

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	TACROLIMUS
<b>Forma farmacéutica:</b>	1,0 mg
<b>Fortaleza:</b>	Cápsula
<b>Presentación:</b>	Estuche por 3, 6 ó 10 blísteres de AL/AL con 10 cápsulas cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	FLAGSHIP BIOTECH INTERNATIONAL PVT., LTD., Mumbai, India.
<b>Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):</b>	WEST-COAST PHARMACEUTICAL WORKS LTD., Gujarat, India. Producto terminado.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-26-005-L04
<b>Fecha de Inscripción:</b>	29 de enero de 2026
<b>Composición:</b>	
Cada cápsula contiene:	
Tacrolimus (eq. a 1,022 mg de tacrolimus anhidro)	1,0 mg
Lactosa	
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la humedad.

### Indicaciones terapéuticas:

Profilaxis del rechazo de órganos en pacientes que sufrieron trasplantes alogénicos de hígado, riñones y corazón.

Tratamiento del rechazo del aloinjerto al tratamiento con otros medicamentos inmunodepresivos.

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al tacrolimus o a otros macrólidos.

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

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### Precauciones:

Ver Advertencias especiales y precauciones de uso.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Se han observado errores en la medicación, incluyendo la sustitución inadvertida, no intencional o no supervisada de las formulaciones de Tacrolimus de liberación inmediata o prolongada. Esto ha conducido a eventos adversos graves, incluyendo el rechazo del injerto, u otros efectos secundarios que podrían ser una consecuencia de la sub o sobreexposición al Tacrolimus.

Los pacientes deben mantenerse en una sola formulación de Tacrolimus con el régimen de dosificación diaria correspondiente; las alteraciones en la formulación o el régimen sólo deben realizarse bajo la estrecha supervisión de un especialista en trasplantes.

Durante el período inicial posterior al trasplante, debe realizarse de forma rutinaria la monitorización de los siguientes parámetros: presión arterial, ECG, estado neurológico y visual, niveles de glucosa en sangre en ayunas, electrolitos (particularmente potasio), pruebas de función hepática y renal, parámetros de hematología, valores de coagulación y determinaciones de proteínas plasmáticas. Si se observan cambios clínicamente relevantes, deben considerarse los ajustes del régimen inmunosupresor.

Pacientes con diabetes mellitus.

**Efectos indeseables:**

Las reacciones adversas reportadas se presentan en la tabla en orden descendente según la frecuencia de ocurrencia.

Muy común:  $\geq 1/10$ ; Común: De  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ; Poco común: De  $\geq 1/1000$  a  $> 1/100$ , Rara: De  $\geq 1/10000$  a  $> 1/1000$ , Muy rara:  $< 1/10000$

No conocido: No puede estimarse de los datos disponibles.

<b>Trastornos del sistema linfático:</b>	
Común:	Anemia, leucopenia, trombocitopenia, leucocitosis, hemoglobina anormal.
No común:	Coagulopatías, análisis de coagulación anormal, pancitopenia, neutropenia, microangiopatía trombótica.
Muy rara:	Púrpura trombocitopénica trombótica, hipoprotobinemia, aplasia pura de glóbulos rojos, agranulocitosis, anemia hemolítica y neutropenia febril.
<b>Trastornos del sistema inmune:</b>	
Se han observado reacciones alérgicas y anafilactoides en los pacientes que reciben tacrolimus.	
<b>Trastornos endocrinos:</b>	
Rara:	Hirsutismo.
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición:</b>	
Muy común:	Condiciones hiperglicémicas, diabetes mellitus e hiperpotasemia.
Común:	Hipomagnesemia, hipofosfatemia, hipopotasemia, hipocalcemia, hiponatremia, sobrecarga de fluido, hiperuricemia, pérdida de apetito, acidosis metabólica, hiperlipidemia, hipercolesterolemia,

