



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº **4422**

BUENOS AIRES, **15 JUL 2013**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-013449-12-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GADOR S.A., solicita autorización para importar la nueva concentración de TACROLIMUS 3 mg en la forma farmacéutica: cápsulas de acción prolongada, para la especialidad medicinal denominada PROGRAF, inscripto bajo el Certificado Nº 45.589.

Que asimismo se solicita la autorización de nuevos rótulos y prospectos para la especialidad medicinal mencionada en el considerando anterior.

Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos Nros. 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios Nros. 1.890/92 y 177/93.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

4422

Que la presente solicitud se encuadra en los términos legales de los Artículos 4º, 14º y concordantes del Decreto N° 150/92.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones Nros.:5904/96.

Que a fojas 275 consta el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma GADOR S.A., a importar, fraccionar, distribuir y comercializar la nueva concentración TACROLIMUS 3 mg en la forma farmacéutica: cápsulas de acción prolongada la cual se denominará PROGRAF XL 3 mg, siendo su fórmula cualicuantitativa: TACROLIMUS 3 mg, Hipermelosa 0,9 mg, Etilcelulosa 0,9 mg, Lactosa Monohidrato 321,84 mg, Estearato de magnesio 3,3 mg, cápsula dura, cubierta de la cápsula: gelatina, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo, lauril sulfato de sodio c.s, tinta de impresión de la cápsula, Opacode S-1-



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN Nº

427

15083; que será importada de Astellas Ireland Co, Ltd, Killorglin, Co Kerry - Irlanda; control de calidad: DARWIN Nº 429 - CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES; país de consumo de Anexo I: HOLANDA.

ARTICULO 2º.- Dispónese que la importación, distribución y comercialización de la nueva concentración: TACROLIMUS 3 mg en la forma farmacéutica: cápsulas de acción prolongada, en las presentaciones conteniendo: 30, 50 y 100 cápsulas de acción prolongada.

ARTICULO 3º.- Establécese que la condición de expendio de la nueva concentración autorizada por el Artículo 1º será de Venta Bajo Receta Archivada, que el período de vida útil es de 36 MESES, Después de abrir el envoltorio de aluminio 1 año, siendo su forma de conservación: a temperatura ambiente entre 15º C y 30º C en lugar seco.

ARTICULO 4º.- Acéptanse los proyectos de rótulos de fojas 87, 118, 149 y prospectos de fojas 88 a 117, 119 a 148, 150 a 179, a desglosar las fojas 87, 88 a 117 para la especialidad medicinal denominada PROGRAF XL 3 mg.

ARTICULO 5º.- Practíquese la atestación correspondiente indicando las autorizaciones de los Artículos 1º a 4º inclusive en el Certificado Nº 45.589, cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **4422**

ARTICULO 6º.- Inscribase la nueva concentración autorizada en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

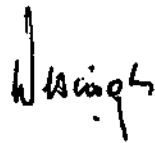
ARTICULO 7º- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos y prospectos autorizados, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-0000-013449-12-1

DISPOSICION N°:

m.b.

4422


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

2

4422



Proyecto de rotulo

PROGRAF XL 3 mg

TACROLIMUS 3 mg

Capsulas de liberación prolongada

Venta bajo receta archivada

Industria Irlandesa

Contenido: 50 cápsulas de liberación prolongada

1 Dosis diaria

Composición:

Cada cápsula de liberación prolongada contiene:

Tacrolimus 3,0 mg

Excipientes: hipermelosa, etilcelulosa, lactosa monohidrato,
estearato de magnesio c.s.

El producto contiene lactosa y vestigios de soja

POSOLOGIA: ver prospecto adjunto

MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C - 30°C, en lugar seco.

Importante: Una vez abierto el envase de aluminio, el producto deberá ser utilizado dentro de los 12 meses

Lote N°

Fecha de Vencimiento:

Elaborado por Astellas Ireland Co. Ltd, Killorglin, Co. Kerry, Irlanda
En Argentina: importado y comercializado por Gador S.A, Darwin 429,
C1414CUI, Buenos Aires
Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°45.589

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica"

GADOR S.A.
Adelmo P. Abenia
ADELMO P. ABENIA
APODERADO
D.N.I.: 4.003

GADOR S.A.
Olga Noemi Greco
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 5957

442



Proyecto de prospecto interior de envase.

PROGRAF® XL 3 mg

TACROLIMUS 3 mg

Cápsulas de liberación prolongada

Venta Bajo Receta Archivada

Industria irlandesa

COMPOSICION

Cada cápsula de liberación prolongada contiene:

Tacrolimus 3,0 mg

Excipientes: hipermelosa, etilcelulosa, lactosa monohidrato

estearato de magnesio c.s.

El producto contiene lactosa y vestigios de soja

ACCION TERAPEUTICA

Inmunosupresor de tipo macrólido, Inhibidores de la calcineurina.

Código ATC: L04AD02.

INDICACIONES

Profilaxis del rechazo de trasplante en receptores adultos de aloinjerto renal o hepático.

Tratamiento del rechazo de aloinjerto resistente al tratamiento con otros productos medicinales inmunosupresores en pacientes adultos.

GADOR S.A.
[Signature]
ADELMO F. ABENIACAP
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.
[Signature]
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9957

9

4422



ACCION FARMACOLOGICA

Mecanismo de acción

A nivel molecular, los efectos del tacrolimus parecen estar mediados por su unión a una proteína citosólica (FKBP12), que es la responsable de la acumulación intracelular del compuesto. El complejo FKBP12- tacrolimus se une de forma específica y competitiva a la calcineurina inhibiéndola. Esto produce una inhibición dependiente del calcio de las vías de transducción de señales en las células T, lo que impide la transcripción de un grupo concreto de genes de citocinas.

Tacrolimus es un potente agente inmunosupresor cuya actividad se ha demostrado en experimentos tanto *in vivo* como *in vitro*.

En particular, el tacrolimus inhibe la formación de linfocitos citotóxicos, que son los principales responsables del rechazo del injerto. El tacrolimus inhibe la activación de las células T y la proliferación de los linfocitos B dependiente de las células T auxiliares, así como la formación de linfocinas (como las interleuquinas 2, 3 y el interferón γ) y la expresión del receptor de la interleuquina-2.

Resultados de los ensayos clínicos realizados con Prograf® XL, tacrolimus una vez al día

Trasplante hepático

La eficacia y seguridad de Prograf® XL y Prograf®, ambos en combinación con corticosteroides, fue comparada en 471 receptores de trasplante hepático *de novo*. La tasa de episodios de rechazo agudo confirmados con biopsia dentro de las primeras 24 semanas después del trasplante fue de 32,6% en el grupo de Prograf® XL (N=237) y de 29,3% en el grupo de Prograf® (N=234). La diferencia entre tratamientos (Prograf® XL – Prograf®) fue de 3,3% (intervalo de confianza del 95% [-5,7%, 12,3%]). Las tasas de supervivencia del paciente transcurridos 12 meses fueron de 89,2% para Prograf® XL y 90,8% para Prograf®; en la rama de Prograf® XL, fallecieron 25 pacientes (14

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIAC
APODERADO
D.N.I.: 4.094.0P

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9957

442



mujeres, 11 hombres) y en la rama de Prograf® fallecieron 24 pacientes (5 mujeres, 19 hombres). La supervivencia del injerto transcurridos 12 meses fue de 85,3% para Prograf® XL y de 85,6% para Prograf®.

Trasplante renal

La eficacia y seguridad de Prograf® XL y Prograf®, ambos en combinación con micofenolato de mofetilo (MMF) y corticosteroides, fue comparada en 667 receptores de trasplante renal *de novo*. La tasa de episodios de rechazo agudo confirmados con biopsia dentro de las primeras 24 semanas después del trasplante fue de 18,6% en el grupo de Prograf® XL (N=331) y de 14,9% en el grupo de Prograf® (N=336). La diferencia entre tratamientos (Prograf® XL – Prograf®) fue de 3,8% (intervalo de confianza del 95% [-2,1%, 9,6%]). Las tasas de supervivencia del paciente transcurridos 12 meses fueron de 96,9% para Prograf® XL y 97,5% para Prograf®; en la rama de Prograf® XL fallecieron 10 pacientes (3 mujeres, 7 hombres) y en la rama de Prograf® fallecieron 8 pacientes (3 mujeres, 5 hombres). La supervivencia del injerto transcurridos 12 meses fue de 91,5% para Prograf® XL y de 92,8% para Prograf®.

