

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

| | |
|--|---|
| Nombre del producto: | TACROLIMUS 5 mg |
| Forma farmacéutica: | Cápsula |
| Fortaleza: | 5mg |
| Presentación: | Estuche por 6 blísteres AL/AL con 10 cápsulas cada uno |
| Titular del Registro Sanitario, país: | ALFARMA S.A.PANAMÁ, REPÚBLICA DE PANAMÁ. |
| Fabricante, país: | RAINBOW LIFE SCIENCES PVT. LTD., MAHARASHTRA, INDIA. |
| Número de Registro Sanitario: | M-17-140-L04 |
| Fecha de Inscripción: | 5 de octubre de 2017 |
| Composición: | |
| Cada cápsula contiene: | |
| Tacrolimus | 5,0 mg* |
| * Se adiciona un 5% de exceso | |
| Plazo de validez: | 24 meses |
| Condiciones de almacenamiento: | Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la humedad. |

Indicaciones terapéuticas:

Tacrolimus cápsulas se indica para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes que recibieron trasplante alogénico de riñón, hígado o corazón. Se recomienda que Tacrolimus cápsulas se utilice conjuntamente con corticoesteroides adrenales. Debido al riesgo de anafilaxia, tacrolimus inyección debe reservarse para pacientes que no puedan recibir tacrolimus oralmente. En recipientes de trasplante de corazón y riñón, se recomienda que tacrolimus se use con azatioprina y micofenolato de mofetilo. No se ha establecido la seguridad y eficacia del uso de tacrolimus cápsulas con sirolimus.

Contraindicaciones:

Pacientes con hipersensibilidad al tacrolimus o a otros macrólidos. Contiene lactosa, no administrar a pacientes con intolerancia a la lactosa.

Precauciones:

Ver advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Como resultado de la inmunosupresión pueden presentarse susceptibilidad a las infecciones y posible desarrollo de linfomas. Solamente los médicos experimentados en la terapia inmunosupresora y en el manejo de trasplante de órganos deben prescribir tacrolimus cápsulas. El médico responsable de la terapia de mantenimiento debe tener una información completa de los requisitos para el seguimiento del paciente.

En un estudio realizado en EUA, el uso de tacrolimus cápsulas conjuntamente con sirolimus en pacientes con trasplante de corazón, se asoció con incremento del riesgo de

complicaciones en la curación de heridas, trastornos renales y diabetes post-trasplante dependiente de insulina, por lo cual no se recomienda.

Se reportó hipercalemia leve a severa en 31% de los recipientes de trasplante de riñón, en 45% y 13% de los recipientes de trasplante de hígado en ensayos aleatorizados realizados en EUA y Europa, y en 8% de los recipientes de trasplante de corazón en un ensayo aleatorizado en Europa y pueden requerir tratamiento. Deben monitorearse los niveles de potasio sérico y no deben usarse diuréticos ahorradores de potasio durante la terapia con tacrolimus cápsulas.

Se ha reportado neurotoxicidad, incluyendo temblor, dolor de cabeza y otros cambios en la función motora, estado mental y función sensorial, en aproximadamente 55% de los recipientes de trasplante de hígado en los dos estudios aleatorizados. El temblor ocurrió más frecuentemente en los pacientes con trasplantes de riñón (54%) tratados con tacrolimus cápsulas y en los pacientes con trasplantes de corazón (15%) comparados con los pacientes tratados con ciclosporina. Han ocurrido convulsiones en los pacientes adultos y pediátricos que recibieron tacrolimus cápsulas. También se han asociado coma y delirio con concentraciones elevadas de tacrolimus en plasma.

En la experiencia post-comercialización se ha reportado que los pacientes tratados con tacrolimus han desarrollado síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES). Si se sospecha o diagnostica PRES, se recomienda la reducción inmediata de la inmunosupresión. También se ha reportado la activación de infecciones virales latentes, incluyendo virus BK- asociado con nefropatía y virus JC- asociado con leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML). Estas infecciones virales pueden dar lugar a resultados serios, incluso fatales.