	hipertrigliceridemia y otras anomalías de electrolitos.
No común:	Deshidratación, hipoproteinemia, hiperfosfatemia e hipoglicemia.
<b>Trastornos psiquiátricos:</b>	
Muy común:	Insomnio.
Común:	Síntomas de ansiedad, confusión y desorientación, depresión, desórdenes y trastornos del ánimo, pesadillas, alucinaciones y trastornos mentales.
No común:	Desorden psicótico.
<b>Trastornos del sistema nervioso:</b>	
Muy común:	Tremor y cefalea.
Común:	Convulsiones, trastornos de la conciencia, parestesia y disestesias, neuropatía periférica, mareos, dificultad de la escritura, trastornos nerviosos.
No común:	Coma, hemorragias del sistema nervioso central y accidentes cerebrovasculares, parálisis y paresia, encefalopatía, anomalías del habla y el lenguaje y amnesia.
Rara:	Hipertonía.
Muy rara:	Miastenia.
No conocida:	Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES).
<b>Trastornos visuales:</b>	
Común:	Visión borrosa, fotofobia y desórdenes visuales.
No común:	Cataratas.
Rara:	Ceguera.
No conocida:	Neuropatía óptica.
<b>Trastornos del oído y el laberinto:</b>	
Común:	Tinnitus.
No común:	Hipoacusia.
Rara:	Sordera neurosensorial.
Muy rara:	Pérdida de la audición.
<b>Trastornos cardíacos:</b>	
Común:	Isquemia arterial coronaria y taquicardia.
No común:	Arritmias ventriculares y paro cardíaco, infarto cardíaco, cardiomiopatías, hipertrofia ventricular, arritmias supraventriculares y palpitaciones.
Rara:	Derrame pericárdico.

Muy rara:	Torsades de Pointes.
<b>Trastornos vasculares:</b>	
Muy común:	Hipertensión
Común:	Hemorragias, eventos isquémicos y tromboembólicos, alteraciones vasculares periféricos e hipotensión arterial.
No común:	Infarto, trombosis venosa profunda, paro.
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:</b>	
Común:	Disnea, parénquima pulmonar, derrame pleural, faringitis, tos, congestión nasal e inflamaciones.
No común:	Dificultad respiratoria, enfermedades del aparato respiratorio y asma.
Rara:	Síndrome de distrés respiratorio agudo.
<b>Desórdenes gastrointestinales:</b>	
Muy común:	Diarrea y náusea
Común:	Condiciones inflamatorias intestinales, úlcera intestinal y perforación, hemorragias gastrointestinales, estomatitis y ulceración, ascitis, vómitos, dolor abdominal y gastrointestinal, signos de dispepsia y síntomas de constipación, flatulencia, hinchazón y distensión, heces blandas, signos y síntomas gastrointestinales.
No común:	Íleo paralítico, pancreatitis aguda y crónica, reflujo gastroesofágico y vaciamiento gástrico dañado.
Rara:	Subileo y pancreatitis pseudoquística.

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

Posología:

Recomendaciones de dosificación – Trasplante de hígado

Profilaxis del rechazo del trasplante

Adultos

El tratamiento con Tacrolimus oral debe comenzar en 0,10 - 0,20 mg/kg/día administrado como dos dosis divididas (por ejemplo, por la mañana y por la noche). La administración debe iniciarse aproximadamente 12 horas después de finalizar la cirugía.

Si la dosis no puede administrarse por vía oral como resultado del estado clínico del paciente, debe iniciarse una terapia intravenosa de 0,01 a 0,05 mg/kg/día como una infusión continua de 24 horas.

Profilaxis del rechazo de trasplante

Niños

Debe administrarse una dosis oral inicial de 0,30 mg/kg/día en dos dosis divididas (por ejemplo, por la mañana y por la noche). Si la condición clínica del paciente impide la administración oral, debe administrarse una dosis intravenosa inicial de 0,05 mg/kg/día como una infusión continua de 24 horas.

Ajuste de la dosis durante el período posterior al trasplante en adultos y niños.

El aumento de las dosis de tacrolimus, el 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 necesitarse la reducción de la dosis de las cápsulas duras de Tacrolimus.

Recomendaciones de dosificación – Trasplante de riñón

Profilaxis del rechazo del trasplante

Adultos

El tratamiento con Tacrolimus oral debe comenzar a 0,20-0,30 mg/kg/día administrado como dos dosis divididas (por ejemplo, por la mañana y por la noche). La administración debe comenzar dentro de las 24 horas posteriores a la cirugía. Si la dosis no puede administrarse por vía oral como resultado del estado clínico del paciente, debe iniciarse una terapia intravenosa de 0,05 a 0,10 mg / kg / día como una infusión continua de 24 horas.

