

ASPECTOS DESTACADOS DE LA FICHA TÉCNICA

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar ENVARUSUS XR® de manera segura y efectiva. Consulte la versión completa de la ficha técnica de ENVARUSUS XR.

ENVARUSUS XR® (tabletas de tacrolimus de liberación prolongada) para uso oral
Aprobación inicial de EE. UU.: 1994

ADVERTENCIA: NEOPLASIAS MALIGNAS E INFECCIONES GRAVES

Consulte la versión completa de la ficha técnica para ver todo el recuadro de advertencia.

Aumento del riesgo de desarrollar infecciones graves y neoplasias malignas con ENVARUSUS XR u otros inmunosupresores que podrían requerir hospitalización o llevar a la muerte. (5.1, 5.2)

CAMBIOS RECIENTES IMPORTANTES

Advertencias y precauciones, interacciones medicamentosas del cannabidiol (5.13)

7/2023

INDICACIONES Y USO

ENVARUSUS XR es un inmunosupresor del grupo de los inhibidores de la calcineurina que se indica para:

- La profilaxis del rechazo de órganos en pacientes con trasplante renal *de novo* en combinación con otros inmunosupresores. (1.1)
- La profilaxis del rechazo de órganos en pacientes con trasplante renal convertidos de formulaciones de tacrolimus de liberación inmediata en combinación con otros inmunosupresores. (1.2)

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- Tome una vez al día con el estómago vacío, en el mismo horario, preferentemente por la mañana. (2.1)
- Evite comer pomelo, beber jugo de pomelo o alcohol. (2.1)
- Es posible que se deba ajustar el tratamiento de pacientes afroamericanos con dosis superiores para alcanzar las concentraciones efectivas establecidas de tacrolimus. (2.4)
- Los pacientes con insuficiencia hepática grave pueden requerir una dosis inicial más baja. (2.4)
- Se recomienda el monitoreo frecuente de las concentraciones mínimas. (2.5)

Dosis inicial recomendada de ENVARUSUS XR		
	Dosis oral inicial	Rango de concentración mínima en sangre completa
Trasplante renal <i>de novo</i> con inducción de anticuerpos	0,14 mg/kg/día	Mes 1: 6-11 ng/ml >Mes 1: 4-11 ng/ml
Conversión de formulaciones de tacrolimus de liberación inmediata	80 % de la dosis anterior a la conversión de tacrolimus de liberación inmediata	Ajustar la dosis a 4-11 ng/ml

FORMAS FARMACÉUTICAS Y PRESENTACIONES

Tabletas de liberación prolongada: 0,75 mg, 1 mg, 4 mg (3)

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a tacrolimus (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- No se puede intercambiar con otros productos con tacrolimus: enseñe a los pacientes o cuidadores a que reconozcan la apariencia de las tabletas de ENVARUSUS XR. (5.3)
- Diabetes de reciente diagnóstico postrasplante: controlar la glucosa en sangre. (5.4)
- Nefrotoxicidad (aguda o crónica): puede producirse debido al uso de ENVARUSUS XR, interacciones medicamentosas o medicamentos nefrotóxicos concomitantes. Controlar la función renal; considerar la reducción de la dosis. (5.5)
- Neurotoxicidad: incluido el riesgo de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES); controlar la presencia de anomalías neurológicas; reducir la dosis de ENVARUSUS XR o suspender su uso. (5.6)
- Hiperpotasemia: el riesgo puede aumentar con otros agentes asociados con hiperpotasemia; controlar los niveles de potasio sérico. (5.7)
- Hipertensión: puede requerir terapia antihipertensiva; controlar las interacciones medicamentosas relevantes. (5.8)
- Prolongación del intervalo QT: considerar realizar electrocardiogramas y controlar los niveles de electrolitos en pacientes de alto riesgo. (5.10)
- Vacunas: evitar el uso de vacunas elaboradas con microbios vivos. (5.11)
- Aplasia eritrocitaria pura: considerar la suspensión del medicamento. (5.12)

REACCIONES ADVERSAS

- Pacientes con trasplante renal *de novo*: las reacciones adversas más comunes (incidencia ≥ 15 %) incluyen: diarrea, anemia, infección de las vías urinarias, hipertensión, temblores, estreñimiento, diabetes mellitus, edema periférico, hiperpotasemia y dolor de cabeza. (6.1)
- Conversión de pacientes con trasplante renal de tacrolimus de liberación inmediata a tacrolimus de liberación prolongada: las reacciones adversas más comunes (incidencia ≥ 10 %) incluyen: diarrea y aumento de creatinina en sangre. (6.1)

Para informar sobre SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Veloxis Pharmaceuticals, Inc. al 1-844-VELOXIS (1-844-835-6947) o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o ingrese a www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- Riesgo de rechazo con inductores potentes de CYP3A y riesgo de reacciones adversas graves con inhibidores potentes de CYP3A: ajustar la dosis y controlar las concentraciones de tacrolimus. (2.4, 5.9, 7.2)
- Se debe considerar el monitoreo terapéutico del medicamento y la reducción de la dosis de ENVARUSUS XR cuando ENVARUSUS XR se coadministra con cannabidiol (2.5, 5.13, 7.3).
- Consulte la versión completa de la ficha técnica para obtener información sobre interacciones medicamentosas clínicamente significativas. (7.1, 7.2)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo: puede provocar daño fetal. Informe a la mujer embarazada sobre el posible riesgo que puede sufrir el feto. (8.1, 8.3)

Consulte la sección 17 para ver la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y la Guía del medicamento.

Revisado: 7/2023

VERSIÓN COMPLETA DE LA FICHA TÉCNICA: ÍNDICE*

ADVERTENCIA: NEOPLASIAS MALIGNAS E INFECCIONES GRAVES

1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Profilaxis del rechazo de órganos en pacientes con trasplante renal *de novo*
- 1.2 Profilaxis del rechazo de órganos en pacientes con trasplante renal estable convertidos de formulaciones de liberación inmediata

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Instrucciones de administración importantes
- 2.2 Dosificación en pacientes con trasplante renal *de novo*
- 2.3 Dosificación para conversión de formulaciones de tacrolimus de liberación inmediata
- 2.4 Ajustes de dosis en pacientes afroamericanos, pacientes con insuficiencia hepática e interacciones medicamentosas
- 2.5 Monitoreo terapéutico del medicamento

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y PRESENTACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Linfoma y otras neoplasias malignas
- 5.2 Infecciones graves
- 5.3 No se puede intercambiar con otros productos con tacrolimus: errores en la medicación
- 5.4 Diabetes de reciente diagnóstico postrasplante
- 5.5 Nefrotoxicidad provocada por el uso de ENVARUSUS XR e interacciones medicamentosas
- 5.6 Neurotoxicidad
- 5.7 Hiperpotasemia
- 5.8 Hipertensión
- 5.9 Riesgo de rechazo con inductores potentes de CYP3A y riesgo de reacciones adversas graves con inhibidores potentes de CYP3A
- 5.10 Prolongación del intervalo QT
- 5.11 Vacunas
- 5.12 Aplasia eritrocitaria pura
- 5.13 Interacciones medicamentosas del cannabidiol

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia de estudios clínicos
- 6.2 Experiencia poscomercialización

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- 7.1 Ácido micofenólico
- 7.2 Efectos de otros medicamentos o sustancias en ENVARUSUS XR
- 7.3 Cannabidiol

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Hombres y mujeres con potencial reproductivo
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Insuficiencia renal
- 8.7 Insuficiencia hepática
- 8.8 Raza

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, problemas de fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Estudios clínicos en receptores de trasplante renal *de novo*
- 14.2 Estudio de conversión de cápsulas de tacrolimus en receptores de trasplante renal estable

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

- 17.1 Administración
- 17.2 Desarrollo de linfoma y otras neoplasias malignas
- 17.3 Aumento del riesgo de infecciones
- 17.4 Diabetes de reciente diagnóstico postrasplante
- 17.5 Nefrotoxicidad
- 17.6 Neurotoxicidad
- 17.7 Hiperpotasemia
- 17.8 Hipertensión
- 17.9 Interacciones medicamentosas
- 17.10 Embarazo, lactancia e infertilidad
- 17.11 Vacunas

*No se enumeran las secciones o subsecciones omitidas de la versión completa de la ficha técnica.

VERSIÓN COMPLETA DE LA FICHA TÉCNICA

ADVERTENCIA: NEOPLASIAS MALIGNAS E INFECCIONES GRAVES

Aumento del riesgo de desarrollar infecciones graves y neoplasias malignas con ENVARSUS XR u otros inmunosupresores que podrían requerir hospitalización o llevar a la muerte [consulte la sección "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES" (5.1, 5.2)].

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Profilaxis del rechazo de órganos en pacientes con trasplante renal *de novo*

ENVARSUS XR está indicado para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes con trasplante renal en combinación con otros inmunosupresores [consulte la sección "ESTUDIOS CLÍNICOS" (14.1)].

1.2 Profilaxis del rechazo de órganos en pacientes con trasplante renal estable convertidos de formulaciones de liberación inmediata

ENVARSUS XR está indicado para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes con trasplante renal convertidos de formulaciones de tacrolimus de liberación inmediata en combinación con otros inmunosupresores [consulte la sección "ESTUDIOS CLÍNICOS" (14.2)].

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Instrucciones de administración importantes

- ENVARSUS XR (tabletas de tacrolimus de liberación prolongada) no puede intercambiarse ni sustituirse por cápsulas de tacrolimus de liberación prolongada, cápsulas de tacrolimus y tacrolimus para suspensión oral. La baja exposición o la sobreexposición a tacrolimus puede provocar el rechazo del injerto u otras reacciones adversas graves [consulte la sección "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES" (5.3)]. ENVARSUS XR no debe usarse sin la supervisión de un médico con experiencia en terapias inmunosupresoras.
- ENVARSUS XR se debe tomar con el estómago vacío todos los días en el mismo horario, preferentemente durante la mañana, para garantizar que la exposición al medicamento sea consistente y la máxima posible, al menos una hora antes o dos horas después de una comida [consulte la sección "FARMACOLOGÍA CLÍNICA" (12.3)].
- Recomiende que los pacientes ingieran las tabletas enteras de ENVARSUS XR con algún líquido (preferiblemente agua); los pacientes no deben masticar, dividir ni moler las tabletas.
- Si omite alguna dosis, indique al paciente que la tome lo más pronto posible, dentro de las 15 horas después de haberse saltado la dosis. Si transcurren más de 15 horas, indique al paciente que espere hasta el horario programado habitual para tomar la siguiente dosis diaria. Indique al paciente que no tome dos dosis al mismo tiempo.
- Los pacientes deben evitar comer pomelo o beber jugo de pomelo o alguna bebida alcohólica mientras están tomando ENVARSUS XR [consulte la sección "INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS" (7.2)].

2.2 Dosificación en pacientes con trasplante renal *de novo*

La dosis inicial recomendada de ENVARSUS XR para pacientes con trasplante renal *de novo* es 0,14 mg/kg/día. Ajuste la dosis de ENVARSUS XR de acuerdo con evaluaciones clínicas de rechazo y tolerabilidad y para lograr rangos de concentración mínima en sangre completa (consulte la **Tabla 1**).

Tabla 1. Rangos de concentración mínima de tacrolimus en sangre completa recomendados para pacientes con trasplante renal con inducción de anticuerpos

Periodo posterior al trasplante	Rangos establecidos de concentración mínima de tacrolimus en sangre completa
Durante el mes 1	6 a 11 ng/ml
> Mes 1	4 a 11 ng/ml

2.3 Dosificación para conversión de formulaciones de tacrolimus de liberación inmediata

Para realizar conversiones de un producto de liberación inmediata de tacrolimus a ENVARSUS XR, administre ENVARSUS XR una vez al día a una dosis que sea el 80 % de la dosis diaria total del producto de liberación inmediata de tacrolimus. Controle las concentraciones mínimas de tacrolimus en sangre completa y ajuste la dosis de ENVARSUS XR para lograr rangos de concentración mínima en sangre completa de 4 a 11 ng/ml.

2.4 Ajustes de dosis en pacientes afroamericanos, pacientes con insuficiencia hepática e interacciones medicamentosas

Es posible que la dosis de ENVARSUS XR para pacientes afroamericanos, en comparación con pacientes de raza caucásica, deba ajustarse a una dosis más alta para lograr concentraciones mínimas comparables [*consulte la sección "USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS" (8.8), "FARMACOLOGÍA CLÍNICA" (12.3)*].

Debido a la depuración reducida y a la semivida prolongada observada en pacientes con insuficiencia hepática grave (escala Child-Pugh ≥ 10), estos pacientes pueden requerir una dosis inicial más baja de ENVARSUS XR [*consulte la sección "FARMACOLOGÍA CLÍNICA" (12.3)*].

Se pueden necesitar ajustes en la dosis de ENVARSUS XR cuando se administra de manera concomitante con inductores de CYP3A o inhibidores de CYP3A o cannabidiol [*consulte la sección "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES" (5.9, 5.13), "INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS" (7.2, 7.3)*].

2.5 Monitoreo terapéutico del medicamento

Mida la concentración mínima de tacrolimus en sangre completa al menos dos veces, en distintos días, durante la primera semana luego de la dosis inicial y después de cualquier cambio en la dosis, después de un cambio en la coadministración de inductores o inhibidores de CYP3A o cannabidiol [*consulte la sección "INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS" (7)*], o después de un cambio en la función renal o hepática. Al interpretar las concentraciones medidas, tenga en cuenta que el tiempo para alcanzar el estado estacionario de tacrolimus es de aproximadamente siete días después de iniciar o cambiar la dosis de ENVARSUS XR.

Controle las concentraciones mínimas de tacrolimus en sangre completa mediante el uso de un análisis validado [p. ej. inmunoanálisis o cromatografía de líquidos de alto rendimiento con espectrometría de masa en tándem (HPLC/MS/MS)]. La actividad inmunosupresora de tacrolimus se debe, principalmente, al medicamento original más que a sus metabolitos. Los inmunoanálisis pueden reaccionar tanto con metabolitos como con el medicamento original. Por lo tanto, las concentraciones mínimas de tacrolimus en sangre completa obtenidas mediante inmunoanálisis pueden ser numéricamente más altas que las concentraciones obtenidas mediante un análisis con HPLC/MS/MS. La comparación de las concentraciones mínimas de tacrolimus en sangre completa en pacientes y aquellas descritas en la ficha técnica y en otras publicaciones se debe hacer con conocimiento del método de análisis empleado.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y PRESENTACIONES

Tabletas de liberación prolongada sin recubrimiento, ovaladas, de color blanco a blanquecino, grabadas con "TCS" en uno de los lados:

- Tableta de liberación prolongada de 0,75 mg: grabada con "0.75" en el otro lado.