La eficacia y seguridad de Prograf®, ciclosporina y Prograf® XL, todos en combinación con inducción con anticuerpos a base de basiliximab, MMF y corticosteroides, fue comparada en 638 receptores de trasplante renal *de novo*. La incidencia de falta de eficacia a los 12 meses (definida como muerte, pérdida del injerto, rechazo agudo confirmado con biopsia o pérdida de seguimiento) fue de 14,0% en el grupo de Prograf® XL (N=214), 15,1% en el grupo de Prograf® (N=212) y 17,0% en el grupo de ciclosporina (N=212). La diferencia entre tratamientos fue -3,0% (Prograf® XL - ciclosporina) (intervalo de confianza de 95,2% [-9,9%, 4,0%]) para Prograf® XL frente a ciclosporina y -1,9% (Prograf®-ciclosporina) (intervalo de confianza de 95,2% [-8,9%, 5,2%]) para Prograf® frente a ciclosporina. Las tasas de supervivencia del paciente transcurridos 12 meses fueron de 98,6% para Prograf® XL, 95,7% para Prograf® y 97,6% para ciclosporina; en la rama de Prograf® XL fallecieron 3 pacientes (todos

GADOR S.A.
[Signature]
ADELMO F. ABENI
APODERADO
D.N.I.: 4.094

GADOR S.A.
[Signature]
OLGA NOEMI GRECC
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 6957

4422



hombres), en la rama de Prograf® fallecieron 10 pacientes (3 mujeres, 7 hombres) y en la rama de ciclosporina fallecieron 6 pacientes (3 mujeres, 3 hombres). La supervivencia del injerto transcurridos 12 meses fue de 96,7% para Prograf® XL, de 92,9% para Prograf® y de 95,7% para ciclosporina.

Seguridad y eficacia clínica de las cápsulas de Prograf® dos veces al día en trasplantes primarios de órganos


En estudios prospectivos se investigó Prograf® oral como inmunosupresor primario en aproximadamente 175 pacientes después de trasplante de pulmón, en 475 pacientes después del trasplante de páncreas y en 630 pacientes después del trasplante intestinal. En general, el perfil de seguridad de Prograf® oral en estos estudios publicados pareció ser similar al informado en los estudios extensos, en que se utilizó Prograf® como tratamiento primario en trasplante hepático, renal y cardíaco. A continuación se resumen los resultados de eficacia de los estudios más extensos en cada indicación.

Trasplante de pulmón

El análisis intermedio de un estudio multicéntrico reciente con Prograf® oral examinó a 110 pacientes que se aleatorizaron en una proporción 1:1 a tacrolimus o ciclosporina. El tacrolimus se inició como una perfusión intravenosa continua a una dosis de 0,01 a 0,03 mg/kg/día y el tacrolimus oral se administró a una dosis de 0,05 a 0,3 mg/kg/día. Se informó una menor incidencia de episodios de rechazo agudo en los pacientes tratados con tacrolimus comparado con los tratados con ciclosporina (11,5% comparado con 22,6%) y una menor incidencia de rechazo crónico, el síndrome de bronquiolitis obliterante (2,86% comparado con 8,57%), en el primer año después del trasplante. La supervivencia de pacientes a un año fue de 80,8% en el grupo de tacrolimus y 83% en el grupo de ciclosporina.

Otro estudio aleatorizado incluyó 66 pacientes en el grupo de tacrolimus comparado con 67 pacientes en el grupo de ciclosporina. Tacrolimus se inició como una infusión intravenosa continua a una dosis de 0,025 mg/kg/día y el tacrolimus por vía oral se


GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIA
APODERADO
D.N.I.: 4.094.0


GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 8887

4422



administró a una dosis de 0,15 mg/kg/día con ajustes de dosis posteriores hasta concentraciones mínimas elegidas como objetivo de 10 a 20 ng/ml. La supervivencia de pacientes a 1 año fue de 83% en el grupo de tacrolimus y 71% en el grupo de ciclosporina, las tasas de supervivencia a 2 años fueron 76% y 66%, respectivamente. Los episodios de rechazo agudo por 100 paciente-días fueron numéricamente inferiores en el grupo de tacrolimus (0,85 episodios) que en el grupo de ciclosporina (1,09 episodios). La bronquiolitis obliterante apareció en el 21,7% de los pacientes en el grupo de tacrolimus comparado con 38,0% de los pacientes en el grupo de ciclosporina ($p = 0,025$). Un número significativamente mayor de pacientes tratados con ciclosporina ($n = 13$) requirió un cambio a tacrolimus, comparado con los pacientes tratados con tacrolimus que requirieron el cambio a ciclosporina ($n = 2$) ($p = 0,02$) (Keenan y cols., *Ann Thoracic Surg* 1995; 60:580).

En otro estudio realizado en dos centros, se aleatorizó a 26 pacientes a tacrolimus comparado con 24 pacientes asignados al grupo de ciclosporina. Tacrolimus se inició como infusión intravenosa continua a una dosis de 0,05 mg/kg/día y tacrolimus oral se administró en una dosis de 0,1 a 0,3 mg/kg/día con ajustes de dosis posteriores hasta concentraciones valle elegidas como objetivo de 12 a 15 ng/ml. Las tasas de supervivencia a 1 año fueron 73,1% en el grupo de tacrolimus comparado con 79,2% en el grupo de ciclosporina. Los casos libres de rechazo agudo fueron superiores en el grupo de tacrolimus en 6 meses (57,7% comparado con 45,8%) y en 1 año después del trasplante pulmonar (50% comparado con 33,3%).

Los tres estudios demostraron tasas de supervivencia similares. Las incidencias de rechazo agudo fueron numéricamente inferiores con tacrolimus en los tres estudios, y uno de los estudios notificó una incidencia significativamente inferior de síndrome de bronquiolitis obliterante con tacrolimus.

Trasplante de páncreas

Un estudio multicéntrico con Prograf® oral incluyó 205 pacientes que sufrieron trasplante de riñón y páncreas simultáneo y que se aleatorizaron a tacrolimus ($n =$

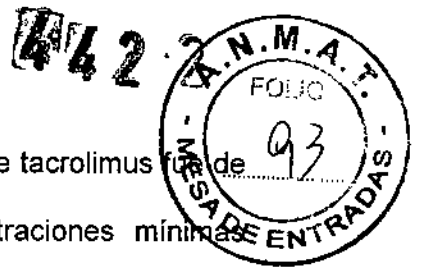
9

GADOR S. A.

 ADELMO F. ABENIA
 APODERADO
 D.N.I.: 4.094

GADOR S.A.

 OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N° 0057



103) o a ciclosporina (n = 102). La dosis oral inicial por protocolo de tacrolimus fue de 0,2 mg/kg/día con ajustes de dosis posteriores hasta concentraciones mínimas elegidas como objetivo de 8 a 15 ng/ml al Día 5, y de 5 a 10 ng/ml después del Mes 6. La supervivencia del páncreas en 1 año fue significativamente superior con tacrolimus: 91,3% comparado con 74,5% con ciclosporina (p<0,0005), mientras que la supervivencia del injerto renal fue similar en ambos grupos. En total, 34 pacientes cambiaron el tratamiento de ciclosporina a tacrolimus, mientras que sólo 6 pacientes tratados con tacrolimus requirieron un tratamiento alternativo.