Profilaxis del rechazo de trasplante

Niños

Debe administrarse una dosis oral inicial de 0,30 mg/kg/día en dos dosis divididas (por ejemplo, por la mañana y por la noche). Si la condición clínica del paciente impide la dosificación oral, debe administrarse una dosis intravenosa inicial de 0,075 a 0,100 mg/kg/día como una infusión continua de 24 horas.

Ajuste de la dosis durante el período posterior al trasplante en adultos y niños.

Las dosis de Tacrolimus se reducen generalmente en el período posterior al trasplante. En algunos casos es posible interrumpir el tratamiento inmunosupresor concomitante, dando lugar a la terapia dual basada en Tacrolimus.

Profilaxis de rechazo de trasplante

Adulto y niño

El aumento de las dosis de tacrolimus, el 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.

Recomendaciones de dosificación

Trasplante de corazón

Profilaxis del rechazo del trasplante

Adultos

El Tacrolimus puede utilizarse con la inducción de anticuerpos (permitiendo el inicio tardío del tratamiento con Tacrolimus) o alternativamente en pacientes clínicamente estables sin inducción de anticuerpos.

Debe comenzarse 5 días después de la cirugía tan pronto como se establezca la condición clínica del paciente. Si la dosis no puede administrarse por vía oral como resultado del estado clínico del paciente, debe iniciarse un tratamiento intravenoso de 0,01 a 0,02 mg/kg/día como una infusión continua de 24 horas.

Profilaxis del rechazo del trasplante

Niños

El Tacrolimus se ha utilizado con o sin inducción de anticuerpos en el trasplante de corazón pediátrico. En pacientes sin inducción, si el tratamiento de tacrolimus se inicia

intravenosamente, la dosis inicial recomendada es de 0,03 a 0,05 mg/kg/día como una infusión continua de 24 horas dirigida a alcanzar concentraciones de tacrolimus en sangre de 15 a 25 mg/ml. A los pacientes se les debe convertir el tratamiento a oral, tan pronto como sea clínicamente practicable. La primera dosis del tratamiento oral debe ser de 0,30 mg/kg/día iniciando de 8 a 12 horas después de la interrupción de la terapia intravenosa. Después de la inducción de anticuerpos, si el Tacrolimus cápsulas se inicia oralmente, la dosis inicial recomendada es de 0,10 a 0,30 mg/kg/día administrado en dos dosis divididas (por ejemplo, por la mañana y por la noche).

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

Las dosis de Tacrolimus se reducen generalmente en el período posterior al trasplante. La mejoría post-trasplante en la condición del paciente puede alterar la farmacocinética del Tacrolimus y puede requerir ajustes posteriores de la dosis.

Terapia de rechazo

Adultos y niños:

El aumento de las dosis de Tacrolimus, la terapia complementaria con corticosteroides, y la introducción de cursos cortos de anticuerpos monoclonales/policlonales han sido usados para administrar los episodios de rechazo.

En los pacientes adultos, para la conversión a Tacrolimus debe administrarse una la dosis oral inicial de 0,15 mg/kg/día en dos dosis divididas (por ejemplo, por la mañana y por la noche).

En los pacientes pediátricos, para la conversión a Tacrolimus debe administrarse una dosis oral inicial de 0,20 a 0,30 mg/kg/día en dos dosis divididas (por ejemplo, por la mañana y por la noche).

Recomendaciones de dosis

Tratamiento de rechazo, otros aloinjertos:

En pacientes trasplantados de pulmón, el Tacrolimus se ha utilizado en una dosis oral inicial de 0,10 a 0,15 mg/kg/día, en pacientes trasplantados de páncreas a una dosis oral inicial de 0,2 mg/kg/día y en un trasplante intestinal con una dosis oral inicial de 0.3 mg/kg/día.

Ajustes de dosis en poblaciones específicas de pacientes

Pacientes con insuficiencia hepática

La reducción de la dosis puede ser necesaria en pacientes con insuficiencia hepática grave con el fin de mantener los niveles mínimos de sangre dentro del rango objetivo recomendado.

