

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

| | |
|--|--|
| Nombre del producto: | TACROLIL® (Tacrolimus) |
| Forma farmacéutica: | Cápsula |
| Fortaleza: | 1,0 mg |
| Presentación: | Estuche por 10 blisters de PVDC/PVC blanco opaco/AL + flow pack de PE transparente con 10 cápsulas cada uno. |
| Titular del Registro Sanitario, ciudad, país: | EMS S/A, Sao Paulo, Brasil. |
| Fabricante (es) del producto ,ciudad (es), país (es): | EMS S/A, Sao Paulo, Brasil. Producto terminado. |
| Número de Registro Sanitario: | M-22-046-L04 |
| Fecha de Inscripción: | 11 de julio de 2022. |
| Composición: | |
| Cada cápsula contiene: | |
| Tacrolimus (eq. a 1,022 mg de tacrolimus monohidratado) | 1,0 mg |
| Lactosa monohidratada | 167,598 mg |
| Alcohol etílico | 0,0580 mL |
| Cloruro de metileno | 32,927 mg |
| Plazo de validez: | 24 meses |
| Condiciones de almacenamiento: | Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz y la humedad |

Indicaciones terapéuticas:

Tacrolil es indicado para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes que sufrieron trasplantes alérgicos de hígado, riñones y corazón.

Se recomienda que el tacrolimo se utilice concomitantemente con corticosteroides adrenales.

Contraindicaciones:

Tacrolil está contraindicado para pacientes con hipersensibilidad al tacrolimo o a cualquier componente de la fórmula del medicamento.

El tacrolimo está contraindicado para pacientes con hipersensibilidad a otros macrólidos.

Precauciones:

Poblaciones especiales Pacientes con comprometimiento renal y hepático

Para pacientes con insuficiencia renal, algunas evidencias sugieren que se deben utilizar dosis más bajas.

La utilización de tacrolimo por pacientes receptores de trasplante hepático sufriendo de insuficiencia hepática post trasplante puede estar asociada al riesgo aumentado de desarrollo de insuficiencia renal relacionada a los niveles altos de tacrolimo en la sangre total. Esos pacientes deben ser monitoreados hasta el final del tratamiento y se deben considerar ajustes en la dosis. Algunas evidencias sugieren que se deben usar dosis más bajas para esos pacientes.

Pacientes Pediátricos

La experiencia con tacrolimo en pacientes pediátricos receptores de trasplantes renales es limitada.

Se observaron trasplantes hepáticos de éxito en pacientes pediátricos (edad hasta 16 años) utilizando tacrolimo.

Dos estudios randomizados, controlados por activo con uso de tacrolimo en trasplante primario de hígado incluyeron 56 pacientes pediátricos. Treinta y un pacientes fueron randomizados para recibir terapia basada en tacrolimo y 25 para recibir terapia basada en ciclosporina. Adicionalmente, se incluyó un mínimo de 122 pacientes en un estudio no controlado para el uso de tacrolimo en trasplante hepático con donador vivo. Pacientes pediátricos, generalmente, requieren dosis más altas de tacrolimo para mantener concentraciones sanguíneas similares a las de adultos.

Pacientes Geriátricos

Los ensayos clínicos de tacrolimo no incluyeron un número suficiente de individuos con 65 años o más para determinar si ellos responden al tratamiento de manera distinta de los individuos más jóvenes. Otra experiencia clínica relatada no identificó diferencias en las respuestas obtenidas entre los pacientes ancianos y pacientes jóvenes. De forma general, la selección de dosis para un paciente anciano se debe hacer con cautela, generalmente empezando en la extremidad baja de la escala de dosis, reflejando la mayor frecuencia de reducción en las funciones hepática, renal o cardíaca, y de enfermedad concomitante o uso de otros medicamentos.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Gerenciamiento de la inmunosupresión

Solamente médicos con experiencia en terapia inmunosupresora y tratamiento de pacientes con trasplante de órganos deben prescribir tacrolimo. Pacientes que usan el medicamento deben ser monitoreados en instituciones con recursos médicos y laboratoriales adecuados. El médico responsable por la terapia de mantenimiento debe tener todas las informaciones necesarias para monitorear al paciente.

Monitoreo de Rutina

Durante el período inicial tras el trasplante, los siguientes parámetros se deben monitorear de forma rutinera:

Presión arterial para posible hipertensión;

Electrocardiograma (ECG);

Estado neurológico y visual;

Niveles de glucemia en ayunas para posible hiperglucemia o diabetes mellitus;

Niveles de electrolitos en la sangre (particularmente potasio sérico para posible hiperpotasemia);

Ensayos de función hepática y renal; • parámetros hematológicos;

Valores de coagulación y proteínas plasmáticas;

Si se observan alteraciones clínicamente relevantes se debe considerar el ajuste del esquema inmunosupresor.

Los niveles de tacrolimo en la sangre pueden variar significativamente durante episodios de diarrea. Por esa razón, se recomienda monitoreo extra de la concentración de tacrolimo durante esos episodios.

Errores de Medicaciones

Se observaron errores de medicación, incluyendo la sustitución inadvertida, no intencional o no supervisada de formulaciones de tacrolimo con liberación inmediata o prolongada. Eso resultó en reacciones adversas graves, incluyendo rechazo de injerto, u otras reacciones adversas que podrían suceder como consecuencia de la exposición insuficiente o excesiva al tacrolimo. Los pacientes se deben mantener bajo una única formulación de tacrolimo con el régimen de dosis diario correspondiente. Alteraciones en la formulación o en el régimen de dosis se deben hacer solamente bajo la supervisión atenta de un médico especialista en trasplante.

Hipertrofia del Miocardio

Hipertrofia ventricular o hipertrofia del septo, relatadas como cardiomiopatías, se han observado en raras ocasiones. La mayoría de los casos fue reversible, sucediendo principalmente en niños con concentraciones sanguíneas mínimas de tacrolimo muy superiores a los niveles máximos recomendados.

Otros factores observados que aumentan el riesgo de estas situaciones clínicas incluyeron enfermedad cardíaca preexistente, uso de corticosteroides, hipertensión, disfunción renal o hepática, infecciones, sobrecarga de fluidos y edema. Consecuentemente, los pacientes de alto riesgo, principalmente niños que recibieron inmunosupresión substancial, se deben monitorear utilizando procedimientos como ecocardiografía o ECG pre y post trasplante (por ejemplo, inicialmente a los tres meses y, entonces, a los 9-12 meses).

En caso que se desarrollen anomalías, se debe considerar la reducción de la dosis de tacrolimo o la alteración de tratamiento a otro agente inmunosupresor.

Hipertensión

Hipertensión arterial es un efecto adverso común inherente a la terapia con tacrolimo y puede necesitar tratamiento anti hipertensivo. El control de la presión sanguínea se puede obtener con el uso de cualquier agente anti hipertensivo común, aunque se deba tener cautela al usar determinados agentes anti hipertensivos asociados a la hiperpotasemia (por ejemplo, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de la angiotensina).

Los agentes bloqueadores de los canales de calcio pueden aumentar las concentraciones sanguíneas de tacrolimo y, por lo tanto, requieren reducción de la dosis de tacrolimo.

Prolongamiento del intervalo QT

El tacrolimo puede prolongar el intervalo QT / QTc y puede causar *Torsade de Pointes*. Evite el uso de tacrolimo en pacientes con síndrome del QT largo congénito.

En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, aquellos que toman ciertos medicamentos antiarrítmicos u otros medicamentos que llevan al prolongamiento del intervalo QT, y aquellos con disturbios electrolíticos como hipopotasemia, hipocalcemia o hipomagnesemia, considerar la realización de electrocardiograma y monitoreo de electrolitos (magnesio, potasio, calcio) periódicamente durante el tratamiento.

Infecciones Graves

Pacientes recibiendo inmunosupresores, incluyendo tacrolimo, tienen un mayor riesgo de desarrollo de infecciones bacterianas, virales, fúngicas y por protozoarios, incluyendo reactivación de infección (p.ej. reactivación de hepatitis B) e infecciones oportunistas (por ejemplo, leucoencefalopatía progresiva multifocal asociada al virus JC).

Estas infecciones pueden llevar a resultados graves y/o fatales. Debido al peligro de supresión excesiva del sistema inmunológico, lo que puede aumentar la susceptibilidad a la infección, la combinación de terapia inmunosupresora se debe utilizar con cautela.

Infecciones por Polyomavirus

Los pacientes recibiendo agentes inmunosupresores, incluyendo tacrolimo, poseen un mayor riesgo en presentar infecciones oportunistas, incluyendo infecciones por Polyomavirus. Infecciones por el virus Polyoma en pacientes trasplantados pueden tener desenlaces graves y, a veces, fatales. Ellos incluyen nefropatía asociada al virus Polyoma (NAPV), principalmente debido a la infección por el virus BK, y leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC, que se observaron en pacientes que recibieron tacrolimo.

La NAPV está asociada a desenlaces graves, incluyendo la deterioración de la función renal y pérdida del injerto renal. El monitoreo del paciente puede ayudar a detectar aquellos con riesgo de NAPV.

Casos de LMP fueron relatados en pacientes tratados con tacrolimo. La LMP, que a veces es fatal, comúnmente se presenta con hemiparesia, apatía, confusión, deficiencias cognitivas y ataxia. Los factores de riesgo para LMP incluyen el tratamiento con terapias inmunosupresoras y comprometimiento de la función inmunológica. En pacientes inmunodeprimidos, los médicos deben considerar la investigación de LMP en el diagnóstico diferencial en pacientes que relataron síntomas neurológicos, así como la consulta a un neurólogo se debe considerar como clínicamente indicada.

