

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	TACROLIMUS 5 mg
Forma farmacéutica:	Cápsula
Fortaleza:	5 mg
Presentación:	Estuche con bolsa de papel de aluminio por un blíster de AL/PVDC/AL con 10 cápsulas cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	LINDMED S.L., Madrid, España.
Fabricante, país:	ALKEM LABORATORIES LTD, Baddi, India.
Número de Registro Sanitario:	M-19-006-L04
Fecha de Inscripción:	5 de febrero de 2019
Composición:	
Cada cápsula contiene:	
Tacrolimus monohidratado	5,100 mg
Lactosa anhidra	124,630 mg
Etanol	csp
Cloruro de metileno	csp
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la humedad.

Indicaciones terapéuticas:

Es un fármaco inmunosupresor usado principalmente después de trasplantes alogénicos para reducir la actividad del sistema inmunitario y así disminuir el riesgo de rechazo.

La terapia con Tacrolimus requiere un cuidadoso monitoreo por personal adecuadamente calificado y equipado.

El medicamento sólo debe prescribirse, y los cambios en la terapia inmunosupresora iniciada, por los médicos con experiencia en la terapia inmunosupresora y el tratamiento de los pacientes trasplantados.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al Tacrolimus o a otros macrólidos.

Hipersensibilidad a cualquiera de los excipientes.

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

Precauciones:

El cambio involuntario, no intencional o no supervisado de formulaciones de Tacrolimus de liberación inmediata o prolongada es inseguro, pueden aparecer efectos secundarios,

incluyendo bajo o sobre inmunosupresión, debido a diferencias clínicamente relevantes en la exposición sistémica al Tacrolimus.

Los pacientes deben mantenerse en una sola formulación de Tacrolimus con el régimen de dosificación diaria correspondiente. Las alteraciones en el tratamiento, sólo deben realizarse bajo la estrecha supervisión de un especialista en trasplantes. Después de la conversión a cualquier formulación alternativa, se debe realizar un monitoreo de fármacos terapéuticos y ajustar la dosis para asegurar que se mantiene la exposición sistémica al Tacrolimus.

Las dosis iniciales recomendadas que se presentan a continuación están destinadas a actuar únicamente como una directriz.

La dosificación de Tacrolimus debe basarse principalmente en evaluaciones clínicas de rechazo y tolerabilidad en cada paciente individualmente ayudadas por la monitorización del nivel de sangre.

Si los signos clínicos de rechazo son evidentes, debe considerarse la alteración del régimen inmunosupresor.

El Tacrolimus se puede administrar por vía intravenosa u oral. En general, la dosificación puede comenzar oralmente. Si es necesario, administrando los contenidos de la cápsula suspendidos en agua, por medio de tubos nasogástricos.

El Tacrolimus se administra rutinariamente junto con otros agentes inmunosupresores en el período postoperatorio inicial.

La dosis de Tacrolimus puede variar dependiendo del régimen inmunosupresor elegido.

Pacientes con cardiopatías establecidas.

Pacientes epilépticos.

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 llevado 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, la monitorización de los siguientes parámetros debe realizarse de forma rutinaria: 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.

Las precauciones se deben tomar en pacientes con enfermedad cardíaca establecida y pacientes epilépticos.

Durante el período inicial posterior al trasplante, es necesario controlar la presión arterial, ECG, estado neurológico y visual, niveles de glucosa, electrolitos, función hepática y renal pruebas, parámetros hematológicos, valores de coagulación y determinación de proteínas plasmáticas.

Se debe tener precaución en pacientes con factores de riesgo para la prolongación del intervalo QT, incluido pacientes con antecedentes personales o familiares de prolongación de QT, insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias y anormalidades electrolíticas. También se debe tener precaución en los pacientes diagnosticado o sospechado de tener síndrome de QT prolongado congénito o prolongación de QT adquirida o pacientes con medicamentos concomitantes conocidos por prolongar el intervalo QT, inducir electrolito anormalidades o se sabe que aumentan la exposición a Tacrolimus.