Pacientes con insuficiencia renal

Dado que la farmacocinética del Tacrolimus no se ve afectada por la función renal, no se requiere ningún ajuste de la dosis.

Pacientes pediátricos:

En general, los pacientes pediátricos requieren dosis de 1½ a 2 veces más altas que las dosis de los adultos para lograr niveles sanguíneos similares.

Adultos mayores

No hay pruebas disponibles actualmente para indicar que la dosis debe ajustarse en pacientes geriátricos.

Conversión de ciclosporina:

En la práctica, el tratamiento con Tacrolimus se ha iniciado de 12 a 24 horas después de la interrupción de la ciclosporina.

Recomendaciones de la concentración en Sangre entera:

La dosificación debe basarse primeramente en valoraciones clínicas del rechazo y tolerabilidad en cada paciente individual. Como una ayuda para optimizar la dosis, se dispone de algunos inmunoensayos para la determinación de las concentraciones de tacrolimus en sangre entera, incluyendo inmunoensayo enzimático de micropartícula automatizado.

Deben monitorearse los niveles en sangre aproximadamente 2 veces a la semana durante el período temprano del post trasplante y luego periódicamente durante el tratamiento.

Duración de la dosificación: Para suprimir el rechazo del injerto, tiene que mantenerse la inmunosupresión consecuentemente, no se ha dado límite de duración del tratamiento oral.

Método de administración:

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

Las cápsulas deben tomarse inmediatamente después de sacarla del blíster. Se advierte a los pacientes que no traguen el desecante que acompaña el producto.

Las cápsulas deben ingerirse con líquido (de preferencia agua) y con el estómago vacío o, por lo menos, 1 hora antes o, de 2 a 3 horas después de las comidas, para conseguir una máxima absorción del medicamento.

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

El Tacrolimus disponible sistémicamente se metaboliza por el sistema enzimático CYP3A4. Se conoce que el uso concomitante de medicamentos o hierbas medicinales para inhibir o inducir a CYP3A4 puede afectar el metabolismo y así aumentar o disminuir los niveles de Tacrolimus en sangre.

Igualmente, la interrupción de medicamentos o hierbas puede afectar la velocidad del metabolismo del tacrolimus y así sus niveles en sangre.

Clase de medicamento/sustancia o nombre: Toronja o jugo de toronja.

Efecto de interacción con el medicamento: Puede aumentar las concentraciones de tacrolimus en sangre entera y aumenta el riesgo de reacciones adversas serias (por ejemplo, neurotoxicidad, prolongación QT)

Recomendaciones concernientes a la coadministración: Evitar el consumo de toronja o su jugo.

Clase de medicamento/sustancia o nombre: Ciclosporina.

Efecto de interacción con el medicamento: Puede aumentar las concentraciones de tacrolimus en sangre entera. Además, pueden ocurrir efectos sinérgicos o nefrotóxicos aditivos.

Recomendaciones concernientes a la coadministración: Debe evitarse el uso simultáneo de ciclosporina y tacrolimus.

Clase de medicamento/sustancia o nombre: Productos con efectos nefrotóxicos o neurotóxicos conocidos: aminoglucósidos, inhibidores de girasa, vancomicina, sulfametoxazol-trimetoprima, AINEs, ganciclovir, aciclovir, anfotericina B, ibuprofeno, cidofovir y foscarnet.

Efecto de interacción con el medicamento: Puede aumentar los efectos nefrotóxicos o neurotóxicos del tacrolimus.

Recomendaciones concernientes a la coadministración: Debe evitarse el uso

concomitante de tracolimus con medicamentos con efectos nefrotóxicos conocidos. Cuando la coadministración no puede evitarse, monitorear la función renal y otros efectos adversos y ajustar la dosis de tracolimus si es necesario.

Clase de medicamento/sustancia o nombre: Inhibidores potentes de CYP3A4: Antifúngicos (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, posaconazol y voriconazol), antibióticos macrólidos (ej., telitromicina, troleandomicina, claritromicina y josamicina), inhibidores de proteasa del VIH (ej., ritonavir, nelfinavir y saquinavir), inhibidores de proteasa del VHC (ejemplo, telaprevir, boceprevir y la combinación de ombitasvir y paritraprevir con ritonavir, cuando se usa con o sin dasabuvir), nefazodona, el elevador de la farmacocinética cobisistat y los inhibidores de quinasa idelalisib, ceritinib. Se observaron también interacciones potentes con el antibiótico macrólido eritromicina.

