 0,20-0,30 mg/kg/día vía oral dividida en 2 tomas separadas 12 horas.

Tratamiento de la enfermedad injerto frente a huésped:

Dosis inicial: 0,03 mg/kg/día vía infusión intravenosa continua que se inicia 24 horas antes de la infusión de progenitores hematopoyéticos. Continuar hasta que se pueda tolerar vía oral, multiplicando la dosis total intravenosa por 4, y administrarla en 2 tomas vía oral, separadas 12 horas.

Enfermedades autoinmunes:

Las dosis más utilizadas han sido de 0,05 y 0,2 mg/kg/día en 2 tomas.

Miastenia *gravis*:

Dosis de 0,1 mg/kg/día, en una única dosis diaria (dosis que varían de inicio entre 0,02 y 0,15 mg/kg/día).

Síndrome nefrótico resistente a corticoides o corticoide-dependiente (E: *off-label*):

Niños y adolescentes: 0,1 mg/kg/día, dividido en 2 dosis (cada 12 horas). Las dosis notificadas están entre 0,06 y 0,19 mg/kg/día.

Dermatitis atópica de moderada a grave:

- En niños y adolescentes (≥2-15 años): en el tratamiento de brotes, aplicar una capa delgada de 0,03% de pomada vía tópica en la zona afectada 2 veces al día, un máximo de 3 semanas. Posteriormente se debe reducir la frecuencia de la aplicación a 1 vez al día hasta la desaparición de la lesión. En el tratamiento de mantenimiento aplicar 1 vez al día, 2 veces por semana, en áreas habitualmente afectadas para prevenir la progresión a brotes, separando estas 2-3 días.
- Adolescentes ≥16 años: en el tratamiento de brotes, aplicar una capa delgada de 0,03% o 0,1% de pomada vía tópica en la zona afectada, 2 veces al día. En el tratamiento de mantenimiento, aplicar 1 vez al día, 2 veces por semana, en las áreas habitualmente afectadas por dermatitis atópica para prevenir la progresión a brotes, separando estas aplicaciones 2-3 días.

Suspender cuando hayan desaparecido los síntomas. Si no mejora en 6 semanas, reevaluar para confirmar el diagnóstico.

Insuficiencia hepática grave: puede ser necesaria reducir la dosis para mantener los niveles mínimos en sangre dentro de los límites recomendados.

Insuficiencia renal: no es necesario realizar ajustes de dosis. Sin embargo, debido al potencial nefrotóxico de tacrolimus, se recomienda vigilar la función renal. No se elimina en la hemodiálisis.

Administración:

Oral: se recomienda administrar la dosis oral de tacrolimus separada de los alimentos, con el estómago vacío (1 hora antes o al menos 2-3 horas después), para obtener la máxima absorción. Tragar las cápsulas con líquido, preferiblemente agua, e ingerir inmediatamente una vez extraídas del blíster.

Los productos de liberación prolongada no son intercambiables ni sustituibles por los de liberación inmediata.

Intravenosa: diluir la dosis en suero fisiológico o glucosado al 5% hasta una concentración entre 4 y 10 µg/ml y administrar en perfusión continua de 24 horas. No comenzar la administración antes de 6 horas postrasplante. Para pasar de vía intravenosa a oral, multiplicar la dosis diaria intravenosa total por 4 y administrar dividida en 2 dosis diarias separadas 12 horas.

Tópica: aplicar una capa fina y extender la pomada de forma generosa y completa en la zona de la piel limpia y seca. No cubrir con prendas oclusivas ni poner en contacto con agua la zona sobre la que se ha aplicado la pomada. Sí se puede aplicar una crema hidratante después de la aplicación de la pomada. Evitar la exposición al sol y a fuentes de luz artificial, llevar prendas que protejan y utilizar protector solar SPF>15 para evitar reacciones de fotosensibilidad.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida a tacrolimus, a otros macrólidos o a cualquiera de sus excipientes.
- Existe riesgo de anafilaxia con la administración intravenosa por su contenido en aceite de ricino hidrogenado y polioxietilenado.
- También puede contener lactosa y, por lo tanto, hay que evitarlo si existe intolerancia hereditaria a galactosa o malabsorción de glucosa o galactosa.