Observaciones: intervalo QT es la medida del tiempo entre el comienzo de la onda Q y el final de la onda T en el electrocardiograma. Si se encuentra anormalmente prolongado puede generar arritmias ventriculares

Efectos indeseables:

Desórdenes gastrointestinales: La perforación gastrointestinal ha sido reportada en pacientes tratados con Tacrolimus. Como perforación gastrointestinal es un evento médicamente importante que puede conducir a una amenaza para la vida o condición grave, los tratamientos adecuados deben considerarse inmediatamente después de sospecha síntomas o signos ocurren.

Dado que los niveles de Tacrolimus en la sangre pueden cambiar significativamente durante los episodios de diarrea, extra se recomienda controlar las concentraciones de Tacrolimus durante los episodios de diarrea.

Trastornos cardíacos: Hipertrofia ventricular o hipertrofia del tabique, informada como miocardiopatías, tienen observado en raras ocasiones. La mayoría de los casos han sido reversibles, ocurriendo principalmente en niños con concentraciones mínimas de sangre de Tacrolimus mucho más altas que los niveles máximos recomendados. Otros factores observados para aumentar el riesgo de estas condiciones clínicas, enfermedad cardíaca preexistente incluida, uso de corticosteroides, hipertensión, renal o hepática disfunción, infecciones, sobrecarga de líquidos y edema.

En consecuencia, pacientes de alto riesgo, particularmente los niños pequeños y aquellos que reciben inmunosupresión sustancial deben ser monitorizados, utilizando procedimientos tales como ecocardiografía o ECG antes y después del trasplante (por ejemplo inicialmente a los tres meses y luego a los 9-12 meses). Si se desarrollan anomalías, se debe reducir la dosis de la terapia con Tacrolimus, o cambiar el tratamiento a otro agente inmunosupreso. Tacrolimus puede prolongar el intervalo QT y puede causar Torsades de Pointes.

Trastornos linfoproliferativos y tumores malignos: Se ha informado que los pacientes tratados con Tacrolimus desarrollan el virus de Epstein-Barr (EBV) -trastornos linfoproliferativos asociados. Los pacientes cambiados a Tacrolimus no deberían recibir tratamiento anti-linfocito concomitantemente. Se ha informado que los niños tienen un mayor riesgo de desarrollar trastornos linfoproliferativos. Por lo tanto, en este grupo de pacientes, la serología EBV-VCA debería ser comprobado antes de comenzar el tratamiento con Tacrolimus.

Durante el tratamiento, cuidado se recomienda monitorizar con EBV-PCR. La EBV-PCR positiva puede persistir durante meses y es per se no es indicativo de enfermedad linfoproliferativa o linfoma.

Protección de la luz solar: Al igual que con otros agentes inmunosupresores, debido al riesgo potencial de piel maligna cambios, la exposición a la luz solar y a la luz ultravioleta se debe limitar al usar ropa protectora y usar un protector solar con un alto factor de protección. Al igual que con otros compuestos inmunosupresores potentes, el riesgo de cáncer secundario es desconocido.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES). Se ha informado que los pacientes tratados con Tacrolimus desarrollan reversibilidad posterior síndrome de encefalopatía (PRES). Si los pacientes que toman Tacrolimus presentan síntomas indicando PRES como dolor de cabeza, estado mental alterado, convulsiones y alteraciones visuales, se debe realizar un procedimiento radiológico (por ejemplo, MRI).

Los pacientes tratados con inmunosupresores, incluido Tacrolimus, tienen un mayor riesgo de infecciones oportunistas (bacterianas, fúngicas, virales y protozoarias). Entre estas condiciones están Nefropatía asociada al virus BK y multifocal progresivo asociado al virus JC leucoencefalopatía (PML). Estas infecciones a menudo están relacionadas con un alto total carga inmunosupresora y puede conducir a condiciones graves o fatales que los médicos deberían considerar en pacientes con deterioro de la función renal o síntomas neurológicos.

Posología y modo de administración:

Se recomienda administrar la dosis diaria oral en dos dosis divididas (por ejemplo, por la mañana y por la noche). Las cápsulas se deben tomar inmediatamente después de la eliminación de la ampolla. Se debe aconsejar a los pacientes que no traguen el desecante. Las cápsulas deben tragarse con líquido (preferiblemente agua).

Las cápsulas generalmente se deben administrar con el estómago vacío o al menos 1 hora antes o 2 a 3 horas después de una comida, para lograr una absorción máxima.