Efecto de interacción con el medicamento: Puede aumentar las concentraciones de tracolimus en sangre entera e incrementar el riesgo de reacciones adversas serias (por ejemplo, neurotoxicidad y la prolongación QT), las cuales requieren de vigilancia estrecha. Pueden ocurrir incrementos rápidos y sostenidos en los niveles de tracolimus dentro de 1 a 3 días después de la coadministración, a pesar de la reducción inmediata de la dosis de tracolimus. La exposición general de tracolimus puede aumentar más 5 veces. Cuando se coadministra con las combinaciones de ritonavir, la exposición puede incrementarse más de 50 veces.

Casi todos los pacientes pueden requerir una reducción de la dosis de tracolimus y puede necesitarse su interrupción temporal. El efecto en las concentraciones de tracolimus en sangre puede permanecer por varios días después que termina la coadministración.

Recomendaciones concernientes a la coadministración: Se recomienda que se evite el uso concomitante. Si la coadministración de un inhibidor potente de CYP3A4 es inevitable, debe considerarse la omisión de la dosis de tracolimus el día en que se inicia el inhibidor potente de CYP3A4. Reiniciar el tracolimus al siguiente día a una dosis reducida basada en las concentraciones en sangre del fármaco. Los cambios en la dosis de tracolimus y/o la frecuencia de dosificación deben individualizarse y ajustarse según sea necesario, basados en las concentraciones de tracolimus, las cuales deben ser valoradas al inicio, monitorizadas frecuentemente a lo largo (iniciando a los primeros pocos días) y reevaluada en y después de completar el inhibidor de CYP3A4. Al completamiento, la dosis apropiada y la frecuencia de dosificación de tracolimus deben ser guiadas por las concentraciones en sangre de tracolimus. Vigilar cerradamente la función renal, ECG para prolongación QT y otros efectos adversos.

Clase de medicamento/sustancia o nombre: Inhibidores moderados o débiles de CYP3A4: antifúngicos (por ejemplo, fluconazol, isavuconazol, clotrimazol y miconazol), los antibióticos macrólidos (ej., azitromicina), bloqueadores de los niveles de calcio (ej., nifedipino, nicardipino, diltiazem y verapamilo), amiodarona, danazol, etinilestradiol, lansoprazol, omeprazol, los antivirales de VHC elbasvir/grazoprevir y glecaprevir/pibrentasvir, el antiviral del VMC letermovir, y los inhibidores de tirosina quinasa nilotinib, crizotinib, imatinib y las preparaciones herbales chinas que contienen extractos de Schisandra sphenanthera.

Efecto de interacción con el medicamento: Puede aumentar las concentraciones de tracolimus en sangre entera e incrementar el riesgo de reacciones adversas serias (neurotoxicidad y la prolongación QT). Puede ocurrir un rápido incremento en el nivel de tracolimus.

Recomendaciones concernientes a la coadministración: Monitorear el tracolimus en sangre entera a través de las concentraciones frecuentemente, comenzando los primeros días de la coadministración. Reducir la dosis de tracolimus, si es necesario. Monitorear cerradamente la función renal, ECG para prolongación QT y otros efectos adversos.

Clase de medicamento/sustancia o nombre: In vitro, las siguientes sustancias han demostrado ser inhibidores potenciales del metabolismo de Tacrolimus: bromocriptina, cortisona, dapsona, ergotamina, gestodeno, lidocaína, mefenitoína, miconazol, midazolam, nilvadipina, noretisterona, quinidina y tamoxifeno.

Efecto de interacción con el medicamento: Puede aumentar el tacrolimus en las concentraciones de sangre entera e incrementar el riesgo de reacciones adversas serias (por ejemplo, neurotoxicidad, prolongación QT)

Recomendaciones concernientes a la coadministración: Debe monitorearse las concentraciones de tacrolimus en sangre entera y reducir la dosis de tacrolimus si es necesario. Monitorear cuidadosamente la función renal, ECG para prolongación QT y otros efectos adversos.