Se deben considerar reducciones en la inmunosupresión para pacientes que desarrollen evidencias de NAPV o LMP. Los médicos también deben considerar el riesgo que la reducción de la inmunosupresión puede representar para el funcionamiento del injerto.

Infecciones por Citomegalovirus (CMV)

Pacientes recibiendo agentes inmunosupresores, incluyendo tacrolimo, poseen mayor riesgo para desarrollar viremia por citomegalovirus (CMV) y enfermedad por CMV.

El riesgo de la enfermedad por CMV es más grande entre pacientes trasplantados que eran sueros negativos para CMV en el momento del trasplante y que recibieron un injerto de un donador suero positivo para CMV. Existen abordajes terapéuticos para limitar la enfermedad por CMV y se deben considerar rutinariamente.

El monitoreo del paciente puede ayudar a detectar pacientes con riesgo de enfermedad por CMV. Se debe considerar la reducción de la cantidad de inmunosupresión en los pacientes que desarrollan viremia por CMV y/o enfermedad por CMV.

Medicamentos inmunosupresores pueden activar focos primarios de tuberculosis. Los médicos que monitorean pacientes inmunosuprimidos deben estar alerta en lo que dice respecto a la posibilidad de surgimiento de enfermedad activa y deben, por lo tanto, tomar todas las precauciones que correspondan para el diagnóstico y el tratamiento precoces.

En caso de sospecha de dengue, la prescripción de este medicamento o el mantenimiento del tratamiento con él se debe reevaluar, debido a su potencial hemorrágico.

Diabetes mellitus post trasplante (DMPT)

El tacrolimo mostró que es la causa de nuevos cuadros de diabetes mellitus en estudios clínicos realizados con trasplantes de hígado, riñón y corazón. La diabetes mellitus post trasplante puede ser reversible en algunos pacientes. Pacientes hispánicos y negros sometidos al trasplante de riñón presentan un mayor riesgo. Las concentraciones de glucosa en la sangre se deben monitorear con frecuencia en pacientes tratados con tacrolimo.

Trasplante renal

Veinte por ciento de los pacientes receptores de trasplante renal que fueron tratados con tacrolimo, sin historial de diabetes mellitus pre trasplante en el estudio de Fase III, relataron diabetes mellitus insulino dependiente post trasplante (DMPT) (vea las tablas siguientes). El tiempo mediano para el inicio de la diabetes mellitus insulino dependiente post trasplante fue de 68 días. La dependencia de insulina se revertió en el 15% de los pacientes en un año y en un 50% en dos años tras el trasplante. Pacientes negros e hispánicos trasplantados presentaron un riesgo más alto de desarrollar DMPT.

Incidencia de diabetes mellitus insulino dependiente Post Trasplante (DMPT) y Uso de Insulina en Pacientes 2 años Tras Trasplantes Renales en Estudio Fase III usando azatioprina (AZA)

| Estado de DMPT* | tacrolimo/AZA | Ciclosporina |
|--|---------------|--------------|
| Pacientes sin historial pretrasplante de diabetes Mellitus | 151 | 151 |
| Nuevos casos de DMPT**, 1º Año | 30/151 (20%) | 6/151 (4%) |
| Continua insulino dependiente después de un año, sin historial anterior de diabetes. | 25/151 (17%) | 5/151 (3%) |
| Nuevo caso de DMPT* después de 1º Año | 1 | 0 |
| Pacientes con DMPT* después de 2 años | 16/151 (11%) | 5/151 (3%) |

* uso de insulina por 30 días consecutivos o más, con intervalo inferior a 5 días, sin historial anterior de Diabetes Mellitus Insulino dependiente o Diabetes Mellitus no Insulino dependiente.

Desarrollo de Diabetes Mellitus Insulino dependiente Post Trasplante por Raza y por Grupo de Tratamiento durante el Primer Año Tras el Trasplante Renal en un Estudio Clínico Fase III.

| Raza | Pacientes que desarrollaron DMPT* | |
|------------|-----------------------------------|--------------|
| | tacrolimo | Ciclosporina |
| Negro | 15/41 (37%) | 3 (8%) |
| Hispanico | 5/17 (29%) | 1 (6%) |
| Caucasiano | 10/82 (12%) | 1 (1%) |
| Otros | 0/11 (0%) | 1 (10%) |
| Total | 30/151 (20%) | 6 (4%) |

* uso de insulina por 30 días consecutivos o más, con intervalo superior a 5 días, sin historial anterior de Diabetes Mellitus Insulino dependiente o Diabetes Mellitus no Insulino dependiente.

Trasplante hepático

La DMPT se relató en el 18% y en el 11% de los pacientes receptores de trasplante hepático tratados con tacrolimo, y se consideró reversible en el 45% y en el 31% de estos pacientes en el primer año tras el trasplante, en los estudios americano y europeo, respectivamente. La hiperglucemia, que puede precisar tratamiento, se asoció al uso de tacrolimo en el 47% y en el 33% de los pacientes receptores de trasplante hepático en los estudios americano y europeo, respectivamente.

Incidencia de Diabetes Mellitus Insulino dependiente Post Trasplante y Uso de Insulina en el Primer Año en Pacientes Receptores de Trasplante Hepático

| Estado de la DMPT* | Estudio Americano | | Estudio Europeo | |
|--|-------------------|--------------|-----------------|--------------|
| | tacrolimo | ciclosporina | tacrolimo | ciclosporina |
| Pacientes con riesgo** | 239 | 236 | 239 | 249 |
| Nuevos casos de DMPT* | 42 (18%) | 30 (13%) | 26 (11%) | 12 (5%) |
| Pacientes que continúan con uso de insulina después de 1 año | 23 (10%) | 19 (8%) | 18 (8%) | 6 (2%) |

* uso de insulina por 30 días consecutivos o más, con intervalo superior a 5 días, sin historial anterior de Diabetes Mellitus Insulino dependiente o Diabetes Mellitus No Insulino dependiente post trasplante.

Trasplante cardíaco

La DMPT se relató en el 13% y 22% de los pacientes receptores de trasplante cardíaco tratados con tacrolimo y recibiendo micofenolato de mofetila (MMF) o azatioprina (AZA), y se consideró reversible en el 30% y en el 17% de estos pacientes en el primer año tras el trasplante, en los estudios americano y europeo, respectivamente. La hiperglucemia, definida como dos niveles de glucosa plasmática de ayunas ≥ 126 mg/dL se relató con el uso de tacrolimo más MMF o AZA en el 32% y en el 35% de los pacientes receptores de trasplante cardíaco en los estudios americano y europeo, respectivamente y pueden necesitar tratamiento.

Incidencia de diabetes mellitus post trasplante y uso de insulina en el primer año en pacientes receptores de trasplante cardíaco

| Estado de la DMPTa | Estudio Americano | | Estudio Europeo | |
|---|-------------------|------------------|-----------------|------------------|
| | tacrolimo | ciclosporina/MMF | Tacrolimo/AZA | ciclosporina/AZA |
| Pacientes con riesgo b | 75 | 83 | 132 | 138 |
| Nuevos casos de DMPTa | 10 (13%) | 6 (7%) | 29 (22%) | 5 (4%) |
| Pacientes que continúan con uso de insulina después de 1 año ^c | 7 (9%) | 1 (1%) | 24 (18%) | 4 (3%) |

a: uso de insulina por 30 días consecutivos o más, sin historial anterior de diabetes mellitus insulino dependiente o diabetes mellitus no insulino dependiente post trasplante.

b: pacientes sin historial de diabetes mellitus no insulino dependiente post trasplante.

c: 7 – 12 meses para el estudio clínico EE.UU.

Nefrotoxicidad

El tacrolimo puede causar nefrotoxicidad aguda o crónica, particularmente cuando se usa en dosis altas.

Nefrotoxicidad fue relatada en aproximadamente el 52% de los pacientes receptores de trasplante renal y en el 40% y en el 36% de los pacientes receptores de trasplante hepático que recibieron tacrolimo en estudios randomizados americanos y europeos, respectivamente, y en el 59% de los pacientes receptores de trasplante cardíaco en un estudio randomizado europeo.

El uso de tacrolimo puede resultar en comprometimiento de la función renal en pacientes trasplantados debido al efecto vasoconstrictor en la vasculatura renal. El comprometimiento renal agudo, generalmente reversible en la mayoría de los casos, puede resultar en alto nivel de creatinina sérica, hiperpotasemia, secreción reducida de urea e hiperuricemia.

Pacientes con función renal comprometida deben ser monitoreados atentamente una vez que puede ser necesario reducir la dosis de tacrolimo o suspenderlo temporalmente.

El comprometimiento renal agudo sin manejo efectivo puede progresar a un comprometimiento renal crónico caracterizado por disfunción renal progresiva, aumento de la urea y proteinuria en la sangre. El uso concomitante de tacrolimo con medicamentos con efectos nefrotóxicos conocidos se debe evitar.

Para los pacientes con aumentos persistentes de creatinina sérica que no responden a los ajustes de dosis se debe considerar el cambio para otra terapia inmunosupresora.

Nefrotoxicidad

El tacrolimo puede causar distintas neurotoxicidades, particularmente cuando se usa en dosis altas. La mayoría de las neurotoxicidades graves incluye encefalopatía posterior reversible (PRES), delirio y coma.

Pacientes tratados con tacrolimo relataron el desarrollo de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES). En caso que los pacientes que estén tomando tacrolimo presenten síntomas indicativos de PRES, tales como dolor de cabeza, alteración del estado mental, convulsiones y disturbios visuales, se debe hacer un examen radiológico (por ejemplo, Resonancia Magnética). En caso que se diagnostique PRES, se aconseja el control adecuado de la presión arterial y la suspensión inmediata del tacrolimo sistémico. La mayoría de los pacientes se recupera completamente después que se toman medidas adecuadas.