DOSIFICACIÓN: Para suprimir el rechazo del injerto, debe mantenerse la inmunosupresión, por consiguiente, no se puede dar ningún límite a la duración de la terapia oral.

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 comenzar aproximadamente 12 horas después de la finalización de la cirugía.

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

Profilaxis del rechazo de trasplante - niños

Una dosis oral inicial de 0,30 mg / kg / día debe administrarse en dos dosis divididas (por ejemplo, por la mañana y por la noche). Si la condición clínica del paciente previene la administración oral, se debe administrar 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

Las dosis de Tacrolimus se reducen generalmente en el período posterior al trasplante. En algunos casos es posible retirar el tratamiento inmunosupresor concomitante, lo que conduce a la monoterapia con Tacrolimus.

La mejoría post-trasplante en la condición del paciente puede alterar la farmacocinética del Tacrolimus y puede requerir ajustes posteriores de la dosis.

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 finalización de la cirugía.

Si la dosis no puede administrarse por vía oral como resultado del estado clínico del paciente, se debe iniciar una terapia intravenosa de 0,05 - 0,10 mg / kg / día como una infusión continua de 24 horas.

Profilaxis del rechazo de trasplante - niños

Una dosis oral inicial de 0,30 mg / kg / día debe administrarse en dos dosis divididas (por ejemplo, por la mañana y por la noche). Si la condición clínica del paciente previene la dosificación oral, se debe administrar una dosis intravenosa inicial de 0,075 - 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 retirar el tratamiento inmunosupresor concomitante, dando lugar a la terapia dual basada en Tacrolimus. La mejoría post-trasplante en la condición del paciente puede alterar la farmacocinética del Tacrolimus y puede requerir ajustes posteriores de la dosis.

Recomendaciones de dosificación - Trasplante de corazón

Profilaxis del rechazo del trasplante - adultos

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

Después de la inducción de anticuerpos, el tratamiento con Tacrolimus oral debe comenzar a una dosis de 0,075 mg / kg / día administrada como dos dosis divididas (por ejemplo, por

la mañana y por la noche). La administración debe comenzar dentro de los 5 días posteriores a la finalización 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, se debe iniciar una terapia intravenosa de 0,01 a 0,02 mg / kg / día como una infusión continua de 24 horas.

El Tacrolimus se ha utilizado con o sin inducción de anticuerpos en el trasplante de corazón pediátrico.

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. Si se observan signos de toxicidad (por ejemplo, reacciones adversas pronunciadas) puede ser necesario reducir la dosis de Tacrolimus.

Para la conversión a Tacrolimus, el tratamiento debe comenzar con la dosis oral inicial recomendada para la inmunosupresión primaria.

Las recomendaciones de dosis para el trasplante de pulmón, páncreas e intestino se basan en datos prospectivos limitados de ensayos clínicos. En pacientes trasplantados con pulmón, el Tacrolimus se ha utilizado en una dosis oral inicial de 0,10 - 0,15 mg / kg / día, en pacientes trasplantados con 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. Sin embargo, debido al potencial nefrotóxico del Tacrolimus, se recomienda una cuidadosa monitorización de la función renal (incluyendo las concentraciones seriadas de creatinina sérica, el cálculo de la depuración de creatinina y el control de la producción de orina). ----Pacientes pediátricos:

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

Personas mayores

No hay pruebas disponibles actualmente para indicar que la dosis debe ajustarse en personas mayores.

Conversión de ciclosporina:

Se debe tener cuidado cuando se convierten pacientes de terapia basada en ciclosporina a terapia basada en Tacrolimus. El tratamiento con Tacrolimus debe iniciarse después de considerar las concentraciones sanguíneas de ciclosporina y el estado clínico del paciente. La dosis debe retrasarse en presencia de niveles elevados de ciclosporina en la sangre. En la práctica, el tratamiento con Tacrolimus se ha iniciado 12 - 24 horas después de la interrupción de la ciclosporina. La monitorización de los niveles sanguíneos de ciclosporina debe continuar después de la conversión, ya que el aclaramiento de la ciclosporina podría verse afectado.