- Tableta de liberación prolongada de 1 mg: grabada con "1" en el otro lado.
- Tableta de liberación prolongada de 4 mg: grabada con "4" en el otro lado.

4 CONTRAINDICACIONES

ENVARUSUS XR está contraindicado para pacientes con hipersensibilidad conocida a tacrolimus.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Linfoma y otras neoplasias malignas

Los inmunosupresores, incluido el ENVARUSUS XR, aumentan el riesgo de desarrollar linfomas y otras neoplasias malignas, especialmente de la piel. El riesgo parece estar relacionado con la intensidad y la duración de la inmunosupresión más que con el uso de un agente específico. Examine si los pacientes sufren cambios en la piel y recomiende el uso de vestimenta protectora y bloqueador solar con un factor de protección alto para evitar o limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV.

Se registraron trastornos linfoproliferativos postrasplante (PTLD), asociados con el virus de Epstein-Barr (VEB), en pacientes con trasplante de órganos inmunodeprimidos. El riesgo de PTLD es mayor en aquellos individuos que son seronegativos frente al VEB. Controle la serología del VEB durante el tratamiento.

5.2 Infecciones graves

Los inmunosupresores, como ENVARUSUS XR, aumentan el riesgo de desarrollar infecciones bacterianas, fúngicas, víricas y protozoarias, incluidas las infecciones oportunistas. Estas infecciones pueden provocar resultados graves, incluso mortales. Las infecciones víricas graves registradas incluyen:

- nefropatía asociada al poliomavirus (especialmente debido a la infección por virus BK);
- leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC; e
- infecciones por citomegalovirus (CMV): los pacientes trasplantados seronegativos frente al CMV que reciben un órgano de un donante seropositivo frente al CMV tienen mayor riesgo de sufrir citomegaloviremia y citomegalia.

Controle el desarrollo de la infección y ajuste el régimen inmunosupresor para equilibrar el riesgo de rechazo con el riesgo de infección [*consulte la sección "REACCIONES ADVERSAS" (6.1)*].

5.3 No se puede intercambiar con otros productos con tacrolimus: errores en la medicación

Se registraron errores de medicación, incluidos los errores de sustitución y dispensación, entre las cápsulas de tacrolimus y las cápsulas de tacrolimus de liberación prolongada fuera de los Estados Unidos. Esto trajo como consecuencia reacciones adversas graves, como rechazo del injerto, u otras reacciones adversas causadas por la baja exposición o la sobreexposición a tacrolimus. ENVARUSUS XR no puede intercambiarse ni sustituirse por cápsulas de tacrolimus de liberación prolongada, cápsulas de tacrolimus o tacrolimus para suspensión oral. Enseñe a los pacientes y cuidadores a reconocer la apariencia de las tabletas de ENVARUSUS XR [*consulte la sección "FORMAS FARMACÉUTICAS Y PRESENTACIONES" (3)*] y a confirmar con su proveedor de atención médica si hay disponible un producto diferente o si cambiaron las instrucciones de administración.

5.4 Diabetes de reciente diagnóstico postrasplante

ENVARUSUS XR provocó diabetes de reciente diagnóstico postrasplante (NODAT) en pacientes con trasplante renal, la cual puede ser reversible en algunos pacientes. Los pacientes afroamericanos e hispanos con trasplante renal corren un riesgo más alto. Controle las concentraciones de glucosa en sangre y realice el tratamiento adecuado [*consulte la sección "REACCIONES ADVERSAS" (6.1) y "USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS" (8.8)*].

5.5 Nefrotoxicidad provocada por el uso de ENVARSUS XR e interacciones medicamentosas

ENVARSUS XR, como cualquier otro inhibidor de la calcineurina, puede causar una nefrotoxicidad aguda o crónica. Considere reducir la dosis en pacientes con creatinina sérica elevada y concentraciones mínimas de tacrolimus en sangre completa que superan el rango recomendado.

El riesgo de nefrotoxicidad puede aumentar cuando se administra ENVARSUS XR de manera concomitante con inhibidores de CYP3A (mediante el aumento de las concentraciones de tacrolimus en sangre completa) o medicamentos asociados con la nefrotoxicidad (p. ej. aminoglucósidos, ganciclovir, anfotericina B, cisplatino, inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa, inhibidores de la endopeptidasa [*consulte la sección "REACCIONES ADVERSAS" (6.1, 6.2), "INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS" (7.2)*]). Controle la función renal y considere la reducción de dosificación si se produce nefrotoxicidad.

5.6 Neurotoxicidad

ENVARSUS XR puede provocar un espectro de neurotoxicidades. Las neurotoxicidades más graves incluyen síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES), delirios, convulsiones y coma. Otras neurotoxicidades incluyen temblores, parestesias, dolor de cabeza, cambios en el estado mental y cambios en las funciones motoras y sensitivas [*consulte la sección "REACCIONES ADVERSAS" (6.1, 6.2)*]. Ya que los síntomas pueden estar asociados con valores de las concentraciones mínimas de tacrolimus en sangre completa en el rango recomendado o por encima de este rango, controle los síntomas neurológicos y considere reducir la dosis o suspender el uso de ENVARSUS XR si se produce neurotoxicidad.

5.7 Hiperpotasemia

Se registraron casos de hiperpotasemia leve a grave, que puede requerir tratamiento, con el uso de tacrolimus, incluido ENVARSUS XR. El uso concomitante de agentes asociados con la hiperpotasemia (p. ej. diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina) puede aumentar el riesgo de hiperpotasemia [*consulte la sección "REACCIONES ADVERSAS" (6.1)*]. Controle los niveles de potasio sérico de manera periódica durante el tratamiento.

5.8 Hipertensión

La hipertensión es una reacción adversa común de la terapia con ENVARSUS XR y puede requerir terapia antihipertensiva [*consulte la sección "REACCIONES ADVERSAS" (6.1)*]. Algunos antihipertensores pueden aumentar el riesgo de hiperpotasemia [*consulte la sección "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES" (5.7)*]. Los agentes antagonistas del calcio pueden aumentar las concentraciones de tacrolimus en sangre y requieren la reducción de la dosis de ENVARSUS XR [*consulte la sección "INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS" (7.2)*].

5.9 Riesgo de rechazo con inductores potentes de CYP3A y riesgo de reacciones adversas graves con inhibidores potentes de CYP3A

El uso concomitante de inductores potentes de CYP3A puede aumentar el metabolismo de tacrolimus, lo que produce concentraciones mínimas en sangre completa más bajas y un mayor riesgo de rechazo. Por el contrario, el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A puede disminuir el metabolismo de tacrolimus, lo que produce concentraciones mínimas en sangre completa más altas y un mayor riesgo de reacciones adversas graves (p. ej. neurotoxicidad, prolongación del intervalo QT) [*consulte la sección "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES" (5.6, 5.10)*]. Por lo tanto, ajuste la dosis de ENVARSUS XR y controle las concentraciones mínimas de tacrolimus en sangre completa cuando se coadministra ENVARSUS XR con inhibidores potentes de CYP3A (p. ej. incluyen, entre otros, telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromicina) o inductores potentes de CYP3A (p. ej. incluyen, entre otros, rifampicina, rifabutina) [*consulte la sección "POSOLÓGIA Y ADMINISTRACIÓN" (2.4, 2.5), "INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS" (7.2)*].

5.10 Prolongación del intervalo QT

ENVARSUS XR puede prolongar el intervalo QT/QTc y provocar Torsade de Pointes. Evite el uso de ENVARSUS XR en pacientes con síndrome de QT largo congénito. Considere realizar electrocardiogramas y controlar los niveles de electrolitos (magnesio, potasio, calcio) de manera periódica durante el tratamiento en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva,

bradiarritmias, que toman ciertos medicamentos antiarrítmicos u otros productos que prolongan el intervalo QT y con trastornos electrolíticos (p. ej. hipopotasemia, hipocalcemia o hipomagnesemia).

Al coadministrar ENVARSUS XR con otros sustratos o inhibidores de CYP3A, se recomienda reducir la dosis de ENVARSUS XR, el control de las concentraciones de tacrolimus en sangre completa y el control de la prolongación del intervalo QT [*consulte la sección "POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN" (2.5), "INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS" (7.2)*].

5.11 Vacunas

Siempre que sea posible, administre el complemento completo de vacunas antes del trasplante y del tratamiento con ENVARSUS XR.

Evite el uso de vacunas vivas atenuadas durante el tratamiento con ENVARSUS XR (p. ej. la vacuna antigripal intranasal, la vacuna contra el sarampión, las paperas y la rubéola, la vacuna oral contra la poliomielitis, la vacuna BCG, la vacuna contra la fiebre amarilla, la vacuna contra la varicela y la vacuna contra la fiebre tifoidea, TY21a).

Se observó que las vacunas inactivadas son seguras para la administración después del trasplante, pero pueden no ser lo suficientemente inmunógenas durante el tratamiento con ENVARSUS XR.

5.12 Aplasia eritrocitaria pura

Se registraron casos de aplasia eritrocitaria pura (AEP) en pacientes tratados con tacrolimus. Todos estos pacientes registraron factores de riesgo para AEP, como infección por parvovirus B19, enfermedad subyacente o medicaciones concomitantes asociadas con AEP. No se ha dilucidado ningún mecanismo para AEP provocada por el uso de tacrolimus. Si se diagnostica AEP, considere suspender el uso de ENVARSUS XR.

5.13 Interacciones medicamentosas del cannabidiol

Cuando se coadministran cannabidiol y ENVARSUS XR, vigile de cerca para detectar un aumento en los niveles sanguíneos de tacrolimus y reacciones adversas que sugieran toxicidad por tacrolimus. Se debe considerar una reducción de la dosis de ENVARSUS XR según sea necesario cuando ENVARSUS XR se coadministra con cannabidiol [*consulte la sección "POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN" (2.4, 2.5), "INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS" (7.3)*].

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas al medicamento clínicamente significativas se discuten de manera más detallada en otras secciones de la ficha técnica:

- Linfoma y otras neoplasias malignas [*consulte el recuadro de advertencia y la sección "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES" (5.1)*]
- Infecciones graves [*consulte el recuadro de advertencia y la sección "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES" (5.2)*]
- Diabetes de reciente diagnóstico postrasplante [*consulte la sección "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES" (5.4)*]
- Nefrotoxicidad provocada por el uso de ENVARSUS XR e interacciones medicamentosas [*consulte la sección "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES" (5.5)*]
- Neurotoxicidad [*consulte la sección "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES" (5.6)*]
- Hiperpotasemia [*consulte la sección "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES" (5.7)*]
- Hipertensión [*consulte la sección "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES" (5.8)*]
- Prolongación del intervalo QT [*consulte la sección "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES" (5.10)*]
- Aplasia eritrocitaria pura [*consulte la sección "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES" (5.12)*]

6.1 Experiencia de estudios clínicos

Ya que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en estudios clínicos de otro

medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica. Además, los estudios clínicos no se diseñaron para establecer diferencias comparativas entre los grupos del estudio en relación con las reacciones adversas que se discuten posteriormente.

Estudio 1: Estudio clínico de Fase 3 en receptores de trasplante renal *de novo*

El Estudio 1 (NCT 01187953) fue un estudio de Fase 3, aleatorizado, en pacientes con trasplante renal *de novo* tratados con ENVARSUS XR (N=268) o cápsulas de tacrolimus [de liberación inmediata] (N=275) e inmunosupresores concomitantes en un estudio multinacional, aleatorizado, con enmascaramiento doble [*consulte la sección "ESTUDIOS CLÍNICOS" (14.1)*]. La proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a reacciones adversas fue de 8,6 % y 9,8 % en los grupos de tratamiento con ENVARSUS XR y cápsulas de tacrolimus, respectivamente, durante 12 meses de tratamiento. Las reacciones adversas más comunes que condujeron a la suspensión del medicamento en estudio en el grupo de tratamiento con ENVARSUS XR fueron esofagitis, nefropatía asociada a infección por poliomavirus, disfunción del injerto, complicaciones del riñón trasplantado y diabetes mellitus; cada una de estas reacciones provocó un porcentaje de suspensión de 0,7 % entre los pacientes tratados con ENVARSUS XR. En el Estudio 1, los pacientes con trasplante renal *de novo* que recibieron una dosis inicial de 0,17 mg/kg/día, que es más alta que la dosis inicial recomendada de ENVARSUS XR de 0,14 mg/kg/día, superaron las concentraciones mínimas de tacrolimus establecidas y recomendadas hasta un valor máximo de 57 ng/ml durante las primeras dos semanas después del trasplante [*consulte la sección "POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN" (2.2)*].

Infecciones

La incidencia general de las infecciones, infecciones graves e infecciones con etiología identificada registradas en receptores de trasplante renal *de novo* tratados con ENVARSUS XR o cápsulas de tacrolimus [de liberación inmediata] en el Estudio 1 se muestra en la **Tabla 2**.

Tabla 2 Porcentaje de pacientes con infecciones durante un año después del trasplante renal en el Estudio 1^a

	ENVARUSUS XR ± esteroides, terapia de inducción con un antagonista de los receptores de la IL-2, MMF/MPS o AZA N=268	Cápsulas de tacrolimus [de liberación inmediata] ± esteroides, terapia de inducción con un antagonista de los receptores de la IL-2, MMF/MPS o AZA N=275
Todas las infecciones	70 %	65 %
Infecciones de las vías urinarias	29 %	27 %
Infecciones respiratorias	28 %	24 %
Infecciones bacterianas	13 %	18 %
Infecciones por citomegalovirus	11 %	9 %
Infecciones fúngicas	9 %	8 %
Infecciones gastrointestinales	6 %	4 %
Virus BK ^b	6 %	9 %
Infecciones graves	26 %	24 %

MMF/MPS: micofenolato de mofetilo/micofenolato de sodio; AZA: azatioprina

^a El Estudio 1 no se diseñó para respaldar declaraciones comparativas de las reacciones adversas que se registran en esta tabla por el uso de ENVARUSUS XR en comparación con las cápsulas de tacrolimus [de liberación inmediata].

^b El 1,5 % (4/268) y 0,7 % (2/275) en los grupos de tratamiento con ENVARUSUS XR y cápsulas de tacrolimus, respectivamente, presentaron nefropatía asociada a poliomavirus BK (NAPBK).

