



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-34357503-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-34357503-APN-DGA#ANMAT 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 la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada PROGRAF XL / TACROLIMUS, Forma Farmacéutica y Concentración: CÁPSULAS ACCIÓN PROLONGADA / TACROLIMUS 0,5 mg; 1,3 mg; y 5 mg; aprobada por Certificado N° 45.589.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

+Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma GADOR S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada

PROGRAF XL / TACROLIMUS, Forma Farmacéutica y Concentración: CÁPSULAS ACCIÓN PROLONGADA / TACROLIMUS 0,5 mg; 1,3 mg; y 5 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2023-127147461-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2023-127147481-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 45.589, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2023-34357503-APN-DGA#ANMAT

Js

Mbv

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.11.10 21:57:52 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.11.10 21:57:54 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

PROGRAF® XL TACROLIMUS 0,5; 1; 3 y 5 mg Cápsulas de acción prolongada

Venta bajo receta archivada

Industria irlandesa

LEA ATENTAMENTE ESTE PROSPECTO EN SU TOTALIDAD ANTES DE COMENZAR A TOMAR EL MEDICAMENTO YA QUE CONTIENE INFORMACIÓN IMPORTANTE PARA USTED.

- Conserve este prospecto. Tal vez necesite volver a leerlo.
- Si tiene preguntas, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento ha sido recetado únicamente para usted. No lo comparta con otras personas. Podría hacerles daño, incluso si presentan los mismos signos de enfermedad que usted.
- Si presenta efectos secundarios, hable con su médico, farmacéutico o enfermero. Esto incluye cualquier efecto secundario posible que no haya sido enumerado en este prospecto. Consulte la sección 4.

CONTENIDO DE ESTE FOLLETO

- 1. QUÉ ES PROGRAF XL Y PARA QUÉ SE USA**
- 2. QUÉ DEBE SABER ANTES DE TOMAR PROGRAF XL**
- 3. CÓMO TOMAR PROGRAF XL**
- 4. POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS**
- 5. CÓMO ALMACENAR PROGRAF XL**
- 6. CONTENIDO DEL ENVASE Y OTRA INFORMACIÓN**

1. QUÉ ES PROGRAF XL Y PARA QUÉ SE USA

PROGRAF® XL es un inmunosupresor que contiene el principio activo tacrolimus. Después de su trasplante de órgano (hígado, riñón), el sistema inmunitario de su cuerpo tratará de rechazar el nuevo órgano. PROGRAF XL está indicado para controlar la respuesta del sistema inmunitario a fin de permitir que su cuerpo acepte el órgano trasplantado.

También podrían indicarle PROGRAF XL en caso de que su cuerpo esté rechazando el hígado, riñón, corazón u otro órgano trasplantado, si los tratamientos que usted recibió no pudieron controlar esta respuesta inmunitaria después de su trasplante.

PROGRAF XL está indicado para adultos.

2. QUÉ DEBE SABER ANTES DE TOMAR PROGRAF XL

No tome PROGRAF XL:

- si tiene alergia (hipersensibilidad) al tacrolimus o a alguno de los demás componentes de PROGRAF XL (mencionados en la sección 6);
- si es alérgico (hipersensible) a cualquier antibiótico que pertenezca al subgrupo de antibióticos macrólidos (p. ej., eritromicina, claritromicina, josamicina).

Advertencias y precauciones

PROGRAF y PROGRAF XL contienen un principio activo llamado tacrolimus. La diferencia entre ellos es que PROGRAF se toma dos veces al día mientras que PROGRAF XL se toma una vez al día; las cápsulas de PROGRAF XL permiten que el tacrolimus se libere de forma prolongada (liberación más lenta a lo largo de más tiempo). PROGRAF y PROGRAF XL no son intercambiables.

Hable con su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar PROGRAF XL:

- si usa cualquiera de los medicamentos mencionados más adelante, en la sección “PROGRAF XL y otros medicamentos”;
- si tiene o ha tenido problemas del hígado;
- si tiene diarrea durante más de un día;
- si tiene fuertes dolores abdominales acompañados o no de otros síntomas, como escalofríos, fiebre, náuseas o vómitos;
- si sufre una alteración de la actividad eléctrica del corazón llamada “prolongación del QT”;
- si tiene o ha sufrido lesiones en los vasos sanguíneos más pequeños (conocidas como microangiopatía trombótica, púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome hemolítico urémico). Informe a su médico si desarrolla fiebre, moretones debajo de la piel (que pueden tener el aspecto de puntos rojos), cansancio inexplicable, confusión, color amarillento de la piel o los ojos, disminución de la excreción de orina, pérdida de la visión y convulsiones (ver sección 4). Cuando tacrolimus se toma junto con sirolimus o everolimus, el riesgo de desarrollar estos síntomas puede aumentar.

Evite tomar remedios de fitoterapia, por ej., hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) o cualquier otro producto fitoterápico dado que podría afectar la efectividad y la dosis de PROGRAF XL que necesita recibir. En caso de duda, consulte a su médico antes de tomar cualquier producto o remedio de fitoterapia.

Puede que el médico tenga que ajustarle la dosis de PROGRAF XL.

Usted debe mantener contacto regular con su médico. Ocasionalmente, puede que su médico tenga que solicitar análisis de sangre y orina así como pruebas del corazón y los ojos, para establecer la dosis correcta de PROGRAF XL.

Los inmunosupresores podrían aumentar el riesgo de cáncer de la piel, por lo que usted deberá limitar su exposición a la luz solar y los rayos ultravioleta (UV) mientras tome PROGRAF XL.

Póngase ropa protectora adecuada y aplíquese un filtro solar con factor de protección alto.

Precauciones para su manipulación:

Durante su preparación, debe evitar el contacto directo con cualquier parte del cuerpo, como la piel o los ojos, o respirar cerca de las soluciones inyectables o el polvo contenido en los productos con tacrolimus. En caso de contacto, lávese la piel y los ojos.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de PROGRAF XL en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

PROGRAF XL y otros medicamentos

Informe al médico, farmacéutico o enfermero si usa o ha usado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los que se obtienen sin necesidad de receta médica y los preparados de hierbas.

No se recomienda tomar PROGRAF XL junto con ciclosporina (otro medicamento indicado para la prevención del rechazo de órganos trasplantados).

Si necesita consultar a un médico que no sea su especialista en trasplantes, infórmele que está tomando tacrolimus. Es probable que su médico precise realizar una consulta con su especialista en trasplantes si debiera tomar otro medicamento que podría aumentar o disminuir el nivel de tacrolimus en sangre.

Los niveles sanguíneos de PROGRAF XL pueden verse afectados por otros medicamentos que usted use; asimismo, los niveles sanguíneos de otros medicamentos pueden verse afectados por el tratamiento con PROGRAF XL. Estas interacciones podrían requerir la interrupción del tratamiento con PROGRAF XL o el aumento o disminución de su dosis.

Algunos pacientes han experimentado un aumento en los niveles de tacrolimus en sangre mientras tomaban otros medicamentos. Esto podría tener efectos secundarios graves, como problemas de los riñones, problemas del sistema nervioso y alteraciones del ritmo cardíaco (ver sección 4).

Los niveles de PROGRAF XL en sangre pueden verse afectados tan pronto como comience a tomar otro medicamento; por lo tanto, puede ser necesario controlar el nivel de PROGRAF XL en sangre durante los primeros días de haber comenzado a tomar otro medicamento y frecuentemente mientras continúe el tratamiento con el otro medicamento. Algunos medicamentos pueden provocar la disminución de los niveles de tacrolimus en sangre, lo que podría aumentar el riesgo de rechazo del órgano trasplantado. En particular, informe a su médico si usa o ha usado recientemente medicamentos como los siguientes:

- antifúngicos y antibióticos (especialmente los denominados macrólidos) indicados para tratar infecciones (por ejemplo, ketoconazol, fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, clotrimazol, isavuconazol, miconazol, caspofungina, telitromicina, eritromicina, claritromicina, josamicina, azitromicina, rifampicina, rifabutina, isoniazida y flucloxacilina)
- inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo, ritonavir, nelfinavir, saquinavir), el medicamento de refuerzo cobicistat y los comprimidos de combinación, o los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH (efavirenz, etravirina, nevirapina), indicados para tratar la infección por el VIH
- inhibidores de la proteasa del VHC, indicados para tratar la infección por hepatitis C (por ejemplo, telaprevir, boceprevir, la combinación de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir, elbasvir/grazoprevir y glecaprevir/pibrentasvir)
- nilotinib e imatinib, idelalisib, ceritinib, crizotinib, apalutamida, enzalutamida o mitotano (que se utiliza para tratar ciertos tipos de cáncer)
- ácido micofenólico, que se utiliza para suprimir el sistema inmunitario como prevención del rechazo del trasplante
- medicamentos para las úlceras gástricas y el reflujo ácido (por ejemplo, omeprazol, lansoprazol o cimetidina)
- antieméticos, indicados para tratar las náuseas y los vómitos (por ejemplo, metoclopramida)

- cisaprida o el antiácido hidróxido de magnesio-aluminio, indicados para tratar el ardor estomacal
- la píldora anticonceptiva u otros tratamientos hormonales con etinilestradiol o con danazol
- medicamentos indicados para tratar la presión arterial alta o problemas del corazón (por ejemplo, nifedipina, nicardipina, diltiazem y verapamilo)
- medicamentos antiarrítmicos indicados para controlar las arritmias (irregularidades de los latidos del corazón) (amiodarona)
- medicamentos conocidos como “estatinas”, indicados para tratar los altos niveles de colesterol y triglicéridos
- carbamazepina, fenitoína o fenobarbital, indicados para tratar la epilepsia
- metamizol (dipirona), empleado para tratar el dolor y la fiebre
- los corticoesteroides prednisolona y metilprednisolona, pertenecientes a la clase de corticoesteroides indicados para tratar inflamaciones o deprimir el sistema inmunitario (por ejemplo, en el rechazo de trasplantes)
- nefazodona, indicada para tratar la depresión
- letermovir como antiviral para la infección por citomegalovirus (CMV)
- preparados herbarios que contengan la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) o extractos de *Schisandra sphenanthera*.
- cannabidiol (entre sus usos se incluye el tratamiento contra las convulsiones).

Informe a su médico si está recibiendo un tratamiento para la hepatitis C. El tratamiento con medicamentos para la hepatitis C podría alterar su función hepática y afectar los niveles de tacrolimus en sangre. Los niveles de tacrolimus en sangre podrían caer o aumentar en función de los medicamentos que le prescriban para la hepatitis C. Es probable que su médico necesite controlar atentamente los niveles de tacrolimus en sangre y realizar los ajustes necesarios a la dosis de PROGRAF XL una vez que comience el tratamiento de la hepatitis C.

Dígale a su médico si toma o tiene que tomar ibuprofeno (indicado para tratar la fiebre, inflamaciones y dolor), antibióticos (cotrimoxazol, vancomicina o antibióticos aminoglucósidos, como la gentamicina), anfotericina B (indicada para tratar infecciones por hongos) o antivirales (indicados para tratar infecciones virales, por ejemplo, aciclovir, ganciclovir, cidofovir, foscarnet). Si se toman junto con PROGRAF XL, estos medicamentos podrían empeorar problemas de los riñones o del sistema nervioso.

Dígale a su médico si toma sirolimus o everolimus. Cuando tacrolimus se toma junto con sirolimus o everolimus, el riesgo de desarrollar microangiopatía trombótica, púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome hemolítico urémico puede aumentar (ver sección 4).

Mientras usted tome PROGRAF XL, informe a su médico si toma suplementos de potasio o ciertos diuréticos indicados para tratar la insuficiencia cardíaca, la hipertensión y enfermedades renales (por ejemplo, amilorida, triamtereno o espironolactona); o los antibióticos trimetoprima o cotrimoxazol que pueden aumentar los niveles de potasio en sangre, antiinflamatorios no esteroides (AINE), indicados para tratar la fiebre, inflamaciones y dolor (por ejemplo, ibuprofeno); anticoagulantes (diluyentes de la sangre), o antidiabéticos de administración por vía oral.