Clase de medicamento/sustancia o nombre: Inductores potentes de CYP3A4: rifampicina, fenitoína, carbamazepina, apalutamida, enzalutamida, mitotano, o Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

Efecto de interacción con el medicamento: Pueden disminuir las concentraciones de tacrolimus en sangre entera e incrementar el riesgo de rechazo. El mayor efecto del tacrolimus en las concentraciones sanguíneas puede alcanzarse de 1 a 2 semanas después de la coadministración. El efecto puede permanecer 1 o 2 semanas de concluir el tratamiento.

Recomendaciones concernientes a la coadministración: Se recomienda evitar el uso concomitante. Si la coadministración es inevitable, puede requerirse un aumento de la dosis de tacrolimus. Los cambios en la dosis de tacrolimus deben individualizarse y ajustarse según sea necesario, basados en las concentraciones de tacrolimus, las cuales deben ser valoradas al inicio, monitorizadas frecuentemente a lo largo (iniciando a los primeros pocos días) y reevaluada en y después de completar el inductor de CYP3A4. Después de finalizado el uso del inductor, la dosis debe ser ajustada gradualmente. Vigilar cuidadosamente la función del injerto.

Clase de medicamento/sustancia o nombre: Inductores moderados de CYP3A4: metamizol, fenobarbital, isoniazida, rifabutina, efavirenz, etravirina, nevirapina; inductores débiles de CYP3A4: flucoxacilina.

Efecto de interacción con el medicamento: Puede disminuir el tacrolimus en sangre entera e incrementar el riesgo de rechazo.

Recomendaciones concernientes a la coadministración: Deben monitorearse las concentraciones de tacrolimus en sangre entera y aumentar la dosis si es necesario. Monitorear cuidadosamente la función del injerto

Clase de medicamento/sustancia o nombre: Caspofungina.

Efecto de interacción con el medicamento: Puede disminuir el tacrolimus en sangre entera e incrementar el riesgo de rechazo. El mecanismo de interacción no se ha confirmado.

Recomendaciones concernientes a la coadministración: Deben monitorearse las concentraciones de tacrolimus en sangre entera y aumentar la dosis si es necesario. Monitorear cuidadosamente la función del injerto.

Clase de medicamento/sustancia o nombre: Cannabidiol (inhibidor P-gp)

Efecto de interacción con el medicamento: Hay reportes de aumento de tacrolimus en los niveles sanguíneos durante el uso concomitante del Tacrolimus con cannabidiol. Esto puede deberse a la inhibición de P-glicoproteína intestinal, conduciendo al aumento de la biodisponibilidad del tacrolimus.

Recomendaciones concernientes a la coadministración: Tracolimus y Cannabidiol deben coadministrarse con precaución, monitorear cerradamente los efectos adversos. Deben monitorearse las concentraciones de tracolimus en sangre entera y aumentar la dosis si es necesario.

Clase de medicamento/sustancia o nombre: Productos con alta afinidad conocida por las proteínas plasmáticas (por ejemplo: AINEs, anticoagulantes orales y antidiabéticos orales).

Efecto de interacción con el medicamento: Tracolimus se liga extensamente a las proteínas del plasma. Se deben considerar posibles interacciones con otros fármacos que tienen alta afinidad conocida por las proteínas plasmáticas

Recomendaciones concernientes a la coadministración: Monitorear el tracolimus en sangre entera a través de las concentraciones y ajustar la dosis de tracolimus, si es necesario.

Clase de medicamento/sustancia o nombre: Agentes procinéticos: metoclopramida, cimetidina e hidróxido de magnesio-aluminio.

Efecto de interacción con el medicamento: Pueden aumentar las concentraciones de tracolimus en sangre entera e incrementar el riesgo de reacciones adversas serias (neurotoxicidad y prolongación QT).

Recomendaciones concernientes a la coadministración: Deben monitorearse las concentraciones de tracolimus en sangre entera y aumentar la dosis si es necesario. Monitorear cerradamente la función renal, ECG para prolongación QT y otros efectos adversos.