Diabetes de reciente diagnóstico postrasplante

La diabetes de reciente diagnóstico postrasplante (NODAT) se definió por la aparición compuesta de valores de glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl, glucosa plasmática posprandial de dos horas de al menos 200 mg/dl (en la prueba de tolerancia oral a la glucosa) en dos o más ocasiones consecutivas después del valor inicial, requerimiento de insulina durante ≥ 31 días, uso de un agente hipoglucemiante oral ≥ 31 días o HbA_{1c} $\geq 6,5$ % (al menos tres meses después de la aleatorización) entre pacientes con trasplante renal sin antecedentes médicos de diabetes. La incidencia de NODAT para el Estudio 1 durante un año después del trasplante se resume en la **Tabla 3** a continuación [*consulte la sección "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES" (5.4)*].

Tabla 3. Porcentaje de pacientes con NODAT durante un año después del trasplante renal en el Estudio 1^a

	ENVARUSUS XR ± esteroides, terapia de inducción con un antagonista de los receptores de la IL-2, MMF/MPS o AZA (N=88)	Cápsulas de tacrolimus [de liberación inmediata] ± esteroides, terapia de inducción con un antagonista de los receptores de la IL-2, MMF/MPS o AZA (N=74)
NODAT compuesto ^b	21 %	15 %
HbA _{1c} ≥6,5 %	13 %	8 %
Valores de glucosa plasmática en ayunas ≥126 mg/dl en dos apariciones consecutivas	8 %	11 %
Uso de un agente hipoglucemiante oral	7 %	5 %
Uso de insulina ≥31 días	1 %	4 %

MMF/MPS: micofenolato de mofetilo/micofenolato de sodio; AZA: azatioprina

^a El Estudio 1 no se diseñó para respaldar declaraciones comparativas de las reacciones adversas que se registran en esta tabla por el uso de ENVARUSUS XR en comparación con las cápsulas de tacrolimus [de liberación inmediata].

^b Análisis restringido para pacientes con riesgo de NODAT.

Reacciones adversas comunes

La incidencia de reacciones adversas que se produjeron en ≥10 % de los pacientes tratados con ENVARUSUS XR en comparación con cápsulas de tacrolimus [de liberación inmediata] durante un año de tratamiento en el Estudio 1 se muestra por grupo de tratamiento en la **Tabla 4**.

Tabla 4. Reacciones adversas (≥10 %) en pacientes con trasplante renal durante un año después del trasplante en el Estudio 1^a

Reacción adversa	ENVARUSUS XR N=268	Cápsulas de tacrolimus [de liberación inmediata] N=275
Diarrea	31 %	34 %
Anemia	26 %	29 %
Infección de las vías urinarias	25 %	25 %
Hipertensión	23 %	23 %
Temblores	19 %	17 %
Estreñimiento	18 %	25 %
Diabetes mellitus	16 %	14 %
Edema periférico	16 %	21 %
Hiperpotasemia	15 %	11 %
Dolor de cabeza	15 %	10 %
Hipofosfatemia	13 %	15 %
Leucocitopenia	13 %	14 %

Reacción adversa	ENVARUSUS XR N=268	Cápsulas de tacrolimus [de liberación inmediata] N=275
Náuseas	13 %	15 %
Insomnio	13 %	11 %
Aumento de la creatinina en sangre	12 %	14 %
Hipomagnesemia	12 %	12 %
Hipopotasemia	12 %	12 %
Hiper glucemia	11 %	12 %

^aEl Estudio 1 no se diseñó para respaldar declaraciones comparativas de las reacciones adversas que se registran en esta tabla por el uso de ENVARUSUS XR en comparación con las cápsulas de tacrolimus [de liberación inmediata].

Estudio 2: Estudio clínico de Fase 2 en receptores de trasplante renal *de novo*

El Estudio 2 (NCT00765661) fue un estudio de Fase 2, sin enmascaramiento, que se realizó en pacientes con trasplante renal *de novo* aleatorizados a una dosis diaria de ENVARUSUS XR (N=32) o dos cápsulas diarias de tacrolimus [de liberación inmediata] (N=31). El estudio se realizó en los EE. UU. y los pacientes recibieron un órgano de un donante fallecido o vivo. Se evaluó la farmacocinética durante las primeras dos semanas con un tratamiento y seguimiento adicionales de 50 semanas para evaluar la seguridad y eficacia [*consulte la sección "ESTUDIOS CLÍNICOS" (14.1)*].

La dosis inicial fue de 0,14 mg/kg/día (una vez al día) para ENVARUSUS XR y 0,2 mg/kg/día (dos veces al día) para cápsulas de tacrolimus [de liberación inmediata]. Durante el Día 2 antes de la dosis, la proporción de pacientes en el grupo tratado con ENVARUSUS XR con una concentración mínima de tacrolimus que estaba dentro, por encima o por debajo del rango de 6 a 11 ng/ml fue de 53 %, 11 % y 37 %, respectivamente. La dosis inicial de 0,14 mg/kg/día en el Estudio 2 constituyó la base de las recomendaciones de administración en pacientes con trasplante renal *de novo*.

No se registraron muertes ni fracasos de injerto en el Estudio 2. Dos pacientes de cada uno de los grupos dejaron el estudio debido a eventos adversos. Las reacciones adversas más comunes incluyeron infecciones y eventos cardiovasculares y, generalmente, fueron similares a las que se registraron en el Estudio 1.

Estudio 3: Estudios clínicos de Fase 3 en pacientes con trasplante renal estable convertidos de cápsulas de tacrolimus

En el Estudio 3 (NCT00817206), los pacientes con trasplante renal estable fueron tratados con ENVARUSUS XR (N=162) o cápsulas de tacrolimus [de liberación inmediata] (N=162) e inmunosupresores concomitantes en un estudio multinacional, aleatorizado, sin enmascaramiento [*consulte la sección "ESTUDIOS CLÍNICOS" (14.1)*]. La proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a reacciones adversas fue de 7,4 % y 1,2 % en los grupos de tratamiento con ENVARUSUS XR y cápsulas de tacrolimus, respectivamente, durante 12 meses de tratamiento. La reacción adversa más común que llevó a la suspensión del medicamento en estudio en el grupo de tratamiento con ENVARUSUS XR fue paro cardíaco (dos eventos).

Infecciones

La incidencia general de las infecciones, infecciones graves e infecciones con etiología identificada registradas en receptores de trasplante renal estable tratados con ENVARUSUS XR o cápsulas de tacrolimus se muestra en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Porcentaje de pacientes estables con infecciones durante un año después del tratamiento en el Estudio 3^a

	ENVARUSUS XR ± esteroides, MMF/MPS o AZA N=162	Cápsulas de tacrolimus [de liberación inmediata] ± esteroides, MMF/MPS o AZA N=162
Todas las infecciones	46 %	48 %
Infecciones respiratorias	26 %	28 %
Infecciones de las vías urinarias	10 %	14 %
Infecciones bacterianas	7 %	5 %
Infecciones fúngicas	4 %	4 %
Infecciones gastrointestinales	4 %	5 %
Virus BK ^b	2 %	2 %
Infecciones por citomegalovirus	2 %	1 %
Infecciones graves	8 %	9 %

MMF/MPS: micofenolato de mofetilo/micofenolato de sodio; AZA: azatioprina

^a El estudio de trasplante renal estable no se diseñó para respaldar declaraciones comparativas de las reacciones adversas que se registran en esta tabla por el uso de ENVARUSUS XR en comparación con las cápsulas de tacrolimus.

^b El 1,2 % (2/162) y 0,6 % (1/162) en los grupos de tratamiento con ENVARUSUS XR y cápsulas de tacrolimus, respectivamente, presentaron nefropatía asociada a poliomavirus BK (NAPBK).

Diabetes de reciente diagnóstico postrasplante

La diabetes de reciente diagnóstico postrasplante (NODAT) se definió por la aparición compuesta de valores de glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl, glucosa plasmática posprandial de dos horas de al menos 200 mg/dl (en la prueba de tolerancia oral a la glucosa) en dos o más ocasiones consecutivas después del valor inicial, requerimiento de insulina durante ≥ 31 días, uso de un agente hipoglucemiante oral ≥ 31 días o HbA_{1c} $\geq 6,5$ % (al menos tres meses después de la aleatorización) entre pacientes con trasplante renal sin antecedentes médicos de diabetes. La incidencia de NODAT para el estudio de trasplante renal estable durante un año después del trasplante se resume en la **Tabla 6** a continuación [*consulte la sección "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES" (5.4)*].

Tabla 6. Porcentaje de pacientes estables con NODAT durante un año después del tratamiento en el Estudio 3^a

	ENVARUSUS XR ± esteroides, MMF/MPS o AZA (N=90)	Cápsulas de tacrolimus [de liberación inmediata] ± esteroides, MMF/MPS o AZA (N=95)
NODAT compuesto ^b	10 %	11 %
HbA _{1c} ≥6,5 %	3 %	7 %
Valores de glucosa plasmática en ayunas ≥126 mg/dl en dos apariciones consecutivas	8 %	6 %
Uso de un agente hipoglucemiante oral	1 %	1 %
Uso de insulina ≥31 días	1 %	0 %

MMF/MPS: micofenolato de mofetilo/micofenolato de sodio; AZA: azatioprina

^a El estudio de trasplante renal estable no se diseñó para respaldar declaraciones comparativas de las reacciones adversas que se registran en esta tabla por el uso de ENVARUSUS XR en comparación con las cápsulas de tacrolimus.

^b Análisis restringido para pacientes con riesgo de NODAT.

Reacciones adversas comunes

En el Estudio 3, las reacciones adversas más comunes (≥10 %) observadas con Envarsus XR fueron diarrea (14 %) y aumento de creatinina en sangre (12 %).

6.2 Experiencia poscomercialización

Las siguientes reacciones adversas se registraron a partir de la experiencia de comercialización con tacrolimus en los EE. UU. y fuera de los EE. UU. Debido a que estas reacciones son registradas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento. Las siguientes reacciones se incluyeron debido a su gravedad, frecuencia de registro o fuerza de conexión causal con ENVARUSUS XR:

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: agranulocitosis, disminución del fibrinógeno en sangre, coagulación intravascular diseminada, anemia hemolítica, síndrome urémico hemolítico, leucocitopenia, neutropenia febril, pancitopenia, tiempo parcial de tromboplastina activada prolongado, aplasia eritrocitaria pura [*consulte la sección "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES" (5.12)*], púrpura trombocitopénica, púrpura trombocitopénica trombótica, microangiopatía trombótica.
- Trastornos cardíacos: fibrilación auricular, aleteo auricular, arritmia cardíaca, paro cardíaco, onda T anormal en el electrocardiograma, enrojecimiento, hipertrofia de miocardio, infarto de miocardio, isquemia de miocardio, derrame pericárdico, prolongación del intervalo QT, extrasístoles supraventriculares, taquicardia supraventricular, Torsade de Pointes, trombosis venosa profunda en las extremidades, fibrilación ventricular.
- Trastornos del oído: pérdida auditiva, incluida la sordera.
- Trastornos oculares: ceguera, neuropatía óptica, fotofobia, atrofia del nervio óptico.
- Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, colitis, disfagia, perforación gastrointestinal, retraso del vaciamiento gástrico, obstrucción intestinal, úlcera de boca, peritonitis, úlcera estomacal.
- Trastornos hepatobiliares: estenosis del conducto biliar, colangitis, cirrosis, hígado graso, citólisis hepática, insuficiencia hepática, necrosis hepática, esteatosis hepática, ictericia, pancreatitis hemorrágica, pancreatitis necrosante, enfermedad venooclusiva hepática, hepatitis (aguda y crónica).
- Reacciones de hipersensibilidad: hipersensibilidad, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, urticaria.
- Trastornos del sistema inmunitario: enfermedad de injerto contra huésped (aguda y crónica).

- Trastornos nutricionales y del metabolismo: glucosuria, aumento de la amilasa, pancreatitis.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: mialgia, poliartritis, rabdomiólisis.
- Neoplasias: linfoma, incluido el trastorno linfoproliferativo asociado a VEB, PTLD [*consulte la sección "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES" (5.1)*]; leucemia.
- Trastornos del sistema nervioso: síndrome del túnel carpiano, infarto cerebral, coma, disartria, parálisis flácida, hemiparesia, trastorno mental, mutismo, compresión nerviosa, síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) [*consulte la sección "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES" (5.6)*], leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), en ocasiones mortal [*consulte la sección "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES" (5.2)*], tetraplejía, trastorno del habla, estado epiléptico, síncope.
- Trastorno renal y urinario: insuficiencia renal aguda, cistitis hemorrágica, síndrome urémico hemolítico, trastorno de la micción.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: síndrome de dificultad respiratoria aguda, enfermedad pulmonar intersticial, infiltración pulmonar, embolia pulmonar, hipertensión pulmonar, dificultad respiratoria, insuficiencia respiratoria.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: hiperpigmentación, fotosensibilidad, prurito, erupción.

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

7.1 Ácido micofenólico

Cuando se receta ENVARUSUS XR con una dosis determinada de un producto con ácido micofenólico (MPA), la exposición a MPA es mayor con la administración concomitante de ENVARUSUS XR que con la administración concomitante de ciclosporina con MPA, ya que la ciclosporina interrumpe la recirculación enterohepática de MPA mientras que tacrolimus no lo hace. Controle las reacciones adversas asociadas con MPA y reduzca la dosis de productos con MPA administrados de manera concomitante, según sea necesario.