Si precisa recibir alguna vacuna, consulte con su médico antes de vacunarse.

PROGRAF XL con comidas y bebidas

Mientras reciba tratamiento con PROGRAF XL, evite comer pomelo (y beber su jugo) porque esta fruta puede afectar los niveles sanguíneos del medicamento.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada, sospecha que lo está o está buscando el embarazo, pídale consejos a su médico antes de tomar PROGRAF XL.

PROGRAF XL pasa a la leche materna. Por lo tanto, usted no deberá amamantar mientras tome PROGRAF XL.

Manejo de vehículos y maquinarias

No maneje ni use ninguna herramienta o maquinaria si después de tomar PROGRAF XL siente mareos o sueño, o tiene problemas para ver con claridad. Estos efectos son más frecuentes al también beber alcohol.

PROGRAF XL contiene lactosa y lecitina (soja)

PROGRAF XL contiene lactosa (azúcar lácteo). Si usted tiene un diagnóstico médico de intolerancia a ciertos azúcares, consulte con su médico antes de tomar este medicamento.

La tinta de impresión empleada en las cápsulas de PROGRAF XL contiene lecitina de soja. Si usted le tiene alergia al maní o la soja, consulte con su médico para determinar si conviene que use este medicamento.

3. CÓMO TOMAR PROGRAF XL

Tome siempre PROGRAF XL exactamente según las indicaciones de su médico. Si tiene dudas, consulte con su médico, farmacéutico o enfermero. Este medicamento deberá recetárselo únicamente un médico que tenga experiencia en el tratamiento de pacientes trasplantados.

Asegúrese de recibir el mismo tipo de medicamento de tacrolimus cada vez que recoja su receta médica (a menos que el especialista en trasplantes haya decidido cambiarle a otro tipo de tacrolimus). Este medicamento debe tomarse una vez al día. Si el aspecto de este medicamento es distinto de lo habitual o si las instrucciones de administración han cambiado, consulte lo antes posible con el médico o farmacéutico para asegurarse de tener el medicamento correcto.

Su médico se basará en su peso corporal para calcular la dosis inicial que usted necesite para prevenir el rechazo de su órgano trasplantado. En general, las dosis diarias iniciales que se toman inmediatamente después del trasplante oscilan de 0,10 a 0,30 mg por kg de peso corporal al día, según el órgano trasplantado. Puede que se usen estas mismas dosis para el tratamiento del rechazo.

Su dosis dependerá de su estado general y de los demás inmunosupresores que usted esté tomando.

Una vez que se inicie su tratamiento con PROGRAF XL, el médico encargará análisis de sangre frecuentes para definir la dosis correcta. Posteriormente, el médico requerirá análisis de sangre regulares para definir la dosis correcta y para hacerle ajustes ocasionales. Por lo general, el médico le reducirá la dosis de PROGRAF XL una vez que su estado se haya estabilizado. El médico le dirá exactamente cuántas cápsulas debe tomar usted.

Tendrá que tomar PROGRAF XL todos los días mientras necesite tomar inmunosupresores para prevenir el rechazo de su órgano trasplantado. Es importante que usted se mantenga en contacto regular con su médico.

PROGRAF XL se toma por vía oral una vez al día, por las mañanas. Tome PROGRAF XL con el estómago vacío o entre 2 y 3 horas después de comer. Espere al menos 1 hora hasta la siguiente comida. Tome las cápsulas

inmediatamente después de sacarlas del blíster. Las cápsulas deben tragarse enteras con un vaso de agua inmediatamente una vez retiradas del blíster. No se trague el desecante que está dentro de la envoltura metálica.

Si toma más PROGRAF XL de lo que debería

Si toma accidentalmente demasiado PROGRAF XL, comuníquese de inmediato con su médico o con el departamento de emergencias del hospital más cercano.

“Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247.

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.

Optativamente, otros centros de intoxicaciones”.

Si se olvida de tomar PROGRAF XL

Si se olvida de tomar las cápsulas de PROGRAF XL en la mañana, tómelas lo antes posible ese mismo día. No tome una dosis doble la mañana siguiente.

Si deja de tomar PROGRAF XL

La interrupción de su tratamiento con PROGRAF XL podría aumentar el riesgo de rechazo del órgano trasplantado.

No suspenda su tratamiento a menos que su médico le diga que lo haga.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, consulte con su médico, farmacéutico o enfermero.

4. POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS

Al igual que todos los medicamentos, PROGRAF XL puede producir efectos secundarios (aunque no todas las personas los sufren).

PROGRAF XL disminuye la respuesta de defensa del cuerpo (el sistema inmunitario), que no será igual de eficaz para combatir las infecciones. Por lo tanto, puede que usted tenga una mayor propensión a las infecciones mientras tome PROGRAF XL. Ciertas infecciones podrían ser graves o fatales y podrían incluir infecciones bacterianas, virales, por hongos, parasitarias o de otro tipo.

Informe a su médico de inmediato si presenta signos de infección que incluyan los siguientes:

- Fiebre, tos, garganta irritada, sensación de debilidad o habitualmente indispuesto
- Pérdida de memoria, dificultad para pensar, dificultad para caminar o pérdida de visión. Estos podrían deberse a una infección cerebral grave, poco común y potencialmente fatal (leucoencefalopatía multifocal progresiva o LMP)

Pueden surgir efectos intensos, entre ellos reacciones alérgicas y anafilácticas. Se han notificado casos de tumores benignos y malignos después del tratamiento con PROGRAF XL.

Informe a su médico de inmediato si tiene o sospecha que tiene alguno de los siguientes efectos secundarios graves:

Efectos secundarios graves frecuentes (podrían afectar a hasta 1 de cada 10 personas):

- Perforación gastrointestinal: fuertes dolores abdominales acompañados o no de otros síntomas, como escalofríos, fiebre, náuseas o vómitos.
- Insuficiencia del órgano trasplantado.
- Visión borrosa.

Efectos secundarios graves poco frecuentes (podrían afectar a hasta 1 de cada 100 personas):

- Microangiopatía trombótica (lesiones en los vasos sanguíneos más pequeños), incluido síndrome urémico hemolítico, una afección que presenta los siguientes síntomas: excreción de orina escasa o nula (fallo renal agudo), cansancio extremo, coloración amarillenta de la piel o los ojos (ictericia) y presencia de cardenales o sangrado anormales y signos de infección.

Efectos secundarios graves raros (podrían afectar a hasta 1 de cada 1 000 personas):

- Púrpura trombocitopénica trombótica: una afección que se caracteriza por lesiones en los vasos sanguíneos más pequeños y la presencia de fiebre y formación de cardenales debajo de la piel que pueden tener el aspecto de puntos rojos, con o sin cansancio extremo sin razón aparente, confusión, color amarillento de la piel o los ojos (ictericia), con síntomas de fallo renal agudo (excreción de orina baja o nula), pérdida de la visión y convulsiones.
- Necrólisis epidérmica tóxica: erosión y formación de ampollas en la piel o las membranas mucosas, piel enrojecida e inflamada que se puede desprender en superficies extensas del cuerpo.
- Ceguera.

Efectos secundarios graves muy raros (podrían afectar a hasta 1 de cada 10 000 personas):

- Síndrome de Stevens-Johnson: dolor cutáneo generalizado sin razón aparente, hinchazón facial, enfermedad grave con ampollas en la piel, la boca, los ojos y los genitales, habón urticarial, hinchazón de la lengua, erupción cutánea de color rojo o púrpura que se extiende, descamación.
- *Torsades de pointes*: cambio de la frecuencia cardíaca que puede estar acompañado o no de otros síntomas, como dolor torácico (angina), pérdida de conocimiento, vértigo o náuseas, palpitaciones (percepción del latido cardíaco) y dificultad para respirar.

Efectos secundarios graves, frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles la frecuencia):

- Infecciones oportunistas (bacteriana, por hongos, viral o protozoaria): diarrea prolongada, fiebre o garganta irritada.
- Se han notificado casos de tumores benignos y malignos con posterioridad al tratamiento como resultado de la inmunosupresión.
- Se han notificado casos de aplasia eritrocitaria pura (reducción muy fuerte del número de glóbulos rojos), anemia hemolítica (reducción del número de glóbulos rojos a causa de anomalías de desintegración, acompañada de cansancio) y neutropenia febril (disminución de los glóbulos blancos que combaten las infecciones, acompañado de fiebre). No se conoce con exactitud con qué frecuencia ocurren estos efectos secundarios. Es probable que no presente ninguno de estos síntomas o, dependiendo de la gravedad de su estado, puede sentir: fatiga, apatía, lividez anormal de la piel (palidez), falta de aliento, mareos, dolor de cabeza, dolor torácico y frío en manos y pies.
- Casos de agranulocitosis (reducción muy fuerte del número de glóbulos blancos acompañada de úlceras en la boca, fiebre e infección o infecciones). Es probable que no tenga ningún síntoma o que de repente presente fiebre, rigores y garganta irritada.

- Reacciones alérgicas y anafilácticas acompañadas de los siguientes síntomas: erupción pruriginosa repentina (habón urticarial), hinchazón de manos, pies, tobillos, rostro, labios, boca o garganta (que puede provocar dificultad para tragar o respirar) y puede tener sensación de perder el conocimiento.
- Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR): dolor de cabeza, confusión, fluctuaciones del estado de ánimo, ataques y alteraciones de la visión. Estos podrían ser signos de un trastorno conocido como síndrome de encefalopatía posterior reversible, que se ha informado en algunos pacientes tratados con tacrolimus.
- Neuropatía óptica (anormalidad del nervio óptico): problemas de visión, como visión borrosa, cambios en la visión de los colores, dificultad para ver detalles o restricción del campo de visión

Los siguientes efectos secundarios, que podrían ser graves, también podrían ocurrir luego de recibir PROGRAF XL:

Efectos secundarios **muy frecuentes** (podrían afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Aumento del nivel sanguíneo de azúcar; diabetes mellitus; aumento del nivel sanguíneo de potasio
- Dificultades para dormir
- Temblores, dolor de cabeza
- Aumento de la presión arterial
- Anomalías de las pruebas de función hepática
- Diarrea, náuseas
- Problemas de los riñones

Efectos secundarios **frecuentes** (podrían afectar a hasta 1 de cada 10 personas):

- Reducción de los recuentos de glóbulos sanguíneos (plaquetas, glóbulos rojos o blancos); aumento del número de glóbulos blancos; alteraciones de los números de glóbulos rojos (observados en los análisis de sangre)
- Reducción de los niveles sanguíneos de magnesio, fosfato, potasio, calcio o sodio; sobrecarga de líquidos; aumento de los niveles sanguíneos de ácido úrico o lípidos; disminución del apetito; aumento de la acidez de la sangre; otras alteraciones de las sales sanguíneas (observadas en los análisis de sangre)
- Síntomas de ansiedad; confusión y desorientación; depresión; fluctuaciones del estado de ánimo; pesadillas; alucinaciones; trastornos mentales
- Ataques; perturbaciones de la conciencia; hormigueo y entumecimiento (a veces con dolor) de las manos y los pies; mareos; disminución de la capacidad para escribir; trastornos del sistema nervioso
- Mayor sensibilidad a la luz; trastornos oculares
- Zumbido en los oídos
- Reducción del flujo sanguíneo en los vasos cardíacos; aceleración de los latidos cardíacos
- Sangrado; obstrucción parcial o total de los vasos sanguíneos; reducción de la presión arterial
- Falta de aliento; alteraciones del tejido pulmonar; acumulación de líquido alrededor del pulmón; faringitis; tos; síntomas parecidos a los de la gripe
- Inflamación o úlceras causantes de dolor abdominal o diarrea; sangrado en el estómago; inflamación o úlceras en la boca; acumulación de líquido en el abdomen; vómitos; dolores abdominales; indigestión; estreñimiento; flatulencia; distensión abdominal; heces blandas; problemas estomacales
- Trastornos de las vías biliares; amarilleo de la piel a causa de problemas del hígado; daño del tejido hepático; inflamación del hígado