La diabetes mellitus post-trasplante dependiente de insulina se reportó en 11% a 22% de los pacientes con trasplante de hígado, riñón y corazón tratados con tacrolimus cápsulas, sin historia anterior de diabetes mellitus. Los pacientes negros e hispanos con trasplante de riñón fueron los de mayor riesgo. La dependencia a la insulina fue reversible en 15% a 45% de los pacientes al año.

Conducción y empleo de maquinarias:

No conducir o utilizar maquinarias si se siente mareado o soñoliento, o si tiene problemas de falta de visión después de tomar tacrolimus cápsulas. Estos efectos son más frecuentes con la ingestión de alcohol.

Administración de tacrolimus con alimentos y bebidas:

Tomar tacrolimus cápsulas con el estómago vacío o 2 a 3 horas después de una comida. Esperar 1 hora hasta la próxima comida.

Evitar la toronja (tampoco como jugo) mientras se esté en tratamiento con tacrolimus cápsulas, ya que puede afectar los niveles.

Efectos indeseables:

Los principales efectos adversos de tacrolimus cápsulas incluyen temblores, dolor de cabeza, hipertensión, trastornos gastrointestinales, función renal anormal, hiperglicemia, leucopenia, infección por citomegalovirus (CMV), infección e hiperlipemia.

Posología y método 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 se 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-trasplante. En caso de pacientes adultos trasplantados, 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 cuarto mes en adelante.

Pacientes adultos con trasplante de hígado: La dosis de debe administrarse no antes de las 6 horas después del trasplante. La dosis inicial recomendada de tacrolimus es de 0.10 – 0.5

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 trasplantados generalmente se mantienen a largo plazo en el nivel más bajo de este rango.

Los pacientes pediátricos con trasplante de hígado sin disfunción renal o hepática preexistente requieren y toleran dosis más altas que los adultos para alcanzar dosis sanguíneas similares. Por lo tanto, se recomienda que la terapia en pacientes pediátricos se inicie a una dosis inicial intravenosa de 0.03-0.05 mg/kg/día y una dosis oral inicial de 0.15-0.20 mg/kg/día. Pueden requerirse ajustes de dosis.

En los pacientes pediátricos con trasplante renal se debe administrar una dosis oral inicial de 0,30 mg/kg/día dividida en dos tomas (por ejemplo, por la mañana y por la noche). Si la situación clínica del paciente impide la administración oral debe administrarse una dosis intravenosa inicial de 0,075-0,100 mg/kg/día como infusión continua durante 24 horas.

Administración/Sustitución de Ciclosporina

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

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Debe consultar con su médico o farmacéutico si Ud está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluyendo los que se obtienen sin prescripción o preparaciones de hierbas. No se recomienda tomar tacrolimus cápsulas con ciclosporina.

Los niveles sanguíneos de tacrolimus cápsulas pueden afectarse por otros medicamentos que usted tome y los niveles sanguíneos de esos otros medicamentos pueden afectarse al tomar tacrolimus cápsulas, lo cual pudiera requerir el aumento o la disminución de la dosis de tacrolimus. En particular informe a su médico si usted está tomando o ha tomado recientemente medicamentos tales como:

- antifúngicos o antibióticos, particularmente los llamados antibióticos macrólidos, usados para el tratamiento de infecciones tales como fetoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol, clotrimazol, eritromicina, claritromicina, josamicina y rifampicina.
- inhibidores de la VIH proteasa (ej. ritonavir) usado para la infección por VIH.
- medicamentos para á úlcera estomacal y reflujo ácido (ej. Omeprazol, lansoprazol o cimetidina).
- antieméticos empleados para el tratamiento de náusea y vómito (ej. metoclopramida).
- cisaprida o el antiácido hidróxido de aluminio y magnesio, usados para tratar la acidez estomacal.
- píldoras anticonceptivas u otros tratamientos hormonales con etinilestradiol, tratamientos hormonales con danazol.
- medicamentos usados para tratar la presión alta o problemas cardiacos (ej. nifedipino, nicardipina, diltiazem y verapamilo).
- medicamentos conocidos como "estatinas" usadas para tratar el colesterol y los triglicéridos elevados.
- fenitoína y fenobarbital, usadas para el tratamiento de la epilepsia.
- los corticosteroides prednisolona y metilprednisolona, pertenecientes a la clase de corticosteroides, usados para tratar inflamaciones o suprimir el sistema inmune (ej. en el rechazo de trasplantes).
- nefazodona, usada para tratar la depresión.
- preparaciones de hierbas conteniendo Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Comunique a su médico si usted está tomando o necesita tomar ibuprofeno, anfotericina B o antivirales (ej. aciclovir). Estos pueden empeorar los problemas renales o del sistema nervioso cuando se toman conjuntamente con tacrolimus cápsulas.

Cuando usted está tomando tacrolimus cápsulas, su médico también debe conocer si está tomando suplementos de potasio o ciertos diuréticos usados para fallo cardíaco, hipertensión y enfermedad renal (por ej. amilorida, triamtereno o espironolactona), fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs, por ej. ibuprofeno) utilizados para la fiebre, inflamación y dolor y anticoagulantes o medicamentos orales para la diabetes. Si usted necesita alguna vacunación debe decírselo antes a su médico.

Uso en Embarazo y lactancia:

Si usted está embarazada, o piensa que pudiera estarlo, o quiere quedar embarazada, avise a su médico antes de tomar tacrolimus cápsulas.

Tacrolimus pasa a la leche materna. Por lo tanto, no se debe amamantar mientras se esté tomando tacrolimus cápsulas.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No conducir o utilizar maquinarias si se siente mareado o soñoliento, o si tiene problemas de falta de visión después de tomar tacrolimus cápsulas. Estos efectos son más frecuentes con la ingestión de alcohol.

Sobredosis:

Tacrolimus cápsulas se ha asociado con nefrotoxicidad, particularmente cuando se utilizan dosis altas. En particular, cuando se usa tacrolimus cápsulas, para evitar la nefrotoxicidad, tacrolimus cápsulas no se debe usar simultáneamente con ciclosporina. Tacrolimus cápsulas o ciclosporina deben discontinuarse por lo menos 24 horas antes de iniciar la otra. En presencia de concentraciones elevadas de tacrolimus cápsulas o de ciclosporina, la dosificación con el otro fármaco debe demorarse más.

Propiedades farmacodinámicas:

Mecanismo de acción

A nivel molecular, los efectos de tacrolimus parecen estar mediados por unión a una proteína citosólica (FKBP12) la cual es responsable de la acumulación intracelular del compuesto. El complejo FKBP12-tacrolimus se une específica y competitivamente e inhibe la calcineurina, dando lugar a una inhibición calcio-dependiente de las vías de transducción de la señal de las células T, previniendo de esta forma la transducción de un set discreto de genes linfocina.

Tacrolimus es un potente agente inmunosupresor y con una actividad probada en experimentos tanto *in vitro* como *in vivo*.

De forma general, tacrolimus inhibe la formación de linfocitos citotóxicos, los cuales son los principales responsables del rechazo de injertos. Tacrolimus suprime la activación de las células T y células T de ayuda, dependientes de la proliferación de las células B, así como la proliferación de linfocinas (tales como interleucinas -2, -3 y γ -interferón) y la expresión del receptor de la interleucina-2.

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

La actividad de Tacrolimus se debe fundamentalmente al fármaco original. Los parámetros farmacocinéticos (media \pm S.D.) del tacrolimus se ha determinado después de la administración intravenosa (IV) y/o oral (OV) en voluntarios sanos y en pacientes sometidos a trasplante renal, trasplante hepático y trasplante cardíaco.