Clase de medicamento/sustancia o nombre: Dosis de mantenimiento de corticosteroides.

Efecto de interacción con el medicamento: Pueden disminuir las concentraciones de tracolimus en sangre entera e incrementar el riesgo de rechazo.

Recomendaciones concernientes a la coadministración: Monitorear las concentraciones de tracolimus en sangre entera y aumentar la dosis si es necesario. Monitorear cerradamente la función del injerto.

Clase de medicamento/sustancia o nombre: Altas dosis de prednisolona y metilprednisolona.

Efecto de interacción con el medicamento: Puede tener impacto en los niveles de tracolimus en sangre (aumento o disminución) cuando se administra para el tratamiento de rechazo agudo.

Recomendaciones concernientes a la coadministración: Monitorear las concentraciones de tracolimus en sangre entera y aumentar la dosis si es necesario.

Clase de medicamento/sustancia o nombre: Tratamiento con antivirales de acción directa (DAA).

Efecto de interacción con el medicamento: Puede tener impacto en la farmacocinética del tracolimus por cambios en la función hepática durante el tratamiento con DAA, relacionada para eliminar el virus de hepatitis. Puede ocurrir una disminución en los niveles sanguíneos de tracolimus. Sin embargo, el potencial de inhibición de CYP3A4 de algunos DAAs pueden contrarrestar el efecto o conducir al aumento en los niveles sanguíneos de tracolimus.

Recomendaciones concernientes a la coadministración: Monitorear las concentraciones de tracolimus en sangre entera y aumentar la dosis si es necesario para asegurar la

continua eficacia y seguridad.

La administración concomitante de tacrolimus con un inhibidor de la diana mamífera de la rapamicina (mTOR) (por ejemplo, sirolimus y everolimus) puede incrementar el riesgo de microangiopatía trombótica (incluyendo síndrome urémico hemolítico y púrpura trombocitopénica trombótica).

Como el tratamiento de Tacrolimus puede asociarse con hiperpotasemia, o puede incrementar la hiperpotasemia preexistente, debe evitarse la ingesta alta de potasio, o los diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, amilorida, triamtereno o espironolactona). Ser cuidadoso cuando el tacrolimus se coadministra con otros agentes que incrementan el potasio sérico, tales como trimetoprima y cotrimoxazol, ya que se conoce que la trimetoprima actúa como un diurético ahorrador de potasio como amilorida. Se recomienda el monitoreo cerrado del potasio sérico.

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

Embarazo:

Los datos en mujeres muestran que el Tacrolimus atraviesa la placenta.

El tratamiento con Tacrolimus puede considerarse en embarazadas cuando no existe una alternativa más segura y cuando el beneficio percibido justifica el riesgo potencial para el feto. En caso de exposición al útero, se recomienda el monitoreo del recién nacido por los posibles efectos adversos del Tacrolimus (en particular, los efectos sobre los riñones).

Lactancia:

Los datos humanos demuestran que el Tacrolimus se excreta en la leche materna. Como los efectos perjudiciales en el recién nacido no pueden excluirse, las mujeres no deben amamantar mientras reciben este fármaco.

Fertilidad:

Se observó en las ratas un efecto negativo del tacrolimus en la fertilidad de los machos, en conteos bajos de espermatozoides y motilidad.

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

No procede.

### **Sobredosis:**

La experiencia con la sobredosis es limitada. Se han informado varios casos de sobredosis accidental. Los síntomas incluyen temblor, dolor de cabeza, náuseas y vómitos, infecciones, urticaria, letargo, aumento del nitrógeno ureico en sangre y concentraciones elevadas de creatinina sérica, y aumento en niveles de alanina aminotransferasa.

No hay ningún antídoto específico para la terapia con cápsulas de Tacrolimus. Si ocurre una sobredosis, deben tomarse medidas de apoyo general y 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 tacrolimus 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, lavado gástrico y/o uso de adsorbentes (como carbón activado), pueden ser útiles si se aplican tras la ingestión.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: L04AA05

Grupo farmacoterapéutico: L: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L04: Agentes inmunosupresores, L04A: Agentes inmunosupresores, L04AA: Agentes inmunosupresores selectivos.