- Picazón; sarpullido; caída del pelo; acné; aumento de la transpiración
- Dolor en las articulaciones, extremidades o espalda; espasmos musculares
- Insuficiencia renal; reducción de la producción de orina; problemas o dolor al orinar
- Debilidad general; fiebre; acumulación de líquido en el cuerpo; dolor y molestias; aumento del nivel sanguíneo de la enzima fosfatasa alcalina; aumento de peso; alteración de la percepción de la temperatura

Efectos secundarios **poco frecuentes** (podrían afectar a hasta 1 de cada 100 personas):

- Alteraciones de la coagulación de la sangre; reducción del número de todos los tipos de glóbulos sanguíneos (observada en los análisis de sangre)
- Deshidratación
- Reducción de las proteínas o azúcar en sangre; aumento del nivel de fosfato en sangre
- Coma; sangrado en el cerebro; accidente cerebrovascular; parálisis; trastorno cerebral; anomalías del habla y el lenguaje; problemas de la memoria
- Opacidad del cristalino del ojo; problemas de la audición
- Irregularidades o interrupción de los latidos cardíacos; reducción del funcionamiento del corazón; trastorno o dilatación del músculo cardíaco; latidos cardíacos más fuertes; anomalías del electrocardiograma; anomalías de la frecuencia cardíaca y el pulso
- Coágulo de sangre en una vena de una extremidad; shock
- Dificultades para respirar; trastornos de las vías respiratorias; asma
- Obstrucción del intestino; aumento del nivel sanguíneo de la enzima amilasa; reflujo del contenido del estómago hacia la garganta; retraso del vaciado estomacal
- Inflamación de la piel; sensación de ardor en presencia de luz solar
- Trastornos de las articulaciones
- Incapacidad para orinar; menstruación dolorosa y anomalías del flujo menstrual
- Insuficiencia multiorgánica; enfermedad parecida a la gripe; aumento de la sensibilidad al frío y al calor; sensación de presión en el pecho; sensación de inquietud; sentirse raro; aumento del nivel de la enzima lactato deshidrogenasa en sangre; pérdida de peso

Efectos secundarios **raros** (podrían afectar a hasta 1 de cada 1000 personas):

- Pequeños sangrados en la piel causados por coágulos sanguíneos
- Aumento de la rigidez muscular
- Sordera
- Acumulación de líquido alrededor del corazón
- Dificultad aguda para respirar
- Formación de quistes en el páncreas
- Problemas del flujo sanguíneo en el hígado
- Enfermedad grave con ampollas en la piel, la boca, los ojos y los genitales; aumento de la cantidad de vello
- Sed; caídas; sensación de opresión en el pecho; disminución de la movilidad; úlcera

Efectos secundarios **muy raros** (podrían afectar a hasta 1 de cada 10 000 personas):

- Debilidad muscular

- Exploración cardíaca anormal
- Insuficiencia hepática
- Micción dolorosa con sangre en la orina
- Aumento del tejido graso

Notificación de efectos secundarios

Si sufre cualquier tipo de efecto secundario indeseable, infórmese a su médico (incluso si se trata de posibles efectos secundarios que no se mencionen en este folleto). También puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A. por teléfono: 0800 220 2273 (CARE) o por correo electrónico: farmacovigilancia@gador.com.

“Si tiene algún problema con el producto, complete el formulario que aparece en el sitio web de la ANMAT: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/pacientes>; o llame a ANMAT Responde al 0800-333-1234”.

Al notificar los efectos indeseables, podrá ayudar a aportar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. CÓMO ALMACENAR PROGRAF XL

Mantenga PROGRAF XL fuera del alcance de los niños.

PROGRAF XL cápsulas: mantener en su envase original, a temperatura ambiente (entre 15°C y 30°C), en un lugar seco. Las cápsulas están envasadas en blísteres con cubierta protectora de aluminio.

Importante:

Las capsulas de PROGRAF XL deben usarse dentro de los 12 meses, una vez abierto el envase de aluminio.

Las cápsulas deben ser ingeridas inmediatamente una vez retiradas del blíster.

NO INGERIR EL DESECANTE QUE SE ENCUENTRA EN EL INTERIOR DEL ENVOLTORIO DE ALUMINIO.

No use PROGRAF XL una vez transcurrida la fecha de vencimiento que figura en el envase y en el blíster como EXP. La fecha de expiración se refiere al último día del mes que figura en el envase.

No deseche ningún medicamento por los desagües ni en la basura doméstica. Pregúntele a su farmacéutico cómo debe desechar los medicamentos que ya no use. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. CONTENIDO DEL ENVASE Y OTRA INFORMACIÓN

Contenido de PROGRAF XL

Cápsulas de PROGRAF XL 0,5 mg

- Cada cápsula de PROGRAF XL 0,5 mg contiene 0,5 mg de tacrolimus.
- Los excipientes son:
 - Hipromelosa, etilcelulosa, lactosa monohidrato y estearato de magnesio.

- Cápsula de gelatina dura: gelatina, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo y laurilsulfato de sodio.
- Tinta de impresión de la cápsula: Opacode S-1-15083.

Cápsulas de PROGRAF XL 1 mg

- Cada cápsula de PROGRAF XL 1 mg contiene 1 mg de tacrolimus.
- Los excipientes son:
 - Hipromelosa, etilcelulosa, lactosa monohidrato y estearato de magnesio.
 - Cápsula de gelatina dura: gelatina, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo y laurilsulfato de sodio.
 - Tinta de impresión de la cápsula: Opacode S-1-15083.

Cápsulas de PROGRAF XL 3 mg

- Cada cápsula de PROGRAF XL 3 mg contiene 3 mg de tacrolimus.
- Los excipientes son:
 - Hipromelosa, etilcelulosa, lactosa monohidrato y estearato de magnesio.
 - Cápsula de gelatina dura: gelatina, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo y laurilsulfato de sodio.
 - Tinta de impresión de la cápsula: Opacode S-1-15083.

Cápsulas de PROGRAF XL 5 mg

- Cada cápsula de PROGRAF XL 5 mg contiene 5 mg de tacrolimus.
- Los excipientes son:
 - Hipromelosa, etilcelulosa, lactosa monohidrato y estearato de magnesio.
 - Cápsula de gelatina dura: gelatina, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo y laurilsulfato de sodio.
 - Tinta de impresión de la cápsula: Opacode S-1-15083.

Aspecto de PROGRAF XL y contenido del envase

PROGRAF XL cápsulas de 0,5; 1; 3 y 5 mg se suministran en blísteres dentro de un envoltorio de aluminio protector, incluido un desecante que protege las capsulas de la humedad. No ingerir el desecante.

Recordatorio

“Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas”.

“MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.”

Fabricado por: Astellas Ireland Ltd., Killorglin, Condado Kerry, V93 FC86 Irlanda.

GADOR S.A.

Representado, Comercializado y Distribuido por Gador S.A.

Darwin 429, C.A.B.A. (C1414CUI) Tel.: 4858-9000.

E.M.A.M.S. Certificado N° 45.589.

Director Técnico: Jorge Naquit, Farmacéutico.

PROGRAF® es una marca registrada de Astellas Pharma Inc.

369110-PXL-ARG

Fecha de la última revisión: Mes AAAA



HILAL Rosana Maria
CUIL 27213100233



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-34357503 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.26 06:21:55 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.26 06:21:57 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DE ENVASE

PROGRAF® XL

TACROLIMUS 0,5; 1; 3 y 5 mg

Cápsulas de acción prolongada

Venta bajo receta archivada

Industria irlandesa

COMPOSICIÓN

Cada cápsula de **PROGRAF® XL 0,5 mg** contiene:

Tacrolimus 0,5 mg

Excipientes:

Hipromelosa 0,15 mg

Etilcelulosa 0,15 mg

Lactosa monohidrato 53,64 mg

Estearato de magnesio 0,55 mg

Componentes de la cápsula de gelatina dura: gelatina, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo, lauril sulfato de sodio.

Tinta de impresión de la cápsula: Opacode S-1-15083.

Cada cápsula de **PROGRAF XL 1 mg** contiene:

Tacrolimus 1 mg

Excipientes:

Hipromelosa 0,3 mg

Etilcelulosa 0,3 mg

Lactosa monohidrato 107,28 mg

Estearato de magnesio 1,1 mg

Componentes de la cápsula de gelatina dura: gelatina, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo, lauril sulfato de sodio.

Tinta de impresión de la cápsula: Opacode S-1-15083.

Cada cápsula de **PROGRAF XL 3 mg** contiene:

Tacrolimus 3 mg

Excipientes:

Hipromelosa 0,9 mg

Etilcelulosa 0,9 mg

Lactosa monohidrato 321,84 mg

Estearato de magnesio 3,3 mg

Componentes de la cápsula de gelatina dura: gelatina, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo, lauril sulfato de sodio.

Tinta de impresión de la cápsula: Opacode S-1-15083.

Cada cápsula **PROGRAF XL 5 mg** contiene:

Tacrolimus 5 mg

Excipientes:

Hipromelosa	1,5 mg
Etilcelulosa	1,5 mg
Lactosa monohidrato	536,4 mg
Estearato de magnesio	5,5 mg

Componentes de la cápsula de gelatina dura: gelatina, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo, lauril sulfato de sodio.

Tinta de impresión de la cápsula: Opacode S-1-15083.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inmunosupresor del grupo de los macrólidos.

CÓDIGO ATC

L04AD02

INDICACIONES

Profilaxis del rechazo de aloinjertos en adultos receptores de aloinjertos renales y hepáticos. Tratamiento del rechazo de aloinjertos resistente al tratamiento con otros medicamentos inmunosupresores en pacientes adultos.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

El ingrediente activo de PROGRAF XL es el tacrolimus, un macrólido con potente actividad inmunosupresora *in vitro* e *in vivo*. La evidencia experimental demuestra que el tacrolimus inhibe la formación de linfocitos citotóxicos, que son los principales responsables del rechazo del injerto. El tacrolimus suprime la activación de los linfocitos T y la proliferación de los linfocitos B dependientes de linfocitos T cooperadores, además la formación de linfocinas (como la interleucina 2, la interleucina 3 y el interferón γ) y la expresión del receptor de la interleucina 2. La evidencia experimental sugiere que el tacrolimus se une a la proteína intracelular FKBP-12. Se forma, entonces, un complejo de tacrolimus-FKBP12, calcio, calmodulina y calcineurina y se inhibe la actividad fosfatasa de la calcineurina. El complejo tacrolimus-FKBP-12 se une a la calcineurina en forma específica y competitiva y la inhibe, lo que conduce a la inhibición dependiente del calcio de las vías de transducción de señales de los linfocitos T, y el posterior impedimento de la transcripción de un conjunto diferenciado de genes para linfocinas.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorción

En el hombre se ha demostrado que el tacrolimus puede ser absorbido a través del tracto gastrointestinal. Por lo general, el tacrolimus disponible se absorbe rápido. PROGRAF XL es una formulación de acción prolongada del tacrolimus que produce un perfil de absorción oral prolongado, con un tiempo promedio hasta la máxima concentración sanguínea ($C_{m\acute{a}x}$) de aproximadamente 2 horas.

La absorción es variable, y la media de la biodisponibilidad oral del tacrolimus (investigada con la formulación PROGRAF) se encuentra en el intervalo del 20% al 25% (intervalo individual en pacientes adultos: 6% - 43%). La biodisponibilidad oral de PROGRAF XL disminuyó cuando éste fue administrado después de una comida. Tanto la tasa como el grado de absorción de PROGRAF XL se redujeron al administrarlo junto con alimentos.

El flujo biliar no influye en la absorción del tacrolimus; por lo tanto, el tratamiento con PROGRAF XL puede iniciarse por vía oral. Existe una fuerte correlación entre el ABC y los niveles mínimos sanguíneos de PROGRAF XL en estado de equilibrio. Por este motivo, el monitoreo de los niveles mínimos sanguíneos ofrece una buena estimación de la exposición sistémica.