Coma y delirio, en la ausencia de PRES, también fueron asociados a altas concentraciones plasmáticas de tacrolimo. Convulsiones sucedieron en pacientes adultos y pediátricos que recibieron tacrolimo.

Neurotoxicidades menos graves incluyen temblores, parestesias, dolor de cabeza y otras alteraciones en la función motora, estado mental y función sensorial. Temblor y dolor de cabeza fueron asociados a altas concentraciones de tacrolimo en la sangre y pueden responder al ajuste de dosis.

Hiperpotasemia

Hiperpotasemia leve a grave fue relatada en el 31% de los pacientes receptores de trasplante renal y en el 45% y el 13% de los pacientes receptores de trasplante hepático tratados con tacrolimo en estudios randomizados americanos y europeos, respectivamente, y puede requerir tratamiento.

Los niveles séricos de potasio se deben monitorear. El uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio o alta ingestión de potasio se deben evitar.

Disturbios linfoproliferativos y otras malignidades

Como resultado de la inmunosupresión, puede suceder susceptibilidad aumentada a infecciones y posible desarrollo de linfoma.

Así como con otros agentes inmunosupresores potentes, hubo relatos de pacientes tratados con tacrolimo que desarrollaron disturbios linfoproliferativos asociados al virus Epstein Barr (EBV).

Una combinación de inmunosupresores, como anticuerpos antilinfocíticos administrados concomitantemente, aumenta el riesgo de disturbios linfoproliferativos asociados al EBV. Se observó que niños muy jóvenes (< 2 años), negativas para EBV, tienen riesgo alto para desarrollar disturbios linfoproliferativos. Por eso, en ese grupo de pacientes, la serología para EBV se debe verificar antes de iniciar el tratamiento con tacrolimo. Durante el tratamiento se recomienda el monitoreo atento de la serología de EBV.

Los pacientes recibiendo agentes inmunosupresores, incluyendo tacrolimo, tienen más riesgo de desarrollar linfomas y otros tumores malignos, particularmente de la piel. El riesgo parece que está relacionado más a la intensidad y duración del efecto inmunosupresor que con el uso de cualquier agente específico. Como de costumbre, para los pacientes con mayor riesgo de cáncer de piel, la exposición a la luz solar y luz UV debe estar condicionada por la utilización de ropa protectora y uso de filtro solar con alto factor de protección.

Así como con otras sustancias inmunosupresoras potentes, el riesgo de cáncer secundario es desconocido.

Inmunizaciones

Agentes inmunosupresores pueden afectar la respuesta a la inmunización y las vacunas pueden ser menos eficaces durante el tratamiento con tacrolimo. La utilización de vacunas vivas atenuadas se debe evitar.

Aplasia pura de la serie roja (PRCA)

Casos de aplasia pura de la serie roja (PRCA) fueron relatados en pacientes tratados con tacrolimo. Todos los pacientes relataron factores de riesgo para PRCA, tales como infección por parvovirus B19, enfermedad de base o medicamentos concomitantes asociados con PRCA.

Si se diagnostica la PRCA, se debe considerar la interrupción del tratamiento con tacrolimo.

Perforación gastrointestinal

Hay relatos de perforación gastrointestinal en pacientes tratados con tacrolimo, aunque todos los casos hayan sido considerados como una complicación de la cirugía de trasplante o acompañados por infección, divertículo o neoplasia maligna. Como la perforación gastrointestinal es considerada un evento clínicamente importante, que puede resultar en una condición grave o con riesgo a la vida, tratamientos adecuados, incluyendo cirugía, se deben considerar inmediatamente tras el suceso de un síntoma sospechoso.

Uso con inhibidores e inductores del CYP3A

Cuando sustancias con potencial de interacción - particularmente, fuertes inhibidores del CYP3A4 (por ejemplo: telaprevir, boceprevir, ritonavir, cetoconazol, voriconazol, itraconazol, telitromicina o claritromicina) o inductores del CYP3A4 (por ejemplo: rifampicina, rifabutina), son combinadas con tacrolimo, los niveles sanguíneos de tacrolimo se deben monitorear para el ajuste de dosis, según la necesidad, de tal forma a mantener una exposición semejante de tacrolimo.

Al coadministrar tacrolimo con otros sustratos e/o inhibidores de CYP3A4 que también tengan el potencial de prolongar el intervalo QT, se recomienda una reducción de la dosis de tacrolimo, monitoreo atento de las concentraciones de tacrolimo en la sangre total y monitoreo del prolongamiento del intervalo QT.

Se relató que el uso de tacrolimo con amiodarona resulta en concentraciones altas de tacrolimo en la sangre total, con o sin prolongamiento concomitante del intervalo QT.

Hierba de são João y otras preparaciones a base de plantas

Preparaciones conteniendo hierba de são João (*Hypericum perforatum*) o de otras preparaciones a base de otras plantas se deben evitar durante el uso de tacrolimo, debido al riesgo de interacciones que llevan a la disminución de la concentración sanguínea de tacrolimo y a la reducción del efecto clínico de esa sustancia (vea la sección 6. INTERACCIÓN MEDICAMENTOSA).

Excipientes

El tacrolimo cápsulas contiene lactosa.

Como tacrolimo contiene lactosa, se debe tener cuidado especial en pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o mala absorción de glucosa galactosa.

Cápsula de tacrolimo de 1 mg:

Aviso: Este producto contiene 167,598 mg o 184,000 (c.s.p.) de lactosa monohidratada por cápsula; por lo tanto, debe ser usado con cautela por personas con diabetes.

Cápsula de tacrolimo de 5 mg:

Aviso: Este producto contiene 163,510 o 184,000 mg (c.s.p.) de lactosa monohidratada por cápsula; por lo tanto, debe ser usado con cautela por personas con diabetes

Conversión de Ciclosporina para Tacrolimo

La administración concomitante de ciclosporina y tacrolimo se debe evitar. Se debe tener cuidado al administrar tacrolimo a pacientes que recibieron previamente ciclosporina (vea la sección 6. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

Efectos indeseables:

Generalmente es difícil establecer el perfil de reacciones adversas asociado a agentes inmunosupresores debido a la enfermedad de base y al uso concomitante de múltiples medicamentos.

Las reacciones adversas más comúnmente relatadas (sucediendo en > 10% de los pacientes) son temblor, comprometimiento renal, condiciones de hiperglucemia, diabetes mellitus, hiperpotasemia, infecciones, hipertensión e insomnio.

La frecuencia de reacciones adversas está definida de la siguiente forma: muy comunes ($\geq 1/10$); comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); no comunes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), desconocidas (no fue posible calcular a partir de los datos disponibles). En cada grupo de frecuencia, los efectos indeseados se presentan en orden decreciente de gravedad. Las reacciones adversas mencionadas anteriormente se observaron durante estudios clínicos y/o durante el uso comercial.

Infecciones e infestaciones

Como se conoce para otros agentes inmunosupresores potentes, pacientes tratados con tacrolimo están, muchas veces, bajo un alto riesgo de infecciones (virales, bacterianas, fúngicas, por protozoarios). La evolución de infecciones preexistentes se puede agravar. Pueden suceder infecciones generalizadas y localizadas.

Casos de nefropatía asociada al virus BK, además de casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC, fueron relatados en pacientes tratados con inmunosupresores, incluyendo tacrolimo

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas

Pacientes recibiendo terapia inmunosupresora están bajo un riesgo elevado de desarrollar malignidades. Neoplasias benignas y malignas, incluyendo disturbios linfoproliferativos asociados al virus Epstein Barr (EBV) y neoplasias malignas cutáneas, fueron relatadas en asociación al tratamiento con tacrolimo.

Disturbios del sistema nervioso

Muy comunes: dolor de cabeza, temblor;

Comunes: disturbios del sistema nervioso, convulsiones, perturbaciones de la consciencia, neuropatías periféricas, mareo, parestesias y disestesias, escrita comprometida;

No comunes: encefalopatía, hemorragias en el sistema nervioso central y accidente vascular cerebral, coma, anormalidades del habla y lenguaje, parálisis y paresia, amnesia;

Raros: hipertensión, plexopatía braquial, lesión del nervio periférico;

Muy raros: miastenia.

Disturbios psiquiátricos

Muy comunes: insomnio;

Comunes: confusión y desorientación, depresión, síntomas de ansiedad, alucinación, disturbios mentales, depresión, disturbios y perturbaciones de humor, pesadillas;

No comunes: disturbio psicótico;

Raros: mudez.

Disturbios oculares

Comunes: disturbios oculares, visión turbia, fotofobia; • no comunes: catarata;

Raros: ceguera.

Disturbios auditivos y de laberinto

Comunes: tinido;

No comunes: hipoacusia;

Raros: sordera neurosensorial;

Muy raros: audición perjudicada

Disturbios gastrointestinales

Muy comunes: diarrea, náusea;

Comunes: señales y síntomas gastrointestinales, vómito, dolores gastrointestinales y abdominales, condiciones de inflamación gastrointestinal, hemorragias gastrointestinales, ulceración y perforación gastrointestinal, ascitis, estomatitis y ulceración, presión de vientre, señales y síntomas dispépticos, flatulencia, hinchazón y distensión, materia fecal blanda;

No comunes: pancreatitis aguda y crónica, peritonitis, amilasa sanguínea elevada, íleon paralítico, enfermedad del reflujo gastroesofágico, vaciado gástrico comprometido;

Raros: pseudocisto pancreático, subíleon.

Disturbios hepatobiliares

Muy comunes: ensayos de función hepática anormales;

Comunes: disturbios del conducto biliar, daño hepatocelular y hepatitis, colestasa e ictericia;

Raros: enfermedad hepática veno oclusiva, trombosis de la arteria hepática, enfermedad hepática granulomatosa;

Muy raros: insuficiencia hepática.