Los niveles sanguíneos mínimos de Tacrolimus deben controlarse durante el período posterior al trasplante. Cuando se administra por vía oral, los niveles mínimos de sangre se deben extraer aproximadamente 12 horas después de la dosificación, justo antes de la siguiente dosis. La frecuencia de la monitorización del nivel sanguíneo debe basarse en las necesidades clínicas. Dado que el Tacrolimus es un medicamento con un aclaramiento reducido, los ajustes del régimen de dosificación pueden tardar varios días antes de que

aparezcan cambios en los niveles sanguíneos. Es necesario considerar el estado clínico del paciente al interpretar los niveles de sangre entera.

En la práctica clínica, los niveles mínimos de sangre total han estado generalmente en el rango de 5 a 20 mg / ml en receptores de trasplante de hígado y de 10 a 20 ng / ml en pacientes de trasplante de riñón y corazón en el período post-trasplante temprano. Posteriormente, durante la terapia de mantenimiento, las concentraciones sanguíneas han estado generalmente en el rango de 5 - 15 mg / ml en receptores de trasplante de hígado, riñón y corazón.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Sustancias con un potencial de interacción: particularmente fuertes inhibidores de CYP3A4 (como telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, telitromicina o claritromicina) o inductores de CYP3A4 (como rifampicina, rifabutina) son combinándose con Tacrolimus, los niveles sanguíneos de Tacrolimus deben controlarse para ajustar la dosis de Tacrolimus según sea apropiado para mantener una exposición similar a Tacrolimus.

Las preparaciones herbales que contienen hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) u otras hierbas Se deben evitar las preparaciones cuando se toma Tacrolimus debido al riesgo de interacciones que conducir a una disminución en las concentraciones sanguíneas de Tacrolimus y a un efecto clínico reducido de Tacrolimus, o un aumento en las concentraciones sanguíneas de Tacrolimus y riesgo de toxicidad de Tacrolimus. La administración combinada de ciclosporina y Tacrolimus debe evitarse y se debe tener cuidado con paciente que se le indica tacrolimus y que han recibido previamente ciclosporina. Se debe evitar la ingesta elevada de potasio o diuréticos ahorradores de potasio. Ciertas combinaciones de Tacrolimus con medicamentos conocidos pueden ser nefrotóxicos o neurotóxicos, los efectos pueden aumentar el riesgo de estos efectos. El uso de vacunas vivas atenuadas debe evitarse.

Se han observado interacciones más débiles con clotrimazol, claritromicina, josamicina, nifedipina, nicardipina, diltiazem, verapamil, amiodarona, danazol, etinilestradiol, omeprazol, nefazodona y (chino) remedios herbales que contienen extractos de *Schisandra Sphenanthera*.

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, tamoxifeno, troleandomicina.

Se informó que el jugo de pomelo aumenta el nivel sanguíneo de Tacrolimus y debería por lo tanto ser evitado.

Los reportes de sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento son importante. Se sugiere mantener el monitoreo y la evaluación riesgo /beneficio en cada caso.

Los profesionales de la salud deben informar cualquier sospecha de reacciones adversas.

Amiodarona, bromocriptina, cimetidina, claritromicina, danazol. Las vacunas pueden ser menos eficaces durante el tratamiento.

Uso en Embarazo y lactancia:

Los datos humanos muestran que el Tacrolimus puede atravesar la placenta. Datos limitados del órgano los receptores de trasplantes no muestran evidencia de un mayor riesgo de efectos adversos en el curso y el resultado del embarazo bajo tratamiento con Tacrolimus en comparación con otros medicamentos inmunosupresores. Debido a la necesidad de tratamiento, el Tacrolimus se puede considerar en mujeres embarazadas cuando no existe una alternativa más segura y cuando el beneficio percibido justifica el riesgo potencial para el feto. En caso de en exposición al útero, la monitorización del recién nacido por los posibles efectos adversos del Tacrolimus es recomendado (en particular, los efectos sobre los riñones). Existe un riesgo de parto prematuro (<37 semanas), así como

para la hipercalcemia en el recién nacido. En ratas y conejos, el Tacrolimus causó toxicidad embriofetal en dosis que demostraron toxicidad materna.