Distribución

El tacrolimus es una sustancia de baja tasa de aclaramiento. En personas sanas, la tasa promedio del aclaramiento corporal total calculado a partir de concentraciones sanguíneas fue de 2,25 L/h. En pacientes adultos trasplantados de hígado, riñón y corazón se han observado valores de aclaramiento corporal total de 4,1 L/h, 6,7 L/h y 3,9 L/h, respectivamente. Se considera que las mayores tasas de aclaramiento observadas después de trasplantes son consecuencia de ciertos factores, como bajos valores de hematocrito y proteínas (que dan lugar al aumento de la fracción libre del tacrolimus) o los aumentos del metabolismo provocados por los corticoesteroides.

En la circulación sistémica, el tacrolimus se une firmemente a los eritrocitos en grado considerable y produce un cociente de distribución de sangre entera/plasma de aproximadamente 20:1. En el plasma, el tacrolimus se une con alta afinidad (> 98,8%) preferentemente a las proteínas plasmáticas, en especial a la α -1-glicoproteína ácida y la albúmina sérica.

El tacrolimus se distribuye ampliamente en el cuerpo. A partir de las concentraciones plasmáticas, el volumen de distribución en estado de equilibrio es de aproximadamente 1,300 L (en personas sanas). Los resultados correspondientes basados en determinaciones en sangre entera mostraron un promedio de 47,6 L.

Metabolismo

El tacrolimus sufre un metabolismo extenso en el hígado, principalmente por el citocromo P450-3A4 (CYP3A4) y el citocromo P450-3A5 (CYP3A5); también es metabolizado considerablemente en la pared intestinal. Se han identificado varios metabolitos. Se ha demostrado *in vitro* que solo uno de estos metabolitos presenta actividad inmunosupresora parecida a la del tacrolimus. Los demás metabolitos muestran actividad inmunosupresora débil o nula. En la circulación sistémica solo uno de los metabolitos inactivos está presente en bajas concentraciones. Por lo tanto, los metabolitos no contribuyen a la actividad farmacológica del tacrolimus.

Eliminación

Tras la administración oral e intravenosa de tacrolimus marcado con C¹⁴, la mayor parte del marcador radioactivo se eliminó en las heces. Aproximadamente el 2% de la radioactividad se eliminó en la orina. Se detectó menos del 1% de tacrolimus no metabolizado en la orina y las heces, lo que indica que el fármaco se metaboliza casi totalmente antes de ser eliminado; la bilis es la principal vía de eliminación. La semivida del tacrolimus es prolongada y variable. En individuos sanos, la semivida promedio en sangre completa es de aproximadamente 43 horas.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Consideraciones generales

El tratamiento con PROGRAF XL requiere un monitoreo minucioso realizado por personal debidamente certificado y equipado. La prescripción de este medicamento y cualquier cambio en el tratamiento

inmunosupresor deberán estar a cargo exclusivamente de médicos experimentados en dichos tratamientos y en el manejo de pacientes trasplantados.

Las dosis iniciales recomendadas que se presentan más abajo están destinadas a servir únicamente como guía. El tratamiento con PROGRAF XL deberá basarse principalmente en evaluaciones clínicas individuales de rechazo y tolerabilidad en cada paciente, con ayuda del monitoreo de los niveles sanguíneos. Si se observan signos clínicos de rechazo, debe considerarse la posibilidad de modificar el tratamiento inmunosupresor.

Los riesgos relativos de toxicidad y ausencia de eficacia están relacionados con las concentraciones mínimas de tacrolimus en sangre entera. Por lo tanto, se recomienda monitorear las concentraciones mínimas en sangre entera para facilitar la evaluación clínica de toxicidad y ausencia de eficacia.

PROGRAF XL suele administrarse junto con otros inmunosupresores en las primeras etapas del período postrasplante. La dosis de tacrolimus podría variar en función del tratamiento inmunosupresor que se elija así como del tipo de trasplante de órgano.

Conversión a otra formulación

En pacientes estables convertidos de PROGRAF cápsulas (dos veces al día) a PROGRAF XL (una vez al día) con una proporción 1:1 (mg:mg) respecto a la dosis diaria total, la exposición sistémica al tacrolimus con (ABC₀₋₂₄) PROGRAF XL fue aproximadamente un 10% menor que con PROGRAF. La relación entre los niveles mínimos de tacrolimus (C₂₄) y la exposición sistémica (ABC₀₋₂₄) de las dos formulaciones (PROGRAF XL y PROGRAF) es similar. Al realizar la conversión de PROGRAF cápsulas a PROGRAF XL, deberán determinarse los niveles mínimos de tacrolimus antes de la conversión y, en las dos semanas siguientes a la conversión deberán ajustarse las dosis para garantizar que se mantengan unas exposiciones sistémicas similares.

En pacientes con trasplante de riñón e hígado *de novo*, los valores del ABC₀₋₂₄ de tacrolimus para PROGRAF XL el día 1 fueron 30% y 50% inferiores, respectivamente, en comparación con las cápsulas de liberación inmediata (PROGRAF) en dosis equivalentes. El día 4, la exposición sistémica (determinada en función de los niveles mínimos) en los pacientes con trasplante de hígado y riñón es similar entre las dos formulaciones. Se recomienda monitorear minuciosamente y con frecuencia los niveles mínimos de tacrolimus durante las primeras dos semanas postrasplante de tratamiento con PROGRAF XL, para garantizar una exposición suficiente al fármaco en el período inmediatamente posterior al trasplante. Dado que tacrolimus es una sustancia con baja tasa de aclaramiento, puede que transcurran varios días antes de que se alcance el estado de equilibrio después de hacer ajustes de dosis en el tratamiento con PROGRAF XL.

En los pacientes que no puedan tomar medicación oral durante el período inmediatamente posterior al trasplante, el tratamiento con tacrolimus se puede iniciar por vía intravenosa (PROGRAF 5 mg/mL en concentrado para solución para infusión) a una dosis aproximada de 1/5 de la dosis oral recomendada para esa indicación.

Pautas para la correcta administración

Se recomienda administrar la dosis oral diaria de PROGRAF XL una vez al día por las mañanas. Las cápsulas duras de acción prolongada de PROGRAF XL deben tomarse inmediatamente después de sacarlas del envase

blíster. Debe indicarse a los pacientes que no ingieran el desecante. Las cápsulas deben tragarse enteras con líquido (preferiblemente agua).

Para maximizar la absorción, PROGRAF XL por lo general deberá administrarse con el estómago vacío, o al menos 1 hora antes o 2-3 horas después de ingerir alimentos (consulte Propiedades farmacocinéticas). Toda dosis omitida por la mañana deberá tomarse lo antes posible ese mismo día. No deberá tomarse una dosis doble la mañana siguiente.

Duración de los tratamientos

Es imprescindible mantener la inmunosupresión para prevenir el rechazo del trasplante. Por este motivo, no es posible establecer un límite en cuanto a la duración del tratamiento por vía oral.

Recomendaciones de administración: trasplante de riñón

Profilaxis para rechazo del trasplante

El tratamiento oral con PROGRAF XL debe iniciarse con una dosis de 0,20-0,30 mg/kg/día administrada una vez al día por las mañanas. La administración debe iniciarse dentro de las 24 horas posteriores a la finalización de la intervención quirúrgica.

Ajuste de la dosis durante el período postrasplante

Durante el período postrasplante es habitual ajustar la dosis de PROGRAF XL. En algunos casos es posible suspender el tratamiento inmunosupresor concomitante y administrar solo PROGRAF XL en monoterapia.

Recomendaciones de administración: trasplante de hígado

Profilaxis para rechazo del trasplante

El tratamiento oral con PROGRAF XL debe iniciarse con una dosis de 0,10-0,20 mg/kg/día administrada una vez al día por las mañanas. La administración debe iniciarse aproximadamente 12-18 horas después de finalizada la intervención quirúrgica.

Ajuste de la dosis durante el período postrasplante

Durante el período postrasplante es habitual reducir la dosis de PROGRAF XL. En algunos casos es posible suspender el tratamiento inmunosupresor concomitante y administrar solo PROGRAF XL en monoterapia. Los cambios en el estado del paciente después del trasplante podrían influir en la farmacocinética del tacrolimus y requerir ajustes ulteriores de la dosis.

Recomendaciones sobre posología: conversión de pacientes tratados con PROGRAF a PROGRAF XL

Los pacientes con aloinjertos que reciban tratamiento de mantenimiento con PROGRAF cápsulas dos veces al día y que requieran conversión a PROGRAF XL una vez al día deberán ser convertidos en una proporción 1:1 (mg:mg) respecto a la dosis diaria total. PROGRAF XL debe administrarse por las mañanas.

Tratamiento del rechazo de aloinjertos después de un trasplante de riñón o hígado en pacientes en fase de mantenimiento con tacrolimus

Para manejar los episodios de rechazo se ha recurrido al aumento de las dosis de tacrolimus y al agregado de tratamientos inmunosupresores concomitantes. Si se observan signos de toxicidad (tales como reacciones adversas graves), puede que sea necesario reducir la dosis de PROGRAF XL.

Tratamiento del rechazo de aloinjertos después de un trasplante de riñón o hígado en pacientes en fase de mantenimiento con otros inmunosupresores

Para realizar la conversión de otros inmunosupresores a PROGRAF XL una vez al día, debe iniciarse el tratamiento con las respectivas dosis orales iniciales recomendadas en trasplantes de riñón e hígado como profilaxis del rechazo del trasplante.

Tratamiento del rechazo de aloinjertos después de un trasplante de corazón en pacientes en fase de mantenimiento con otros inmunosupresores

Los pacientes adultos convertidos a PROGRAF XL deberán recibir una dosis oral inicial de 0,15 mg/kg/día una vez al día por las mañanas.

Tratamiento del rechazo de aloinjertos después del trasplante de otros aloinjertos

Aunque no se dispone de experiencia en estudios clínicos con PROGRAF XL en pacientes con trasplante de pulmón, páncreas o intestinos, PROGRAF se ha administrado a pacientes con trasplante de pulmón en dosis orales iniciales de 0,10 - 0,15 mg/kg/día; en pacientes con trasplante de páncreas en dosis orales iniciales de 0,2 mg/kg/día, y en trasplantes intestinales en dosis orales iniciales de 0,3 mg/kg/día.

Ajustes de la dosis en poblaciones específicas de pacientes

Pacientes con insuficiencia hepática

Puede que sea necesario reducir la dosis en pacientes que sufran disfunción hepática grave, para mantener los niveles sanguíneos mínimos dentro de los límites recomendados.

Pacientes con insuficiencia renal

La función renal no afecta la farmacocinética del tacrolimus, por lo que normalmente no es necesario hacer ajustes de la dosis. Sin embargo, debido a la capacidad nefrotóxica del tacrolimus, se recomienda monitorear meticulosamente la función renal (con determinaciones seriadas de la creatinina sérica, cálculo del aclaramiento de creatinina y monitoreo de la diuresis).

Raza

En comparación con los pacientes de raza caucásica, los pacientes de raza negra podrían requerir dosis más altas de tacrolimus para poder lograr niveles mínimos similares.

Sexo

No existen pruebas de que los hombres y las mujeres requieran dosis distintas para poder lograr niveles mínimos similares.

Pacientes pediátricos

No se ha confirmado aún la seguridad ni la eficacia de PROGRAF XL en niños menores de 18 años. Se cuenta con algunos datos, pero no se pueden formular recomendaciones posológicas.

Pacientes de edad avanzada

En la actualidad no hay datos disponibles que indiquen que haya que ajustar las dosis en pacientes de edad avanzada.