Disturbios cardíacos

Comunes: disturbios isquémicos de la arteria coronaria, taquicardia;

No comunes: insuficiencia cardíaca, arritmias ventriculares y paro cardíaco, arritmia supraventricular, cardiomiopatías, exámenes anormales de ECG, hipertrofia ventricular, palpitaciones, frecuencia cardíaca y pulsación anormales;

Raros: derrame pericárdico;

Muy raros: ecocardiograma anormal, QT prolongado al electrocardiograma, Torsades de Pointes.

Disturbios vasculares

Muy comunes: hipertensión;

Comunes: eventos isquémicos y tromboembólicos, disturbios hipotensivos vasculares, hemorragia, disturbios vasculares periféricos;

No comunes: trombosis venosa profunda, choque, infarto.

Disturbios renales y urinarios

Muy comunes: comprometimiento renal;

Comunes: insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda, nefropatía tóxica, necrosis tubular renal, anormalidades urinarias, oliguria, síntomas de la vejiga y de la uretra;

No comunes: síndrome urémico hemolítico, anuria;

Muy raros: nefropatía, cistitis hemorrágica.

Disturbios del sistema reproductor y mamas

No comunes: dismenorrea y sangrado uterino.

Disturbios de la nutrición y del metabolismo

Muy comunes: diabetes mellitus Tipo I, diabetes mellitus Tipo II, condiciones hiperglucémicas, hipercalemia;

Comunes: anorexia, acidosis metabólicas, otras anormalidades de electrolitos, hiponatremia, sobrecarga de líquidos, hiperuricemia, hipomagnesemia, hipopotasemia, hipocalcemia, apetito reducido, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipofosfatemia;

No comunes: deshidratación, hipoglucemia, hipoproteinemia, hiperfosfatemia, amilasa sanguínea elevada.

Disturbios endocrinos

Raros: hirsutismo.

Trastornos del sistema hematológico y linfático

Comunes: anemia, trombocitopenia, leucopenia, análisis anormales de eritrocitos, leucocitosis;

No comunes: coagulopatías, pancitopenia, neutropenia, anormalidades de coagulación y sangrado;

Raros: púrpura trombocitopénica trombótica, hipoprotrombinemia;

Desconocidos: aplasia eritrocítica pura, agranulocitosis, anemia hemolítica.

Disturbios del sistema inmunológico

Se observaron reacciones alérgicas y anafiláctoides en pacientes recibiendo tacrolimo.

Disturbios musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Comunes: artralgia, dolor lumbar, calambres musculares, espasmos musculares, dolor en los miembros; • no comunes: disturbios en las articulaciones;

Raros: disminución de la movilidad.

Disturbios respiratorios, torácicos y mediastínicos

Comunes: disturbios pulmonares parenquimales, dipnea, derrame pleural, tos, faringitis, congestión nasal e inflamaciones;

No comunes: insuficiencias respiratorias, disturbios del trato respiratorio, asma;

Raros: síndrome de la angustia respiratoria aguda.

Disturbios generales y condiciones en el lugar de la administración

Comunes: disturbios febriles, dolor e incómodo, condiciones asténicas, edema, sensación de cambio de la temperatura corporal, fosfatasa alcalina sanguínea aumentada, aumento de peso;

No comunes: reducción de peso, cuadro semejante a gripe, lactato deshidrogenasa sanguínea elevada, sensación de temblor, sensación anormal, falencia de múltiples órganos, sensación de presión en el pecho, intolerancia a la temperatura; • raros: caídas, úlcera, aprieto en el pecho, movilidad reducida, sed;

Muy raros: aumento del tejido graso.

Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento

Comunes: disfunción primaria del injerto.

Disturbios de la piel y tejido subcutáneo

Comunes: erupción cutánea, prurito, alopecias, acné, sudoración excesiva;

No comunes: dermatitis, fotosensibilidad;

Raros: necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell);

Muy raros: síndrome de Stevens-Johnson.

En casos de eventos adversos, notifique al Sistema de Notificaciones en Vigilancia Sanitaria - NOTIVISA, disponible en www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm o a la Vigilancia Sanitaria Estatal o Municipal.

Posología y modo de administración:

Modo de administración

Se recomienda que la dosis oral diaria de tacrolimo se administre en dos dosis (por ejemplo, de mañana y de noche).

Las cápsulas de tacrolimo se deben tomar inmediatamente tras la remoción del blíster. Se debe aconsejar a los pacientes que no traguen el desecante que acompaña el producto.

Las cápsulas se deben ingerir con líquido (de preferencia agua) y con el estómago vacío o, por lo menos, 1 hora antes de las comidas o de 2 a 3 horas tras las comidas, para conseguir una máxima absorción del medicamento. Los pacientes no deben comer toronja (pomelo) o tomar el jugo de esa fruta en combinación con tacrolimo.

El tacrolimo se puede administrar por vía intravenosa u oral. De forma general, la administración puede comenzar por vía oral; si es necesario, se puede realizar la administración del contenido de la cápsula en suspensión en agua, por entubación nasogástrica. El tacrolimo no es compatible con el plástico PVC. Tubos, jeringas y otros equipos usados para preparar o administrar la suspensión del contenido de las cápsulas de tacrolimo no deben contener PVC en su composición.

Posología

El tacrolimo se debe administrar por vía oral en dos dosis diarias.

Las recomendaciones de dosificación oral iniciales para pacientes adultos sometidos al trasplante de riñón e hígado, así como las recomendaciones para las concentraciones en la sangre total se presentan a continuación.

Para los pacientes sometidos al trasplante de hígado, la dosis inicial de tacrolimo se debe administrar 6 horas tras la realización del trasplante.

Para los pacientes sometidos al trasplante de riñón, la dosis inicial de tacrolimo se puede administrar dentro de 24 horas tras la realización del trasplante, pero se debe postergar hasta que se reestablezca la función renal. Detalles sobre el monitoreo de las concentraciones sanguíneas, vea la tabla siguiente.

Resumen de las recomendaciones de dosis oral inicial y las concentraciones en la sangre total

| Población de pacientes | Dosis oral inicial* | Concentraciones mínimas en la sangre total |
|-------------------------------|----------------------------|---|
| Adultos - Trasplante renal | 0,2 mg/kg día | mes 1 - 3: 7-20 ng/mL mes 4 - 12: 5-15 ng/mL |
| Adultos - Trasplante hepático | 0,10-0,15 mg/kg/día | mes 1 -12: 5-20 ng/mL |
| Niños - Trasplante hepático | 0,15-0,20 mg/kg/día | mes 1 - 12: 5-20 ng/mL |
| Niños - Trasplante cardíaco | 0.10 – 0.30 mg/kg/día | mes 1-3: 10 - 20 ng/mL mes ≥ 4: 5 - 15 ng/mL |

* Nota: dividida en dos dosis, administradas a cada 12 horas.

Trasplantes hepáticos

Se recomienda que esos pacientes inicien la terapia oral con tacrolimo cápsulas, si es posible. La dosis inicial de tacrolimo no se debe administrar antes de 6 horas después del trasplante. En un paciente recibiendo infusión intravenosa, la primera dosis de la terapia oral se debe administrar 8-12 horas después de la discontinuación de la infusión intravenosa.

La dosis oral inicial recomendada de tacrolimo cápsulas es de 0,10-0,15 mg/kg/día administrado en dos dosis diarias a cada 12 horas.

En pacientes receptores de trasplante hepático, la administración concomitante con jugo de toronja (pomelo) aumenta las concentraciones mínimas de tacrolimo en la sangre.

La dosis se debe titular con base en la evaluación clínica de rechazo y tolerabilidad. Dosis más bajas de tacrolimo pueden ser suficientes como terapia de mantenimiento. Se recomienda una terapia conjunta con corticosteroides adrenales tras el trasplante.

Ajuste de dosis durante el período post trasplante en adultos y niños

Las dosis de tacrolimo generalmente son reducidas en el período post trasplante. Es posible, en algunos casos, que la terapia inmunosupresora concomitante se interrumpa, considerando solamente la monoterapia con tacrolimo. La mejora del estado del paciente tras el trasplante puede alterar la farmacocinética del tacrolimo, pudiendo ser necesarios ajustes adicionales de la dosis.

Terapia de rechazo - adultos y niños

El aumento de las dosis de tacrolimo, tratamiento complementario con corticosteroides y la introducción de cursos de corta duración de anticuerpos mono / policlonales han sido métodos utilizados para controlar los episodios de rechazo. En caso que se observen señales de toxicidad, puede ser necesaria la reducción de la dosis de tacrolimo.

Trasplante renal

La dosis oral inicial recomendada de tacrolimo es 0,2 mg/kg/día administrada a cada 12 horas en dos dosis. La dosis inicial de tacrolimo se puede administrar 24 horas después del trasplante, pero se debe postergar hasta que se recupere la función renal (como indicado, por ejemplo, por la creatinina sérica ≤ 4 mg/dL).

Pacientes negros pueden requerir dosis más altas para alcanzar concentraciones sanguíneas comparables.

Dosis comparativa y concentraciones mínimas con base en la raza

| Tiempo tras el trasplante | Caucasianos N=114 | | Negros N=56 | |
|---------------------------|----------------------|-------------------------|----------------|-------------------------|
| | Dosis | Concentraciones mínimas | Dosis | Concentraciones mínimas |
| Día 7 | 0,18 mg/kg | 12 ng/mL | 0,23 mg/kg | 10,9 ng/mL |
| Mes 1 | 0,17 mg/kg | 12,8 ng/mL | 0,26 mg/kg | 12,9 ng/mL |
| Mes 6 | 0,14 mg/kg | 11,8 ng/mL | 0,24 mg/kg | 11,5 ng/mL |
| Mes 12 | 0,13 mg/kg | 10,1 ng/mL | 0,19 mg/kg | 11,0 ng/mL |

Ajuste de dosis durante el período post trasplante

Las dosis de tacrolimo generalmente son reducidas en el período post trasplante. Es posible, en algunos casos, que la terapia inmunosupresora concomitante se interrumpa, considerando una doble terapia a base de tacrolimo. La mejora del estado del paciente tras el trasplante puede alterar la farmacocinética del tacrolimo, pudiendo ser necesarios ajustes adicionales de la dosis.