Trasplante intestinal

La experiencia clínica publicada de un solo centro acerca del uso de Prograf® oral como tratamiento de base después del trasplante intestinal demostró que la tasa de supervivencia actuarial de 155 pacientes (65 sólo intestino, 75 hígado e intestino, y 25 multivisceral) que recibieron tacrolimus y prednisona fue de 75% en 1 año, 54% en 5 años y 42% en 10 años. En los primeros años, la dosis oral inicial de tacrolimus fue de 0,3 mg/kg/día. Los resultados mejoraron continuamente al aumentar la experiencia a lo largo de 11 años. Se considera que diversas innovaciones han contribuido a mejorar los resultados de estas indicaciones a lo largo del tiempo, tal como técnicas para la detección temprana de infecciones por virus Epstein-Barr (EBV) y CMV, aumento de médula ósea, uso complementario del antagonista de la interleuquina-2 daclizumab, dosis iniciales de tacrolimus inferiores con concentraciones mínimas elegidas como objetivo de 10 a 15 ng/ml, y más recientemente la irradiación del aloinjerto.

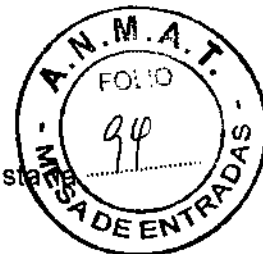
FARMACOCINETICA

Absorción

En el hombre se ha demostrado que el tacrolimus es capaz de absorberse a lo largo de todo el tracto gastrointestinal. El tacrolimus disponible generalmente se absorbe rápidamente. Prograf® XL es una formulación de liberación prolongada de tacrolimus

GADOR S.A.
[Signature]
ADELMO F. ABENIACAF
APODERADO
D.N.I.: 4.094.0

GADOR S.A.
[Signature]
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 8957



que produce un perfil de absorción oral ampliado con un tiempo promedio hasta la concentración máxima en sangre ($C_{m\acute{a}x}$) de aproximadamente 2 horas ($t_{m\acute{a}x}$).

La absorción es variable, y la biodisponibilidad oral media de tacrolimus (investigada con la formulación de Prograf[®]) está en el rango del 20% - 25% (rango individual en pacientes adultos 6%-43%). La biodisponibilidad oral de Prograf[®] XL se redujo cuando se administró después de una comida. Tanto la velocidad como la magnitud de la absorción de Prograf[®] XL se redujeron cuando se administró con alimentos.

El flujo biliar no tiene influencia sobre la absorción del tacrolimus y, en consecuencia, el tratamiento con Prograf[®] XL puede iniciarse por vía oral.

Existe una fuerte correlación entre el AUC y los niveles valle en sangre total en estado estacionario para Prograf[®] XL. Por este motivo, el control de los niveles valle en sangre total proporciona una buena estimación de la exposición sistémica.

Distribución

En el hombre, la eliminación de tacrolimus después de la infusión intravenosa puede considerarse bifásica.

En la circulación sistémica, el tacrolimus se une fuertemente a los eritrocitos, produciendo un cociente de distribución de concentraciones en sangre total/plasma de aproximadamente 20:1. En el plasma, el tacrolimus se une principalmente (> 98,8%) a las proteínas plasmáticas, en particular a la albúmina sérica y a la glicoproteína ácida α -1.

El tacrolimus se distribuye ampliamente en el organismo. El volumen de distribución en estado estacionario basado en las concentraciones en plasma es de aproximadamente 1300 l (en individuos sanos). Los resultados correspondientes basados en determinaciones en sangre total mostraron una media de 47,6 l.

Metabolismo

El tacrolimus se metaboliza ampliamente en el hígado, principalmente a través del citocromo P450-3A4. El tacrolimus también se metaboliza considerablemente en la pared intestinal. Se han identificado varios metabolitos. Se ha demostrado *in vitro* que

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACA
D.N.I. 94.08

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

42



solamente uno de estos metabolitos presenta una actividad inmunosupresora similar a la del tacrolimus. Los demás metabolitos tienen una actividad inmunosupresora leve o nula. En la circulación sistémica, solamente se encuentra presente uno de los metabolitos inactivos en bajas concentraciones. Por lo tanto, los metabolitos no contribuyen a la actividad farmacológica del tacrolimus.

Excreción

El tacrolimus es una sustancia de aclaramiento bajo. En individuos sanos, la media del aclaramiento total del organismo, calculada a partir de las concentraciones en sangre total fue de 2,25 l/h. En pacientes adultos con trasplante hepático, renal y cardíaco, se ha observado una media de aclaramiento total del organismo de 4,1 l/h, 6,7 l/h y 3,9 l/h, respectivamente. Ciertos factores, como los valores bajos de hematocritos y proteínas, que producen un aumento en la fracción no ligada de tacrolimus, o los aumentos del metabolismo inducidos por el uso de corticosteroides, se consideran responsables de las tasas elevadas de aclaramiento observadas después del trasplante.

La vida media de eliminación de tacrolimus es larga y variable. En individuos sanos, la media de vida media de eliminación en sangre total es de aproximadamente 43 horas. Tras la administración oral e intravenosa de tacrolimus marcado con C¹⁴, la mayor parte de la marca radiactiva se eliminó en las heces. Aproximadamente el 2% de la radiactividad se eliminó en la orina. En la orina y heces se detectó menos del 1% de tacrolimus no metabolizado; esto indica que el tacrolimus se metaboliza casi por completo antes de la eliminación, siendo la bilis la vía principal de eliminación.

POSOLOGIA

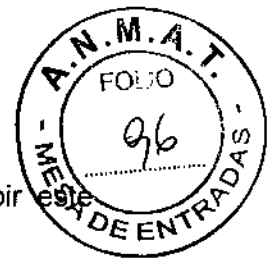
Prograf[®] XL es una formulación oral de tacrolimus que se toma una vez al día. El tratamiento con Prograf[®] XL requiere un control cuidadoso realizado por personal debidamente calificado y equipado. Sólo un médico con experiencia previa en terapia

9

GADOR S.A.
Adelmo F. Abeniaca
ADELMO F. ABENIACA
APODERADO
D.N.I.: 4.094.0

GADOR S.A.
Olga Noemi Greco
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 0257

442



inmunosupresora y tratamiento de pacientes con trasplantes puede prescribir este medicamento y modificar la terapia con inmunosupresores.

Un cambio involuntario, no intencionado o no supervisado entre las formulaciones de tacrolimus de liberación inmediata ó de liberación prolongada es peligroso. Esto puede conducir a un rechazo del injerto o a un aumento de la incidencia de efectos adversos, incluyendo una baja o elevada inmunosupresión, a causa de diferencias clínicamente relevantes en la exposición sistémica al tacrolimus. Se debe mantener a los pacientes en una única formulación de tacrolimus con la posología diaria correspondiente; solamente deben producirse modificaciones de la formulación o de la posología bajo una estrecha supervisión de un especialista en trasplantes (ver Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas). Tras la conversión a cualquier formulación alternativa, se debe determinar la concentración plasmática del medicamento y hacer ajustes de dosis para asegurar que se mantenga la exposición sistémica al tacrolimus.

Las dosis iniciales recomendadas indicadas más adelante son únicamente a los fines orientativos. Prograf® XL se administra habitualmente en combinación con otros agentes inmunosupresores en el período postoperatorio inicial. La dosis puede variar dependiendo del régimen inmunosupresor elegido. La dosis de Prograf® XL debe basarse principalmente en la evaluación clínica del rechazo y la tolerabilidad de cada paciente individualmente, con la ayuda del control de los niveles en sangre (ver más adelante en "Concentración plasmática del medicamento"). En caso de que se observen síntomas clínicos de rechazo, debe considerarse la modificación del régimen inmunosupresor.