Conversión de ciclosporina a PROGRAF XL

Debe procederse con cuidado al cambiar a los pacientes de un tratamiento con ciclosporina a un tratamiento con tacrolimus (consulte Reacciones adversas y advertencias). El tratamiento con PROGRAF XL deberá iniciarse después de evaluar las concentraciones sanguíneas de ciclosporina y el estado clínico del paciente. En presencia de altos niveles sanguíneos de ciclosporina deberá demorarse el tratamiento. En la práctica, el tratamiento con tacrolimus se inicia 12-24 horas después de suspender el tratamiento con ciclosporina. Dado que puede haberse visto afectado el aclaramiento de la ciclosporina, se deberán seguir monitoreando sus niveles sanguíneos después de la conversión. Comúnmente se ha dejado un intervalo de 24 horas entre la suspensión de la ciclosporina y el inicio del tacrolimus.

Recomendaciones respecto a la mediana de las concentraciones en los niveles mínimos en sangre entera

La dosis deberá basarse principalmente en evaluaciones clínicas individuales de rechazo y tolerancia en cada paciente, con ayuda del monitoreo de los niveles sanguíneos mínimos del tacrolimus en sangre entera. Para facilitar la optimización de la dosis hay varias técnicas de inmunoensayo que permiten determinar las concentraciones de tacrolimus en sangre entera. Deberá realizarse una comparación cuidadosa entre las concentraciones publicadas en la literatura y los valores individuales determinados en la práctica clínica, tomando en cuenta los métodos analíticos utilizados. En la práctica clínica actual se determinan los valores en sangre entera mediante métodos inmunoanalíticos.

La relación entre los niveles mínimos de tacrolimus (C_{24}) y la exposición sistémica (ABC_{0-24}) de las dos formulaciones (PROGRAF XL y PROGRAF) es similar.

Deben monitorearse los niveles sanguíneos mínimos de tacrolimus durante el período postrasplante. Los niveles sanguíneos mínimos de PROGRAF XL deberán determinarse aproximadamente 24 horas después de la administración de la dosis, justo antes de la dosis siguiente. En las primeras dos semanas postrasplante se recomienda monitorear el nivel mínimo con frecuencia, y luego monitorearlo periódicamente durante la fase de mantenimiento. También deberán monitorearse minuciosamente los niveles sanguíneos mínimos del tacrolimus en los siguientes casos: tras la conversión de PROGRAF a PROGRAF XL; después de hacer ajustes de la dosis; cuando haya cambios en el tratamiento inmunosupresor, o si se administran simultáneamente sustancias que podrían alterar las concentraciones del tacrolimus en sangre entera (consulte Interacciones farmacológicas). La frecuencia del monitoreo de los niveles sanguíneos deberá basarse en las necesidades clínicas. Dado que PROGRAF XL es un medicamento con una tasa de aclaramiento lento, puede que transcurran varios días hasta lograr el estado de equilibrio deseado después de hacer ajustes en la dosis.

El análisis de los estudios clínicos indica que puede manejarse eficazmente a la mayoría de los pacientes si los niveles sanguíneos mínimos del tacrolimus se mantienen por debajo de 20 ng/mL. Al interpretar niveles en sangre entera debe tomarse en cuenta el estado clínico del paciente. En la práctica clínica, durante las primeras etapas del período posoperatorio los niveles mínimos en sangre entera detectados suelen ser de 5-20 ng/mL en pacientes trasplantados de hígado y 10-20 ng/mL en pacientes trasplantados de riñón y corazón. Posteriormente,

durante la fase de mantenimiento, las concentraciones sanguíneas de los pacientes trasplantados de hígado, riñón y corazón deben mantenerse entre 5-15 ng/mL.

CONTRAINDICACIONES

PROGRAF XL está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al tacrolimus u otros macrólidos o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES DE EMPLEO

Error de medicación

Se han producido errores de medicación consistentes en cambios involuntarios, accidentales o no supervisados entre las formulaciones de tacrolimus de acción inmediata y de liberación prolongada que han provocado reacciones adversas graves (incluso el rechazo del injerto) u otras reacciones adversas posiblemente derivadas de una exposición excesiva o subóptima al tacrolimus. Los pacientes deben recibir una única formulación de tacrolimus, con el esquema posológico diario correspondiente, y los cambios de formulación o de esquema solo deben hacerse bajo la estrecha supervisión de un especialista en trasplantes.

Aún no se dispone de datos clínicos sobre el uso de la formulación de liberación prolongada PROGRAF XL en el tratamiento del rechazo de aloinjertos resistente al tratamiento con otros inmunosupresores en pacientes adultos.

Aún no se dispone de datos clínicos sobre el uso de PROGRAF XL en la profilaxis del rechazo del trasplante en adultos receptores de un aloinjerto cardíaco.

Durante el período postrasplante inmediato, se deben vigilar en forma rutinaria los siguientes parámetros: presión arterial, ECG, estado neurológico y visual, glucemia en ayunas, electrolitos (sobre todo el potasio), pruebas de funcionamiento hepático y renal, parámetros hemáticos y de coagulación y valores de proteínas plasmáticas. Si se observan cambios de interés clínico, debe considerarse la conveniencia de ajustar el esquema inmunosupresor.

Sustancias con potencial de interacción

Los inhibidores o inductores de la CYP3A4 solo se deben administrar de manera concomitante con tacrolimus tras consultar con un especialista en trasplantes debido a que el potencial de interacción farmacológica podría producir reacciones adversas graves, incluidos el rechazo o la toxicidad.

Inhibidores de la CYP3A4

El uso concomitante con inhibidores de la CYP3A4 puede aumentar los niveles sanguíneos de tacrolimus, lo que podría provocar reacciones adversas graves, que incluyen la nefrotoxicidad, neurotoxicidad y prolongación del QT. Se recomienda evitar el uso concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A4 (como ritonavir, cobicistat, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicina, claritromicina o josamicina) con tacrolimus. Si no se puede evitar, deben vigilarse las concentraciones sanguíneas del tacrolimus con frecuencia desde los primeros días de la administración concomitante, bajo la supervisión de un especialista en trasplantes, para ajustar su dosis, si corresponde, a fin de mantener una exposición similar al tacrolimus.

También se deben monitorear atentamente la función renal, el ECG (incluido el intervalo QT) y el estado clínico del paciente.

El ajuste de la dosis debe basarse en la situación particular de cada paciente. Es posible que se requiera una reducción inmediata de la dosis al inicio del tratamiento.

De manera similar, la suspensión de los inhibidores de la CYP3A4 puede afectar la tasa de metabolismo del tacrolimus, lo que puede provocar niveles sanguíneos subterapéuticos de tacrolimus. Esto requiere el monitoreo y la supervisión de un especialista en trasplantes.

Inductores de la CYP3A4

El uso concomitante de inductores de la CYP3A4 puede reducir los niveles sanguíneos de tacrolimus, lo que puede aumentar el riesgo de rechazo del trasplante. Se recomienda evitar el uso concomitante de inductores potentes de la CYP3A4 (como rifampicina, fenitoína o carbamazepina) con tacrolimus. Si no se puede evitar, deben vigilarse las concentraciones sanguíneas del tacrolimus con frecuencia desde los primeros días de la administración concomitante, bajo la supervisión de un especialista en trasplantes, para ajustar su dosis, si corresponde, a fin de mantener una exposición similar al tacrolimus. También debe monitorearse minuciosamente la función del injerto.

De manera similar, la suspensión de los inductores de la CYP3A4 puede afectar la tasa de metabolismo del tacrolimus, lo que puede provocar niveles sanguíneos supratrapéuticos de tacrolimus. Esto requiere el monitoreo y la supervisión de un especialista en trasplantes.

Glicoproteína-P

Se debe tener precaución cuando se coadministre tacrolimus con fármacos que inhiben la glicoproteína-P, ya que puede producirse un aumento de los niveles de tacrolimus. Los niveles de tacrolimus en sangre entera y la condición clínica del paciente deben ser monitoreados de cerca. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de tacrolimus.

Productos de fitoterapia

Los pacientes tratados con PROGRAF XL deben abstenerse de consumir productos de fitoterapia que contengan hipérico (hierba de San Juan, *Hypericum perforatum*) u otros productos de fitoterapia, debido a la posibilidad de que se produzcan interacciones que den lugar a una disminución de las concentraciones sanguíneas del tacrolimus y de su efecto clínico, o a un aumento de dichas concentraciones y del riesgo de toxicidad por tacrolimus.

Uso en pacientes que reciben ciclosporina

Debe evitarse la coadministración de ciclosporina y tacrolimus y debe tenerse precaución cuando se administre tacrolimus a pacientes que hayan estado tomando ciclosporina.

Hiperpotasemia

Se ha informado hiperpotasemia con el uso de tacrolimus. Se deben controlar los niveles de potasio en suero. Se debe evitar el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio o la ingesta elevada de potasio.

Nefrotoxicidad

El tacrolimus puede provocar insuficiencia renal postrasplante en los pacientes. La insuficiencia renal aguda, sin que se tome ninguna acción, puede derivar en una insuficiencia renal crónica. Se debe controlar atentamente a los pacientes con insuficiencia renal ya que es posible que se deba reducir o suspender transitoriamente la dosis de tacrolimus. La insuficiencia renal aguda sin un tratamiento eficaz puede progresar y convertirse en insuficiencia renal crónica, que se caracteriza por disfunción renal progresiva, aumento de los niveles de urea en sangre y proteinuria. Debe evitarse el uso concomitante de tacrolimus con medicamentos con efectos nefrotóxicos conocidos. Cuando no pueda evitarse, se deben monitorear atentamente los niveles sanguíneos mínimos de tacrolimus y la función renal y, de ocurrir una nefrotoxicidad, debe analizarse reducir la dosis.

La coadministración del tacrolimus con ciertos fármacos de efectos neurotóxicos conocidos puede aumentar el riesgo de aparición de tales efectos.

Vacunas

Los inmunosupresores pueden afectar la respuesta a las vacunas. Durante el tratamiento con tacrolimus, la vacunación podría ser menos eficaz. Se debe evitar el uso de vacunas con organismos vivos atenuados.

Trastornos gastrointestinales

Se han comunicado casos de perforación gastrointestinal en pacientes tratados con tacrolimus. Debido a que la perforación gastrointestinal es un evento médico importante capaz de provocar una situación grave o potencialmente mortal, una vez que aparezcan síntomas o signos sospechosos debe contemplarse la instauración inmediata de los tratamientos pertinentes.

Las concentraciones sanguíneas del tacrolimus pueden cambiar significativamente durante los episodios de diarrea, por lo cual se recomienda una mayor vigilancia de las concentraciones de tacrolimus durante tales episodios.

Trastornos cardíacos

En pacientes tratados con PROGRAF se han observado casos poco frecuentes de hipertrofia ventricular o de hipertrofia septal (notificados como miocardiopatías) que podrían aparecer también con PROGRAF XL. En su mayoría se trató de casos reversibles que se produjeron con concentraciones sanguíneas valle de tacrolimus muy superiores a las concentraciones máximas recomendadas. Se ha observado que la preexistencia de cardiopatías, el uso de corticosteroides, la hipertensión arterial, la disfunción renal o hepática, las infecciones, la sobrecarga de líquidos y el edema son factores que aumentan el riesgo de aparición de estos trastornos clínicos. Por lo tanto, los pacientes de alto riesgo sometidos a una inmunosupresión importante deben ser supervisados con técnicas como la ecocardiografía o el ECG antes y después del trasplante (por ejemplo, primero a los 3 meses y después a los 9-12 meses). En caso de observarse anomalías, debe contemplarse la conveniencia de reducir la dosis de PROGRAF XL o de cambiar el tratamiento a otro inmunosupresor. El tacrolimus puede prolongar el intervalo QT y causar taquicardia ventricular helicoidal (*Torsade de pointes*). Debe tenerse precaución en los pacientes que presenten factores de riesgo de prolongación del intervalo QT, como por ejemplo aquellos con antecedentes personales o familiares de prolongación del intervalo QT, insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias y desequilibrios electrolíticos. También debe tenerse precaución en los pacientes con diagnóstico o sospecha de síndrome congénito de QT prolongado o de prolongación adquirida del QT, así como en los pacientes que estén recibiendo tratamientos concomitantes conocidos por prolongar el intervalo QT, por inducir

desequilibrios electrolíticos o por aumentar la exposición al tacrolimus.