Mecanismo de acción:

A nivel molecular, los efectos del Tacrolimus parecen estar mediados por la unión a una proteína citosólica (FKBP12) que es responsable de la acumulación intracelular del compuesto. El complejo FKBP12-Tacrolimus se une específicamente y competitivamente e inhibe la calcineurina, dando lugar a una inhibición dependiente del calcio de las vías de transducción de la señal de las células T, impidiendo de este modo la transcripción de un conjunto discreto de genes de linfoquina. El Tacrolimus es un agente inmunosupresor altamente potente y ha demostrado actividad tanto en experimentos in vitro como in vivo.

En particular, el Tacrolimus inhibe la formación de linfocitos citotóxicos, que son los principales responsables del rechazo del injerto. El Tacrolimus suprime la activación de células T y la proliferación de células B dependientes de células T auxiliares, así como la formación de linfoquinas (tales como las interleucinas-2, -3 y  $\gamma$ -interferón) y la expresión del receptor de interleucina-2.

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

**Absorción:** En el hombre, el Tacrolimus ha demostrado ser capaz de ser absorbido por todo el tracto gastrointestinal. Tras la administración oral de Tacrolimus cápsulas se alcanzan las concentraciones máximas ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de Tacrolimus en la sangre en aproximadamente de 1 a 3 horas. En algunos pacientes, el Tacrolimus parece estar continuamente absorbido durante un período prolongado, produciendo un perfil de absorción relativamente plano. La biodisponibilidad oral media del Tacrolimus está en el intervalo del 20 al 25 %. Después de la administración oral (0,30 mg/kg/día) a pacientes con trasplante hepático, las concentraciones en estado estacionario de Tacrolimus se lograron en 3 días en la mayoría de los pacientes.

En pacientes estables sometidos a trasplante de hígado, la biodisponibilidad oral de tacrolimus se redujo cuando se administró después una comida con una cantidad moderada de grasa (34 % de calorías). Quedaron evidentes disminuciones de la AUC (27 %) y de la  $C_{m\acute{a}x}$  (50 %) y un aumento del  $t_{m\acute{a}x}$  (173 %) en la sangre entera.

**Distribución y eliminación:** En la circulación sistémica, el Tacrolimus se une fuertemente a los eritrocitos, dando como resultado una relación de distribución aproximada de 20:1 de las concentraciones de sangre entera/plasma. En el plasma, el Tacrolimus está altamente ligado a las proteínas plasmáticas (> 98,8 %), principalmente a la albúmina sérica y a la glicoproteína  $\alpha$ -1-ácido.

Se distribuye ampliamente en el organismo. El volumen de distribución en estado estacionario basado en las concentraciones plasmáticas es de aproximadamente 1300 l. Los datos correspondientes basados en sangre entera promediaron 47,6 l.

El Tacrolimus es una sustancia de baja eliminación. La semivida del Tacrolimus es larga y variable.

**Metabolismo y biotransformación:**

Tacrolimus es ampliamente metabolizado en el hígado, principalmente por el citocromo P450-3A4 (CYP3A4) y el citocromo P450-3A5 (CYP3A5). El Tacrolimus también se metaboliza considerablemente en la pared intestinal. Hay varios metabolitos identificados.

**Excreción:**

Después de la administración intravenosa y oral de Tacrolimus marcado con C, la mayor parte de la radiactividad se eliminó en las heces. Aproximadamente el 2 % de la radioactividad se eliminó en la orina. Se detectó menos del 1 % de Tacrolimus sin cambios

en la orina y las heces, lo que indica que el Tacrolimus se metaboliza casi completamente antes de la eliminación: la bilis es la vía principal de eliminación.

Datos preclínicos de seguridad: Los riñones y el páncreas fueron los primeros órganos afectados en los estudios de toxicidad realizados en ratas y babuinos. En las ratas, el tacrolimus causó efectos tóxicos en el sistema nervioso y los ojos.

Se observaron efectos cardiotóxicos reversibles en ratones después de la administración intravenosa de tacrolimus, cuando este fármaco se administra intravenosamente como infusión rápida/inyección en bolo a una dosis de 0,1 a 1,0 mg/kg. Se observó prolongación QT en algunas especies de animales.

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

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 29 de enero de 2026.