7.2 Efectos de otros medicamentos o sustancias en ENVARUSUS XR

Tabla 7. Efectos de otros medicamentos o sustancias en ENVARUSUS XR^{a, d}

Clase o nombre del medicamento o de la sustancia	Efecto de las interacciones medicamentosas	Recomendaciones
Pomelo o jugo de pomelo ^b	Puede aumentar las concentraciones mínimas de tacrolimus en sangre completa y aumentar el riesgo de reacciones adversas graves (p. ej. neurotoxicidad, prolongación del intervalo QT) [<i>consulte la sección "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES" (5.6, 5.9, 5.10)</i>].	Evite comer pomelo o beber jugo de pomelo.
Alcohol	Puede modificar la velocidad de liberación de tacrolimus.	Evite el consumo de bebidas alcohólicas.
Inductores potentes de CYP3A ^c como: Antimicobacterianos (p. ej. rifampicina, rifabutina), anticonvulsivos (p. ej. fenitoína,	Puede disminuir las concentraciones mínimas de tacrolimus en sangre completa y aumentar el riesgo de rechazo [<i>consulte la sección</i>	Aumente la dosis de ENVARUSUS XR y controle las concentraciones mínimas de tacrolimus en sangre completa [<i>consulte la sección "POSOLOGÍA Y</i>

carbamazepina y fenobarbital), hierba de San Juan	"ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES" (5.9)].	ADMINISTRACIÓN" (2.5) y "FARMACOLOGÍA CLÍNICA" (12.3)].
Inhibidores potentes de CYP3A ^c , como: Inhibidores de la endopeptidasa (p. ej. nelfinavir, telaprevir, boceprevir, ritonavir o productos que contienen ritonavir, antifúngicos azólicos (p. ej. voriconazol, posaconazol, itraconazol, ketoconazol), antibióticos (p. ej. claritromicina, troleandomicina, cloranfenicol), nefazodona, cobicistat.	Puede aumentar las concentraciones mínimas de tacrolimus en sangre completa y aumentar el riesgo de reacciones adversas graves (p. ej. neurotoxicidad, prolongación del intervalo QT) [<i>consulte la sección "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES" (5.6, 5.9, 5.10)]</i>].	Reduzca la dosis de ENVARUSUS XR (para voriconazol y posaconazol, administre un tercio de la dosis original) y ajuste la dosis en función de las concentraciones mínimas de tacrolimus en sangre completa [<i>consulte la sección "POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN" (2.5) y "FARMACOLOGÍA CLÍNICA" (12.3)]</i>].
Inhibidores leves o moderados de CYP3A, como: antibióticos (p. ej. eritromicina), antagonistas de los canales de calcio (p. ej. verapamilo, diltiazem, nifedipina, nicardipina), amiodarona, danazol, etinilestradiol, cimetidina, lansoprazol y omeprazol, antifúngicos azólicos (p. ej. clotrimazol, fluconazol, isavuconazol), imatinib, nilotinib, letermovir.	Puede aumentar las concentraciones mínimas de tacrolimus en sangre completa y aumentar el riesgo de reacciones adversas graves (p. ej. neurotoxicidad, prolongación del intervalo QT) [<i>consulte la sección "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES" (5.6, 5.9, 5.10)]</i>].	Controle las concentraciones mínimas de tacrolimus en sangre completa y, según sea necesario, reduzca la dosis de ENVARUSUS XR [<i>consulte la sección "POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN" (2.5) y "FARMACOLOGÍA CLÍNICA" (12.3)]</i>].
Otros medicamentos como: Antiácidos de hidróxido de magnesio y aluminio Metoclopramida	Puede aumentar las concentraciones mínimas de tacrolimus en sangre completa y aumentar el riesgo de reacciones adversas graves (p. ej. neurotoxicidad, prolongación del intervalo QT) [<i>consulte la sección "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES" (5.6 y 5.10)]</i>].	Controle las concentraciones mínimas de tacrolimus en sangre completa y, según sea necesario, reduzca la dosis de ENVARUSUS XR [<i>consulte la sección "POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN" (2.5) y "FARMACOLOGÍA CLÍNICA" (12.3)]</i>].
Inductores leves o moderados de CYP3A, como: Metilprednisolona, prednisona	Puede disminuir las concentraciones de tacrolimus.	Controle las concentraciones mínimas de tacrolimus en sangre completa y, según sea necesario, ajuste la dosis de ENVARUSUS XR [<i>consulte la sección "POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN" (2.5)]</i>].

^a Recomendación de ajuste de dosis de ENVARUSUS XR basada en el efecto observado del medicamento administrado de manera concomitante sobre las exposiciones a tacrolimus [*consulte la sección "FARMACOLOGÍA CLÍNICA" (12.3)]*, informes de publicaciones sobre exposiciones alteradas a tacrolimus o el estado conocido de inhibidor/inductor de CYP3A del otro medicamento.

^b El jugo de pomelo en dosis altas o de doble concentración es un inhibidor *potente* de CYP3A; el jugo de pomelo en dosis baja o de simple concentración es un inhibidor *moderado* de CYP3A.

^c Inhibidor/inductor potente de CYP3A, basado en el efecto registrado sobre exposiciones a tacrolimus de liberación inmediata junto con datos de respaldo *in vitro* del inhibidor/inductor de CYP3A, o basado en estudios de interacción medicamentosa con midazolam (sustrato de sonda sensible de CYP3A).

^d Se llevó a cabo un estudio de interacción medicamentosa con voriconazol para ENVARUSUS XR [*consulte la sección "FARMACOLOGÍA CLÍNICA" (12.3)]*. No se realizaron otros estudios de interacción medicamentosa con ENVARUSUS XR.

Terapia antiviral de acción directa (AAD)

La farmacocinética de tacrolimus puede verse afectada por cambios en la función hepática durante la terapia AAD, relacionados con la eliminación del virus VHC. Se justifica un control estrecho y un posible ajuste de la dosis de tacrolimus para garantizar la eficacia continua.

7.3 Cannabidiol

Los niveles sanguíneos de tacrolimus pueden aumentar con el uso concomitante con cannabidiol. Cuando se coadministran cannabidiol y ENVARSUS XR, vigile de cerca para detectar un aumento en los niveles sanguíneos de tacrolimus y reacciones adversas que sugieran toxicidad por tacrolimus. Se debe considerar una reducción de la dosis de ENVARSUS XR según sea necesario cuando ENVARSUS XR se coadministra con cannabidiol [*consulte la sección "POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN" (2.5), "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES" (5.13)*].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Registro de exposición durante el embarazo

Existe un registro de embarazo que controla los resultados del embarazo en mujeres expuestas a ENVARSUS XR durante el embarazo. Transplantation Pregnancy Registry International (Registro Internacional de Embarazo en Pacientes con Trasplante, TPRI) es un registro voluntario de exposición durante el embarazo que controla los resultados del embarazo en mujeres receptoras de trasplantes y aquellas mujeres concebidas por hombres receptores de trasplantes expuestos a inmunosupresores, incluido el tacrolimus. Se recomienda que los proveedores de atención médica indiquen a sus pacientes que se registren en el Transplantation Pregnancy Registry International llamando al 1-877-955-6877 o ingresando a <https://www.transplantpregnancyregistry.org>.

Resumen de riesgos

Tacrolimus puede provocar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Los datos de la vigilancia poscomercialización y el TPRI sugieren que los lactantes expuestos a tacrolimus en el útero corren el riesgo de prematuridad, defectos congénitos/anomalías congénitas, bajo peso al nacer y sufrimiento fetal [*consulte la sección "Datos en seres humanos"*]. Informe a la mujer embarazada sobre el posible riesgo que puede sufrir el feto.

La administración de tacrolimus oral 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 a dosis clínicamente relevantes (0,7 a 3,7 veces la dosis clínica recomendada [0,14 mg/kg/día], en mg/m²). La administración oral de tacrolimus a ratas preñadas después de la organogénesis y durante la lactancia produjo toxicidad materna, efectos sobre el parto, reducción de la viabilidad de las crías y reducción del peso de las crías en dosis clínicamente relevantes (1,2 a 3,7 veces la dosis clínica recomendada, en mg/m²). La administración oral de tacrolimus a ratas antes del apareamiento y durante la gestación y la lactancia produjo toxicidad/letalidad materna, efectos notables sobre el parto, pérdida embriofetal, malformaciones y reducción de la viabilidad de las crías en dosis clínicamente relevantes (1,2 a 3,7 veces la dosis clínica recomendada, en mg/m²). Se observaron defectos del tabique interventricular, hidronefrosis, malformaciones craneofaciales y efectos esqueléticos en las crías que murieron [*consulte la sección "Datos en animales"*].

Se desconoce el riesgo de fondo de los defectos congénitos importantes y el aborto espontáneo en la población indicada. En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno o embriofetal asociado a la enfermedad

Los riesgos durante el embarazo aumentan en 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 un receptor de trasplante de órganos. La diabetes pregestacional y gestacional se asocia con defectos de nacimiento/anomalías congénitas, hipertensión, bajo peso al nacer y muerte fetal.

Se registró colestasis del embarazo (COP) en el 7 % de los receptores de trasplante de hígado o hígado-riñón (HR), 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 registraron efectos a largo plazo en las crías.

Reacciones adversas maternas

ENVARSUS XR 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 la sección "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES" (5.4)].

ENVARSUS XR puede exacerbar la hipertensión en mujeres embarazadas y aumentar la preeclampsia. Vigile y controle la presión arterial [consulte la sección "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES" (5.7, 5.8)].

Reacciones adversas fetales/neonatales

Se ha registrado disfunción renal, hiperpotasemia neonatal transitoria y bajo peso al nacer en el momento del parto en lactantes de madres que toman ENVARSUS XR.

Parto

Existe un mayor riesgo de parto prematuro (<37 semanas) después del trasplante y la exposición materna a ENVARSUS XR.

Datos

Datos en seres humanos

No existen estudios adecuados y bien controlados sobre los efectos de tacrolimus en el embarazo humano.

Los datos de seguridad del TPRI y la vigilancia poscomercialización 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 congénitos/anomalías congénitas y sufrimiento fetal.

TPRI registró 450 y 241 embarazos totales en receptoras de trasplante de riñón e hígado expuestas a tacrolimus, respectivamente. Los resultados del embarazo de TPRI se resumen en la **Tabla 8**. En la siguiente tabla, el número de receptores expuestos a tacrolimus de manera concomitante con productos con ácido micofenólico (MPA) durante los períodos de preconcepción y primer trimestre es alto (27 % y 29 % para receptores de trasplante renal y hepático, respectivamente). Debido a que los productos con MPA también pueden causar anomalías congénitas, la tasa de anomalías congénitas 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 8. Resultados de embarazo registrados por TPRI en receptoras de trasplantes con exposición a tacrolimus

	Riñón	Hígado
Resultados de 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 congénitos	8 % †	5 %

*Incluye nacimientos múltiples y abortos provocados.

†La tasa de defectos congénitos se ve afectada por la exposición concomitante a productos con MPA en más de la mitad de la descendencia con defectos congénitos.

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

Datos en animales

La administración de tacrolimus oral a conejas preñadas durante la organogénesis produjo toxicidad materna y aborto con una dosis de 0,32 mg/kg (0,7 veces la dosis clínica recomendada según el área de superficie corporal). Con una dosis de 1 mg/kg (2,3 veces la dosis clínica recomendada) se observó letalidad embriofetal y malformaciones fetales (hipoplasia ventricular, defecto del tabique interventricular, arco aórtico bulboso, estenosis del conducto arterioso, onfalocelo, agenesia de la vesícula biliar, anomalías esqueléticas). La administración de 3,2 mg/kg de tacrolimus por vía oral (3,7 veces la 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 con cesárea; 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 perinatal y posnatal, 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 del parto y reducción de la viabilidad de las crías con una dosis de 3,2 mg/kg (3,7 veces la dosis clínica recomendada). Entre estas crías que murieron prematuramente, se observó una mayor incidencia de hidronefrosis renal. Se observó una reducción del peso de las crías con una dosis de 1 mg/kg (1,2 veces la 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 con una dosis de 3,2 mg/kg (3,7 veces la dosis clínica recomendada). Se observaron defectos del tabique interventricular, hidronefrosis, malformaciones craneofaciales y efectos esqueléticos en las crías que murieron. Se observaron efectos sobre el parto (parto incompleto de crías no viables) con una dosis de 1 mg/kg (1,2 veces la dosis clínica recomendada) [*consulte la sección "TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA" (13.1)*].

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No se realizaron estudios de lactancia controlada en seres humanos; sin embargo, se registró que el tacrolimus está presente en la leche humana. No se evaluaron los efectos de tacrolimus en el lactante o en la producción de leche. El tacrolimus se excreta en la leche de las ratas y en estudios con ratas perinatales y posnatales, la exposición a tacrolimus durante el período posnatal se asoció con toxicidad en el desarrollo de las crías con dosis clínicamente relevantes [*consulte la sección "Embarazo" (8.1), "TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA" (13.1)*].

Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de ENVARSUS XR de la madre y cualquier efecto adverso potencial en el niño amamantado debido a ENVARSUS XR o a la afección materna subyacente.

8.3 Hombres y mujeres con potencial reproductivo

Anticoncepción

ENVARSUS XR puede provocar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Recomiende a los pacientes masculinos y femeninos con potencial reproductivo que hablen con su proveedor de atención médica sobre las opciones de planificación familiar, incluidos métodos anticonceptivos adecuados, antes de comenzar el tratamiento con ENVARSUS XR [*consulte la sección "USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS" (8.1), "TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA" (13.1)*].

Esterilidad

Según los hallazgos en animales, la fertilidad masculina y femenina puede verse comprometida por el tratamiento con ENVARSUS XR [*consulte la sección "TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA" (13.1)*].

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de ENVARSUS XR en pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico

Los estudios clínicos de ENVARSUS XR no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes. En los Estudios 1, 2 y 3, había 37 pacientes de 65 años de edad o más, y ningún paciente tenía más de 75 años [*consulte la sección "ESTUDIOS CLÍNICOS" (14)*]. Otra experiencia clínica registrada no identificó diferencias en las respuestas entre pacientes adultos mayores y pacientes más jóvenes. En general, la selección de la dosis para un paciente adulto mayor debe ser cautelosa; generalmente se debe comenzar en el extremo inferior del rango de dosificación, lo que refleja la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca y de enfermedades concomitantes u otra terapia con medicamentos.

8.6 Insuficiencia renal

La farmacocinética de tacrolimus en pacientes con insuficiencia renal fue similar a la de sujetos sanos con función renal normal. Sin embargo, debido a su potencial de nefrotoxicidad, se recomienda controlar la función renal en pacientes con

insuficiencia renal; la dosis de tacrolimus debe reducirse si está indicado [*consulte la sección "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES" (5.5) y "FARMACOLOGÍA CLÍNICA" (12.3)*].

8.7 Insuficiencia hepática

La depuración media de tacrolimus fue sustancialmente menor en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación media de Child-Pugh >10) en comparación con sujetos sanos con función hepática normal [*consulte la sección "FARMACOLOGÍA CLÍNICA" (12.3)*]. Con mayores concentraciones mínimas de tacrolimus en sangre completa en pacientes con insuficiencia hepática grave, existe un mayor riesgo de reacciones adversas y se recomienda una reducción de la dosis [*consulte la sección "POSOLÓGIA Y ADMINISTRACIÓN" (2.4)*]. Para pacientes con insuficiencia hepática moderada, controle las concentraciones mínimas de tacrolimus en sangre completa. Para pacientes con insuficiencia hepática leve, no es necesario ajustar la dosificación.

8.8 Raza

Es posible que la dosis de ENVARSUS XR para pacientes afroamericanos, en comparación con pacientes de raza caucásica, deba ajustarse a una dosis más alta para lograr concentraciones mínimas comparables. Se evaluó la farmacocinética de ENVARSUS XR en un estudio de 46 receptores afroamericanos de trasplante renal estable que pasaron de tacrolimus de liberación inmediata a ENVARSUS XR. Esta evaluación indicó que un factor de conversión del 80 % es apropiado para pacientes afroamericanos [*consulte la sección "POSOLÓGIA Y ADMINISTRACIÓN" (2.4), "FARMACOLOGÍA CLÍNICA" (12.3)*].