PRECAUCIONES

- Durante el periodo postrasplante inicial deben realizarse controles de: presión sanguínea, electrocardiograma (ECG), estado neurológico y visual, niveles de glucosa en sangre en ayunas, niveles de electrolitos (en particular de potasio), pruebas de funcionalidad hepática y renal, parámetros hematológicos, valores de coagulación y determinación de proteínas en plasma. En caso de variaciones clínicamente significativas, considerar ajuste del régimen inmunosupresor.
- Monitorización adicional de las concentraciones de tacrolimus durante los episodios de diarrea.
- Medicamento de aclaramiento lento: pueden pasar varios días antes de que los ajustes en la dosis se reflejen en los niveles en sangre.
- Riesgo de hipertrofia ventricular o hipertrofia del *septum*, principalmente en niños con concentraciones mínimas de tacrolimus en sangre más elevadas que los niveles máximos recomendados; en la mayor parte de los casos reversibles. También aumentan el riesgo de estas condiciones clínicas en caso de patología cardiaca previa, uso de corticosteroides, hipertensión, disfunción renal o hepática, infecciones, sobrecarga de líquidos y edema. Así, los pacientes de alto riesgo deben ser controlados, utilizando ECG antes y después del trasplante y, en caso de alteraciones, debe evaluarse una reducción de dosis o cambio de agente inmunosupresor. Evitar su uso en niños con síndrome congénito o intervalo QT prolongado.
- Aumenta el riesgo de infecciones oportunistas y posible desarrollo de trastornos linfoproliferativos asociados a infección por virus de Epstein-Barr, sobre todo en niños muy pequeños (<2 años), seronegativos para el VEB-VCA. En este grupo de pacientes debe evaluarse la serología para el VEB-VCA antes de iniciar el tratamiento y mantener una vigilancia cuidadosa con PCR-VEB durante el tratamiento.
- Debido al riesgo de sufrir alteraciones malignas de la piel, se debe reducir la exposición a la luz solar y a los rayos UV durante el tratamiento.

EFECTOS SECUNDARIOS

A continuación se describen solo las reacciones adversas obtenidas de los ensayos clínicos y de los datos de vigilancia poscomercialización frecuentes (≥1/100 a <1/10) en adultos y niños; para el resto, consultar ficha técnica.

- Trastornos cardiacos: alteraciones isquémicas de las arterias coronarias, taquicardia.
- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia, leucopenia, trombocitopenia, leucocitosis, análisis de hematíes anormal; microangiopatía trombótica.
- Trastornos del sistema nervioso: temblor, dolor de cabeza, convulsiones, alteraciones de la conciencia, parestesias y disestesias, neuropatías periféricas, mareo, dificultad para la escritura.
- Trastornos oculares: visión borrosa, fotofobia, alteraciones oculares. Se han descrito trastornos

