

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	TACROLIMUS
<b>Forma farmacéutica:</b>	Cápsula
<b>Fortaleza:</b>	1 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 1 ó 6 blísteres de AL/AL con 10 cápsulas cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	ALFARMA S.A., Ciudad de Panamá, Panamá.
<b>Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):</b>	EMCURE PHARMACEUTICAL LIMITED., Bari-Brahmana, India. Producto terminado.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-12-006-L04
<b>Fecha de Inscripción:</b>	30 de enero de 2012.
<b>Composición:</b>	
Cada cápsula contiene:	
Tacrolimus anhidro (eq. a 1,02 mg de tacrolimus monohidratado)	1,0 mg
Lactosa monohidratada	131,16 mg
Etanol	
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 25 °C. Protéjase de la luz.

### Indicaciones terapéuticas:

Tacrolimus está indicado para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes que recibieron trasplante alogénico de riñón o hígado.

Se recomienda que Tacrolimus se utilice conjuntamente con corticoesteroides adrenales.

### Contraindicaciones:

Pacientes con hipersensibilidad al Tacrolimus.

Contiene lactosa, no administrar a pacientes con intolerancia a la lactosa.

### Precauciones:

Al igual que en pacientes que reciben otros inmunosupresores, los pacientes que reciben Tacrolimus tienen un riesgo incrementado de desarrollar linfomas y otras malignidades, particularmente en la piel.

Debido al peligro de sobre-supresión del sistema inmune, que puede incrementar la susceptibilidad a la infección, la terapia inmunosupresora combinada debe utilizarse con precaución.

La hipertensión es un efecto adverso común de la terapia con Tacrolimus. La hipertensión leve o moderada, se reporta con más frecuencia que la hipertensión severa. Se puede requerir terapia antihipertensiva; el control de la presión arterial puede lograrse con cualquiera de los agentes antihipertensivos comunes.

#### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

La inmunosupresión puede dar como resultado una susceptibilidad aumentada a la infección y el posible desarrollo de linfoma.

Solamente los médicos experimentados en la terapia inmunosupresora y en el manejo de los pacientes receptores de trasplantes de órganos pueden prescribir Tacrolimus.

Los pacientes que reciban el medicamento, deberán tratarse en instalaciones equipadas, con personal de laboratorio adecuado y recursos médicos de apoyo.

#### **Efectos indeseables:**

Las principales reacciones adversas de Tacrolimus son temblor, dolor de cabeza, diarrea, hipertensión, náusea y disfunción renal. La diarrea algunas veces estuvo asociada con otras molestias gastrointestinales como náusea y vómito.

Durante la terapia con Tacrolimus se han presentado hipercaliemia e hipomagnesemia.

En muchos pacientes se ha presentado hiperglucemia, algunos pueden requerir tratamiento con insulina.

Se ha reportado hipertrofia miocárdica asociada con la administración de Tacrolimus, la cual generalmente se manifiesta por aumento concéntrico demostrado ecocardiográficamente en la pared posterior del ventrículo izquierdo y en el grosor del *septum* interventricular.

Se ha observado hipertrofia en infantes, niños y adultos. Esta condición parece ser reversible en la mayoría de los casos, después de una reducción de la dosis o de interrumpir la terapia.

En un grupo de 20 pacientes con ecocardiogramas pre y post-tratamiento que mostraban evidencia de hipertrofia miocárdica, las concentraciones promedio de tacrolimus en sangre total durante el periodo previo al diagnóstico de hipertrofia miocárdica estuvieron entre 11 y 53 ng/ml en infantes (n = 10, edad 0.4 a 2 años), 4-46 ng/ml en niños (n = 7, edad 2 a 15 años) y 11-24 ng/ml en adultos (n = 3, edad 37-53 años).

En pacientes que desarrollan insuficiencia renal o manifestaciones clínicas de disfunción ventricular mientras reciben terapia con Tacrolimus, debe considerarse una valoración ecocardiográfica. Si se diagnostica hipertrofia miocárdica debe considerarse una reducción de la dosis o discontinuar el tratamiento con Tacrolimus.

#### **Posología y modo de administración:**

Pacientes adultos con trasplante de riñón:

La dosis de Tacrolimus debe administrarse no antes de las 6 horas después del trasplante. La dosis inicial debe administrarse después que haya recobrado la función renal (por ejemplo, creatinina sérica < 4 mg/dl).

La dosis debe titularse en base a la evaluación clínica de rechazo y tolerabilidad.

Las dosis bajas de Tacrolimus deben ser suficientes como terapia de mantenimiento.

Se recomienda terapia adjunta con corticosteroides adrenales post-transplante.

En caso de pacientes adultos transplantados, la dosis inicial recomendada es de 0.2 mg/kg/día en dos dosis divididas, administradas cada 12 horas.

La concentración de sangre total debe mantenerse entre 7-20 ng/ml durante los primeros 1-3 meses y en 5-15 ng/ml del 4to. mes en adelante.

Pacientes adultos con trasplante de hígado:

La dosis de Tacrolimus debe administrarse no antes de las 6 horas después del trasplante. La dosis inicial recomendada de Tacrolimus es de 0,10 - 0,15 mg/kg/día administrada en 2 dosis divididas cada 12 horas.

La mayoría de los pacientes son estables cuando la concentración de sangre total se mantiene de 5 a 20 ng/ml.

Los pacientes transplantados generalmente se mantienen a largo plazo en el nivel más bajo de este rango.