Los pacientes afroamericanos e hispanos con trasplante renal corren un mayor riesgo de tener diabetes de reciente diagnóstico después del trasplante. Controle las concentraciones de glucosa en sangre y trátelas adecuadamente [*consulte la sección "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES" (5.4)*].

10 SOBREDOSIS

Se registraron casos posteriores a la comercialización de sobredosis con tacrolimus. Las reacciones adversas por sobredosis incluyen:

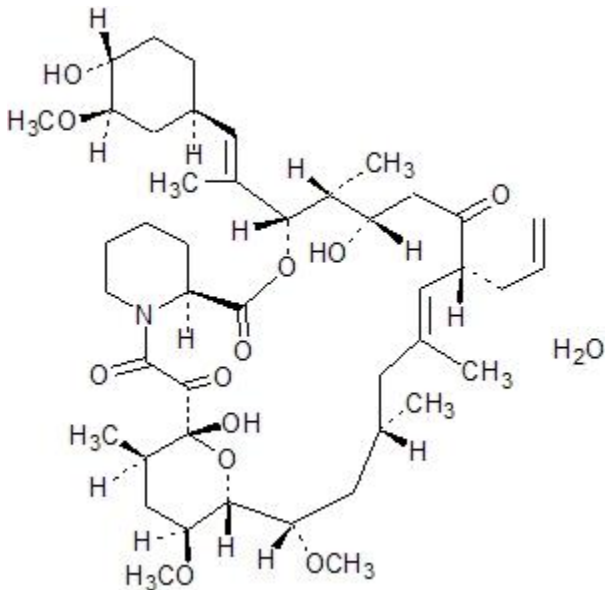
- trastornos del sistema nervioso (temblores, dolor de cabeza, estado de confusión, trastornos del equilibrio, encefalopatía, letargo y somnolencia);
- trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea);
- función renal anormal (aumento del nitrógeno ureico en sangre y aumento de la creatinina sérica);
- urticaria;
- hipertensión;
- edema periférico; e
- infecciones (un caso mortal posterior a la comercialización de neumopatía bilateral e infección por CMV se atribuyó a una sobredosis de cápsulas de tacrolimus de liberación prolongada).

De acuerdo a la baja solubilidad acuosa y la alta fijación a proteínas plasmáticas y eritrocíticas, se anticipa que el tacrolimus no puede dializarse en un grado significativo; no hay experiencia con la hemoperfusión con carbón. Se registró el uso oral de carbón activado en el tratamiento de sobredosis agudas, pero la experiencia no fue suficiente para recomendar su uso. En todos los casos de sobredosis, se deben seguir las medidas generales de apoyo y el tratamiento de los síntomas específicos.

11 DESCRIPCIÓN

Tacrolimus es el principio activo de ENVARSUS XR. Tacrolimus es un inmunosupresor del grupo de los inhibidores de la calcineurina producido por *Streptomyces tsukubaensis*. Químicamente, tacrolimus se designa como [3S-[3R*[E(1S*,3S*,4S*)], 4S*,5R*,8S*,9E,12R*,14R*,15S*,16R*,18S*,19S*,26aR*]]-5,6,8,11,12,13,14,15,16,17,18,19,24,25,26,26a-hexadecahidro-5,19-dihidroxi-3-[2-(4-hidroxi-3-metoxiciclohexil)-1-metiletlenil]-14,16-dimetoxi-4,10,12,18-tetrametil-8-(2-propenil)-15,19-epoxi 3H-pirido[2,1-c][1,4]oxaazaciclotricosina-1,7,20,21(4H,23H)-tetrona, monohidrato.

La estructura química de tacrolimus es:



Tacrolimus tiene una fórmula empírica de $C_{44}H_{69}NO_{12} \cdot H_2O$ y un peso fórmula de 822,03. El tacrolimus se presenta como cristales blancos o polvo cristalino. Es prácticamente insoluble en agua, libremente soluble en etanol y muy soluble en metanol y cloroformo.

ENVARSUS XR está disponible para administración oral en tabletas de liberación prolongada que contienen el equivalente a 0,75 mg, 1 mg o 4 mg de tacrolimus anhidro USP. Los excipientes incluyen hipromelosa USP, lactosa monohidrato NF, polietilenglicol NF, poloxámero NF, estearato de magnesio NF, ácido tartárico NF, hidroxitolueno butilado NF y dimeticona NF.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El 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 ubicua) y se inhibe la actividad fosfatasa de la calcineurina. Dicha inhibición evita la desfosforilación y translocación de varios factores, como el factor nuclear de linfocitos T activados (NF-AT) y el factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de linfocitos B activados (NF- κ B).

Tacrolimus inhibe la expresión o producción de varias citocinas que incluyen interleucina (IL)-1 beta, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, interferón gamma, factor de necrosis tumoral alfa y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos. El tacrolimus también inhibe la expresión del receptor de la 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 inhibición de la activación y proliferación de linfocitos T, así como la respuesta de linfocitos B dependientes de linfocitos T auxiliares (es decir, inmunosupresión).

12.3 Farmacocinética

La **Tabla 9** resume los parámetros farmacocinéticos (PK) de tacrolimus luego de la administración oral de ENVARSUS XR una vez al día en sujetos sanos y en pacientes con trasplante renal, en ayunas. Las concentraciones de tacrolimus en sangre completa en los estudios farmacocinéticos se midieron mediante ensayos de HPLC/MS/MS validados.

Tabla 9. Parámetros farmacocinéticos de ENVARSUS XR por día de estudio en sujetos sanos y pacientes con trasplante renal en ayunas

Población	Dosis de ENVARSUS XR	Día ^b	Parámetros farmacocinéticos de ENVARSUS XR			
			C _{máx} ^c (ng/ml)	T _{máx} ^d (h)	AUC ₂₄ ^c (ng•h/ml)	C ₂₄ ^h (ng/ml)
Sujetos sanos ^a (n=19)	2 mg	Día 1	11,9 ± 3,8	14,0 [6 - 28]	50 ± 14	1,8 ± 0,6
	2 mg	Día 10	8,3 ± 2,9	8,0 [1,0-12,0]	140 ± 50	4,6 ± 1,7
Pacientes adultos con trasplante renal ^a <i>de novo</i> ^c (n=21)	11,8 mg ^f	Día 1	11,8 ± 7,2	8,0 [4-24]	138 ± 80	5,2 ± 2,7
	10 mg	Día 7	25,1 ± 16,3	6,0 [2-12]	335 ± 129	9,9 ± 4,4
	9,5 mg	Día 14	27,1 ± 13,4	4,0 [1-8]	371 ± 104	11,4 ± 4,1 ^j
Pacientes adultos con trasplante renal ^a <i>de novo</i> (n=10)	15,5 mg ^g	Día 1	33,6 ± 21,8	6,0 [4-24]	377 ± 257	11,0 ± 6,1
	11,4 mg	Día 14	31,1 ± 14,6	4,0 [1-18]	376 ± 140	9,1 ± 3,0
	11,1 mg	Día 28	35,9 ± 18,7	4,0 [1-14]	396 ± 150	10,5 ± 3,2
Pacientes adultos con trasplante renal ^a (≥6 meses después del trasplante) (n=47)	5,3 mg	Día 7 ⁱ	13,5 ± 4,8	6,0 [1 - 16]	216 ± 63	7,0 ± 2,3 ^j
Pacientes afroamericanos adultos con trasplante renal ^k (≥6 meses después del trasplante) (n=46)	7,8 mg	Día 7 ⁱ	18,4 ± 7,2	5,0 [1 - 16]	272 ± 97	7,8 ± 2,9 ^j

- a) Sujetos adultos sanos (dosis administrada en mg/día); pacientes adultos con trasplante renal *de novo* (promedio grupal de dosis administrada en mg/día); pacientes adultos con trasplante renal ≥6 meses después del trasplante (promedio grupal de dosis administrada de ENVARSUS XR en mg/día, luego de la conversión de 67 % a 80 % de la dosis diaria de cápsulas de tacrolimus de liberación inmediata).
- b) Día de dosificación de ENVARSUS XR y perfil PK
- c) Media aritmética ± desviación estándar (DE)
- d) Mediana [rango]
- e) "De novo" se refiere a la inmunosupresión que comienza en el momento del trasplante.
- f) Dosis inicial de ENVARSUS XR = 0,14 mg/kg/día
- g) Dosis inicial de ENVARSUS XR = 0,17 mg/kg/día. Los pacientes con trasplante renal *de novo*, que recibieron una dosis inicial de 0,17 mg/kg/día de ENVARSUS XR, superaron las concentraciones mínimas de tacrolimus establecidas y recomendadas hasta un valor máximo de 57 ng/ml durante las primeras dos semanas después del trasplante.
- h) Concentración mínima de tacrolimus antes de la siguiente dosis.
- i) Después de siete días de dosificación estable con ENVARSUS XR.
- j) El coeficiente de correlación (r) AUC₀₋₂₄ a C₂₄ en estado estacionario fue de 0,80 o superior.
- k) La conversión a ENVARSUS XR a una dosis media del 80 % de la dosis diaria total de tacrolimus de liberación inmediata resultó en una exposición equivalente con una reducción del 30 % en la C_{máx}.

En pacientes adultos con trasplante renal *de novo*, la administración de ENVARSUS XR una vez al día a una dosis inicial de 0,14 mg/kg/día da como resultado una exposición sistémica a tacrolimus (AUC₂₄) en el Día 1 posterior al trasplante que es hasta un 10 % inferior a la exposición de las cápsulas de tacrolimus de liberación inmediata dos veces al día administradas a una dosis inicial de 0,1 mg/kg/día, mientras que se alcanzan concentraciones mínimas de tacrolimus (C₂₄) similares. A medida que se alcanza el estado estacionario (generalmente dentro de los siete días de la dosificación estable de ENVARSUS XR), el AUC₂₄ de ENVARSUS XR es aproximadamente 15 % más alto que el de las cápsulas de tacrolimus de liberación inmediata, en concentraciones mínimas comparables (C₂₄).

En pacientes adultos con trasplante renal, ≥6 meses después del trasplante, que cambiaron a ENVARSUS XR de 67 % a 80 % de la dosis diaria de cápsulas de tacrolimus de liberación inmediata, las exposiciones a tacrolimus en estado estacionario (AUC₂₄) y las concentraciones mínimas de tacrolimus (C₂₄) fueron comparables al AUC₂₄ y a la C₂₄ medidas antes del cambio. Sin embargo, la estimación media de C_{máx} fue 30 % más baja y la mediana de T_{máx} fue más prolongada

(6 horas frente a 2 horas) después de la administración de ENVARSUS XR en comparación con las cápsulas de tacrolimus de liberación inmediata.

Absorción

La absorción de tacrolimus en el tracto gastrointestinal después de la administración oral es incompleta y variable. En pacientes con trasplante renal *de novo*, la mediana de tiempo para alcanzar las concentraciones sanguíneas máximas ($C_{m\acute{a}x}$) de ENVARSUS XR fue de aproximadamente 6 a 10 horas ($T_{m\acute{a}x}$) en el día 1 posterior al trasplante; la mediana de $T_{m\acute{a}x}$ en estado estacionario fue de 4 a 6 horas. En sujetos sanos, la biodisponibilidad oral de ENVARSUS XR fue aproximadamente 50 % mayor en comparación con las formulaciones de cápsulas de liberación prolongada e inmediata de tacrolimus en estado estacionario. En sujetos sanos que recibieron dosis únicas de ENVARSUS XR que oscilaron entre 5 mg y 10 mg, el AUC medio y la C_{24} de tacrolimus aumentaron linealmente y la vida media de eliminación no cambió con dosis en aumento.

Efectos de los alimentos

La presencia de una comida afecta la absorción de tacrolimus; la velocidad y el grado de absorción es mayor en condiciones de ayuno. En 26 sujetos sanos, la administración de ENVARSUS XR, luego de un desayuno rico en grasas, redujo la exposición sistémica (AUC) a tacrolimus en aproximadamente 55 % y la concentración plasmática pico de tacrolimus ($C_{m\acute{a}x}$) en 22 %, sin efecto sobre el tiempo para alcanzar una concentración plasmática máxima ($T_{m\acute{a}x}$), en comparación con el momento en que se administró ENVARSUS XR en ayunas. Las tabletas de ENVARSUS XR deben tomarse preferiblemente con el estómago vacío al menos una hora antes de una comida o al menos dos horas después de una comida.

Efecto cronofarmacocinético

En 26 sujetos sanos, la administración de tabletas de ENVARSUS XR por la noche tuvo como resultado un AUC_{0-inf} 15 % más bajo y una C_{24} 20 % más baja, en comparación con la dosis de la mañana.

Distribución

La fijación a proteínas plasmáticas de tacrolimus es de aproximadamente 99 % y es independiente de la concentración en un rango de 5-50 ng/ml. Tacrolimus se fija principalmente a la albúmina y a la glucoproteína ácida alfa 1, y tiene un alto nivel de asociación con los eritrocitos. La distribución de tacrolimus entre la sangre completa y el plasma depende de varios factores, como el hematocrito, la temperatura en el momento de la separación del plasma, la concentración del medicamento y la concentración de las proteínas plasmáticas. En un ensayo de EE. UU., en el que se administró tacrolimus como formulación de liberación inmediata, el promedio de la relación entre la concentración en sangre completa y la concentración en plasma era de 35 (en un rango de 12 a 67).

Metabolismo

La actividad farmacológica deseada de tacrolimus se debe principalmente al fármaco original. El tacrolimus es ampliamente metabolizado por el sistema oxidasa de función mixta, principalmente el sistema 3A del citocromo P-450 (CYP3A). Se propuso una vía metabólica que conduce a la formación de ocho 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 registró que un metabolito 31-desmetil tiene la misma actividad que el tacrolimus.

Excreción

En un estudio de equilibrio de masas de tacrolimus radiomarcado administrado por vía oral a 6 sujetos sanos, la recuperación media del radiomarcado fue de $94,9 \pm 30,7$ %. La eliminación fecal representó el $92,6 \pm 30,7$ % y la eliminación urinaria representó el $2,3 \pm 1,1$ % del radiomarcador total administrado. La vida media de eliminación basada en la radiactividad fue de $31,9 \pm 10,5$ horas y, según las concentraciones de tacrolimus, de $48,4 \pm 12,3$ horas. La depuración media del radiomarcador fue de $0,226 \pm 0,116$ l/h/kg y la depuración media de tacrolimus fue de $0,172 \pm 0,088$ l/h/kg.

La vida media de eliminación de tacrolimus después de la administración oral de 2 mg de ENVARSUS XR una vez al día durante diez días fue de $31,0 \pm 8,1$ horas (media \pm DE) en 25 sujetos sanos.