que en ocasiones progresaron a perdida de la visión, algunos recuperándola al cambiar de inmunosupresor.
- Trastornos del oído y del laberinto: acúfenos.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea, alteraciones del parénquima pulmonar, derrame pleural, faringitis, resfriado, congestión nasal e inflamaciones.
- Trastornos gastrointestinales: diarrea, náuseas, trastornos inflamatorios gastrointestinales, perforación y úlceras gastrointestinales, hemorragias gastrointestinales, estomatitis y úlceras, ascitis, vómitos, dolores gastrointestinales y abdominales, estreñimiento, signos y síntomas gastrointestinales.
- Trastornos renales y urinarios: insuficiencia renal, fallo renal, oliguria, necrosis tubular renal, nefropatía tóxica.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: prurito, *rash*, alopecia, acné, aumento de la sudoración, quemazón y picor.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: artralgia, calambres musculares, dolor en las extremidades, dolor de espalda.
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: hiperglucemia, diabetes *mellitus*, hiperpotasemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia, hipopotasemia, hipocalcemia, hiponatremia, sobrecarga de líquidos, hiperuricemia, anorexia, acidosis metabólica, hiperlipemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Tacrolimus es un substrato del CYP3A4 y la glicoproteína -p, por lo tanto, es necesario monitorizar al administrar fármacos inhibidores fuertes del CYP3A4 (telaprevir, boceprevir…) o inductores del CYP3A4 (rifampicina).
- Antiácidos: no administrar dentro de las 2 horas anteriores o posteriores.
- La ciclosporina puede inhibir potencialmente el metabolismo de tacrolimus mediado por CYP3A4; la semivida de ciclosporina se alarga cuando se administra simultáneamente con tacrolimus y pueden producirse efectos nefrotóxicos aditivos/sinérgicos. No se recomienda la asociación de ciclosporina y tacrolimus, y debe tenerse precaución cuando se administra tacrolimus a pacientes tratados previamente con ciclosporina.
- Antifúngicos como ketoconazol, fluconazol, itraconazol y voriconazol, el antibiótico macrólido eritromicina o inhibidores de la proteasa VIH. Se han observado interacciones más débiles con clotrimazol, claritromicina, josamicina, nifedipino, nicardipino, diltiazem, verapamilo, danazol, etinilestradiol, omeprazol y nefazodona.
- Posibles interacciones con otros medicamentos con alta afinidad por las proteínas plasmáticas.
- Inhibidores potenciales del metabolismo de tacrolimus: bromocriptina, cortisona, dapsona, ergotamina, gestodeno, lidocaína, mefenitoína, miconazol, midazolam, nilvadipino, noretisterona, quinidina, tamoxifeno, troleandomicina.
- Disminuyen los niveles sanguíneos de tacrolimus: rifampicina, fenitoína o hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, dosis de mantenimiento de corticoesteroides, carbamacepina, metamizol e isoniazida.
- Evitar la toma elevada de potasio o diuréticos ahorradores de potasio.
- Los fármacos nefrotóxicos o neurotóxicos pueden elevar el nivel de toxicidad.
- Las vacunas pueden ser menos eficaces durante el tratamiento con tacrolimus. Debe evitarse el uso de vacunas vivas atenuadas.

DATOS FARMACÉUTICOS

Excipientes:

Cápsulas:

- Contenido de la cápsula: hipromelosa, croscarmelosa sódica, lactosa monohidrato, estearato de magnesio.
- Cubierta de la cápsula: dióxido de titanio (E 171), óxido de hierro amarillo (E 172), gelatina.
- Tinta de impresión de la cubierta de la cápsula: gomas lacas, lecitina (de soja), hidroxipropil celulosa, simeticona, óxido de hierro rojo (E 172).

Granulado para suspensión oral: lactosa monohidrato, hipromelosa (E 464), croscarmelosa sódica (E 468).

Concentrado para solución de perfusión: aceite de ricino hidrogenado y polioxietilenado, etanol anhidro.

Pomada: parafina blanda blanca, parafina líquida, carbonato de propileno, cera de abejas blanca, parafina dura.

Preparación:

Agente peligroso. Tomar las precauciones necesarias para la manipulación y eliminación.