En los pacientes con trasplantes renales y hepáticos *de novo*, el valor de AUC_{0-24} de tacrolimus para Prograf® XL el Día 1 fue un 30% y un 50% menor respectivamente, cuando se comparó con el de Prograf® a dosis equivalentes. En el Día 4, la exposición sistémica medida a través de los niveles valle es similar para los pacientes con trasplante hepático y renal con las dos formulaciones. Se recomienda realizar un control minucioso y frecuente de los niveles valle de tacrolimus en las primeras dos

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIA
APODERADO
D.N.I. 1.094.C

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

4422



semanas post-trasplante con Prograf® XL para asegurar una exposición adecuada del fármaco en el período post-trasplante inmediato. Debido a que tacrolimus es una sustancia con un aclaramiento bajo, los ajustes de dosis en el tratamiento con Prograf® XL pueden durar varios días antes de alcanzar el estado estacionario.

Para evitar el rechazo del implante, es necesario mantener la inmunosupresión. Por lo tanto, no es posible establecer un límite para la duración del tratamiento oral.

Profilaxis del rechazo en el trasplante renal

El tratamiento con Prograf® XL debe comenzar a una dosis de 0,20-0,30 mg/kg/día, administrada una vez al día por la mañana. La administración debe iniciarse dentro de las 24 horas después de que haya finalizado la cirugía.

La dosis de Prograf® XL se reduce generalmente durante el período post-trasplante. En algunos casos, es posible retirar el tratamiento inmunosupresor concomitante, lo que conduce a una monoterapia basada en Prograf® XL. Cambios en el estado del paciente después del trasplante pueden afectar la farmacocinética del tacrolimus y hacer necesarios posteriores ajustes de dosis.

Profilaxis del rechazo en el trasplante hepático

El tratamiento con Prograf® XL debe comenzar a una dosis de 0,10-0,20 mg/kg/día, administrada una vez al día por la mañana. La administración debe iniciarse aproximadamente 12-18 horas después de que haya finalizado la cirugía.

La dosis de Prograf® XL se reduce generalmente durante el período post-trasplante. En algunos casos, es posible retirar el tratamiento inmunosupresor concomitante, lo que conduce a una monoterapia basada en Prograf® XL. La mejoría en el estado del paciente después del trasplante puede afectar la farmacocinética del tacrolimus y hacer necesarios posteriores ajustes de dosis.

Conversión de pacientes tratados con Prograf® a Prograf® XL

En los pacientes con trasplantes de aloinjertos que se encuentran en mantenimiento con una posología de Prograf® cápsulas dos veces al día, que precisen conversión a

GADOR, S. A.
[Handwritten Signature]
ADELMO F. ABENI,
APODERADO
D.N.I.: 4.094.0

GADOR S.A.
[Handwritten Signature]
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 0057



Prograf® XL administrado una vez al día, ésta se realizará en una relación 1:1 (mg:mg) de la dosis diaria total. Prograf® XL debe administrarse por la mañana.

En pacientes estables convertidos de Prograf® cápsulas (dos veces al día) a Prograf® XL (una vez al día) en una relación 1:1 (mg:mg) de la dosis diaria total, la exposición sistémica a tacrolimus (AUC₀₋₂₄) para Prograf® XL fue aproximadamente un 10% menor que para Prograf®. La relación entre los niveles valle de tacrolimus (C₂₄) y la exposición sistémica (AUC₀₋₂₄) es similar entre las dos formulaciones Prograf® XL y Prograf®. En la conversión de Prograf® cápsulas a Prograf® XL, se deben medir los niveles valle antes de la conversión y dentro de las dos semanas posteriores a la conversión. Después de la conversión, se deben controlar los niveles valle de tacrolimus y, si es necesario, deben hacerse ajustes de la dosis para mantener una exposición sistémica similar. Los ajustes en la dosis deben realizarse para asegurar que se mantenga una exposición sistémica similar.

Conversión de ciclosporina a tacrolimus

Se debe tener precaución cuando se cambie a los pacientes de un tratamiento basado en ciclosporina a otro basado en tacrolimus (ver Advertencias y Precauciones e Interacciones Farmacológicas). No se recomienda la administración combinada de ciclosporina y tacrolimus. El tratamiento con Prograf® XL debe iniciarse después de evaluar las concentraciones de ciclosporina en sangre y el estado clínico del paciente. Cuando los niveles de ciclosporina en sangre son elevados debe retrasarse la administración del fármaco. En la práctica, el tratamiento con tacrolimus se inicia 12 - 24 horas después de la interrupción del tratamiento con ciclosporina. El control de los niveles de ciclosporina en sangre continuará después de la conversión debido a que puede afectarse la eliminación de ciclosporina.

Tratamiento del rechazo del aloinjerto

Para tratar los episodios de rechazo, se han utilizado dosis más altas de tacrolimus, tratamiento complementario con corticosteroides e introducción de ciclos cortos de anticuerpos mono/policionales. Si se observan signos de toxicidad como reacciones

5

GADOR, S. A.
ADELMO F. ABENIACAT
APODERADO
D.N.I.: 4.094

GADOR, S. A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

adversas graves (ver Reacciones Adversas), puede ser necesario reducir la dosis de Prograf® XL.

Tratamiento del rechazo del aloinjerto después de un trasplante renal o hepático

En la conversión de otros inmunosupresores a Prograf® XL una vez al día, el tratamiento debe comenzar con la dosis oral inicial recomendada para el trasplante renal y hepático respectivamente para la profilaxis del rechazo del trasplante.

Tratamiento del rechazo del aloinjerto después de un trasplante de corazón

En pacientes adultos quienes han cambiado al tratamiento con Prograf® XL, debe administrarse una dosis oral inicial de 0,15 mg/kg/día una vez al día por la mañana.

Tratamiento del rechazo del aloinjerto después de un trasplante de otros aloinjertos

A pesar de que no existe experiencia clínica con Prograf® XL en pacientes con trasplante de pulmón, páncreas o intestino, se ha utilizado Prograf® en pacientes con trasplantes de pulmón a una dosis oral inicial de 0,10 – 0,15 mg/kg/día, en pacientes con trasplante de páncreas a una dosis oral inicial de 0,2 mg/kg/día, y en el trasplante de intestino a una dosis oral inicial de 0,3 mg/kg/día.

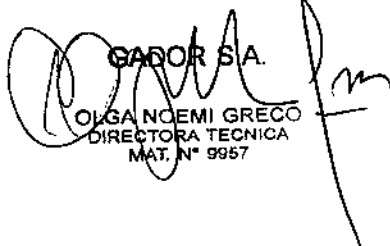
Ajustes de dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia hepática grave puede ser necesaria una reducción de la dosis para mantener los niveles valle de tacrolimus en sangre dentro del rango objetivo recomendado.

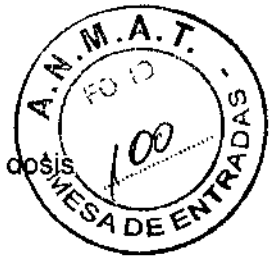
Insuficiencia renal: La función renal no influye sobre la farmacocinética del tacrolimus (ver Farmacocinética), por lo que no es necesario realizar ajustes de dosis. Sin embargo, debido al potencial nefrotóxico del tacrolimus, se recomienda vigilar cuidadosamente la función renal (incluyendo determinaciones seriadas de la concentración de creatinina en suero, el cálculo del aclaramiento de la creatinina y el monitoreo de la diuresis).

Raza: Los pacientes de raza negra pueden necesitar dosis superiores de tacrolimus para alcanzar unos niveles valle similares en comparación con los pacientes de raza caucásica.


GADOR S.A.
ADELMO F. ABEN
APODERADO
D.N.I.: 4.09


GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

42



Sexo: No existe evidencia de que los pacientes hombres y mujeres necesiten dosis diferentes para alcanzar niveles valle similares.

Pacientes de edad avanzada: Actualmente no existen datos disponibles que indiquen que sea necesario realizar ajustes de dosis en los pacientes de edad avanzada.

Concentración plasmática del medicamento

La dosis debe basarse principalmente en las valoraciones clínicas de rechazo y tolerabilidad de cada paciente individual con la ayuda del control de los niveles valle de tacrolimus en sangre total.