Poblaciones específicas

Pacientes con insuficiencia renal

Se determinó la farmacocinética de tacrolimus después de una sola administración de tacrolimus (administrado como una infusión IV continua) en 12 pacientes (siete que no se estaban realizando diálisis y cinco que sí se estaban realizando diálisis, con creatinina sérica de $3,9 \pm 1,6$ y $12,0 \pm 2,4$ mg/dl, respectivamente) antes de su trasplante renal. La depuración media de tacrolimus en pacientes con disfunción renal que recibieron tacrolimus IV fue similar a la de sujetos sanos que recibieron tacrolimus IV y en sujetos sanos que recibieron tacrolimus oral de liberación inmediata [*consulte la sección "USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS" (8.6)*].

Pacientes con insuficiencia hepática

Se determinó la farmacocinética de tacrolimus en seis pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Pugh media de 6,2) tras la administración oral única de tacrolimus de liberación inmediata. La depuración media de tacrolimus en pacientes con insuficiencia hepática leve no fue sustancialmente diferente a la de los sujetos sanos. La farmacocinética de tacrolimus se estudió en seis pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación media de Pugh >10). La depuración media fue sustancialmente menor en pacientes con insuficiencia hepática grave [*consulte la sección "POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN" (2.3) y "USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS" (8.7)*].

Grupos raciales o étnicos

La farmacocinética de ENVARSUS XR se evaluó en un estudio de 46 receptores afroamericanos de trasplante renal estable que pasaron de tacrolimus de liberación inmediata a ENVARSUS XR. Aproximadamente el 80 % de los pacientes afroamericanos eran portadores del alelo activo tipo salvaje CYP3A5*1. Independientemente del estado del genotipo, los resultados de farmacocinética demostraron una exposición similar, una $C_{\text{máx}}$ más baja, una $T_{\text{máx}}$ prolongada y una mayor biodisponibilidad en comparación con el tacrolimus de liberación inmediata [*consulte la sección "POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN" (2.3) y "USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS" (8.8)*].

Pacientes masculinos y femeninos

No se realizó un ensayo formal para evaluar el efecto del género en la farmacocinética de tacrolimus. En un análisis de subgrupos de los dos estudios combinados de Fase 3 en receptores de trasplante de riñón (Estudio 1 y Estudio 3) realizados con ENVARSUS XR durante un año de tratamiento, no se observaron diferencias dependientes del género en las exposiciones sistémicas a tacrolimus.

Estudios de interacción medicamentosa

Debido a que el tacrolimus es metabolizado principalmente por las enzimas CYP3A, los medicamentos o las sustancias que se sabe que inhiben estas enzimas o son sustratos conocidos de CYP3A, las concentraciones de tacrolimus en sangre completa pueden aumentar. Los medicamentos que se sabe que inducen las enzimas CYP3A pueden disminuir las concentraciones de tacrolimus en sangre completa [*consulte la sección "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES" (5.9) e "INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS" (7.2)*].

Voriconazol: la administración concomitante de ENVARSUS XR con voriconazol seguido de 400 mg dos veces al día de voriconazol tuvo como resultado un aumento medio del AUC_{inf} de tacrolimus de 2,62 veces y de la $C_{\text{máx}}$ de 2,03 veces.

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, problemas de fertilidad

Carcinogénesis

Se realizaron estudios de carcinogenicidad en ratas y ratones machos y hembras. En el estudio oral en ratones de 80 semanas y en el estudio oral en ratas de 104 semanas, no se encontró relación entre la incidencia de tumores y la dosificación de tacrolimus. La dosis más alta utilizada en el ratón fue de 3 mg/kg/día (0,84 veces el AUC de la dosis clínica recomendada de 0,14 mg/kg/día) y en la rata fue de 5 mg/kg/día (0,24 veces el AUC de la dosis clínica recomendada de 0,14 mg/kg/día) [*consulte el recuadro de advertencia y la sección "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES" (5.1)*].

Se realizó un estudio de carcinogenicidad dérmica de 104 semanas en ratones con pomada de tacrolimus (0,03 %-3 %), equivalente a dosis de tacrolimus de 1,1-118 mg/kg/día o 3,3-354 mg/m²/día. En el estudio, la incidencia de tumores

cutáneos fue mínima y la aplicación tópica de tacrolimus no se asoció con la formación de tumores cutáneos bajo la iluminación ambiental de la habitación. Sin embargo, en el estudio de carcinogenicidad dérmica en ratones, se observó un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de linfoma polimorfo en animales machos (25/50) y hembras (27/50) que recibieron dosis altas y en la incidencia de linfoma indiferenciado en animales hembras que recibieron dosis altas (13/50). Se observaron linfomas en el estudio de carcinogenicidad dérmica en ratones con una dosis diaria de 3,5 mg/kg (pomada de tacrolimus al 0,1 %; 2,5 veces la exposición humana en pacientes adultos con trasplante renal estable que pasaron del producto de liberación inmediata de tacrolimus a ENVARSUS XR). No se observaron tumores relacionados con el medicamento en el estudio de carcinogenicidad dérmica en ratones con una dosis diaria de 1,1 mg/kg (pomada de tacrolimus al 0,03 %). Se desconoce la relevancia de la administración tópica de tacrolimus en el contexto del uso sistémico de tacrolimus.

Las implicaciones de estos estudios de carcinogenicidad son limitadas; se administraron dosis de tacrolimus que probablemente indujeron la inmunosupresión en estos animales, lo que deterioró la capacidad de su sistema inmunitario para inhibir la carcinogénesis no relacionada.

Mutagénesis

No se observó evidencia de genotoxicidad en ensayos de mutagenicidad *in vitro* de bacterias (*Salmonella* y *Escherichia coli*) o mamíferos (células derivadas de pulmón del hámster chino), ensayos de mutagenicidad CHO/HGPRT *in vitro* o ensayos de clastogenicidad *in vivo* realizados en ratones; tacrolimus no provocó la síntesis de ADN no programada en hepatocitos de roedores.

Problemas de fertilidad

Tacrolimus administrado por vía subcutánea a ratas macho a dosis tóxicas para los padres de 2 mg/kg/día (2,3 veces la dosis clínica recomendada según el área de superficie corporal) o 3 mg/kg/día (3,4 veces la dosis clínica recomendada según el área de superficie corporal) tuvo como resultado una disminución relacionada con la dosis en el conteo de espermatozoides. El tacrolimus administrado por vía oral a 1 mg/kg (1,2 veces la dosis clínica recomendada según el área de superficie corporal) a ratas macho y hembra, antes y durante el apareamiento, así como a madres durante la gestación y la lactancia, se asoció con embrioletalidad y efectos adversos sobre la reproducción femenina. Los efectos sobre la función reproductora femenina (parto) y los efectos embrioletales fueron indicados por una mayor tasa de pérdida antes y después de la implantación y un mayor número de crías nonatas e inviábiles. Cuando se administra con una dosis de 3,2 mg/kg (3,7 veces la dosis clínica recomendada según el área de superficie corporal), el tacrolimus se asoció con toxicidad materna y paterna, así como con toxicidad reproductiva, incluidos efectos adversos marcados en los ciclos estrales, el parto, la viabilidad de las crías y las malformaciones de las crías.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Estudios clínicos en receptores de trasplante renal *de novo*

Estudio 1

El Estudio 1 (NCT 01187953) fue un estudio de Fase 3, multinacional, aleatorizado, con enmascaramiento doble, de 12 meses, que comparó ENVARSUS XR administrado una vez al día (N=268) con cápsulas de tacrolimus [de liberación inmediata] administradas dos veces al día (N=275) en pacientes que recibieron un trasplante renal *de novo*. Los pacientes recibieron la primera dosis del medicamento en estudio en cualquier momento dentro de las 48 horas posteriores a la reperusión del injerto. Todos los pacientes recibieron solo terapia de inducción con un antagonista de los receptores de la IL-2 y tratamiento concomitante con micofenolato de mofetilo (MMF) y corticosteroides. Aproximadamente el 97 % de todos los pacientes recibieron terapia de inducción de anticuerpos con basiliximab y el 91 % de todos los pacientes recibieron corticosteroides y MMF.

La edad promedio de la población del estudio fue de 46 años; el 65 % eran hombres; el 77 % eran caucásicos, el 5 % eran afroamericanos, el 4 % eran asiáticos y el 14 % se clasificó como otras razas. Los donantes vivos proporcionaron el 49 % de los órganos y el 51 % de los pacientes recibieron un trasplante de riñón de un donante fallecido. Se excluyeron los pacientes con anomalías clínicamente relevantes en el ECG (incluida la prolongación del intervalo QTc y la isquemia reversible) e insuficiencia cardíaca congestiva clínicamente sintomática o los pacientes con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo documentada inferior a 45 %. También se excluyeron los pacientes con anticuerpos reactivos al panel (PRA)

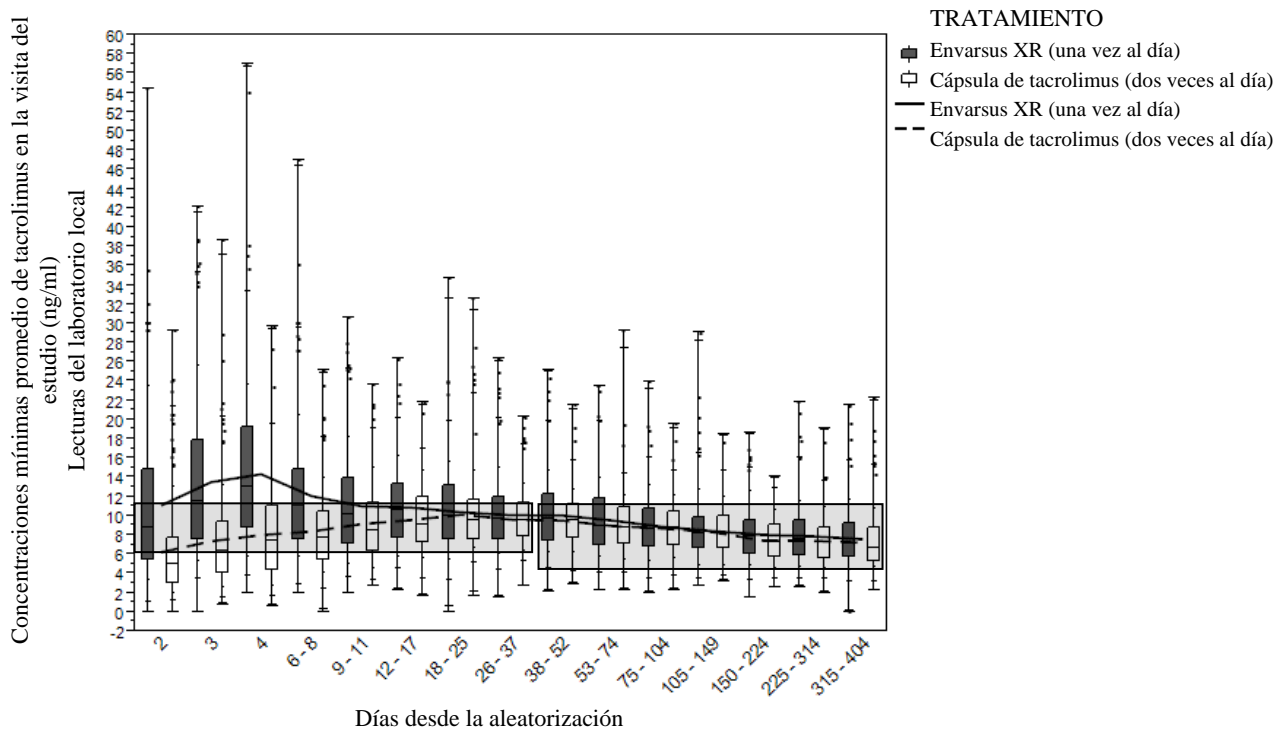
>30 %, que recibieron un riñón de donante a corazón parado o con un tiempo de isquemia fría >30 horas. La suspensión prematura del tratamiento al cabo de un año ocurrió en el 22 % de los pacientes con ENVARUS XR y en el 19 % de los pacientes que recibieron cápsulas de tacrolimus [de liberación inmediata].

Terapia con tacrolimus

En el Estudio 1, a los pacientes con trasplante de riñón *de novo* se les administró al principio una dosis inicial de 0,17 mg/kg una vez al día para ENVARUS XR (aproximadamente 1,2 veces mayor que la dosis inicial recomendada) y 0,1 mg/kg/día (dos veces al día) para la cápsula de tacrolimus [de liberación inmediata], con dosis que luego se modificaron para mantener las concentraciones mínimas de tacrolimus entre 6 y 11 ng/ml durante los primeros 30 días y, luego, entre 4 y 11 ng/l durante el resto del estudio. En la primera semana de dosificación, la dosis de tacrolimus administrada fue, en promedio, ~40 % más alta en el grupo de ENVARUS XR en comparación con el grupo que recibió cápsulas de tacrolimus, y fue similar en ambos grupos de tratamiento desde el día 10 hasta la semana 3. Posteriormente, la dosis de tacrolimus fue, en promedio, 10 % a 20 % más baja para ENVARUS XR que en el grupo que recibió cápsulas de tacrolimus.

Las concentraciones mínimas de tacrolimus en sangre completa se controlaron los días 2, 3, 4, 7, 10, 14, 21, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 270 y 360. En el Día 2 antes de la dosis, la proporción de pacientes en el grupo de ENVARUS XR con una concentración mínima de tacrolimus que estaba dentro, por encima y por debajo del rango establecido de concentración mínima de tacrolimus de 6 a 11 ng/ml fue del 33 %, 39 % y 28 %, respectivamente, en comparación con el 27 %, 12 % y 61 %, en el grupo que recibió cápsulas de tacrolimus [de liberación inmediata]. Las concentraciones mínimas promedio de tacrolimus (según la lectura del laboratorio local) para el grupo de ENVARUS XR estuvieron por encima del rango establecido durante la primera semana después del trasplante y fueron más altas que en el grupo que recibió cápsulas de tacrolimus durante las primeras dos semanas después del trasplante (vea la Figura 1). De allí en adelante, las concentraciones mínimas medias de tacrolimus fueron similares entre los grupos de tratamiento.

Figura 1. Concentraciones mínimas de tacrolimus del Estudio 1 por grupo de tratamiento y visitas



Leyenda: el cuadro central representa el percentil 25 al 75 junto con la línea mediana (percentil 50); los bigotes muestran todo el rango de concentraciones mínimas desde los valores mínimos hasta los máximos; el gráfico de líneas conecta los valores medios de concentración mínima; las regiones sombreadas en gris representan los rangos de concentración mínima establecida de tacrolimus especificadas en el protocolo.