Terapia de rechazo

El aumento de las dosis de tacrolimo, tratamiento complementario con corticosteroides y la introducción de cursos de corta duración de anticuerpos mono / policlonales han sido métodos utilizados para controlar los episodios de rechazo. En caso que se observen señales de toxicidad, puede ser necesaria la reducción de la dosis de tacrolimo.

Trasplante cardíaco

Debido a su potencial para nefrotoxicidad, se debe considerar una dosis de tacrolimo en el límite inferior del rango de dosis terapéutica en pacientes receptores de trasplante cardíaco y que posean insuficiencia renal preexistente. Pueden ser necesarias otras reducciones de dosis abajo del intervalo blanco.

En adultos, el tacrolimo se puede usar con inducción de anticuerpos (permitiendo una postergación del inicio del tratamiento con tacrolimo) o, alternativamente, en pacientes clínicamente estables sin la inducción de anticuerpos. Tras la inducción de anticuerpos, el tratamiento oral de tacrolimo debe comenzar con una dosis de 0,075 mg/kg/día, administrada en dos dosis (por ejemplo, de mañana y de noche). La administración debe comenzar dentro de 5 días tras la conclusión de la cirugía, así que la condición clínica del paciente se haya estabilizado. Si la dosis no se puede administrar por vía oral en función del estado clínico del paciente, la terapia intravenosa de 0,01 a 0,02 mg/kg/día se deberá iniciar como infusión continua de 24 horas.

Ajuste de dosis durante el período post trasplante en adultos y niños

Las dosis de tacrolimo generalmente son reducidas en el período post trasplante. La mejora del estado del paciente tras el trasplante puede alterar la farmacocinética del tacrolimo, pudiendo ser necesarios ajustes adicionales de la dosis.

Terapia de rechazo - adultos y niños

El aumento de las dosis de tacrolimo complementario con corticosteroides y la introducción de cursos de corta duración de anticuerpos mono / policlonales han sido métodos utilizados para controlar los episodios de rechazo.

En pacientes adultos convertidos a tacrolimo, se deberá administrar una dosis inicial de 0,15 mg/kg/día en dos dosis divididas (por ejemplo, de mañana y de noche).

En pacientes pediátricos convertidos a tacrolimo, se debe administrar una dosis oral inicial de 0,20 - 0,30 mg/kg/día en dos dosis divididas (por ejemplo, de mañana y de noche).

Informaciones sobre la conversión de la ciclosporina a tacrolimo, vea "Ajustes de dosis en poblaciones especiales".

Conversión de un Tratamiento Inmunosupresivo a Otro

El tacrolimo no se debe usar simultáneamente con ciclosporina. El uso de tacrolimo o ciclosporina se debe interrumpir como mínimo 24 horas antes del inicio del otro medicamento. En la presencia de concentraciones altas de tacrolimo en la forma de tacrolimo o ciclosporina, la administración del medicamento, en general, se debe postergar.

Poblaciones Especiales

Pacientes Pediátricos

En general, los pacientes pediátricos necesitan una dosis 1 ½ - 2 veces más alta que las dosis en adultos para alcanzar niveles similares en la sangre.

Trasplante hepático

Pacientes pediátricos receptores de trasplante hepático sin disfunción renal o hepática preexistente requirieron y toleraron dosis más altas que los adultos para alcanzar concentraciones sanguíneas similares. Por lo tanto, se recomienda que la terapia en pacientes pediátricos comience con una dosis intravenosa inicial de 0,03-0,05 mg/kg/día y una dosis oral inicial de 0,15-0,20 mg/kg/día. Pueden ser necesarios ajustes en la dosis. La experiencia en pacientes pediátricos receptores de trasplante de riñón es limitada.

Trasplante cardíaco

El tacrolimo se usó con o sin inducción de anticuerpos en trasplante cardíaco pediátrico. En pacientes sin inducción de anticuerpos, si el tratamiento con tacrolimo comienza por vía intravenosa, la dosis inicial recomendada es de 0,03 – 0,05 mg/kg/día en infusión continua por 24 horas para alcanzar las concentraciones sanguíneas de tacrolimo de 15 – 25 ng/mL. Los pacientes se deben convertir al tratamiento por vía oral así que sea clínicamente posible. La primera dosis del tratamiento por vía oral debe ser de 0,30 mg/kg/día, comenzando de 8 a 12 horas tras la discontinuación de la terapia intravenosa. Tras la inducción de anticuerpos, si el tratamiento con tacrolimo comienza por vía oral, la dosis inicial recomendada es de 0,10 – 0,30 mg/kg/día, administrada en dos dosis divididas (por ejemplo, de mañana y de noche).

Pacientes geriátricos

No hay evidencias actualmente disponibles de que la dosis de tacrolimo se deba ajustar en pacientes geriátricos.

Pacientes con Disfunción Renal

Debido al potencial de nefrotoxicidad, pacientes con disfunción renal o hepática deben recibir dosis en el límite inferior de los rangos de dosis intravenosa recomendada. Pueden ser necesarias reducciones adicionales en la dosis abajo de esos rangos. La terapia de

tacrolimo generalmente se debe postergar en hasta 48 horas o más en pacientes con oliguria post operatoria.

Pacientes con Disfunción Hepática

Debido a la reducción en el clearance y a la media vida prolongada, pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh ≥ 10) pueden necesitar dosis más bajas de tacrolimo. Se debe garantizar un control riguroso de las concentraciones sanguíneas.

El uso de tacrolimo en receptores de trasplante de hígado con insuficiencia hepática post trasplante puede estar asociado al riesgo aumentado para el desarrollo de insuficiencia renal relacionada a concentraciones altas de tacrolimo en la sangre. Estos pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados y se deben considerar ajustes de dosis. Algunas evidencias sugieren que se deben usar dosis más bajas en esos pacientes.

Monitoreo de las Concentraciones en la Sangre - Consideraciones generales

El monitoreo de las concentraciones de tacrolimo en la sangre junto con otros parámetros laboratoriales y clínicos se considera un auxilio esencial para el tratamiento de los pacientes para la evaluación del rechazo, toxicidad, ajustes de la dosis y adhesión al tratamiento. Los factores que influyen en la frecuencia de monitoreo incluyen, entre otros, disfunción hepática o renal, adición o discontinuación de medicamentos con interacción potencial y el tiempo post trasplante. El monitoreo de las concentraciones en la sangre no substituye el monitoreo de las funciones renales y hepáticas y biopsias de tejido.

Métodos normalmente usados para el ensayo de tacrolimo incluyen cromatografía líquida de alta eficiencia con detección de masa en asociación con espectrometría (HPLC / MS / MS) y los inmunoensayos. Los inmunoensayos pueden reaccionar con metabolitos, así como con el compuesto principal. Por lo tanto, los resultados de los ensayos obtenidos con los inmunoensayos pueden tener un sesgo positivo con relación a los resultados de HPLC / MS. La polarización puede depender de ensayos laboratoriales específicos. La comparación de las concentraciones en la literatura publicada con la concentración de pacientes, utilizando los ensayos actuales, se deben hacer con el conocimiento detallado de los métodos de ensayo y matrices biológicas utilizadas.

La sangre total es la matriz de elección y las muestras se deben recoger en tubos conteniendo anticoagulante ácido etilendiaminotetracético (EDTA). La anticoagulación con heparina no está recomendada debido a la tendencia de formar coágulos durante el almacenamiento. Las muestras que no se analicen inmediatamente se deben almacenar a temperatura ambiente o refrigerar y ensayar en hasta 7 días; en caso que sea necesario almacenar las muestras por más tiempo, se deben congeladas a 20°C. Un estudio demostró una recuperación droga > 90% para las muestras almacenadas a -20°C durante 6 meses, con recuperación reducida observada después de 6 meses.

Trasplante Hepático

Aunque no haya una correlación directa entre las concentraciones de tacrolimo y la eficacia del medicamento, datos de estudios Fase II y III de pacientes sometidos a trasplante hepático demuestran una incidencia creciente de eventos adversos con concentraciones mínimas más altas en la sangre. La mayoría de los pacientes permanece estable cuando las concentraciones mínimas en la sangre se mantienen entre 5 y 20 ng/mL. Pacientes post trasplante a largo plazo muchas veces se mantienen en la extremidad más baja de ese intervalo blanco.

Datos del estudio clínico de EE.UU. muestran que las concentraciones de tacrolimo en la sangre total, medidas por ELISA, variaron más en la primera semana post trasplante. Tras ese período inicial, las concentraciones medianas mínimas de tacrolimo en la sangre, medidas en intervalos entre la segunda semana y un año post trasplante, variaron entre 9,8 ng/mL y 19,4 ng/mL.

Trasplante Renal

Datos de un estudio Fase III de tacrolimo con azatioprina indican que concentraciones mínimas de tacrolimo en la sangre total, medidas por IMx, variaron más en la primera semana de administración. Durante los primeros tres meses de ese estudio, el 80% de los pacientes mantuvo las concentraciones mínimas entre 7-20 ng/mL; posteriormente, entre 5-15 ng/mL, por un año.