Como ayuda para optimizar el régimen posológico, existen varias técnicas de inmunoensayo disponibles para determinar la concentración de tacrolimus en sangre total. La comparación de las concentraciones que se indican en la literatura publicada y los valores individuales determinados en la práctica clínica deben evaluarse cuidadosamente, teniendo en consideración los métodos de análisis utilizados. En la práctica clínica actual, los niveles en sangre total se determinan con métodos de inmunoensayo. La relación entre los niveles valle de tacrolimus (C_{24}) y la exposición sistémica (AUC_{0-24}) es similar entre las dos formulaciones Prograf® XL y Prograf®.

Los niveles valle de tacrolimus en sangre deben vigilarse durante el período post-trasplante. Los niveles valle de tacrolimus en sangre deben analizarse aproximadamente 24 horas después de administrar la dosis de Prograf® XL, justo antes de la siguiente dosis. Se recomienda el control frecuente del nivel valle en las dos semanas iniciales pos-trasplante, seguida del control periódico durante la terapia de mantenimiento. También deben controlarse minuciosamente los niveles valle en sangre del tacrolimus tras la conversión de Prograf® a Prograf® XL, después de ajustes de dosis, cambios en el tratamiento inmunosupresor, o administración concomitante de sustancias que pueden alterar las concentraciones de tacrolimus en sangre total (ver Interacciones Farmacológicas). La frecuencia del control de los niveles en sangre debe estar basada en las necesidades clínicas. Debido a que tacrolimus es una sustancia

GADOR S.A.
ADELMO F. LABENIZ
APODERADO
D.N.I.: 4.084.7

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

4422



de aclaramiento bajo, una vez realizados los siguientes ajustes en la dosis de Prograf[®] XL, se puede tardar varios días en alcanzar el estado estacionario objetivo.

Los datos de los ensayos clínicos indican que la mayoría de los pacientes pueden ser controlados con éxito si los niveles valle de tacrolimus en sangre se mantienen por debajo de 20 ng/ml. Es necesario tener en cuenta el estado clínico del paciente al interpretar los niveles en sangre total. En la práctica clínica, los niveles valle en sangre total detectados suelen estar entre 5 y 20 ng/ml en pacientes con trasplante hepático, y entre 10 y 20 ng/ml en pacientes con trasplante renal y cardíaco durante el período postoperatorio temprano. Posteriormente, durante la terapia de mantenimiento, las concentraciones en sangre suelen estar entre 5 y 15 ng/ml en los receptores de trasplante hepático, renal y cardíaco.

Método para una correcta administración

Prograf[®] XL es una formulación oral de tacrolimus que se toma una vez al día. Se recomienda administrar la dosis diaria oral de Prograf[®] XL una vez al día por la mañana. Las cápsulas duras de liberación prolongada de Prograf[®] XL deben tomarse inmediatamente después de sacarlas del blíster. Debe advertirse a los pacientes que no ingieran el desecante. Las cápsulas deben tragarse enteras con líquido (preferentemente agua). Prograf[®] XL debe administrarse generalmente con el estómago vacío o al menos 1 hora antes ó 2-3 horas después de las comidas, para obtener la máxima absorción (ver Farmacocinética). Si se olvidase tomar la dosis de la mañana, ésta se debe tomar lo antes posible en ese mismo día. No se debe tomar una dosis doble a la mañana siguiente.

En pacientes incapaces de tomar medicamentos por vía oral durante el período inmediato post-trasplante, el tratamiento con tacrolimus puede iniciarse por vía intravenosa (ver Resumen de Características del Producto de Prograf[®] 5 mg/ml concentrado para solución para infusión) a una dosis de aproximadamente 1/5 de la dosis oral recomendada para esa indicación.

GADOR S.A.
[Handwritten Signature]
ADELMO F. ABENICAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.1

GADOR S.A.
[Handwritten Signature]
OLGA NDEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 0057

442



CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a tacrolimus o a alguno de los excipientes.

Hipersensibilidad a otros macrólidos.

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES

Se han observado errores de medicación incluyendo cambio involuntario, no intencionado o no supervisado entre las formulaciones de tacrolimus de liberación inmediata ó de liberación prolongada. Esto ha conducido a eventos adversos serios, incluyendo rechazo del injerto u otros efectos colaterales que pudieran ser consecuencia bien de una baja exposición o de una sobreexposición al tacrolimus. Se debe mantener a los pacientes en una única formulación de tacrolimus con la posología diaria correspondiente; solamente deben producirse modificaciones de la formulación o de la posología bajo una estrecha supervisión de un especialista en trasplantes (ver Posología y Reacciones Adversas).

Prograf® XL no está recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a la escasez de datos sobre seguridad y/o eficacia.

Para el tratamiento del rechazo de aloinjertos resistente al tratamiento con otros medicamentos inmunosupresores en pacientes adultos, no se dispone todavía de datos clínicos para la formulación de liberación prolongada Prograf® XL.

Para la profilaxis del rechazo del trasplante en receptores de aloinjertos de corazón adultos, no existen todavía datos clínicos disponibles para Prograf® XL.

Durante el período post-trasplante inicial, debe realizarse un control de los siguientes parámetros de manera rutinaria: presión sanguínea, ECG, estado neurológico y visual, niveles de glucosa en sangre en ayunas, niveles de electrolitos (en particular de potasio), pruebas de la función hepática y renal, parámetros hematológicos, valores de coagulación y determinación de proteínas en plasma. En caso de que se observen variaciones clínicamente significativas, debe considerarse un ajuste del régimen inmunosupresor.

GADOR S.A.
[Signature]
ADELMO F. ABENIACAF
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.
[Signature]
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT N° 9957

442 2



Se deben controlar los niveles de tacrolimus en sangre cuando se combine con sustancias con potencial para interactuar (ver Interacciones Farmacológicas), particularmente inhibidores de CYP3A4 fuertes (como ketoconazol, voriconazol, itraconazol, telitromicina o claritromicina) o inductores de CYP3A4 (como rifampicina, rifabutina) con el fin de ajustar correctamente la dosis de tacrolimus para mantener una exposición similar al tacrolimus.

Cuando se toma Prograf® XL, se deben evitar las preparaciones herbarias que contienen la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) debido al riesgo de interacciones que conducen a una disminución tanto de las concentraciones sanguíneas como del efecto terapéutico de tacrolimus (ver Interacciones Farmacológicas).

Debe evitarse la administración concomitante de ciclosporina y tacrolimus, y se debe tener precaución cuando se administra tacrolimus a pacientes que han recibido previamente ciclosporina (ver Posología y Interacciones Farmacológicas).

Deben evitarse ingestas elevadas de potasio o el uso de diuréticos ahorradores de potasio (ver Interacciones Farmacológicas).

Ciertas combinaciones de tacrolimus con medicamentos que provoquen efectos conocidos de nefrotoxicidad o neurotoxicidad pueden aumentar el riesgo de estos efectos (ver Interacciones Farmacológicas).

Los inmunosupresores pueden influir sobre la respuesta a la vacunación, y, por ello, las vacunas pueden ser menos eficaces durante el tratamiento con tacrolimus. Debe evitarse el uso de vacunas vivas atenuadas.

Debido a que los niveles sanguíneos de tacrolimus pueden cambiar significativamente durante los episodios de diarrea, se recomienda controlar con mayor detenimiento las concentraciones de tacrolimus durante los episodios de diarrea.