Inmunodepresores concomitantes

En el Estudio 1, el uso concomitante de productos con micofenolato fue comparable entre los grupos de tratamiento con ENVARUS XR y cápsulas de tacrolimus [de liberación inmediata]. Los pacientes de ambos grupos comenzaron a usar

MMF a una dosis promedio de 1 gramo dos veces al día. La dosis diaria de MMF se redujo a menos de 2 gramos durante el transcurso del estudio; la dosis diaria total media equivalente de MMF fue de aproximadamente 1,5 gramos en el Mes 12 en ambos grupos de tratamiento. Asimismo, las dosis promedio de corticosteroides fueron comparables entre los dos grupos de tratamiento a lo largo del período de estudio de 12 meses. La mayoría (96 % de ENVARSUS XR y 99 % de cápsulas de tacrolimus [de liberación inmediata]) de los pacientes recibieron dos dosis de 20 mg de basiliximab para la inducción de anticuerpos.

Resultados de eficacia

Las tasas de ineficacia, que incluyen los pacientes que desarrollaron rechazo agudo comprobado por biopsia (RACB), fracaso del injerto, muerte, o con quienes se perdió el contacto en el seguimiento a los 12 meses, así como las tasas de los eventos individuales, se muestran por grupo de tratamiento en la **Tabla 10** para la población por intención de tratar.

Tabla 10. Incidencia de RACB, pérdida del injerto, muerte o pérdida de seguimiento a los 12 meses en pacientes con trasplante renal *de novo* en el Estudio 1

	ENVARSUS XR, MMF, esteroides, terapia de inducción con un antagonista de los receptores de la IL-2 N=268	Cápsulas de tacrolimus [de liberación inmediata], MMF, esteroides y terapia de inducción con un antagonista de los receptores de la IL-2 N=275
Diferencia del tratamiento general de la ineficacia en comparación con tacrolimus de liberación inmediata (IC del 95 %) ^a	-1,0 % (-7,6 %, 5,6 %)	
Fracaso del tratamiento	50 (18,7 %)	54 (19,6 %)
Rechazo agudo comprobado por biopsia	36 (13,4 %)	37 (13,5 %)
Fracaso del injerto	9 (3,4 %)	11 (4,0 %)
Muerte	8 (3,0 %)	8 (2,9 %)
Pérdida de seguimiento	4 (1,5 %)	5 (1,8 %)

^aEl IC del 95 % se calculó utilizando una aproximación normal.

Velocidad de filtración glomerular

La función renal se evaluó como cambio desde el Día 30 (valores iniciales) mediante eGFR calculada usando la ecuación MDRD7. Los valores iniciales de eGFR fueron 53,8 ml/min/1,73 m² y 54,4 ml/min/1,73 m², y los valores de eGFR a los 12 meses fueron 58,6 ml/min/1,73 m² y 59,8 ml/min/1,73 m² en los grupos que recibieron ENVARSUS XR y cápsulas de tacrolimus [de liberación inmediata], respectivamente, lo que mantuvo la pequeña diferencia de aproximadamente 1 ml/min/1,73 m² entre los grupos de tratamiento.

Estudio 2

El Estudio 2 (NCT 00765661) fue un estudio de Fase 2, sin enmascaramiento, que se realizó en pacientes con trasplante renal *de novo* aleatorizados a una dosis diaria de ENVARSUS XR (N=32) o dos cápsulas diarias de tacrolimus [de liberación inmediata] (N=31). El estudio se realizó en los EE. UU. y los pacientes recibieron un órgano de un donante fallecido o vivo. Se evaluó la farmacocinética durante las primeras dos semanas con un tratamiento y seguimiento adicionales de 50 semanas para evaluar la seguridad y eficacia.

El Estudio 2 no tenía ningún criterio de exclusión basado en la enfermedad cardíaca o los hallazgos del ECG, pero se excluyeron los pacientes que recibieron un riñón de un donante a corazón parado o con un tiempo de isquemia fría ≥ 36 horas. Los pacientes se aleatorizaron dentro de las 12 horas después del trasplante y recibieron la primera dosis del medicamento en estudio dentro de las 48 horas posteriores a la reperusión del injerto. Se permitió el tratamiento de inducción y la terapia inmunosupresora concomitante según las prácticas específicas del centro.

La edad promedio de la población de estudio fue de 47 años (rango 23-69); el 68 % eran hombres; el 75 % eran caucásicos, el 21 % eran afroamericanos y el 5 % eran asiáticos. Dos pacientes en cada grupo se retiraron antes del estudio debido a eventos adversos.

Terapia con tacrolimus

En el Estudio 2, los pacientes con trasplante renal *de novo* recibieron una dosis inicial de 0,14 mg/kg/día (una vez al día) para ENVARSUS XR y 0,20 mg/kg/día (dos veces al día) para cápsulas de tacrolimus [de liberación inmediata]. Durante el Día 2 antes de la dosis, la proporción de pacientes en el grupo tratado con ENVARSUS XR con una concentración mínima de tacrolimus que estaba dentro, por encima o por debajo del rango de 6 a 11 ng/ml fue de 53 %, 11 % y 37 %, respectivamente. En el Estudio 1, la proporción de pacientes con trasplante renal *de novo* que recibieron una dosis inicial de 0,1 mg/kg/día de cápsulas de tacrolimus quienes estuvieron dentro, por encima o por debajo del rango de 6 a 11 ng/ml en el Día 2 previo a la dosis fue de 27 %, 12 % y 61 %, respectivamente.

Inmunodepresores concomitantes

En el Estudio 2, se permitió, pero no se exigió, la terapia concomitante con productos de micofenolato o azatioprina, corticosteroides y la inducción de anticuerpos. La dosis media diaria de MMF, prednisona e inducción de anticuerpos fue similar entre los grupos de tratamiento con ENVARSUS XR y cápsulas de tacrolimus.

Eficacia

No se registraron muertes ni fracasos de injerto en el Estudio 2. Las tasas de rechazo agudo a los 12 meses fueron del 3,1 % (1/32) en el grupo de ENVARSUS XR y del 6,5 % (2/31) en el grupo que recibió cápsulas de tacrolimus, y se perdió el seguimiento de dos pacientes (uno en cada grupo).

14.2 Estudio de conversión de cápsulas de tacrolimus en receptores de trasplante renal estable

Estudio 3

El estudio de conversión, Estudio 3 (NCT00817206), fue un estudio de Fase 3, multinacional, aleatorizado, sin enmascaramiento, que evaluó una dosis diaria de ENVARSUS XR al usarse para reemplazar las cápsulas de tacrolimus [de liberación inmediata] administradas dos veces al día para la inmunosupresión de mantenimiento a fin de prevenir el rechazo agudo del aloinjerto en pacientes adultos con trasplante renal estable. Los pacientes que recibieron un trasplante de riñón entre 3 meses y 5 años antes del ingreso al estudio y con una dosis estable de cápsulas de tacrolimus [de liberación inmediata] de al menos 2 mg por día y concentraciones mínimas de tacrolimus en sangre completa entre 4 y 15 ng/ml se aleatorizaron para 1) cambiar de cápsulas de tacrolimus dos veces al día a ENVARSUS XR una vez al día (N=163), o 2) continuar con las cápsulas de tacrolimus dos veces al día (N=163). Se permitió el uso de MMF o micofenolato de sodio (MPS), o azatioprina (AZA) o corticosteroides como inmunosupresores concomitantes durante el período de estudio de acuerdo con el estándar de atención en el centro participante.

La edad promedio de la población del estudio fue de 50 años; el 67 % eran hombres; el 73 % eran caucásicos, el 22 % eran afroamericanos, el 2 % eran asiáticos y el 3 % se clasificó como otras razas. Los donantes vivos proporcionaron el 35 % de los órganos y el 65 % de los pacientes recibieron un trasplante de riñón de un donante fallecido. La suspensión prematura del tratamiento al cabo de un año ocurrió en el 13 % de los pacientes con ENVARSUS XR y en el 6 % de los pacientes con cápsulas de tacrolimus.

Terapia con tacrolimus

En el Estudio 3, los pacientes con trasplante renal estable se convirtieron a ENVARSUS XR a una dosis diaria promedio que era el 80 % de su dosis diaria de cápsulas de tacrolimus [de liberación inmediata] antes de la conversión. Las concentraciones mínimas medias de tacrolimus en sangre completa se mantuvieron dentro de un rango relativamente estrecho a lo largo de la duración del estudio, tanto para el grupo de conversión de ENVARSUS XR como para el grupo de continuación con cápsulas de tacrolimus. En la Semana 1 (después de siete días de dosificación estable), las concentraciones mínimas medias

± DE de tacrolimus fueron de $7,2 \pm 3,1$ ng/ml para el grupo de conversión de ENVARSUS XR y de $7,7 \pm 2,5$ para el grupo de continuación con cápsulas de tacrolimus; los valores iniciales fueron $7,8 \pm 2,3$ y $8,0 \pm 2,3$, respectivamente.

Terapia con MMF

En el Estudio 3, las dosis equivalentes diarias promedio de micofenolato fueron comparables entre los grupos de tratamiento con ENVARSUS XR y cápsulas de tacrolimus.

Resultados de eficacia

Las tasas de ineficacia, que incluyen los pacientes que desarrollaron RACB, fracaso del injerto, muerte o con quienes se perdió el contacto a los 12 meses, así como las tasas de los eventos individuales, se muestran por grupo de tratamiento en la **Tabla 11** para la población modificada por intención de tratar.

Tabla 11. Incidencia de RACB, pérdida del injerto, muerte o pérdida de seguimiento a los 12 meses en pacientes con trasplante renal estable en el Estudio 3

	ENVARSUS XR ± esteroides, MMF ± MPS o AZA N=162	Cápsulas de tacrolimus [de liberación inmediata] ± esteroides ± MMF, MPS o AZA N=162
Fracaso del tratamiento	4 (2,5 %)	4 (2,5 %)
Diferencia del tratamiento general de la ineficacia en comparación con tacrolimus de liberación inmediata (IC del 95 %) ^a	0 % (-4,2 %, 4,2 %)	
Rechazo agudo comprobado por biopsia	2 (1,2 %)	2 (1,2 %)
Fracaso del injerto	0 %	0 %
Muerte	2 (1,2 %)	1 (0,6 %)
Pérdida de seguimiento	0 %	1 (0,6 %)

^a El IC del 95 % se calculó mediante el uso de un método exacto basado en la estadística estandarizada y la inversión de una prueba bilateral.

Velocidad de filtración glomerular

La velocidad de filtración glomerular estimada media (eGFR), mediante la fórmula Modification of Diet in Renal Diseases 7 (Modificación de la dieta en la enfermedad renal 7, MDRD7), fue $61,5$ ml/min/ $1,73$ m² y $60,0$ ml/min/ $1,73$ m² al inicio (Día 0) y $62,0$ ml/min/ $1,73$ m² y $61,4$ ml/min/ $1,73$ m² a los 12 meses en los grupos de tratamiento con ENVARSUS XR y cápsulas de tacrolimus, respectivamente.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

ENVARSUS XR se suministra en frascos redondos de HDPE con tapas de rosca (consulte la **Tabla 12**); la declaración 'UNA VEZ AL DÍA' aparece en sus etiquetas.

Tabla 12. Presentaciones de ENVARSUS XR

Presentación	Descripción	NDC
0,75 mg	Tableta de liberación prolongada sin recubrimiento, ovalada, de color blanco a blanquecino, grabada con "0.75" de un lado y "TCS" del otro lado.	30 unidades (NDC 68992-3075-3) 100 unidades (NDC 68992-3075-1)
1 mg	Tableta de liberación prolongada sin recubrimiento, ovalada, de color blanco a blanquecino, grabada con "1" de un lado y "TCS" del otro lado.	30 unidades (NDC 68992-3010-3) 100 unidades (NDC 68992-3010-1)
4 mg	Tableta de liberación prolongada sin recubrimiento, ovalada, de color blanco a blanquecino, grabada con "4" de un lado y "TCS" del otro lado.	30 unidades (NDC 68992-3040-3) 100 unidades (NDC 68992-3040-1)

Almacenamiento y dispensación

Almacenar a 25 °C (77 °F); se permiten desviaciones de 15 °C a 30 °C (59 °F a 86 °F) [consulte Temperatura ambiente controlada por USP].

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Recomiende al paciente que lea las instrucciones de uso aprobadas por la FDA (Guía del medicamento).

17.1 Administración

Brinde a los pacientes las siguientes recomendaciones:

- Inspeccionar su medicamento ENVARSUS XR cuando reciban una nueva receta y antes de tomarlo. Si la apariencia de la tableta no es la misma que de costumbre, o si las instrucciones de dosificación han cambiado, recomiende a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica lo antes posible para asegurarse de que tiene el medicamento correcto. Otros productos de tacrolimus no pueden sustituir a ENVARSUS XR [consulte la sección "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES" (5.3)].
- Tomar ENVARSUS XR una vez al día a la misma hora todos los días (preferiblemente por la mañana) con el estómago vacío, al menos una hora antes o al menos dos horas después de una comida para garantizar concentraciones constantes y máximas posibles del medicamento en la sangre.
- Tragar la tableta entera con líquido, preferiblemente agua. No masticar, dividir ni moler la tableta.
- Evitar consumir bebidas alcohólicas, pomelo y jugo de pomelo mientras toman ENVARSUS XR [consulte la sección "POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN" (2.1) e "INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS" (7.2)].
- Tomar una dosis olvidada lo antes posible, pero no más de 15 horas después de la hora programada (es decir, para una dosis olvidada a las 8 a. m., tomarla a más tardar a las 10 p. m.). Si transcurren más de 15 horas, indique al paciente que espere hasta el horario programado habitual de la mañana siguiente para tomar la siguiente dosis programada. No tomar dos dosis al mismo tiempo [consulte la sección "POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN" (2.1)].

17.2 Desarrollo de linfoma y otras neoplasias malignas

Informe a los pacientes que tienen un mayor riesgo de desarrollar linfomas y otras neoplasias malignas, particularmente de la piel, debido a la inmunosupresión. Recomendé a los pacientes que limiten la exposición a la luz solar y a los rayos ultravioleta (UV) mediante el uso de vestimenta protectora y bloqueador solar con un factor de protección alto [consulte el recuadro de advertencia y la sección "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES" (5.1)].

17.3 Aumento del riesgo de infecciones

Informe a los pacientes que tienen un mayor riesgo de desarrollar una variedad de infecciones, incluidas las infecciones oportunistas, debido a la inmunosupresión, y que se comuniquen con su médico si presentan algún síntoma de infección,

como fiebre, sudores o escalofríos, tos o síntomas similares a los de la gripe, dolores musculares o calor, enrojecimiento o dolor en áreas de la piel [consulte el recuadro de advertencia y la sección "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES" (5.2)].