- **Fórmula magistral suspensión oral de tacrolimus 0,5 mg/ml:** mezclar el contenido de 6 cápsulas de tacrolimus de 5 mg con una mezcla 1:1 de Ora-Plus® y jarabe simple para preparar 60 ml. Utilizar para su envasado frascos de topacio y etiquetar con “agitar bien antes de usar”.
- **Fórmula magistral suspensión oral de tacrolimus 1 mg/ml:** mezclar el contenido de 6 cápsulas de tacrolimus 5 mg con 5 ml de agua estéril, agitando hasta que se disuelva. Añadir una mezcla 1:1 de Ora-Plus® y Ora-Sweet® hasta conseguir 30 ml. Envasar en frascos de topacio y etiquetar con “agitar bien antes de usar”.
- **Solución para perfusión:** diluir en una solución de dextrosa al 5% p/v o en solución salina fisiológica, en envases de polietileno, polipropileno o botellas de vidrio, pero no en envases de PVC, para minimizar su adsorción.

La concentración de la solución para infusión debe estar entre 0,004 y 0,100 mg/ml. El volumen total de infusión durante un periodo de 24 horas debe ser de 20-500 ml. La solución diluida no debe administrarse como bolo.

Conservación:

Cápsulas: después de abrir la envoltura de aluminio, 1 año. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Las cápsulas duras deben ingerirse inmediatamente después de extraerlas del blíster. Conservar a 20-25 °C.

Suspensión oral de tacrolimus 0,5 mg/ml, fórmula magistral: estable durante 56 días a temperatura ambiente.

Suspensión oral de tacrolimus 1 mg/ml, fórmula magistral: estable durante 4 meses a temperatura ambiente.

Granulado: no tiene ninguna condición específica para su conservación.

Ampolla para solución para perfusión: conservar en el embalaje original protegido de la luz a temperatura ambiente.

Solución para perfusión: una vez diluida la ampolla para su perfusión, la estabilidad química y física en uso es de 24 horas a temperatura ambiente. Debe utilizarse inmediatamente una vez preparada.

Presentaciones comerciales: las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), http://www.aemps.gob.es/cima

BIBLIOGRAFÍA

- Ficha técnica del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 29/12/2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Boletín Mensual de la AEMPS sobre medicamentos de uso humano. Enero 2019. Disponible en: www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletinMensual/2019-boletinMensual/boletin-mensual-de-la-aemps-sobre-medicamentos-de-uso-humano-del-mes-de-enero-de-2019/
- American Pharmacists Association (ed.). Pediatric and Neonatal Dosage Handbook. 18.ª edición. Hudson (OH): Lexi Comp; 2010.
- Choudhry S, Bagga A, Hari P, *et al*. Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclosporine in children with steroid-resistant nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. Am J Kidney Dis. 2009;53:760.
- Goto T, Mori M, Yamagata T, *et al*. A child with generalized myasthenia gravis successfully treated with tacrolimus. No To Hattatsu. 2007;39(4):300-303.
- Ishigaki K, Shishikura K, Murakami T, *et al*. Benefits of FK 506 for refractory eye symptoms in a young child with ocular myasthenia gravis. Brain Dev. 2009;31(8):634-637.
- Kakisaka Y, Haginoya K, Yokoyama H, *et al*. Successful treatment of a 2-year-old girl with intractable myasthenia gravis using tacrolimus. Brain Dev. 2006;28(8):534-536.
- Micromedex Healthcare® Series [base de datos en Internet]. Greenwood Village, Colorado: Thomson Micromedex Drugdex® System. 1974-2012 [consultado el 10/04/2013]. Disponible en: http://www.thomsonhc.com/home/dispatch
- Montini G, Ujka F, Varagnolo C, *et al*. The pharmacokinetics and immunosuppressive response of tacrolimus in paediatric renal transplant recipients. Pediatr Nephrol. 2006;21(5):719-724.
- Tacrolimus. Pediatrics Lexi-Drugs Online [Base de datos de internet] Hudson (OH): Lexi-Comp [consultado el 29/12/2020]. Disponible en: https://online.lexi.com/lco/action/home
- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2012 [consultado el 10/04/2013]. Disponible en: www.uptodate.com

Fecha de actualización: enero de 2021.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).