Debido a la variabilidad entre sujetos en la farmacocinética del tacrolimus, es necesaria la individualización del régimen de dosis para una terapia óptima. Los datos de farmacocinética indican que las concentraciones en sangre completa más que las de plasma sirven como compartimiento más apropiado para describir la farmacocinética del tacrolimus.

Absorción

La absorción del tacrolimus del tracto gastrointestinal después de la administración oral es incompleta y variable. La biodisponibilidad absoluta del tacrolimus fue $17\pm 10\%$ en trasplante de riñón en pacientes adultos (N=26), $22\pm 6\%$ en trasplante de hígado en pacientes adultos (N=17), $23\pm 9\%$ en trasplante de corazón en pacientes adultos (N=11) y $18\pm 5\%$ en voluntarios sanos (N=16).

Un ensayo a dosis única realizado en 32 voluntarios sanos estableció la bioequivalencia de las cápsulas de 1 y 5 mg. Otro ensayo a dosis única en 32 voluntarios sanos estableció la bioequivalencia de las cápsulas de 0.5 y 1 mg. Las concentraciones máximas en sangre de tacrolimus ($C_{m\acute{a}x}$) y el area bajo la curva (ABC) parecieron incrementarse de forma proporcional a la dosis en 18 voluntarios sanos en ayunas que recibieron una dosis única oral de 3, 7 y 10 mg.

En 18 pacientes con trasplante de riñón, tacrolimus tuvo concentraciones de 3 a 30 ng/ml medidas a las 10-12 horas post-dosis (C_{min}) correlacionando bien con el ABC (Coeficiente de correlación 0.93). En 24 pacientes con trasplante de hígado con un intervalo de concentración de 10 a 60 ng/ml, el coeficiente de correlación fue 0.94. En 25 pacientes con trasplante de corazón con un intervalo de concentración de 2 a 24 ng/mL el coeficiente de correlación fue 0.89, después de una dosis oral de 0.075 o 0.15 mg/kg/día en estado estacionario.

Efectos de los Alimentos

La tasa y extensión de la absorción de tacrolimus fue mayor en condiciones de ayuno. La presencia y composición de los alimentos disminuyó la velocidad y área de la absorción de tacrolimus cuando se administró en 15 voluntarios sanos. El efecto fue más pronunciado con alimentos altos en grasa (848 kcal, 46% grasa), con lo que los promedios de ABC y $C_{m\acute{a}x}$ disminuyeron 37 y 77 % respectivamente $T_{m\acute{a}x}$ aumentó 5 veces. Una comida alta en carbohidratos (668 kcal, 85% carbohidratos) disminuyó los promedios de ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ en un 28 y 65% respectivamente. En voluntarios sanos (N = 16) el tiempo de la comida también afectó la biodisponibilidad de tacrolimus. Cuando se administró inmediatamente después de la comida, el promedio de la $C_{m\acute{a}x}$ disminuyó 71% y el promedio del ABC se redujo 39% respecto a las condiciones de ayuno.

En 11 pacientes con trasplante de hígado se administró Tacrolimus 15 minutos después de un desayuno alto en grasa (400 kcal, 34% grasa), lo que produjo una disminución del ABC ($27 \pm 18\%$) y de la $C_{m\acute{a}x}$ ($50 \pm 19\%$) comparado con las condiciones de ayuno. Tacrolimus cápsulas debe tomarse diariamente con o sin alimento debido a que la presencia y composición de los alimentos disminuye la biodisponibilidad del Tacrolimus.

Distribución

La unión de tacrolimus a proteínas plasmáticas es aproximadamente del 99 % y es independiente de la concentración en un intervalo de 5-50 ng/ml. Tacrolimus se une principalmente a la albúmina y a la alfa-1-ácido glicoproteína, y tiene un nivel alto de asociación con eritrocitos. La distribución de tacrolimus entre sangre total y plasma depende de varios factores, como el hematocrito, la temperatura en el momento de la separación del plasma, concentración del fármaco y concentración de proteínas plasmáticas. En un estudio en EUA la proporción de la concentración en sangre total sobre la concentración en plasma tuvo un promedio de 35 (intervalo de 12 a 67).