En un estudio clínico separado de tacrolimo junto con el micofenolato de mofetila (MMF) y daclizumabe, cerca del 80% de los pacientes mantuvo las concentraciones de tacrolimo en la sangre total entre 4-11 ng/mL por un año post trasplante. En otro estudio clínico de tacrolimo junto con MMF y basiliximabe, cerca del 80% de los pacientes mantuvo las concentraciones de tacrolimo en la sangre total entre 6-16 ng/mL durante 1-3 meses, y posteriormente entre 5-12 ng/mL desde el mes 4 hasta un año. Los riesgos relativos de toxicidad y falla de eficacia están relacionados a las concentraciones mínimas de tacrolimo en la sangre total. Por lo tanto, se recomienda el monitoreo de las concentraciones mínimas en la sangre total para asistir la evaluación clínica de toxicidad y falla de eficacia.

Este medicamento no se debe partir, abrir o masticar.

Trasplante Cardíaco

En la práctica clínica, los niveles sanguíneos mínimos generalmente están en el rango de 10 - 20 ng/mL en pacientes receptores de trasplante cardíaco al comienzo del período post trasplante. Posteriormente, durante el tratamiento de mantenimiento, las concentraciones sanguíneas están en el rango de 5 - 15 ng/mL en pacientes receptores de trasplante cardíaco.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

El uso concomitante de tacrolimo con medicamentos cuyo efecto nefrotóxico o neurotóxico es conocido puede aumentar el nivel de toxicidad. Ya que el tratamiento con tacrolimo puede estar asociado a hiperpotasemia o puede aumentar la hiperpotasemia preexistente, se debe evitar el consumo alto de potasio o diuréticos ahorradores de potasio.

Debido al potencial para insuficiencia renal aditiva o sinérgica, es necesario tener cautela al administrar tacrolimo con medicamentos que puedan estar relacionados a disfunción renal. Esos medicamentos incluyen, pero no están limitados a aminoglucósidos, anfotericina B o ibuprofeno y cisplatina.

Experimentos clínicos iniciales con la coadministración de tacrolimo y ciclosporina resultaron en nefrotoxicidad aditiva/sinérgica. Los pacientes que cambien el tratamiento con ciclosporina por tacrolimo sólo deben recibir la primera dosis de tacrolimo 24 horas tras la última dosis de ciclosporina. La administración de tacrolimo se debe postergar en la presencia de niveles altos de ciclosporina.

Medicamentos que pueden alterar las concentraciones de tacrolimo

La terapia sistémica con tacrolimo exige monitoreo atento cuando se coadministra con medicamentos con interacción potencial y, cuando sea necesario, se debe interrumpir o ajustar la dosis de tacrolimo.

Como tacrolimo es metabolizado principalmente por el sistema enzimático CYP3A, sustancias que inhiben estas enzimas pueden reducir el metabolismo o aumentar la biodisponibilidad de tacrolimo, resultando en un aumento en las concentraciones plasmáticas o en la sangre total. Los fármacos que inducen estos sistemas enzimáticos pueden aumentar el metabolismo o disminuir la biodisponibilidad de tacrolimo, resultando en una reducción de las concentraciones en la sangre total o plasma. Monitoreo de las concentraciones sanguíneas y ajustes de dosis son esenciales cuando dichas drogas se usan concomitantemente:

Fármacos que pueden aumentar las concentraciones de tacrolimo en la sangre

| Bloqueadores de canal de calcio | Antibióticos macrólidos | Agentes Antifúngicos | Agentes gastrointestinales prócinéticos | Otros fármacos |
|---|---|--|---|---|
| diltiazem nicardipina nifedipina verapamil | claritromicina eritromicina troleandomicina | clotrimazol fluconazol itraconazol cetoconazol voriconazol | cisaprida metoclopramida | amiodarona bromocriptina cloranfenicol cimetidina ciclosporina danazol etinilestradiol metilprednisolona omeprazol lansoprazol inhibidores de proteasa del VIH inhibidores de proteasa del HCV |
| | | | | nefazodona hidróxido de magnesio y aluminio extracto de <i>Schisandra sphenanthera</i> |

El tacrolimo también demostró efecto inhibitor amplio y fuerte sobre el metabolismo dependiente de CYP3A4. Así, el uso concomitante de tacrolimo con fármacos conocidamente metabolizados por vías dependientes de CYP3A4 puede afectar el metabolismo de esos fármacos. El tacrolimo se liga de forma extensa a las proteínas plasmáticas. Se deben considerar posibles interacciones con otros fármacos con alta afinidad conocida para proteínas plasmáticas.

Jugo de toronja (pomelo)

El jugo de toronja inhibe las enzimas CYP3A, resultando en el aumento de los niveles sanguíneos de tacrolimo; por lo tanto, los pacientes deben evitar comer toronja o beber el jugo de toronja con tacrolimo.

Supresores/neutralizadores del jugo gástrico

El lansoprazol y omeprazol (CYP2C19, sustrato de CYP3A4) tiene el potencial de inhibir el metabolismo del tacrolimo mediado por CYP3A4 y, por lo tanto, aumentar

considerablemente las concentraciones de tacrolimo en la sangre total, especialmente en pacientes trasplantados que son metabolizadores deficientes o intermediarios de CYP2C19, en comparación con los pacientes que metabolizaron CYP2C19 de forma eficiente.

La cimetidina también puede inhibir el metabolismo del CYP3A4 de tacrolimo y, así, aumentar substancialmente las concentraciones de tacrolimo en la sangre total.

La coadministración de tacrolimo con antiácidos a base de magnesio e hidróxido de aluminio aumenta las concentraciones sanguíneas de tacrolimo. Monitoreo de las concentraciones sanguíneas y ajustes adecuados de la dosis de tacrolimo son recomendados cuando estas drogas se usan concomitantemente. En un estudio cruzado de dosis única en pacientes sanos con coadministración oral de tacrolimo e hidróxido de aluminio y magnesio resultó en un aumento del 21% en la AUC promedia del tacrolimo, y en una reducción del 10% en la C_{máx} promedia de tacrolimo con relación a su administración oral aislada.

Inhibidores de Proteasa

Reducciones significativas de la dosis de tacrolimo y el prolongamiento del intervalo de administración pueden ser necesarios cuando se coadministra con fuertes inhibidores de CYP3A4, especialmente telaprevir. El monitoreo atento de los niveles de tacrolimo en la sangre, además del monitoreo del prolongamiento del intervalo QT con ECG, función renal y otros efectos colaterales son fuertemente recomendados.

La mayoría de los inhibidores de proteasa inhibe las enzimas de CYP3A y puede aumentar las concentraciones de tacrolimo en la sangre total. Se recomienda evitar el uso concomitante de tacrolimo con nelfinavir, a menos que los beneficios justifiquen los riesgos. Las concentraciones de tacrolimo en la sangre total son acentuadamente altas cuando hay coadministración de telaprevir o boceprevir. Se recomienda el monitoreo de las concentraciones de tacrolimo en la sangre total y de las reacciones adversas asociadas al tacrolimo, además de ajustes adecuados en el esquema de dosis de tacrolimo cuando tacrolimo e inhibidores de proteasa (por ejemplo, ritonavir, telaprevir, boceprevir) se usan concomitantemente.

Telaprevir: en un estudio de dosis única con 9 voluntarios saludables, la coadministración de tacrolimo (dosis única de 0,5 mg) con telaprevir (750 mg tres veces por día por 13 días) aumentó la C_{máx} de tacrolimo normalizado por dosis en 9,3 veces y la AUC en 70 veces en comparación al tacrolimo aislado.

Boceprevir: en un estudio de dosis única con 12 sujetos de estudio, la coadministración de tacrolimo (dosis única de 0,5 mg) con boceprevir (800 mg tres veces por día por 11 días) aumentó la C_{máx} de tacrolimo en 9,9 veces y la AUC en 17 veces en comparación al tacrolimo en monoterapia.

Nelfinavir: con base en un estudio clínico con 5 receptores de trasplante hepático, la coadministración de tacrolimo y nelfinavir aumentó las concentraciones de tacrolimo en la sangre de forma significativa y, como resultado, una reducción de 16 veces, en promedio, de la dosis de tacrolimo fue necesaria para mantener las concentraciones promedias de vale de tacrolimo de 9,7 ng/mL. Se recomienda evitar el uso concomitante de tacrolimo con nelfinavir, a menos que los beneficios justifiquen los riesgos.

Fármacos que pueden disminuir la concentración del tacrolimo en la sangre

| Anticonvulsivantes | Antimicrobianos | Fitoterápicos | Otras drogas |
|-------------------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------|
| carbamazepina fenobarbital | rifabutina caspofungina | Hierba de São João | Sirolimo |

| | | | |
|-----------|-------------|--|--|
| fenitoína | rifampicina | | |
|-----------|-------------|--|--|

Hierba de São João (*Hypericum perforatum*)

Preparaciones fitoterápicas conteniendo Hierba de São João (*Hypericum perforatum*) se deben evitar cuando se administran con tacrolimo debido al riesgo de interacciones que llevan a la disminución de las concentraciones sanguíneas de tacrolimo, reduciendo su efecto clínico.

Antimicobacterianos

Rifampicina: en un estudio con 6 voluntarios normales se observó una significativa reducción en la biodisponibilidad oral de tacrolimo (de $14 \pm 6\%$ a $7 \pm 3\%$) cuando se administra concomitantemente con rifampicina (600 mg). Además, hubo un aumento significativo de la depuración del tacrolimo (de $0,036 \pm 0,008$ L/h/kg a $0,053 \pm 0,010$ L/h/kg) en administración concomitante con rifampicina.