Administración/Sustitución de Ciclosporina

Tacrolimus no debe administrarse simultáneamente con Ciclosporina. Los pacientes que cambian de Ciclosporina a Tacrolimus deberán discontinuar la ciclosporina 24 horas antes de realizar el cambio.

Vía de administración:

Oral.

#### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Debido al potencial aditivo o sinérgico para el daño en la función renal, se debe tener cuidado cuando se administre Tacrolimus con otros fármacos que puedan asociarse con disfunción renal. Estos incluyen, pero no están limitados a, aminoglucósidos, anfotericina B y cisplatino. La experiencia clínica inicial al co-administrar Tacrolimus y ciclosporina provocó un efecto aditivo/sinérgico de nefrotoxicidad.

Los pacientes que cambian de ciclosporina a Tacrolimus deberán recibir la primera dosis de Tacrolimus después de 24 horas de la última dosis de ciclosporina. La dosificación puede retardarse aún más en presencia de niveles elevados de ciclosporina.

Debido a que Tacrolimus es metabolizado principalmente por el sistema de enzimas CYP3A, algunas sustancias que se conocen inhiben estas enzimas pueden disminuir el metabolismo del tacrolimus, dando como resultado incremento en los niveles totales en sangre o plasma.

El monitoreo de las concentraciones sanguíneas y los ajustes de dosis necesarios, son esenciales cuando estos medicamentos se utilizan concomitantemente.

Los inmunosupresores pueden afectar la vacunación. Por lo tanto, durante el tratamiento con Tacrolimus la vacunación puede ser menos efectiva.

Se han reportado las interacciones medicamentosas siguientes:

Fármacos que pueden incrementar los niveles de Tacrolimus:

Bloqueadores de los Canales de Calcio: diltiazem, nicardipina, nifedipina, verapamilo.

Agentes Antimicóticos: clotrimazol, fluconazol, itraconazol, ketoconazol.

Antibióticos Macrólidos: claritromicina, eritromicina, troleandomicina.

Agentes Procinéticos Gastrointestinales: cisaprida, metoclopramida.

Otros Medicamentos: bromocriptina, cimetidina, ciclosporina, danazol, etilnilestradiol, metilprednisolona, omeprazol, inhibidores de la proteasa, nefazodona.

#### **Uso en Embarazo y lactancia:**

Tacrolimus debe emplearse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial a la madre justifica el riesgo potencial del feto.

Debido a que tacrolimus se excreta en la leche humana, debe evitarse la lactancia materna.

Uso pediátrico

Los pacientes pediátricos generalmente requieren dosis mayores de tacrolimus para mantener las concentraciones sanguíneas de tacrolimus similares a los pacientes adultos.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No procede.

#### **Sobredosis:**

En pacientes que han recibido una sobredosis inadvertida de Tacrolimus, no se han reportado reacciones adversas al fármaco más que las reportadas en pacientes que reciben dosis terapéuticas.

Deben tomarse medidas sintomáticas y de soporte observando de los signos vitales.

Puede realizarse el lavado gástrico inmediato para evitar la absorción posterior del fármaco

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: L04AA05

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, Agentes inmunosupresores selectivos

Mecanismo de Acción

Tacrolimus inhibe la activación de linfocitos-T, aunque el mecanismo de acción exacto no se conoce. Las evidencias experimentales sugieren que el Tacrolimus se enlaza a una proteína intracelular, FKBP-12. Se forma entonces un complejo de tacrolimus-FKBP-12, calcio, calmodulina y calcineurina con lo que la actividad de la fosfatasa de calcineurina se inhibe. Este efecto puede prevenir la defosforilación y translocación de un factor nuclear de las células-T activadas (NF-AT), un componente nuclear que se considera inicia la transcripción del gen para la formación de linfocinas (como interleucina-2, gama interferón). El resultado total es la inhibición de la activación del linfocito-T (o sea, inmunosupresión).

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

Debido a la variabilidad entre sujetos en la farmacocinética del tacrolimus, para una terapia óptima, es necesaria la individualización del régimen de dosis.

La absorción de tacrolimus a partir del tracto gastrointestinal después de una administración oral es incompleta y variable.

La biodisponibilidad absoluta de tacrolimus es de 97.62 %. La concentración máxima en sangre del Tacrolimus ( $C_{max}$ ) es de 21.66 ng/ml y el área bajo la curva ( $AUC_{0-inf}$ ) es de 259.08 ng.h/ml, la  $T_{max}$  es 3.50 h y la  $t_{1/2}$  es 13.21 h. El grado y extensión de la absorción del Tacrolimus es mayor bajo condiciones de ayuno.

La unión del Tacrolimus a las proteínas plasmáticas es aproximadamente 99 %. Tacrolimus se une principalmente a la albúmina y a la alfa-1-ácido glucoproteína y tiene un nivel alto de asociación con los eritrocitos.

La distribución de tacrolimus en sangre total y plasma depende de varios factores, tales como el hematocrito, temperatura en el momento de la separación del plasma, concentración del fármaco y concentración de proteínas en plasma.

Tacrolimus se metaboliza ampliamente por un sistema de oxidasa de función mixta, principalmente el sistema citocromo P-450 (CYP3A). Se ha propuesto una ruta metabólica

que conduce a la formación de 8 posibles metabolitos. Los principales mecanismos de biotransformación que fueron detectados *in vitro* son la desmetilación y la hidroxilación.

El principal metabolito identificado por incubación de microsomas de hígado humano es el tacrolimus 13-desmetilado.

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

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 31 de marzo de 2023.