Trastornos linfoproliferativos y neoplasias malignas

En pacientes tratados con tacrolimus se ha descrito la aparición de trastornos linfoproliferativos asociados al virus de Epstein-Barr (EBV). La coadministración de ciertos inmunosupresores, como por ejemplo los anticuerpos antilinfocíticos (tales como el basiliximab o el daclizumab), aumenta el riesgo de aparición de trastornos linfoproliferativos asociados al EBV. Se ha descrito que los pacientes que no presentan el antígeno de la cápside viral (VCA) del EBV corren más riesgo de desarrollar trastornos linfoproliferativos, por lo que en este grupo de pacientes debe determinarse la presencia o ausencia del VCA del EBV antes de iniciar el tratamiento con PROGRAF XL. Se recomienda una vigilancia estrecha mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el EBV durante el tratamiento. La positividad al EBV por PCR puede persistir por varios meses y no es, por sí misma, indicativa de la existencia de un linfoma o un trastorno linfoproliferativo.

Como sucede con otros inmunosupresores, debido al riesgo de aparición de cambios cutáneos malignos, debe restringirse la exposición a la luz solar y a la luz ultravioleta mediante el uso de ropa protectora y de protectores solares con un factor de protección elevado.

Como sucede con otros inmunosupresores potentes, se desconoce cuál es el riesgo de aparición de neoplasias malignas secundarias.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

En pacientes tratados con tacrolimus se han descrito casos de aparición del síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR). Si un paciente tratado con tacrolimus presenta síntomas indicadores de SEPR (p. ej., dolor de cabeza, alteración del estado mental, convulsiones y alteraciones visuales), deberá hacerse un estudio radiológico (p. ej., una resonancia magnética). Si se diagnostica el SEPR, se aconseja instaurar medidas suficientes de control de la presión arterial y de las convulsiones, así como suspender de inmediato la administración sistémica de tacrolimus. La mayoría de los pacientes se recupera por completo una vez tomadas las medidas pertinentes.

Infecciones que incluyen infecciones oportunistas

Los pacientes tratados con inmunosupresores, entre ellos PROGRAF XL, corren más riesgo de contraer infecciones oportunistas (bacterianas, fúngicas, virales y protozoarias), entre las cuales figuran la infección por CMV, la nefropatía asociada al virus BK y la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC. Los pacientes también corren más riesgo de contraer infecciones con hepatitis vírica (por ejemplo, la reactivación de la hepatitis B y C y la infección *de novo*, así como la hepatitis E, que podría volverse crónica). Estas infecciones se deben a menudo a un elevado grado total de inmunosupresión y pueden provocar problemas médicos graves o mortales, incluido el rechazo del injerto, que los médicos deben tener en cuenta al efectuar el diagnóstico diferencial en los pacientes inmunosuprimidos que presenten deterioro del funcionamiento renal o síntomas neurológicos.

Trastornos oculares

Se ha informado la ocurrencia de trastornos oculares, a veces con pérdida de visión, en pacientes tratados con tacrolimus. En algunos casos se ha informado su resolución al cambiar a un tratamiento inmunosupresor alternativo. Debe advertirse a los pacientes que informen cualquier cambio en la agudeza visual, la visión de los

colores, visión borrosa o defecto del campo visual. En tales casos, se recomienda realizar una evaluación inmediata y derivar al paciente a un oftalmólogo, según corresponda.

Microangiopatía trombótica (MAT) (incluidos síndrome urémico hemolítico (SUH) y púrpura trombocitopénica trombótica (PTT))

Debe considerarse el diagnóstico de MAT, incluidos púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) y síndrome urémico hemolítico (SUH), que a veces llevan a insuficiencia renal o a un desenlace fatal, en los pacientes que presentan anemia hemolítica, trombocitopenia, fatiga, manifestación neurológica fluctuante, disfunción renal y fiebre. Si se diagnostica MAT, se requiere un tratamiento inmediato y debe considerarse la suspensión de tacrolimus a criterio del médico tratante.

La administración concomitante de tacrolimus con un inhibidor de blanco de la rapamicina en mamíferos (mTOR) (p. ej., sirolimus, everolimus) puede aumentar el riesgo de microangiopatía trombótica (incluidos síndrome urémico hemolítico y púrpura trombocitopénica trombótica).

Eritroblastopenia

En pacientes tratados con tacrolimus se han notificado casos de eritroblastopenia. Todos los pacientes presentaban factores de riesgo para ella, como por ejemplo infección por el parvovirus B19, enfermedades subyacentes o tratamiento concomitante con medicamentos asociados a la eritroblastopenia.

Poblaciones especiales

La experiencia en pacientes de raza diferente a la caucásica y en pacientes con riesgo inmunitario elevado (p. ej., pacientes retrasplantados o evidencia de anticuerpos reactivos contra el panel, ARP) es limitada.

Pacientes pediátricos

Dada la escasez de los datos de seguridad y/o eficacia disponibles, no está recomendado el uso de PROGRAF XL en niños menores de 18 años.

Pacientes con insuficiencia hepática

En los pacientes con insuficiencia hepática grave puede ser necesario reducir la dosis de PROGRAF XL.

Excipientes

Dado que PROGRAF XL contiene lactosa, los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. La tinta que se emplea para las leyendas marcadas en las cápsulas de PROGRAF XL contiene lecitina de soja. En los pacientes hipersensibles al maní o a la soja, el riesgo y la gravedad de tal hipersensibilidad deberán sopesarse frente al beneficio que conlleva el uso de PROGRAF XL. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula, es decir, es esencialmente "exento de sodio".

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Interacciones metabólicas

El tacrolimus presente en la circulación sistémica se metaboliza a través de la CYP3A4 hepática, y también hay pruebas de su metabolismo gastrointestinal a través de la CYP3A4 de la pared intestinal. El uso concomitante de medicamentos o productos de fitoterapia de efecto inhibitorio o inductor de la CYP3A4 conocido puede afectar el metabolismo del tacrolimus y de ese modo aumentar o disminuir la concentración sanguínea del tacrolimus. De manera similar, la suspensión de tales medicamentos o productos de fitoterapia puede afectar la tasa de metabolismo del tacrolimus y, por lo tanto, sus niveles en sangre.

Los estudios farmacocinéticos se ha observado que el aumento de los niveles de tacrolimus en sangre cuando se lo coadministra con inhibidores de la CYP3A4 se debe sobre todo al aumento de la biodisponibilidad oral del tacrolimus provocado por la inhibición del metabolismo gastrointestinal, mientras que el efecto sobre la depuración hepática es menos marcado.

Siempre que se coadministren sustancias capaces de alterar el metabolismo mediado por la CYP3A4, es muy recomendable vigilar estrechamente las concentraciones sanguíneas de tacrolimus bajo la supervisión de un especialista en trasplantes, así como monitorear la función del injerto, la prolongación del intervalo QT (mediante un ECG), el funcionamiento renal y otros efectos secundarios, incluida la neurotoxicidad, y ajustar o interrumpir según corresponda la dosis del tacrolimus para mantener exposiciones similares de este. De manera similar, debe monitorearse atentamente a los pacientes que empleen tacrolimus de manera concomitante con múltiples sustancias que afecten la CYP3A4, dado que podrían aumentarse o contrarrestarse los efectos en la exposición al tacrolimus.

La siguiente tabla enumera los medicamentos que tienen efecto sobre tacrolimus. Los ejemplos de interacciones medicamentosas no pretenden ser inclusivos ni exhaustivos y, por lo tanto, se deberá consultar el prospecto de cada medicamento que se coadministra con tacrolimus para verificar la información relativa a la ruta metabólica, las vías de interacción, los riesgos potenciales y las medidas específicas que deben adoptarse en relación con la administración concomitante.

Medicamentos que tienen efectos sobre tacrolimus

Clase o nombre del medicamento/sustancia	Efecto de la interacción farmacológica	Recomendaciones relativas a la coadministración
Pomelo o jugo de pomelo	Puede aumentar las concentraciones mínimas en sangre de tacrolimus y aumentar el riesgo de que ocurran reacciones adversas graves (p. ej., neurotoxicidad, prolongación del QT) [ver sección advertencias especiales y precauciones de empleo].	Evitar el pomelo y el jugo de pomelo.
Ciclosporina	Puede aumentar las concentraciones mínimas en sangre de tacrolimus y pueden	Se debe evitar el uso concomitante de ciclosporina y tacrolimus [ver sección

Clase o nombre del medicamento/sustancia	Efecto de la interacción farmacológica	Recomendaciones relativas a la coadministración
	presentarse efectos nefrotóxicos sinérgicos o aditivos.	<i>advertencias especiales y precauciones de empleo</i>].
<p>Productos con efectos nefrotóxicos o neurotóxicos conocidos:</p> <p>aminoglucósidos, inhibidores de la girasa, vancomicina, sulfametoxazol + trimetoprima, AINE¹, ganciclovir, aciclovir, anfotericina B, ibuprofeno, cidofovir, foscarnet</p>	Pueden potenciar los efectos nefrotóxicos o neurotóxicos de tacrolimus.	Se recomienda evitar el uso concomitante de tacrolimus con medicamentos con efectos nefrotóxicos conocidos. Cuando no se pueda evitar la coadministración, se deben monitorear la función renal y otros efectos adversos y ajustar la dosis de tacrolimus en caso de ser necesario.
<p>Inhibidores potentes de la CYP3A4:</p> <p>agentes antifúngicos (p. ej., ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol), antibióticos macrólidos (p. ej., telitromicina, troleandomicina, claritromicina, josamicina), inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., ritonavir, nelfinavir, saquinavir), inhibidores de la proteasa del VHC (p. ej., telaprevir, boceprevir y la combinación de ombitasvir y paritaprevir con ritonavir, cuando se utiliza con y sin dasabuvir), nefazodona, el potenciador farmacocinético cobicistat y los inhibidores de quinasas idelalisib, ceritinib.</p> <p>También se han observado fuertes interacciones con el antibiótico macrólido eritromicina.</p>	<p>Puede aumentar las concentraciones mínimas en sangre de tacrolimus y aumentar el riesgo de reacciones adversas graves (p. ej., nefrotoxicidad, neurotoxicidad, prolongación del QT), lo que requiere un minucioso monitoreo [<i>ver sección advertencias especiales y precauciones de empleo</i>].</p> <p>Se pueden producir aumentos rápidos y pronunciados en los niveles de tacrolimus ya entre el primer y el tercer día de la administración concomitante, a pesar de la reducción inmediata de la dosis de tacrolimus. La exposición global al tacrolimus puede aumentar más de 5 veces. Cuando se coadministran combinaciones de ritonavir, la</p>	Se recomienda evitar el uso concomitante. Si no se puede evitar la coadministración de un inhibidor potente de la CYP3A4, se debe evaluar la necesidad de omitir la dosis de tacrolimus el día en que se inicia la administración del inhibidor potente de la CYP3A4. Reanudar la administración de tacrolimus al día siguiente a una dosis reducida, según su concentración en sangre. Los cambios en la dosis y en la frecuencia de administración de tacrolimus deben identificarse y ajustarse, si fuera necesario, en función de las concentraciones mínimas de tacrolimus, que se deben evaluar al