Sirolimo

Tras la administración concomitante de tacrolimo y sirolimo (2 o 5 mg/día) en pacientes receptores de trasplante renal estables, la AUC 0-12 promedia y la C máx redujeron aproximadamente el 30% con relación al tacrolimo administrado aisladamente. Tras la administración concomitante de tacrolimo y 1 mg/día de sirolimo, la AUC0-12 promedia y la C máx redujeron aproximadamente el 3% y el 11%, respectivamente. La seguridad y eficacia del uso del tacrolimo en combinación con el sirolimo para la prevención del rechazo a injerto no se establecieron, y su uso no está recomendado.

La seguridad y eficacia de tacrolimo con sirolimo no se estableció en pacientes receptores de trasplante renal. Uso de sirolimo con tacrolimo en estudios de pacientes receptores de trasplante de hígado se asoció a un aumento de la mortalidad, pérdida de injerto y trombosis de la arteria hepática (TAH), y su uso no está recomendado.

El uso de sirolimo (2 mg por día) con tacrolimo en pacientes receptores de trasplante cardíaco en un estudio clínico americano se asoció al aumento del riesgo de daños a la función renal, complicaciones en la cicatrización de heridas y diabetes mellitus insulino dependiente post trasplante, y su uso no está recomendado.

Otras Interacciones Medicamentosas

Los inmunosupresores pueden afectar la vacunación. Por lo tanto, durante el tratamiento con tacrolimo, la vacunación puede ser menos eficaz. El uso de vacunas vivas se debe evitar; vacunas vivas incluyen, pero no se limitan a vacuna intranasal contra gripe, sarampión, paperas, rubéola, poliomielitis, BCG, fiebre amarilla, varicela y tifoidea TY21a.

Infórmele a su paciente que, durante el tratamiento, el uso de vacunas exige la evaluación del profesional de salud.

Interacción con alimentos

La presencia de alimentos afecta la absorción de tacrolimo. La tasa y la extensión de la absorción de tacrolimo son más altas en condiciones de ayunas.

La presencia y la composición del alimento disminuyeron tanto la tasa como la extensión de la absorción de tacrolimo cuando se administró en 15 voluntarios sanos.

El efecto fue más pronunciado con una comida rica en lípidos (848 kcal, 46% de lípidos): la AUC y la C máx promedias disminuyeron el 37% y el 77%, respectivamente; el T máx se prolongó 5 veces. Una comida rica en carbohidratos (668 kcal, el 85% de carbohidratos) hizo con que la AUC y la C máx promedias disminuyeran un 28% y un 65%, respectivamente.

En voluntarios sanos (n=16), el tiempo de la comida también afectó la biodisponibilidad de tacrolimo. Cuando se administra inmediatamente tras la comida, la C promedia redujo el 71% y la AUC promedia redujo el 39% con relación a las condiciones de ayunas. Cuando se administró 1,5 horas tras la comida, la C máx promedia redujo el 63% y la AUC promedia redujo el 39% con relación a las condiciones de ayunas.

En 11 pacientes receptores de trasplante hepático, tacrolimo administrado 15 minutos tras un desayuno rico en lípidos (400 kcal, el 34% de lípidos), resultó en una disminución de la AUC ($27 \pm 18\%$) y de la C máx ($50 \pm 19\%$), cuando se comparó a las condiciones de ayunas.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo (Categoría C)

Uso durante el embarazo: Estudios en animales demostraron un riesgo, pero no hay estudios disponibles conducidos en gestantes. La prescripción de este medicamento depende de la evaluación de la relación riesgo beneficio para la paciente.

En estudios de reproducción en ratones y conejos se observaron efectos adversos en los fetos, principalmente en dosis altas que fueron tóxicas para las hembras. El tacrolimo, administrado en dosis orales de 0,32 y 1,0 mg/kg durante la organogénesis en conejos, se asoció a la toxicidad materna, así como un aumento en la incidencia de abortos; esas dosis son equivalentes a 0,5-1,0 vez y 1,63,3 veces el rango de dosis clínica recomendada (0,1-0,2 mg/kg) basada en la adecuación para el área de la superficie corporal. Solamente en dosis altas se observó, también, un aumento en la incidencia de malformaciones y variaciones de desarrollo. El tacrolimo, administrado por vía oral en dosis de 3,2 mg/kg durante la organogénesis en ratones, estuvo asociado a toxicidad materna y causó aumento en la reabsorción tardía, disminución en el número de nacimientos vivos y disminución en el peso y en la viabilidad de los cachorros. El tacrolimo se asoció a la reducción en el peso de los cachorros, cuando se administra por vía oral en la dosis de 1,0 y 3,2 mg/kg (equivalente a 0,7-1,4 y 2,3-4,6 veces el rango de dosis clínica recomendada basada en la adecuación para el área de la superficie corporal) en ratas preñadas tras la organogénesis y durante la amamantación.

Datos en humanos muestran que tacrolimo consigue atravesar la placenta. Datos limitados de pacientes trasplantados no muestran evidencia de un riesgo elevado de efectos adversos en el correr y en el resultado del embarazo bajo tratamiento con tacrolimo en comparación con otros agentes inmunosupresores. El uso de tacrolimo durante el embarazo estuvo asociado al parto pretérmino, hiperpotasemia neonatal y disfunción renal. Debido a la necesidad de tratamiento, tacrolimo se puede considerar para gestantes cuando no haya una alternativa más segura y cuando el beneficio notado para la madre justifica el riesgo potencial al feto.

Este medicamento no debe ser utilizado por mujeres embarazadas sin orientación médica o del cirujano dentista.

Amamantación

Datos en humanos demuestran que tacrolimo es excretado en la leche materna. Una vez que no se pueden descartar efectos nocivos para el recién nacido, las mujeres no deben amamantar cuando se estén tratando con tacrolimo.

El uso de este medicamento en el período de la amamantación depende de la evaluación del riesgo/beneficio. Cuando se utiliza, puede ser necesaria monitorización clínica y/o laboratorial del lactante.

Carcinogenicidad, mutagenicidad y comprometimiento de la fertilidad

Carcinogenicidad y mutagenicidad

El aumento de la incidencia de neoplasias malignas es una complicación reconocida de la inmunosupresión en receptores de trasplante de órganos. Las formas más comunes de neoplasia son linfomas no Hodgkin y carcinomas cutáneos. Como sucede con otras terapias inmunosupresoras, el riesgo de neoplasias malignas en individuos tratados con tacrolimo puede ser mayor que en la población sana normal.

Se observaron enfermedades linfoproliferativas asociadas a la infección por el virus Epstein-Barr. Se relató que la reducción o discontinuación de la inmunosupresión puede llevar a la regresión de las lesiones.

No se observaron evidencias de genotoxicidad en ensayos de mutagenicidad *in vitro* en bacterias (*Salmonella* y *E. coli*) o mamíferos (células derivadas del pulmón de hámster chino), en el ensayo de mutagenicidad *in vitro* CHO/GHPRT o en ensayos de clastogenicidad *in vivo* realizados en ratones; el tacrolimo no causó síntesis no programada de ADN en hepatócitos de roedores.

Se condujeron estudios de carcinogenicidad en ratones y ratones machos y hembras. En el estudio de 80 semanas en ratones y en el estudio de 104 semanas en ratones no se encontró ninguna relación entre la incidencia de tumor y la dosis de tacrolimo. Las dosis más altas usadas en los estudios en camundongos y ratones fueron 0,8-2,5 veces (camundongos) y 3,5-7,1 veces (ratones) el rango de dosis clínicamente recomendada de 0,1-0,2 mg/kg/día cuando se corrige para el área de superficie corporal.

Comprometimiento de la fertilidad

En los estudios en ratones machos y hembras no se demostró comprometimiento de la fertilidad. El tacrolimo, administrado por vía oral en la dosis de 1,0 mg/kg (0,7-1,4 veces el rango de dosis clínicamente recomendada de 0,1-0,2 mg/kg/día cuando se corrige para el área de superficie corporal) en ratones machos y hembras antes y durante el apareamiento, así como para las hembras durante la gestación y la amamantación, se asoció con letalidad embrionaria y efectos adversos en la reproducción de las hembras. Los efectos sobre la función reproductora de las hembras (parto) y efectos letales para el embrión fueron indicados por una tasa más alta de pérdida post implantación y número aumentado de cachorros no nacidos y no viables. Cuando se administra en la dosis de 3,2 mg/kg (2,3-4,6 veces el rango de dosis clínicamente recomendada basada en el área de superficie corporal) el tacrolimo se asoció a toxicidad materna y paterna, así como toxicidad reproductiva, incluyendo efectos adversos acentuados sobre el ciclo estral, parto, viabilidad y malformación de cachorros.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

El tacrolimo puede causar trastornos visuales y neurológicos. No se realizó ningún estudio sobre los efectos de tacrolimo sobre la capacidad de manejar y operar máquinas.

Sobredosis:

Antídotos:

La experiencia con sobredosis es limitada. Se relataron diversos casos de sobredosis accidental con tacrolimo. Los síntomas incluyeron temblor, dolor de cabeza, náusea y vómito, infecciones, urticaria, letargia y aumentos de la urea en la sangre, niveles de creatinina sérica y alanino aminotransferasa elevados.

No existen antídotos específicos para tacrolimo. Si sucede una sobredosis, se debe tomar medidas generales de soporte e iniciar tratamiento sintomático.

Basándose en el bajo peso molecular, baja solubilidad acuosa y en la extensiva unión a eritrocitos y proteínas plasmáticas, se presume que el tacrolimo no sea dializable. En pacientes aislados con niveles plasmáticos muy altos, hemofiltración o diafiltración fueron

eficaces en la reducción de las concentraciones tóxicas. En el caso de intoxicación oral, lavaje gástrico y/o uso de adsorbentes (como carbón activado), pueden ser útiles si se aplican tras la ingestión. En el caso de intoxicación llame a 0800 722 6001, si usted necesita más orientaciones.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L04AA05

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, Agentes inmunosupresores selectivos-

El tacrolimo prolonga la supervivencia del hospedero y órganos trasplantados en modelos animales de trasplantes de hígado, riñones, corazón, médula ósea, intestino delgado y páncreas, pulmón y traquea, piel, córnea y miembros.