17.4 Diabetes de reciente diagnóstico postrasplante

Informe a los pacientes que ENVARUSUS XR puede causar diabetes mellitus y se les debe recomendar que se comuniquen con su médico si orinan con frecuencia, tienen más sed o hambre [consulte la sección "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES" (5.4)].

17.5 Nefrotoxicidad

Informe a los pacientes que ENVARUSUS XR puede tener efectos tóxicos en el riñón que deben ser controlados. Recomiende a los pacientes que asistan a todas las visitas y completen todos los análisis de sangre ordenados por su equipo médico [consulte la sección "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES" (5.5)].

17.6 Neurotoxicidad

Informe a los pacientes que corren el riesgo de desarrollar efectos neurológicos adversos, como convulsiones, alteración del estado mental y temblores. Recomiende a los pacientes que se comuniquen con su médico si desarrollan cambios en la visión, delirio o temblores [consulte la sección "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES" (5.6)].

17.7 Hiperpotasemia

Informe a los pacientes que ENVARUSUS XR puede causar hiperpotasemia. Puede ser necesario controlar los niveles de potasio, especialmente con el uso concomitante de otros medicamentos que se sabe que causan hiperpotasemia [consulte la sección "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES" (5.7)].

17.8 Hipertensión

Informe a los pacientes que ENVARUSUS XR puede causar presión arterial alta que puede requerir tratamiento con terapia antihipertensiva. Recomiende a los pacientes que controlen su presión arterial [consulte la sección "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES" (5.8)].

17.9 Interacciones medicamentosas

Indique a los pacientes que informen a sus proveedores de atención médica cuando comiencen o dejen de tomar cualquier medicamento concomitante, incluidos los medicamentos recetados y de venta libre, los remedios naturales o a base de hierbas, los suplementos dietéticos y las vitaminas. Algunos medicamentos pueden alterar las concentraciones de tacrolimus en la sangre y, por lo tanto, pueden requerir el ajuste de la dosificación de ENVARUSUS XR. Recomiende a los pacientes que eviten consumir pomelo, jugo de pomelo y bebidas alcohólicas [consulte la sección "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES" (5.9, 5.13) e "INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS" (7)].

17.10 Embarazo, lactancia e infertilidad

Informe a las mujeres en edad fértil que ENVARUSUS XR puede dañar al feto. Indique a los pacientes masculinos y femeninos que analicen las opciones de planificación familiar, incluidos métodos anticonceptivos adecuados, con su proveedor de atención médica. También analice con las pacientes embarazadas los riesgos y beneficios de amamantar a su bebé [consulte la sección "USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS" (8.1, 8.2, 8.3)].

Recomiende a las pacientes trasplantadas que quedan embarazadas y a los pacientes varones que han engendrado un embarazo, expuestos a inmunosupresores, incluido el tacrolimus, a inscribirse en el Transplantation Pregnancy Registry Internacional (Registro Internacional de Embarazo en Pacientes con Trasplante). Para inscribirse o registrarse, los pacientes pueden llamar al número gratuito 1-877-955-6877 o ingresar a <https://www.transplantpregnancyregistry.org>.

Según estudios en animales, ENVARUSUS XR puede afectar la fertilidad en machos y hembras [consulte la sección "TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA" (13.1)].

17.11 Vacunas

Informe a los pacientes que ENVARSUS XR puede interferir con la respuesta habitual a las vacunas y que deben evitar las vacunas elaborada con microbios vivos [*consulte la sección "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES" (5.11)*].

Producto de Alemania

Fabricado por:
Rottendorf Pharma GmbH
59320 Ennigerloh
North Rhine-Westphalia
Alemania

Fabricado para:
Veloxis Pharmaceuticals, Inc.
Cary, North Carolina 27518
Estados Unidos

GUÍA DEL MEDICAMENTO
ENVARSUS XR® (En var' sus XR)
(tabletas de tacrolimus de liberación prolongada)

Lea esta Guía del medicamento antes de comenzar a tomar ENVARSUS XR y cada vez que reciba una reposición. Es posible que haya información nueva. Esta información no reemplaza la consulta con su proveedor de atención médica acerca de su afección médica o su tratamiento. Si tiene alguna pregunta sobre ENVARSUS XR, pregúntele a su proveedor de atención médica o farmacéutico.

¿Cuál es la información más importante que debo saber acerca de ENVARSUS XR?

ENVARSUS XR puede causar efectos secundarios graves, incluidos los siguientes:

1. **Aumento del riesgo de cáncer.** Las personas que toman ENVARSUS XR tienen un mayor riesgo de contraer algunos tipos de cáncer, incluido el cáncer de piel y de los ganglios linfáticos (linfoma).
2. **Aumento del riesgo de infecciones.** ENVARSUS XR es un medicamento que afecta al sistema inmunitario. ENVARSUS XR puede disminuir la capacidad del sistema inmunitario de combatir infecciones. Pueden ocurrir infecciones graves en personas que reciben ENVARSUS XR que pueden causar la muerte.

Llame a su médico de inmediato si tiene síntomas de una infección como:

- | | | |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> fiebre | <input type="checkbox"/> tos o síntomas similares | <input type="checkbox"/> calor, enrojecimiento o |
| <input type="checkbox"/> dolores musculares | <input type="checkbox"/> a los de la gripe | <input type="checkbox"/> dolor en áreas de la piel |
| | <input type="checkbox"/> sudores o escalofríos | |

¿Qué es ENVARSUS XR?

- ENVARSUS XR es un medicamento de venta bajo receta que se utiliza en conjunto con otros medicamentos para ayudar a prevenir el rechazo de órganos en personas que han sido sometidas a un trasplante renal.
- ENVARSUS XR es una tableta de liberación prolongada, y no es igual a las cápsulas de tacrolimus de liberación prolongada, las cápsulas de tacrolimus [de liberación inmediata] o tacrolimus para suspensión oral. Su proveedor de atención médica debe decidir qué medicamento es el indicado para usted.

¿Quiénes no deberían tomar ENVARSUS XR?

No tome ENVARSUS XR si usted es alérgico a tacrolimus o a cualquier otro componente de ENVARSUS XR. Consulte al final de este prospecto para obtener una lista completa de componentes de ENVARSUS XR.

¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar ENVARSUS XR?

Antes de tomar ENVARSUS XR, informe a su proveedor de atención médica, si usted:

- planea recibir alguna vacuna elaborada con microbios vivos. Consulte a su proveedor de atención médica si no está seguro de si su vacuna está elaborada con microbios vivos.
- tiene o ha tenido problemas hepáticos, renales o cardíacos.
- tiene otras afecciones médicas.
- está embarazada o planea quedar embarazada. ENVARSUS XR puede dañar a su bebé en gestación.
 - Si puede quedar embarazada, debe usar también un método anticonceptivo eficaz antes y durante el tratamiento con ENVARSUS XR. Hable con su proveedor de atención médica acerca de los métodos anticonceptivos que pueden ser adecuados para usted.
 - Los hombres con parejas de sexo femenino que pueden quedar embarazadas deben usar también un método anticonceptivo eficaz antes y durante el tratamiento con ENVARSUS XR. Hable con su proveedor de atención médica, antes de comenzar el tratamiento con ENVARSUS XR, acerca de los métodos anticonceptivos que pueden ser adecuados para usted.
 - Existe un registro de embarazos para las mujeres que queden embarazadas y los hombres que hayan engendrado un embarazo durante el tratamiento con ENVARSUS XR. El propósito de este registro es recopilar información sobre su salud y la de su bebé. Para inscribirse en este registro voluntario, llame al 1-877-955-6877.
- está amamantando o planea amamantar. ENVARSUS XR pasa a la leche materna. Usted y su proveedor de atención médica deben decidir si amamantará mientras toma ENVARSUS XR.

Informe a su proveedor de atención médica acerca de todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos de venta bajo receta y de venta libre, vitaminas y suplementos naturales, a base de hierbas o nutricionales.

ENVARUSUS XR puede afectar la forma en que actúan otros medicamentos, y otros medicamentos pueden afectar la forma en que actúa ENVARUSUS XR.

¿Cómo debo tomar ENVARUSUS XR?

- Tome ENVARUSUS XR exactamente como le indique su proveedor de atención médica.
- Su proveedor de atención médica puede cambiar su dosis de ENVARUSUS XR si es necesario. **No** deje de tomar ni cambie su dosis de ENVARUSUS XR sin antes hablar con su proveedor de atención médica.
- Tome ENVARUSUS XR una vez al día con algún líquido (preferentemente agua), con el estómago vacío, al menos una hora antes o al menos dos horas después de una comida, en el mismo horario todos los días (preferentemente por la mañana).
- Tome la tableta de ENVARUSUS XR entera. **No** debe masticar, dividir, moler ni disolver las tabletas de ENVARUSUS XR antes de tragarlas. Si no puede tragar las tabletas enteras de ENVARUSUS XR, informe a su proveedor de atención médica.
- Si omite una dosis de ENVARUSUS XR, debe tomarla tan pronto como pueda, pero antes de las 15 horas de haber saltado la dosis. Si el tiempo transcurrido desde la dosis omitida es superior a las 15 horas, se debe saltar la dosis omitida y tomar la próxima dosis a la mañana siguiente en su horario programado normal. **No** tome dos dosis al mismo tiempo.
- Si toma demasiado ENVARUSUS XR, llame a su proveedor de atención médica o acuda a la sala de emergencias del hospital más cercano de inmediato.

¿Qué debo evitar mientras tomo ENVARUSUS XR?

- Las vacunas elaboradas con microbios vivos, como la vacuna contra la gripe por vía nasal, la vacuna contra el sarampión, las paperas y la rubéola, la vacuna contra la poliomielitis por vía oral, la vacuna BCG (vacuna contra la TB), la vacuna contra la fiebre amarilla, la vacuna contra la varicela o contra la fiebre tifoidea.
- La exposición a la luz solar y luz UV, como las camas solares. Utilice vestimenta protectora y bloqueador solar.
- No debe comer pomelo ni beber jugo de pomelo mientras toma ENVARUSUS XR.
- No debe beber alcohol mientras toma ENVARUSUS XR.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de ENVARUSUS XR?

ENVARUSUS XR puede causar efectos secundarios graves, incluidos los siguientes:

- **Consulte "¿Cuál es la información más importante que debo saber acerca de ENVARUSUS XR?"**
- **Problemas de errores de medicación, como rechazo del injerto y otras reacciones graves.** A las personas que toman ENVARUSUS XR, a veces, se les ha dado el medicamento incorrecto porque algunos medicamentos tienen el mismo componente (tacrolimus) que ENVARUSUS XR. **Revise su ENVARUSUS XR cuando le entreguen una nueva receta médica para asegurarse de haber recibido el medicamento correcto.**
 - Llame inmediatamente a su proveedor de atención médica si cree que le han dado el medicamento incorrecto.
 - Pregúntele a su proveedor de atención médica o farmacéutico si no está seguro de cómo es el aspecto de ENVARUSUS XR.
- **Nivel alto de azúcar en sangre (diabetes).** Su proveedor de atención médica puede hacerle ciertas pruebas para detectar la presencia de diabetes mientras toma ENVARUSUS XR. Llame inmediatamente a su proveedor de atención médica si presenta lo siguiente:

○ micción frecuente	○ aumento de sed o hambre	○ visión borrosa
○ confusión	○ somnolencia	○ pérdida del apetito
○ olor frutado en su aliento	○ náuseas, vómitos o dolor de estómago	

- **Problemas renales.** Los problemas renales son efectos secundarios graves y frecuentes de ENVARSUS XR. Su proveedor de atención médica puede hacerle ciertas pruebas para controlar su función renal mientras toma ENVARSUS XR.
- **Problemas del sistema nervioso.** Los problemas del sistema nervioso son un efecto secundario grave y frecuente de ENVARSUS XR. Llame inmediatamente a su proveedor de atención médica si presenta alguno de estos síntomas mientras toma ENVARSUS XR. Estos podrían ser signos de un problema grave del sistema nervioso:
 - confusión
 - adormecimiento y cosquilleo
 - cambios en la visión
 - coma
 - dolor de cabeza
 - temblores musculares
 - convulsiones
- **Niveles altos de potasio en sangre.** Su proveedor de atención médica puede hacerle ciertas pruebas para controlar su nivel de potasio mientras toma ENVARSUS XR.
- **Presión arterial alta.** Su proveedor de atención médica controlará su presión arterial mientras toma ENVARSUS XR.
- **Cambios en la actividad eléctrica de su corazón (prolongación del intervalo QT).**
- **Recuento bajo de glóbulos rojos grave (anemia).**

Los efectos secundarios más frecuentes de ENVARSUS XR son diarrea, infección de las vías urinarias, recuento bajo de glóbulos rojos (anemia), presión arterial alta y estreñimiento.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de ENVARSUS XR. Para obtener más información, consulte a su proveedor de atención médica o farmacéutico.

Llame a su proveedor de atención médica por consejos médicos acerca de los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios a la FDA al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo guardar ENVARSUS XR?

- Guarde el medicamento ENVARSUS XR a temperatura ambiente entre 68 °F y 77 °F (entre 20 °C y 25 °C).
- Deseche de manera segura los medicamentos vencidos o que ya no necesita.

Mantenga ENVARSUS XR y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general acerca del uso seguro y eficaz de ENVARSUS XR.

Los medicamentos a veces se recetan para propósitos distintos a los que se indican en una Guía del medicamento. No use ENVARSUS XR para una afección para la cual no se recetó. No les dé ENVARSUS XR a otras personas, aunque presenten los mismos síntomas que usted. Puede dañarlas.

En esta Guía del medicamento se resume la información más importante acerca de ENVARSUS XR. Si desea obtener más información, hable con su proveedor de atención médica. Puede pedirle a su farmacéutico o proveedor de atención médica la información sobre ENVARSUS XR escrita para profesionales de la salud. Para obtener más información, visite www.ENVARSUSXR.com o llame al 1-844-Veloxis (1-844-835-6947).

¿Cuáles son los componentes de ENVARSUS XR?

Principio activo: tacrolimus USP

Excipientes: hipromelosa USP, monohidrato de lactosa NF, polietilenglicol NF, poloxámero NF, estearato de magnesio NF, ácido tartárico NF, hidroxitolueno butilado NF y dimeticona NF.

Fabricado por: **Rottendorf Pharma GmbH**, 59320 Ennigerloh, North Rhine-Westphalia, Alemania

Fabricado para: **Veloxis Pharmaceuticals, Inc.**, Cary, North Carolina 27518, Estados Unidos

Esta Guía del medicamento ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.
Revisado: Diciembre de 2018