Clase o nombre del medicamento/sustancia	Efecto de la interacción farmacológica	Recomendaciones relativas a la coadministración
	<p>exposición al tacrolimus puede aumentar más de 50 veces. Es posible que casi todos los pacientes requieran una reducción de la dosis de tacrolimus y también puede ser necesario interrumpirlo temporalmente.</p> <p>El efecto en las concentraciones sanguíneas de tacrolimus puede perdurar durante varios días una vez finalizada la coadministración.</p>	<p>inicio, monitorear con frecuencia durante el tratamiento (desde los primeros días) y reevaluar una vez que se complete el inhibidor del CYP3A4 y con posterioridad. Una vez finalizado, la dosis y la frecuencia de administración apropiadas de tacrolimus deben basarse en las concentraciones de tacrolimus en sangre. Se deben monitorear atentamente la función renal, el ECG para detectar una prolongación del QT y otros efectos adversos.</p>
<p>Inhibidores de la CYP3A4 moderados o débiles:</p> <p>agentes antifúngicos (p. ej., fluconazol, isavuconazol, clotrimazol, miconazol), antibióticos macrólidos (p. ej., azitromicina), bloqueadores de los canales de calcio (p. ej., nifedipino, nicardipino, diltiazem, verapamilo), amiodarona, danazol, etinilestradiol, lansoprazol, omeprazol, los antivirales VHC elbasvir/grazoprevir y glecaprevir/pibrentasvir, el antiviral CMV letermovir y los inhibidores de la tirosina quinasa nilotinib, crizotinib e imatinib, y productos fitoterapéuticos (chinos) que contienen extractos de <i>Schisandra sphenanthera</i></p>	<p>Pueden aumentar las concentraciones mínimas en sangre de tacrolimus y aumentar el riesgo de reacciones adversas graves (p. ej., neurotoxicidad, prolongación del QT) [ver sección advertencias especiales y precauciones de empleo]. Puede ocurrir un aumento rápido del nivel de tacrolimus.</p>	<p>Monitorear frecuentemente las concentraciones mínimas en sangre de tacrolimus desde los primeros días de la administración concomitante. Reducir la dosis de tacrolimus, si es necesario [ver sección posología y administración].</p> <p>Monitorear atentamente la función renal, el ECG para detectar una prolongación del QT y otros efectos adversos.</p>
<p><i>In vitro</i>, se ha demostrado que las siguientes sustancias son potenciales</p>	<p>Pueden aumentar las concentraciones mínimas en</p>	<p>Monitorear las concentraciones mínimas en</p>

Clase o nombre del medicamento/sustancia	Efecto de la interacción farmacológica	Recomendaciones relativas a la coadministración
<p>inhibidores del metabolismo del tacrolimus: bromocriptina, cortisona, dapsona, ergotamina, gestodeno, lidocaína, mefenitoína, midazolam, nilvadipino, noretisterona, quinidina, tamoxifeno</p>	<p>sangre de tacrolimus y aumentar el riesgo de reacciones adversas graves (p. ej., neurotoxicidad, prolongación del intervalo QT) [ver sección advertencias especiales y precauciones de empleo].</p>	<p>sangre de tacrolimus y reducir la dosis de tacrolimus, si es necesario [ver sección posología y administración]. Monitorear atentamente la función renal, el ECG para detectar una prolongación del QT y otros efectos adversos.</p>
<p>Inductores potentes de la CYP3A4: rifampicina, fenitoína, carbamazepina, apalutamida, enzalutamida, mitotano o hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)</p>	<p>Pueden reducir las concentraciones mínimas en sangre de tacrolimus y aumentar el riesgo de rechazo [ver sección advertencias especiales y precauciones de empleo].</p> <p>El efecto máximo sobre las concentraciones sanguíneas de tacrolimus puede alcanzarse en la primera o segunda semana posterior a la coadministración. El efecto puede permanecer entre 1 a 2 semanas una vez completado el tratamiento.</p>	<p>Se recomienda evitar el uso concomitante. Si no se puede evitar, es posible que los pacientes requieran un aumento de la dosis de tacrolimus. Los cambios en la dosis de tacrolimus se deben identificar y ajustar, si es necesario, en función de las concentraciones mínimas de tacrolimus, las que se deben evaluar al inicio, monitorear con frecuencia durante el tratamiento (desde los primeros días) y reevaluar cuando se complete la administración del inductor de la CYP3A4 y con posterioridad. Una vez finalizado el uso del inductor de la CYP3A4, es posible que sea necesario ajustar gradualmente la dosis de tacrolimus. Monitorear atentamente la función del injerto.</p>
<p>Inductores moderados de la CYP3A4:</p>	<p>Pueden reducir las concentraciones mínimas en</p>	<p>Monitorear las concentraciones mínimas en</p>

Clase o nombre del medicamento/sustancia	Efecto de la interacción farmacológica	Recomendaciones relativas a la coadministración
metamizol (dipirona), fenobarbital, isoniazida, rifabutina, efavirenz, etravirina, nevirapina; inductores débiles de la CYP3A4: flucloxacilina	sangre de tacrolimus y aumentar el riesgo de rechazo <i>[ver sección advertencias especiales y precauciones de empleo]</i> .	sangre de tacrolimus y aumentar la dosis de tacrolimus si es necesario <i>[ver sección posología y administración]</i> . Monitorear atentamente la función del injerto.
Caspofungina	Pueden reducir las concentraciones mínimas en sangre de tacrolimus y aumentar el riesgo de rechazo. No se ha confirmado el mecanismo de interacción.	Monitorear las concentraciones mínimas en sangre de tacrolimus y aumentar la dosis de tacrolimus si es necesario <i>[ver sección posología y administración]</i> . Monitorear atentamente la función del injerto.
Canabidiol (Inhibidor gp-P)	Ha habido informes de aumento de los niveles sanguíneos de tacrolimus durante el uso concomitante de tacrolimus con canabidiol. Esto puede deberse a la inhibición de la glicoproteína P intestinal, lo que lleva a una mayor biodisponibilidad de tacrolimus.	Tacrolimus y canabidiol se deben coadministrar con precaución y se deben monitorear de cerca los efectos secundarios. Monitoree las concentraciones mínimas de tacrolimus en sangre entera y ajuste la dosis de tacrolimus si es necesario <i>[ver secciones Posología y Administración y Advertencias especiales y precauciones de empleo]</i>
Productos con alta afinidad conocida por las proteínas plasmáticas, p. ej.: AINE, anticoagulantes orales, antidiabéticos orales	El tacrolimus se une en elevado porcentaje a las proteínas plasmáticas. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de interacciones con otros principios activos de gran afinidad conocida por las proteínas plasmáticas.	Monitorear las concentraciones mínimas en sangre de tacrolimus y ajustar la dosis de tacrolimus si es necesario <i>[ver sección posología y administración]</i> .

Clase o nombre del medicamento/sustancia	Efecto de la interacción farmacológica	Recomendaciones relativas a la coadministración
Agentes procinéticos: metoclopramida, cimetidina e hidróxido de magnesio-aluminio	Pueden aumentar las concentraciones mínimas en sangre de tacrolimus y aumentar el riesgo de reacciones adversas graves (p. ej., neurotoxicidad, prolongación del QT).	Monitorear las concentraciones mínimas en sangre de tacrolimus y reducir la dosis de tacrolimus si es necesario <i>[ver sección posología y administración]</i> . Monitorear atentamente la función renal, la prolongación del QT mediante ECG y otros efectos adversos.
Dosis de mantenimiento de los corticosteroides	Pueden reducir las concentraciones mínimas en sangre de tacrolimus y aumentar el riesgo de rechazo <i>[ver sección advertencias especiales y precauciones de empleo]</i> .	Monitorear las concentraciones mínimas en sangre de tacrolimus y aumentar la dosis de tacrolimus si es necesario <i>[ver sección posología y administración]</i> . Monitorear atentamente la función del injerto.
Dosis elevadas de prednisolona o metilprednisolona	Pueden afectar los niveles sanguíneos de tacrolimus (aumento o reducción) cuando se administra para el tratamiento del rechazo agudo.	Monitorear las concentraciones mínimas en sangre de tacrolimus y ajustar la dosis de tacrolimus si es necesario.
Tratamiento antiviral de acción directa (AAD)	Puede afectar la farmacocinética de tacrolimus mediante cambios en la función hepática durante el tratamiento AAD, relacionado con el aclaramiento del virus de la hepatitis. Puede producirse una reducción de los niveles sanguíneos de tacrolimus. Sin embargo, el potencial inhibidor de la CYP3A4 de algunos AAD puede	Monitorear las concentraciones mínimas en sangre de tacrolimus y ajustar la dosis de tacrolimus, si es necesario, para garantizar la continuidad de la eficacia y la seguridad.

Clase o nombre del medicamento/sustancia	Efecto de la interacción farmacológica	Recomendaciones relativas a la coadministración
	contrarrestar ese efecto o provocar un aumento de los niveles sanguíneos de tacrolimus.	

La administración concomitante de tacrolimus con un inhibidor de blanco de la rapamicina en mamíferos (mTOR) (p. ej., sirolimus, everolimus) puede aumentar el riesgo de microangiopatía trombótica (incluidos síndrome urémico hemolítico y púrpura trombocitopénica trombótica) (ver sección *advertencias especiales y precauciones de empleo*).

El tratamiento con tacrolimus puede causar hiperpotasemia o agravar la hiperpotasemia existente, por lo que se debe evitar la ingesta elevada de potasio y el uso de diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., amilorida, triamtereno o espironolactona). (ver sección *advertencias especiales y precauciones de empleo*). Se debe tener precaución cuando tacrolimus se coadministra con otros agentes que aumentan el potasio en suero, como trimetoprima y cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol), ya que se sabe que la trimetoprima actúa como un diurético ahorrador de potasio, como la amilorida. Se recomienda realizar un monitoreo minucioso del potasio en suero.

Efecto del tacrolimus sobre el metabolismo de otros medicamentos

El tacrolimus es un inhibidor conocido de la CYP3A4; por lo tanto, su uso concomitante con medicamentos que se metabolizan a través de CYP3A4 puede afectar el metabolismo de dichos medicamentos.

La semivida de la ciclosporina se prolonga cuando se coadministra tacrolimus, y pueden presentarse efectos nefrotóxicos sinérgicos o aditivos. Por ello, no se recomienda la coadministración de ciclosporina y tacrolimus y debe tenerse precaución al administrar tacrolimus a pacientes que hayan estado tomando ciclosporina.

Se ha demostrado que el tacrolimus aumenta la concentración sanguínea de la fenitoína. Dado que el tacrolimus puede disminuir la depuración de los anticonceptivos esteroideos y provocar así una mayor exposición a las hormonas, se debe tener especial cuidado al decidir métodos anticonceptivos.

Se tiene poca información sobre las interacciones entre el tacrolimus y las estatinas. Los datos clínicos indican que la coadministración del tacrolimus no altera en lo esencial la farmacocinética de las estatinas.

Los datos obtenidos en animales indican que el tacrolimus podría disminuir la depuración del pentobarbital y la antipirina y aumentar la semivida de estos fármacos.

Ácido micofenólico. Se debe tener cuidado al cambiar la terapia combinada de la ciclosporina, que interfiere con la recirculación enterohepática del ácido micofenólico, a tacrolimus (que carece de este efecto), dado que podría provocar cambios en la exposición al ácido micofenólico. Los medicamentos que interfieren con el ciclo enterohepático del ácido micofenólico pueden reducir el nivel de plasma y la eficacia del ácido micofenólico.

Se recomienda realizar el monitoreo farmacológico terapéutico del ácido micofenólico al cambiar de la ciclosporina al tacrolimus y viceversa.

Los inmunosupresores pueden afectar la respuesta a las vacunas. Durante el tratamiento con tacrolimus, la vacunación podría ser menos eficaz. Se debe evitar el uso con vacunas de organismos vivos atenuados.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos obtenidos en seres humanos indican que el tacrolimus atraviesa la placenta y los infantes expuestos al tacrolimus en el útero pueden correr el riesgo de nacer prematuros, tener defectos de nacimiento/anomalías congénitas, bajo peso al nacer y sufrimiento fetal. Sin embargo, se han descrito casos de aborto espontáneo. A fecha de hoy, no se dispone de datos epidemiológicos pertinentes adicionales.