En animales, se demostró que tacrolimo causa supresión de la inmunidad humoral y, con mayor extensión, las reacciones mediadas por células tales como el rechazo alógráfico, hipersensibilidad del tipo tardía, artritis inducida por colágeno, encefalomiелitis alérgica experimental y enfermedad del injerto contra hospedero.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

La actividad del tacrolimo se debe, principalmente, al fármaco madre. Los parámetros farmacocinéticos del tacrolimo se determinaron tras administración intravenosa y oral en voluntarios sanos, en pacientes receptores de trasplante renal, hepático y cardíaco.

| Población | N | Vía de administración (dosis) | Parámetros (Promedio ± DP****) | | | | | |
|-----------------------------------|----|---|--------------------------------|-----------|----------------|-------------|---------------|-------------|
| | | | Cmax (ng/mL) | Tmax (h) | AUC (ng•h/mL) | t1/2 (h) | Cl (L/h/kg) | V (L/kg) |
| Voluntarios sanos | 8 | IV (0,025 mg/kg/4h) | - | - | 598 ± 125* | 34,2 ± 7,7 | 0,040 ± 0,009 | 1,91 ± 0,31 |
| | 16 | VO (5 mg) | 29,7 ± 7,2 | 1,6 ± 0,7 | 243 ± 73** | 34,8 ± 11,4 | 0,041 ± 0,008 | 1,94 ± 0,53 |
| Receptores de trasplante renal | 26 | IV (0,02 mg/kg/12h) | - | - | 294 ± 262*** | 18,8 ± 16,7 | 0,083 ± 0,050 | 1,41 ± 0,66 |
| | | VO (0,2 mg/kg/día) | 19,2 ± 10,3 | 3,0 | 203 ± 42*** | # | # | # |
| | | VO (0,3 mg/kg/día) | 24,2 ± 15,8 | 1,5 | 288 ± 93*** | # | # | # |
| Receptores de trasplante hepático | 17 | IV (0,05 mg/kg/12h) | - | - | 3300 ± 2130*** | 11,7 ± 3,9 | 0,053 ± 0,017 | 0,85 ± 0,30 |
| | | VO (0,3 mg/kg/día) | 68,5 ± 30,0 | 2,3 ± 1,5 | 519 ± 179*** | # | # | # |
| Receptores de trasplante cardíaco | 11 | IV (0,01 mg/kg/día con infusión continua) | a | a | 954g ± 334 | 23,6 ± 9,22 | 0,051 ± 0,015 | f |

| | | | | | | | |
|----|----------------------|-------------|--------------------|--------------|---|---|---|
| 11 | VO (0,075 mg/kg/día) | 14,7 ± 7,79 | ± 2,1 [0,5 - 6,0]i | 82,7] ± 63,2 | a | f | f |
| 14 | VO (0,15 mg/kg/día) | 24,5 ± 13,7 | ± 1,5 [0,4 - 4,0]i | 142] ± 116 | a | f | f |

a: No se aplica; b: AUC0-120; c: AUC0-72; d: Corregido para biodisponibilidad individual; y: AUC0-inf; f: No se aplica; g: AUC0-t; h: Determinado tras la primera dosis; i: Mediana [intervalo]; j: AUC0-12, k: DP = desvío estándar - No se aplica.

Absorción

En el hombre, el tacrolimo demostró que es absorbido a lo largo del trato gastrointestinal.

Tras la administración oral de tacrolimo cápsulas, las concentraciones máximas (C máx) de tacrolimo en la sangre se alcanzan en cerca de 1 - 3 horas. En algunos pacientes, el tacrolimo parece que es absorbido continuamente durante un período prolongado, originando un perfil de absorción relativamente estable. La biodisponibilidad oral promedia del tacrolimo varía entre el 20% - 25%.

Tras la administración oral (0,30 mg/kg/día) en pacientes sometidos a trasplante de hígado, las concentraciones de estado equilibrio de tacrolimo se alcanzaron dentro de 3 días en la mayoría de los pacientes.

En voluntarios sanos, las cápsulas tacrolimo 0,5 mg, tacrolimo 1 mg y tacrolimo 5 mg se mostraron bioequivalentes, cuando se administran en dosis equivalentes.

La tasa y extensión de la absorción de tacrolimo es más alta bajo condiciones de ayunas. La presencia de alimentos disminuye la tasa y la extensión de la absorción del tacrolimo, el efecto es más pronunciado tras una comida rica en lípidos. El efecto de una comida rica en carbohidratos es menos pronunciado.

En pacientes estables sometidos a trasplante de hígado, la biodisponibilidad oral de tacrolimo de redujo cuando se administró tras una comida con una cantidad moderada de lípidos (34% de calorías). Disminuciones de la AUC (27%) y de la C máx (50%) y un aumento del t máx (173%) en la sangre total quedaron evidentes.

En un estudio con pacientes estables sometidos al trasplante renal y que recibieron tacrolimo inmediatamente tras un desayuno habitual, el efecto en la biodisponibilidad oral fue menos pronunciado. Disminuciones de la AUC (2 al 12%) y de la C máx (15 al 38%), y un aumento del t máx (38 al 80%) en la sangre total quedaron evidentes.

El flujo biliar no influencia la absorción de tacrolimo.

Existe una fuerte correlación entre la AUC y los niveles mínimos en la sangre total en el estado de equilibrio. Monitoreo de los niveles en la sangre total suministra una buena estimativa de la exposición sistémica.

Distribución y eliminación

En el hombre, la distribución de tacrolimo tras infusión intravenosa se puede describir como bifásica.

En la circulación sistémica, el tacrolimo se une fuertemente a los eritrocitos, resultando en una proporción de distribución de las concentraciones de sangre total / plasma de aproximadamente 20:1.

En el plasma, el tacrolimo se une altamente a las proteínas plasmáticas (> 98,8%), principalmente a la albumina sérica y a la α -1glicoproteína ácida.

El tacrolimo es ampliamente distribuido en el organismo. El volumen de distribución en el estado de equilibrio, con base en las concentraciones plasmáticas, es de aproximadamente

1.300 L (individuos sanos). Datos correspondientes derivados de la sangre total fueron de un promedio de 47,6 L.

El tacrolimo es una sustancia con baja depuración. En individuos sanos, el promedio de la depuración corporal total, estimada a partir de concentraciones en la sangre total, fue de 2,25 L/h. En pacientes adultos sometidos al trasplante de hígado, riñón y de corazón se observaron los valores de 4,1 L/h, 6,7 L/h y 3,9 L/h, respectivamente.

Receptores pediátricos de trasplante de hígado presentaron una depuración corporal total aproximadamente dos veces más grande que la presentada por pacientes adultos sometidos al trasplante de hígado. Factores como bajos niveles de hematocrito y de proteínas, que resultan en un aumento en la fracción no unida de tacrolimo, o aumento del metabolismo inducido por corticosteroides, se consideran como responsables por las tasas de depuración superiores observadas tras el trasplante.

La media vida del tacrolimo es larga y variable. En individuos saludables, la media vida promedio en la sangre total es de aproximadamente 43 horas. En pacientes adultos y pediátricos sometidos al trasplante de hígado, el promedio fue de 11,7 horas y de 12,4 horas, respectivamente, en comparación con 15,6 horas en receptores adultos de trasplante renal. Las tasas de depuración aumentadas contribuyen para la media vida más corta observada en receptores de trasplantes.

Metabolismo y Biotransformación

El tacrolimo es extensivamente metabolizado en el hígado, principalmente por el citocromo P450-3A4. El tacrolimo también es considerablemente metabolizado en la pared intestinal. Existen varios metabolitos identificados. Apenas uno de ellos demostró que tiene actividad inmunosupresora in vitro semejante al tacrolimo. Los otros metabolitos tienen apenas débil o ninguna actividad inmunosupresora. En la circulación sistémica, apenas uno de los metabolitos inactivos está presente en bajas concentraciones. Por lo tanto, los metabolitos no contribuyen para la actividad farmacológica del tacrolimo.

Excreción

Tras la administración intravenosa y oral de tacrolimo marcado con ^{14}C , la mayoría de la radiactividad se eliminó en la materia fecal. Aproximadamente el 2% de la radiactividad se eliminó en la orina. Menos del 1% de tacrolimo inalterado se detectó en la orina y en la materia fecal, indicando que el tacrolimo es casi que completamente metabolizado antes de la eliminación: la bilis fue la principal vía de eliminación.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Modo de administración

Se recomienda que la dosis oral diaria de tacrolimo se administre en dos dosis (por ejemplo, de mañana y de noche).

Las cápsulas de tacrolimo se deben tomar inmediatamente tras la remoción del blíster. Se debe aconsejar a los pacientes que no traguén el desecante que acompaña el producto.

Las cápsulas se deben ingerir con líquido (de preferencia agua) y con el estómago vacío o, por lo menos, 1 hora antes de las comidas o de 2 a 3 horas tras las comidas, para conseguir una máxima absorción del medicamento. Los pacientes no deben comer toronja (pomelo) o tomar el jugo de esa fruta en combinación con tacrolimo.

El tacrolimo se puede administrar por vía intravenosa u oral. De forma general, la administración puede comenzar por vía oral; si es necesario, se puede realizar la administración del contenido de la cápsula en suspensión en agua, por entubación nasogástrica. El tacrolimo no es compatible con el plástico PVC. Tubos, jeringas y otros equipos usados para preparar o administrar la suspensión del contenido de las cápsulas de tacrolimo no deben contener PVC en su composición.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 11 de julio de 2022.