Trastornos cardíacos

Se han observado en raras ocasiones casos de hipertrofia ventricular o de hipertrofia del septum, notificados como miocardiopatías, en los pacientes en tratamiento con

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIA
APODERADO
D.N.I.: 4.094.0

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 8827


442



Prograf[®], y también podrían suceder con la administración de Prograf[®] XL. La mayoría de los casos han sido reversibles y registraron concentraciones valle de tacrolimus en sangre mucho más elevadas que los niveles máximos recomendados. Se ha observado que existen otros factores que aumentan el riesgo de estas condiciones clínicas, por ejemplo cardiopatía preexistente, uso de corticosteroides, hipertensión, disfunción renal o hepática, infecciones, sobrecarga de líquidos y edema. Por consiguiente, los pacientes de alto riesgo que reciben un tratamiento inmunosupresor importante deben ser controlados, utilizando procedimientos tales como ecocardiografía o ECG antes y después del trasplante (por ejemplo inicialmente, a los 3 meses y, posteriormente, a los 9-12 meses). En caso de anomalías, se debe considerar reducir la dosis de Prograf[®] XL o cambiar el tratamiento a otro agente inmunosupresor. El tacrolimus puede prolongar el intervalo QT, sin embargo, en este momento, no hay evidencia sustancial que demuestre que causa *Torsada de Punta*. Debe tenerse precaución en pacientes en los que se ha diagnosticado o se sospecha el Síndrome congénito de intervalo QT prolongado.

Trastornos linfoproliferativos y neoplasias malignas

Se ha informado que los pacientes tratados con tacrolimus desarrollan alteraciones linfoproliferativas asociadas al virus Epstein-Barr (EBV) (ver Reacciones Adversas). Cuando se administra de forma concomitante una combinación de inmunosupresores como anticuerpos antilinfocíticos (por ej. basiliximab, daclizumab), aumenta el riesgo de alteraciones linfoproliferativas asociadas al EBV. Se ha informado que los pacientes con resultados negativos para el EBV-VCA (Antígeno de la cápside viral) presentan un mayor riesgo de desarrollar alteraciones linfoproliferativas. Por lo tanto, en este grupo de pacientes, debe determinarse la serología EVB-VCA antes de iniciar el tratamiento con Prograf[®] XL. Durante el tratamiento, se recomienda realizar un control minucioso del EBV-PCR. Un resultado de EBV-PCR positivo puede persistir durante meses, y no es indicativo *per se* de enfermedad linfoproliferativa o linfoma.

GADOR S. A.

ADELMO F. ABENIAC.
APODERADO
D.N.I.: 4.094.08


GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957



Al igual que con otros potentes compuestos inmunosupresores, el riesgo de cáncer secundario es desconocido (ver Reacciones Adversas).

Al igual que con otros compuestos inmunosupresores, debido al riesgo potencial de alteraciones malignas de la piel, debe minimizarse la exposición a la luz solar y a los rayos UV utilizando ropa protectora y empleando una crema protectora con un elevado factor de protección.

Los pacientes en tratamiento con medicamentos inmunosupresores, incluido Prograf® XL, presentan mayor riesgo de sufrir infecciones oportunistas (bacterianas, fúngicas, víricas y protozoarias). Entre estas condiciones se encuentran la nefropatía asociada a virus BK y la leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) asociada a virus JC. Con frecuencia estas infecciones están asociadas a una elevada carga inmunosupresora total, y pueden conducir a afecciones serias o potencialmente mortales que los médicos deben de considerar en el diagnóstico diferencial de los pacientes inmunodeprimidos que presenten deterioro de la función renal o síntomas neurológicos.

Se ha notificado que pacientes tratados con tacrolimus han desarrollado el síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES). Si los pacientes tratados con tacrolimus presentan síntomas que indican PRES como dolor de cabeza, alteración del estado mental, convulsiones ó alteraciones visuales, se debe llevar a cabo un procedimiento radiológico (por ej. una resonancia magnética). Si se diagnostica PRES, se aconseja un control adecuado de la presión sanguínea y de las convulsiones, y la suspensión inmediata del tacrolimus sistémico. La mayoría de los pacientes se recupera de forma completa una vez tomadas las medidas apropiadas.

Poblaciones especiales

Existe una experiencia limitada en pacientes de raza no-caucásica y en pacientes con elevado riesgo inmunológico (por ej. trasplante, evidencia de anticuerpos reactivos contra panel, PRA).

g

GADOR S.A.
[Signature]
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.080

GADOR S.A.
[Signature]
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT N° 9957

En pacientes con insuficiencia hepática grave puede ser necesaria una reducción de la dosis (ver Posología).

Prograf® XL cápsulas contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deberían tomar este medicamento. La tinta de impresión usada para marcar las cápsulas de Prograf® XL contiene lecitina de soja. En pacientes con hipersensibilidad al maní o a la soja, deberá valorarse el riesgo y la gravedad de la hipersensibilidad frente al beneficio de usar Prograf® XL.

Interacciones Farmacológicas

El tacrolimus disponible sistémicamente se metaboliza a través de la CYP3A4 hepática. También existe evidencia de metabolismo gastrointestinal a través del CYP3A4 de la pared intestinal. El uso concomitante de sustancias conocidas por inhibir o inducir CYP3A4 puede afectar al metabolismo del tacrolimus y, por lo tanto, elevar o disminuir su nivel sanguíneo.

Se recomienda controlar los niveles sanguíneos de tacrolimus cuando se utilizan de forma concomitante sustancias con potencial de alterar el metabolismo de CYP3A o influir de alguna manera en los niveles en sangre de tacrolimus, y ajustar de forma apropiada la dosis de tacrolimus para mantener una exposición similar de tacrolimus (ver Posología y Advertencias y Precauciones).

Inhibidores de CYP3A4 que potencialmente conducen a un aumento de los niveles de tacrolimus en sangre

Se ha demostrado clínicamente que las siguientes sustancias aumentan los niveles sanguíneos de tacrolimus:

Se han observado interacciones fuertes con agentes antifúngicos como ketoconazol, fluconazol, itraconazol y voriconazol, el antibiótico macrólido eritromicina o inhibidores de la proteasa VIH (por ejemplo, ritonavir). El uso concomitante de estas sustancias puede requerir menores dosis de tacrolimus en prácticamente todos los pacientes.

GADOR S.A.

 ADELMO F. ABENIA
 APODERADO
 D.N.I.: 4.094.0

GADOR S.A.

 NOLSA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N° 9957



Estudios farmacocinéticos han indicado que el aumento de los niveles sanguíneos es principalmente un resultado del incremento de la biodisponibilidad oral de tacrolimus debido a la inhibición del metabolismo gastrointestinal. El efecto sobre el aclaramiento hepático es menos pronunciado.

Se han observado interacciones más débiles con clotrimazol, claritromicina, josamicina, nifedipina, nicardipina, diltiazem, verapamilo, danazol, etinilestradiol, omeprazol y nefazodona.

Se ha demostrado *in vitro* que las siguientes sustancias son inhibidores potenciales del metabolismo de tacrolimus: bromocriptina, cortisona, dapsona, ergotamina, gestodeno, lidocaína, mefenitoína, miconazol, midazolam, nilvadipina, noretindrona, quinidina, tamoxifeno, (triacetil) oleandomicina.

Se ha notificado que el jugo de pomelo eleva el nivel sanguíneo de tacrolimus, y por lo tanto debe evitarse.

Lansoprazol y ciclosporina pueden inhibir potencialmente el metabolismo de tacrolimus mediado por CYP3A4, y por lo tanto aumentar las concentraciones de tacrolimus en sangre total.

Otras interacciones potenciales que conducen a un aumento de los niveles de tacrolimus en sangre

Tacrolimus se une extensamente a las proteínas plasmáticas. Deben considerarse posibles interacciones con otros principios activos que se conocen por tener alta afinidad con las proteínas plasmáticas (por ejemplo, AINEs, anticoagulantes orales o antidiabéticos orales).

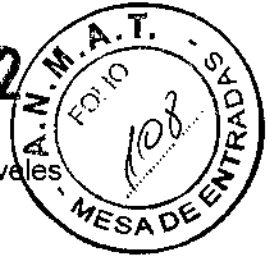
Otras interacciones potenciales que pueden aumentar la exposición sistémica de tacrolimus incluyen agentes procinéticos (como metoclopramida y cisaprida), cimetidina e hidróxido de magnesio-aluminio.