El tacrolimus puede aumentar la hiperglicemia en las mujeres embarazadas que tienen diabetes (lo cual incluye diabetes gestacional). Se deben vigilar los niveles de glucemia de la madre periódicamente. El tacrolimus puede exacerbar la hipertensión en las mujeres embarazadas y aumentar la preeclampsia. Se debe vigilar y controlar la presión arterial. Las mujeres y los hombres con capacidad reproductora deben tener en cuenta el uso de métodos anticonceptivos apropiados antes de iniciar el tratamiento con tacrolimus.

El tratamiento con tacrolimus de mujeres embarazadas debe considerarse cuando no haya opciones más seguras y los beneficios previstos justifiquen el posible riesgo que conlleva para el feto. En caso de exposición en el útero, se recomienda vigilar al recién nacido para descartar posibles eventos adversos derivados del tacrolimus (sobre todo los de tipo renal). Existe riesgo de parto prematuro (< 37 semanas), que se observó con una incidencia de 66 de 123 nacimientos, es decir, 53,7% (aunque los datos indican que la mayoría de los recién nacidos tenían un peso normal para su edad gestacional), y de hiperpotasemia en el recién nacido (que se observó con una incidencia de 8 de 111 recién nacidos, es decir, 7,2%) y que se normaliza de forma espontánea.

En ratas y conejos, el tacrolimus causó toxicidad embriofetal en dosis que dieron lugar a toxicidad en las madres.

Lactancia

Sobre la base de los informes, el tacrolimus se excreta en la leche materna humana. No se han evaluado los efectos del tacrolimus en el lactante ni en la producción de leche. Como no es posible descartar efectos perjudiciales para el recién nacido, las mujeres que estén tomando PROGRAF XL no deben amamantar durante el tratamiento.

Fertilidad

Se ha observado en ratas un efecto negativo del tacrolimus sobre la fertilidad de los machos en forma de reducción de las cifras y la movilidad de los espermatozoides.

Efectos sobre la capacidad para manejar vehículos y maquinarias

El tacrolimus puede causar perturbaciones visuales y neurológicas. No se han realizado estudios sobre los efectos del tacrolimus en la capacidad para manejar vehículos y máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

El perfil de reacciones adversas de los inmunosupresores suele ser difícil de precisar debido a la enfermedad subyacente y al uso conjunto de muchos medicamentos.

Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia (aparecidas en >10% de los pacientes) son temblor, insuficiencia renal, estados hiperglucémicos, diabetes *mellitus*, hiperpotasemia, infecciones, hipertensión arterial e insomnio.

La frecuencia de las reacciones adversas se define de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras (de $\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10,000$); frecuencia desconocida (no puede calcularse con los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de mayor a menor gravedad.

Infecciones e infestaciones

Como es bien conocido para otros inmunosupresores potentes, los pacientes tratados con tacrolimus suelen correr mayor riesgo de infecciones (virales, bacterianas, fúngicas o protozoarias). El curso de las infecciones preexistentes puede empeorar, y pueden presentarse infecciones tanto generalizadas como locales. En pacientes tratados con inmunosupresores, entre ellos PROGRAF XL, se han descrito casos de infección por CMV, nefropatía asociada al virus BK y de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)

Los pacientes tratados con inmunosupresores tienen mayor riesgo de contraer cáncer. En asociación con el tratamiento con tacrolimus se han comunicado neoplasias benignas y malignas, como por ejemplo trastornos linfoproliferativos asociados al EBV y cáncer de piel.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: anemia, trombocitopenia, leucocitopenia, análisis de glóbulos rojos anormal, leucocitosis
Poco frecuentes: coagulopatías, pancitopenia, neutropenia, análisis de coagulación y hemorragia anormales, microangiopatía trombótica
Raros: púrpura trombocitopénica trombótica, hipoprotrombinemia
Desconocidos: eritroblastopenia, agranulocitosis, anemia hemolítica, neutropenia febril

Trastornos del sistema inmunitario

En pacientes tratados con tacrolimus se han observado reacciones alérgicas y anafilactoides.

Trastornos endocrinos

Raros: hirsutismo

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: diabetes mellitus, estados hiperglucémicos, hiperpotasemia
Frecuentes: acidosis metabólica, otras anomalías electrolíticas, hiponatremia, sobrecarga de líquidos, hiperuricemia, hipomagnesemia, hipopotasemia, hipocalcemia, disminución del apetito, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipofosfatemia
Poco frecuentes: deshidratación, hipoglucemia, hipoproteinemia, hiperfosfatemia

Trastornos psiquiátricos

Muy frecuentes: insomnio

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

Poco frecuentes: trastorno psicótico

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: cefalea, temblor

Frecuentes: trastornos del sistema nervioso, convulsiones, alteraciones de la consciencia, neuropatías periféricas, mareo, parestesias y disestesias, dificultad para la escritura

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

Raros: hipertonía

Muy raros: miastenia

No conocidos: síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

Trastornos oculares

Frecuentes: trastornos oculares, visión borrosa, fotofobia

Poco frecuentes: cataratas

Raros: ceguera

Desconocida: neuropatía óptica

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes: acúfenos

Poco frecuentes: hipoacusia

Raros: sordera neurosensorial

Muy raros: deficiencia auditiva

Trastornos cardíacos

Frecuentes: trastornos isquémicos de las arterias coronarias, taquicardia

Poco frecuentes: insuficiencia cardíaca, arritmias ventriculares y paro cardíaco, arritmias supraventriculares, miocardiopatías, hipertrofia ventricular, palpitaciones

Raros: derrame pericárdico

Muy raros: *Torsade de pointes*

Trastornos vasculares

Muy frecuentes: hipertensión

Frecuentes: eventos tromboembólicos e isquémicos, trastornos vasculares hipotensores, hemorragias, vasculopatías periféricas

Poco frecuentes: trombosis venosa profunda en extremidades, shock, infarto

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

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

Poco frecuentes: insuficiencia respiratoria, trastornos del aparato respiratorio, asma

Raros: síndrome de dificultad respiratoria aguda

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: diarrea, náuseas

Frecuentes: signos y síntomas gastrointestinales, vómitos, dolores gastrointestinales y abdominales, trastornos inflamatorios gastrointestinales, hemorragias gastrointestinales, perforación y úlcera gastrointestinal, ascitis, estomatitis y úlceras, estreñimiento, signos y síntomas dispépticos, flatulencia, hinchazón y distensión abdominal, heces blandas

Poco frecuentes: pancreatitis aguda y crónica, íleo paralítico, enfermedad por reflujo gastroesofágico, alteración del vaciamiento gástrico

Raros: pseudoquiste pancreático, subíleo

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: trastornos de las vías biliares, daño hepatocelular y hepatitis, colestasis e ictericia

Raros: enfermedad hepática venooclusiva, trombosis de la arteria hepática

Muy raros: insuficiencia hepática

Trastornos de la piel y del tejido celular subcutáneo

Frecuentes: erupción, prurito, alopecia, acné, diaforesis

Poco frecuentes: dermatitis, fotosensibilidad

Raros: necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell)

Muy raros: síndrome de Stevens-Johnson

Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo

Frecuentes: artralgia, lumbalgia, espasmos musculares, dolor en las extremidades*

Poco frecuentes: artropatías

Raros: disminución de la movilidad

Trastornos renales y urinarios

Muy frecuentes: disfunción renal

Frecuentes: insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda, nefropatía tóxica, necrosis tubular renal, alteraciones urinarias, oliguria, síntomas vesicouretrales

Poco frecuentes: síndrome urémico hemolítico, anuria

Muy raros: nefropatía, cistitis hemorrágica

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes: dismenorrea y hemorragia uterina

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: alteraciones febriles, dolor y malestar, estados asténicos, edema, alteración de la percepción de la temperatura corporal

Poco frecuentes: afección seudogripal, nerviosismo, sensación de anomalía, insuficiencia multiorgánica, sensación de opresión en el pecho, intolerancia a la temperatura
Raros: caída, úlcera, tensión torácica, sed
Muy raros: aumento del tejido adiposo

Exploraciones complementarias

Muy frecuentes: pruebas de funcionamiento hepático anormales
Frecuentes: aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea, aumento de peso
Poco frecuentes: aumento de la amilasa, parámetros electrocardiográficos anormales, parámetros de frecuencia cardíaca y pulso anormales, disminución de peso, aumento de la lactato-deshidrogenasa sanguínea
Muy raros: ecocardiograma anormal, prolongación del QT en el electrocardiograma

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Frecuentes: disfunción primaria del injerto

Se han producido errores de medicación consistentes en cambios involuntarios, accidentales o no supervisados entre las formulaciones de tacrolimus de liberación inmediata y de acción prolongada, y se han comunicado algunos casos de rechazo del trasplante asociados con esos errores (no es posible calcular la frecuencia con los datos disponibles).

* En casos aislados, se ha comunicado dolor en las extremidades como parte del síndrome del dolor inducido por inhibidores de la calcineurina (CIPS, por sus siglas en inglés), que normalmente presenta dolor bilateral y simétrico, intenso y ascendente en las extremidades inferiores.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento, para permitir un monitoreo continuo de su relación beneficio/riesgo.

Se invita a los profesionales de la salud a notificar sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia:

<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/eventosadversos> y/o al Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A., por correo electrónico: farmacovigilancia@gador.com o por teléfono: 0800-220-2273.

SOBREDOSIS

La experiencia respecto a las sobredosis es escasa. Se han notificado varios casos de sobredosis accidental de tacrolimus; los síntomas observados concuerdan con los mencionados en la sección Reacciones adversas (a saber: temblor; cefalea; náuseas y vómitos; infecciones; urticaria; letargo; aumento del nivel sanguíneo de nitrógeno ureico; elevación de las concentraciones séricas de creatinina, y aumento de los niveles de alanina-aminotransferasa).

No existe un antídoto específico para el tacrolimus. Si se produce una sobredosis, deben instaurarse las medidas de apoyo habituales junto con un tratamiento sintomático. Debido a su alto peso molecular, baja solubilidad en agua y alta afinidad por las proteínas plasmáticas y los eritrocitos, debe suponerse que el tacrolimus no será

dializable. Se han comunicado casos de uso oral de carbón activado en el tratamiento de sobredosis agudas, pero la experiencia no ha sido suficiente como para justificar una recomendación de empleo.

“Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247.

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.

Optativamente, otros Centros de Intoxicaciones”.

PRESENTACIONES

Envases que contienen:

- PROGRAF XL 0,5 mg, 1 mg y 5 mg se presenta en envases conteniendo 30 y 50 cápsulas de acción prolongada.
- PROGRAF XL 3 mg se presenta en envases conteniendo 30, 50 y 100 cápsulas de acción prolongada.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

PROGRAF XL cápsulas: mantener en su envase original, a temperatura ambiente (entre 15°C y 30°C), en un lugar seco. Las cápsulas están envasadas en blísteres con cubierta protectora de aluminio.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Debido a los efectos inmunosupresores del tacrolimus, durante la preparación, debe evitarse la inhalación o el contacto directo con la piel o las membranas mucosas de las formulaciones inyectables o el polvo contenido en los productos con tacrolimus. En caso de contacto, debe lavarse la piel y enjuagar el ojo o los ojos afectados.

Importante:

Las cápsulas de PROGRAF XL deben usarse dentro de los 12 meses, una vez abierto el envase de aluminio.

Las cápsulas deben ser ingeridas inmediatamente una vez retiradas del blíster.

NO INGERIR EL DESECANTE QUE SE ENCUENTRA EN EL INTERIOR DEL ENVOLTORIO DE ALUMINIO.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.”

“MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”.

Fabricado por: Astellas Ireland Co. Ltd, Killorglin, Condado Kerry, V93 FC86, Irlanda
GADOR S.A.

Representado, Comercializado y Distribuido por Gador S.A.

Darwin 429, C.A.B.A. (C1414CUI) Tel.: 4858-9000

E.M.A.M.S. Certificado N° 45.589

Director Técnico: Jorge Naquit, Farmacéutico.

PROGRAF® es una marca registrada de Astellas Pharma Inc.

369110-PXL-ARG

Fecha de la última revisión: Mes AAAA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-34357503 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 26 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.26 06:21:27 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.26 06:21:30 -03:00