Lactancia: Los datos humanos demuestran que el Tacrolimus se excreta en la leche materna. Como efectos perjudiciales en el recién nacido no puede ser excluido, las mujeres no deberían amamantar mientras reciben Tacrolimus.

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 se produce una sobredosis, en general se deben llevar a cabo medidas de apoyo y tratamiento sintomático.

El Tacrolimus no será dializable. En pacientes aislados con muy niveles plasmáticos elevados, hemofiltración o -diafiltración han sido efectivos para reducir la toxicidad concentraciones. En casos de intoxicación oral, lavado gástrico y / o uso de adsorbentes (como carbón activado) puede ser útil, si se usa poco después de la ingesta.

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la calcineurina, código ATC: L04AD02

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos.

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 a la calcineurina y la inhibe, 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 γ -interferón) y la expresión del receptor de interleucina-2.

Los resultados de los datos publicados en otros trasplantes de órganos primarios

El Tacrolimus se ha convertido en un tratamiento aceptado como medicamento inmunosupresor primario tras el trasplante de páncreas, pulmón e intestino.

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_{max}) de Tacrolimus en la sangre en aproximadamente 1 - 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 sujetos sanos, Tacrolimus 1 mg y Tacrolimus 5 mg Cápsulas, duros se han demostrado ser bioequivalentes, cuando se administran como dosis equivalente.

La velocidad y el grado de absorción del Tacrolimus son mayores en condiciones de ayuno. La presencia de alimentos disminuye tanto la tasa como el grado de absorción del Tacrolimus, siendo el efecto más pronunciado después de una comida rica en grasas. El efecto de una comida rica en carbohidratos es menos pronunciada. El flujo biliar no influye en la absorción de Tacrolimus.

La monitorización de los niveles mínimos de sangre total proporciona una buena estimación de la exposición sistémica.

Distribución y eliminación: En el hombre, la disposición de Tacrolimus después de la infusión intravenosa se puede describir como bifásica. 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 (> 98,8%) a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina sérica y a la glicoproteína α -1-ácida.

Tacrolimus está ampliamente distribuido en el cuerpo. El volumen de distribución en estado estacionario basado en las concentraciones plasmáticas es de aproximadamente 1300 l (sujetos sanos). Los datos correspondientes basados en sangre total promediaron 47,6 l.

El Tacrolimus es una sustancia de baja eliminación. En sujetos sanos, el promedio de evacuación corporal total (TBC) estimado a partir de concentraciones de sangre entera fue de 2,25 l / h. En pacientes adultos con trasplante de hígado, riñón y corazón, se han observado valores de 4,1 l / h, 6,7 l / h y 3,9 l / h, respectivamente. Los receptores de trasplante hepático pediátrico tienen una TBC aproximadamente el doble que los pacientes adultos trasplantados de hígado. Factores tales como niveles bajos de hematocrito y proteína, que resultan en un aumento en la fracción no unida de Tacrolimus, o aumento del metabolismo inducido por corticosteroides, se consideran responsables de las mayores tasas de depuración observadas tras el trasplante.

La vida media del Tacrolimus es larga y variable. En sujetos sanos, la semivida media en sangre total es de aproximadamente 43 horas. En pacientes adultos y pediátricos trasplantados de hígado, promedió 11,7 horas y 12,4 horas, respectivamente, en comparación con 15,6 horas en los receptores de trasplante de riñón de adultos. El aumento de las tasas de depuración contribuye a la menor vida media observada en los receptores de trasplante.

Metabolismo y biotransformación

Tacrolimus es ampliamente metabolizado en el hígado, principalmente por el citocromo P450-3A4. El Tacrolimus también se metaboliza considerablemente en la pared intestinal. Hay varios metabolitos identificados. Sólo uno de ellos ha demostrado in vitro una actividad inmunosupresora similar a la del Tacrolimus. Los otros metabolitos tienen sólo actividad inmunosupresora débil o nula. En la circulación sistémica sólo uno de los metabolitos inactivos está presente a bajas concentraciones. Por lo tanto, los metabolitos no contribuyen a la actividad farmacológica del Tacrolimus.

Excreción

Después de la administración intravenosa y oral de Tacrolimus marcado con ^{14}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.

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

Desechar cualquier remanente no utilizado.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 5 de febrero de 2019.