Inductores potenciales de CYP3A4 que conducen a una disminución de los niveles de tacrolimus en sangre

GADOR S.A.
[Signature]
ADELMO F. ABENIZ
APODERADO
D.N.I.: 4.094

GADOR S.A.
[Signature]
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

4422



Se ha demostrado clínicamente que las siguientes sustancias disminuyen los niveles sanguíneos de tacrolimus:

Se han observado interacciones fuertes con rifampicina, fenitoína, Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) que pueden requerir mayores dosis de tacrolimus en prácticamente todos los pacientes. También se han observado interacciones clínicamente significativas con fenobarbital. Se ha demostrado que las dosis de mantenimiento de corticosteroides reducen los niveles sanguíneos de tacrolimus.

Dosis elevadas de prednisona o metilprednisolona administradas para el tratamiento del rechazo agudo tienen el potencial de aumentar o disminuir los niveles sanguíneos de tacrolimus.

Carbamacepina, metamizol e isoniazida tienen el potencial de disminuir las concentraciones de tacrolimus.

Efecto de tacrolimus sobre el metabolismo de otros medicamentos

Tacrolimus es un conocido inhibidor de CYP3A4; por lo tanto, su uso concomitante con medicamentos conocidos por metabolizarse a través de CYP3A4 puede afectar el metabolismo de dichos medicamentos.

La vida media de ciclosporina se alarga cuando se administra concomitantemente con tacrolimus. Además, pueden producirse efectos nefrotóxicos aditivos/sinérgicos. Por este motivo, no se recomienda la administración de ciclosporina y tacrolimus en combinación, y debe tenerse precaución cuando se administra tacrolimus a pacientes tratados previamente con ciclosporina (ver Posología y Advertencias y Precauciones).

Se ha demostrado que el tacrolimus eleva el nivel sanguíneo de fenitoína.

Debido a que tacrolimus puede reducir el aclaramiento de los anticonceptivos basados en esteroides, lo que conduce a un aumento de la exposición hormonal, se debe ser muy cuidadoso a la hora de optar por un método anticonceptivo.

Existen pocos datos sobre las interacciones entre tacrolimus y las estatinas. Los datos clínicos sugieren que la farmacocinética de las estatinas no se modifica en gran medida por la administración concomitante de tacrolimus.

GADOR S.
ADELMO F. ABE.
APODERADO
D.N.I.: 4.00

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9057

4/2 3



Los datos en animales han demostrado que el tacrolimus puede disminuir potencialmente el aclaramiento y aumentar la vida media de pentobarbital y antipirina.

Otras interacciones que conducen a efectos clínicos perjudiciales

El uso simultáneo de tacrolimus con medicamentos con conocidos efectos nefrotóxicos o neurotóxicos puede elevar el nivel de toxicidad (por ejemplo, antibióticos aminoglucósidos, inhibidores de la girasa, vancomicina, cotrimoxazol, AINEs, ganciclovir o aciclovir).

Se ha observado aumento de la nefrotoxicidad después de la administración de anfotericina B e ibuprofeno junto con tacrolimus.

Debido a que el tratamiento con tacrolimus puede asociarse con hipercaliemia, o puede elevar la hipercaliemia previa, debe evitarse la ingesta elevada de potasio o diuréticos ahorradores de potasio (por ej. amilorida, triamtereno o espironolactona) (ver Advertencias y Precauciones).

Los inmunosupresores pueden influir sobre la respuesta a la vacunación, y, por ello, las vacunas pueden ser menos eficaces durante el tratamiento con tacrolimus. Debe evitarse el uso de vacunas vivas atenuadas (ver Advertencias y Precauciones).

Embarazo y lactancia

Embarazo

Datos en humanos demuestran que el tacrolimus es capaz de atravesar la placenta. Los pocos datos disponibles acerca de receptores de trasplante de órganos no muestran ninguna evidencia de aumento del riesgo de eventos adversos a lo largo del embarazo y en el parto, con la administración de tacrolimus comparado con otros fármacos inmunosupresores. A la fecha, no se dispone de datos epidemiológicos pertinentes adicionales. Se puede considerar el tratamiento en mujeres embarazadas cuando no exista ninguna alternativa más segura y cuando los beneficios justifiquen el riesgo potencial para el feto. En caso de exposición in utero, se recomienda controlar al recién nacido con el fin de detectar eventos adversos potenciales de tacrolimus (especialmente los efectos renales). Existe un riesgo de parto prematuro (< 37

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENTACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
M.A.F.A. 0257



semanas) (incidencia en 66 de 123 nacimientos, es decir, 53,7%; sin embargo, los datos mostraron que la mayoría de los recién nacidos al nacer tenían un peso normal para su edad gestacional) así como de hipercaliemia en el recién nacido (incidencia en 8 de cada 111 neonatos, es decir 7,2%), que, sin embargo, se normaliza de forma espontánea.

En ratas y conejos, el tacrolimus causó toxicidad embriofetal a dosis que demostraron toxicidad en la madre (ver Datos preclínicos sobre seguridad).

Lactancia

Los datos en humanos demuestran que el tacrolimus se excreta en la leche materna. Como no es posible descartar los efectos perjudiciales sobre el recién nacido, las pacientes no deben amamantar a sus hijos mientras estén bajo tratamiento con Prograf® XL.

Fertilidad

Se ha observado en ratas un efecto negativo en la fertilidad de los machos manifestada por un menor número de espermatozoides y por una menor motilidad de los mismos (ver Datos preclínicos sobre seguridad).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El tacrolimus puede producir trastornos visuales y neurológicos. Este efecto puede potenciarse si se ingiere alcohol junto con Prograf® XL.

No se han realizado estudios de los efectos del tacrolimus (Prograf® XL) sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los riñones y el páncreas fueron los primeros órganos afectados en los estudios de toxicidad realizados en ratas y monos. En ratas, el tacrolimus produjo efectos tóxicos sobre el sistema nervioso y los ojos. En conejos, tras la administración intravenosa de tacrolimus se observaron efectos cardiotoxicos reversibles. Se observó toxicidad embriofetal en ratas y conejos, que se limitaron a dosis que causaron una toxicidad

GADOR S.A.
[Signature]
ADELMO F. ABENI
APODERADO
D.N.I.: 4.004

GADOR S.A.
[Signature]
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957



significativa en los animales maternos. En ratas, con dosis tóxicas se alteró la función reproductora de las hembras incluido el alumbramiento, y las crías presentaron menor crecimiento, viabilidad y peso al nacer.

En ratas, se observó un efecto negativo del tacrolimus sobre la fertilidad de los machos en forma de menor recuento espermático y motilidad.

REACCIONES ADVERSAS

El perfil de reacciones adversas asociado con el uso de medicamentos inmunosupresores es con frecuencia difícil de establecer debido a la presencia de enfermedades subyacentes y al uso conjunto con otros medicamentos.

Las reacciones adversas a medicamentos comunicadas con mayor frecuencia (en > 10% de los pacientes) son temblor, insuficiencia renal, hiperglucemia, diabetes mellitus, hipercaliemia, infecciones, hipertensión e insomnio.

Muchas de las reacciones adversas que se indican a continuación son reversibles y/o responden a una reducción de la dosis. La frecuencia de las reacciones adversas se define a continuación: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Los efectos adversos se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos cardíacos

Frecuentes: alteraciones isquémicas de las arterias coronarias, taquicardia.

Poco frecuentes: insuficiencia cardíaca, arritmias ventriculares y paro cardíaco, arritmias supraventriculares, cardiomiopatías, ECG anormal, hipertrofia ventricular, palpitaciones, frecuencia cardíaca y pulso anormales.

Raras: derrame pericárdico.

Muy raras: ecocardiograma anormal.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

G.A.D.O.R.S.A.
ADELMO F. ABLI
APODERADO
D.N.I.: 4.094.1

G.A.D.O.R.S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9257



Frecuentes: anemia, trombocitopenia, leucopenia, análisis anormal de glóbulos rojos, leucocitosis.

Poco frecuentes: coagulopatías, pancitopenia, neutropenia, análisis anormal de coagulación y hemorragia.

Raras: púrpura trombocitopénica trombótica, hipoprotrombinemia.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: dolor de cabeza, temblor.