Metabolismo

Tacrolimus es ampliamente metabolizado 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 en incubación con microsomas de hígado humano es el tacrolimus 13-desmetilado. En un estudio *in vitro* se reportó que el metabolito 31-desmetilado tiene la misma actividad que el tacrolimus.

Excreción

Después de la administración oral de tacrolimus ¹⁴C-marcado, la mayoría de la radioactividad se eliminó en las heces. Aproximadamente el 2 % de la radioactividad se eliminó en la orina. Menos del 1 % del tacrolimus sin cambios se detectó en la orina y heces, indicando que el tacrolimus se metaboliza casi completamente antes de su eliminación, siendo la bilis la principal vía de eliminación.

Poblaciones Específicas

Pediátrica

La farmacocinética de tacrolimus se ha estudiado en pacientes con trasplante de hígado de 0.7 a 13.2 años. Después de la administración oral a 9 pacientes los promedios de ABC y C_{máx} fueron 337 ± 167 ng·h/mL y 48.4 ± 27.9 ng/mL respectivamente. La biodisponibilidad absoluta fue 31 ± 21 %.

Las concentraciones en sangre total de 31 pacientes menores de 12 años de edad mostraron que los pacientes pediátricos necesitaron dosis más altas que los adultos para alcanzar concentraciones similares de tacrolimus.

La farmacocinética del tacrolimus también se ha estudiado en pacientes con trasplante de riñón de 8.2 ± 2.4 años de edad. Después de la administración oral a los mismos pacientes, el promedio de ABC y C_{max} fueron 181 ± 65 (rango 81-300) ng·hr/mL y 30 ± 11 (rango 14-49) ng/mL, respectivamente. La biodisponibilidad absoluta fue 19 ± 14 (rango 5.2-56) %.

Insuficiencia renal: Los parámetros farmacéuticos para tacrolimus después de una administración I.V. única se determinaron en 12 pacientes (7 sin diálisis y 5 con diálisis, con valores de creatinina sérica de 3.9 ± 1.6 y 12.0 ± 2.4 mg/dL, respectivamente) antes del trasplante de riñón. Los parámetros farmacocinéticos obtenidos fueron similares para ambos grupos.

El promedio de depuración de tacrolimus en pacientes con disfunción renal fue similar a la obtenida en voluntarios sanos.

Insuficiencia hepática: La farmacocinética de tacrolimus fue determinada en 6 pacientes con disfunción hepática moderada (promedio clasificación Pugh: 6.2) después de administraciones únicas I.V. y oral. El promedio de depuración de tacrolimus en pacientes con disfunción hepática leve no difirió sustancialmente a la de voluntarios sanos.

La farmacocinética de tacrolimus se estudió en 6 pacientes con daño hepático severo (promedio clasificación Pugh: > 10). El promedio de depuración fue sustancialmente más bajo en pacientes con disfunción hepática severa, independientemente de la vía de administración.

Raza: No se ha realizado un estudio formal para evaluar la disposición farmacocinética de tacrolimus en pacientes trasplantados de raza negra. Sin embargo, una comparación retrospectiva de pacientes con trasplante renal, caucásicos y de raza negra indica que los pacientes de raza negra requieren dosis más altas de tacrolimus para obtener concentraciones similares.

Género: No se ha realizado un estudio formal para evaluar el efecto del género en la farmacocinética de tacrolimus, sin embargo, no hubo diferencia en la dosificación por género en el estudio de pacientes de trasplante de riñón. Una comparación retrospectiva de la farmacocinética en voluntarios sanos y en pacientes con trasplante de hígado y riñón indican que no hay diferencias basadas en el género.

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

No procede

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 5 de octubre de 2017.