Frecuentes: alteraciones del sistema nervioso, convulsiones, alteraciones de la conciencia, neuropatías periféricas, mareo, parestesias y disestesias, dificultad para escribir.

Poco frecuentes: encefalopatía, hemorragias del sistema nervioso central y accidentes cerebrovasculares, coma, alteraciones del habla y del lenguaje, parálisis y paresia, amnesia.

Raras: hipertonía.

Muy raras: miastenia.

Trastornos oculares

Frecuentes: alteraciones oculares, visión borrosa, fotofobia.

Poco frecuentes: cataratas.

Raras: ceguera.

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes: tinnitus.

Poco frecuentes: hipoacusia.

Raras: sordera neurosensorial.

Muy raras: dificultad de audición.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: alteraciones del parénquima pulmonar, disnea, derrame pleural, tos, faringitis, congestión e inflamación nasal.

Poco frecuentes: insuficiencia respiratoria, alteraciones del tracto respiratorio, asma.

GADOR S.A.

 ADELMO F. ABENI
 APODERADO
 D.N.I.: 4.094.0

GADOR S.A.

 OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N° 9957

4422



Raras: síndrome de distrés respiratorio agudo.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: diarrea, náusea

Frecuentes: signos y síntomas gastrointestinales, vómitos, dolores gastrointestinales y abdominales, trastornos inflamatorios gastrointestinales, hemorragias gastrointestinales, perforación y úlceras gastrointestinales, ascitis, estomatitis y úlceras, estreñimiento, signos y síntomas dispépticos, flatulencia, hinchazón y distensión, diarrea.

Poco frecuentes: pancreatitis aguda y crónica, peritonitis, aumento de amilasa sanguínea, íleo paralítico, enfermedad del reflujo gastroesofágico, alteración del vaciado gástrico.

Raras: pseudoquiste pancreático, subileus.

Trastornos renales y urinarios

Muy frecuentes: insuficiencia renal

Frecuentes: fallo renal, insuficiencia renal aguda, nefropatía tóxica, necrosis tubular renal, alteraciones urinarias, oliguria, síntomas vesicales y uretrales.

Poco frecuentes: síndrome urémico hemolítico, anuria.

Muy raras: nefropatía, cistitis hemorrágica.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: rash, prurito, alopecia, acné, aumento de la sudoración

Poco frecuentes: dermatitis, fotosensibilidad.

Raras: necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell).

Muy raras: síndrome de Stevens Johnson.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: artralgia, dolor de espalda, calambres musculares, dolor en las extremidades.

Poco frecuentes: alteraciones de las articulaciones.

Trastornos endócrinos

GADOR S.A.
ADELMO F. ABEN
APODERADO
D.N.I.: 4.094

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECC
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9057

Raras: hirsutismo.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: diabetes mellitus, hiperglucemia, hipercaliemia.

Frecuentes: anorexia, acidosis metabólica, otras anomalías electrolíticas, hiponatremia, sobrecarga de líquidos, hiperuricemia, hipomagnesemia, hipocaliemia, hipocalcemia, disminución del apetito, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipofosfatemia.

Poco frecuentes: deshidratación, hipoglucemia, hipoproteinemia, hiperfosfatemia.

Infecciones e infestaciones

Como es bien conocido con otros potentes agentes inmunosupresores, los pacientes tratados con tacrolimus tienen frecuentemente un elevado riesgo de infecciones (virales, bacterianas, fúngicas, protozoarias). Puede agravarse la evolución de las infecciones preexistentes. Pueden producirse infecciones generalizadas y localizadas.

Se han notificado casos de nefropatía asociada al virus BK, así como casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC en pacientes tratados con inmunosupresores, incluido Prograf® XL.

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Frecuentes: disfunción primaria del injerto.

Se han observado errores de medicación incluyendo cambio involuntario, no intencionado o no supervisado entre las formulaciones de tacrolimus de liberación inmediata y de liberación prolongada. Se ha notificado un número de casos de rechazo de trasplantes asociados a este hecho (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles).

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas

Los pacientes tratados con inmunosupresores tienen mayor riesgo de sufrir neoplasias malignas. Se han notificado neoplasias benignas, así como malignas, incluyendo trastornos linfoproliferativos asociados con EBV y neoplasias malignas de piel asociadas al tratamiento con tacrolimus.

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENI
APODERADO
D.N.I.: 4.094

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. INT. 0957



Trastornos vasculares

Muy frecuentes: hipertensión.

Frecuentes: sucesos tromboembólicos e isquémicos, alteraciones vasculares hipotensoras, hemorragias, alteraciones vasculares periféricas.

Poco frecuentes: trombosis venosa profunda de las extremidades, shock, infarto.

Trastornos generales

Frecuentes: alteraciones febriles, dolor y malestar, astenia, edema, alteración de la percepción de la temperatura corporal, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de peso.

Poco frecuentes: disminución de peso, enfermedad semejante a la gripe, aumento de la lactato deshidrogenasa sanguínea, nerviosismo, sentimiento anormal, fallo multiorgánico, sensación de presión en el pecho, intolerancia a la temperatura.

Raras: caída, úlcera, opresión del pecho, disminución de la movilidad, sed

Muy raras: incremento del tejido graso.

Trastornos del sistema inmunológico

Se han observado reacciones alérgicas y anafilactoides en pacientes tratados con tacrolimus (ver Advertencias y Precauciones).

Trastornos hepatobiliares

Muy frecuentes: alteración de las pruebas de función hepática.

Frecuentes: trastornos del conducto biliar, daño hepatocelular y hepatitis, colestasis e ictericia.

Raras: enfermedad hepática venooclusiva, trombosis arterial hepática.

Muy raras: insuficiencia hepática.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes: dismenorrea y hemorragia uterina.

Trastornos psiquiátricos

Muy frecuentes: insomnio.

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIAC
APODERADO
D.N.I.: 4.084.08

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 8957

4422



Frecuentes: confusión y desorientación, depresión, síntomas de ansiedad, alucinaciones, alteraciones mentales, ánimo deprimido, trastornos y alteraciones del humor, pesadillas.

Poco frecuentes: alteraciones psicóticas.

· SOBREDOSIFICACION

La experiencia en relación con la sobredosificación es limitada. Se han descrito varios casos de sobredosis accidental con tacrolimus; entre los síntomas observados están: temblor, cefaleas, náusea y vómitos, infecciones, urticaria, letargo y aumento en los niveles de nitrógeno ureico en sangre, de creatinina en suero, y de los niveles de alanina-aminotransferasa.

No existe un antídoto específico para tacrolimus. En caso de que se produzca una sobredosis, deben implementarse los métodos habituales de apoyo y el tratamiento sintomático.

Por su alto peso molecular, su baja solubilidad en agua y su alta afinidad con las proteínas plasmáticas y los eritrocitos, es de suponer que tacrolimus no es dializable. En pacientes aislados con niveles en plasma muy elevados, la hemofiltración o la hemodiafiltración han resultado eficaces para reducir las concentraciones tóxicas. En casos de intoxicación oral, puede resultar útil el lavado gástrico o el uso de adsorbentes (como el carbón activado), si se utilizan poco después de la ingesta.

“Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología: HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/224 7- HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-777”

PRESENTACION:

Envases conteniendo 30,50 y 100 cápsulas de acción prolongada.

GADOT S.A.
[Handwritten Signature]
ADELMO
APOL
D.N.I.: .

GADOT S.A.
[Handwritten Signature]
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9957

4422



CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C - 30°C, en lugar seco. Una vez abierto el envase de aluminio el producto deberá ser utilizado dentro de los 12 mes.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por Astellas Ireland Co. Ltd., Killorglin, Co. Kerry, Irlanda

En Argentina: importado y comercializado por GADOR S.A.

Darwin 429, C1414CUI, Buenos Aires - Tel: (54-11) 4858-9000

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°45.589

Fecha de ultima revisión: ___/___

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAF
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 8957

9