



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

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-34353542-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2023-34353542-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 / TACROLIMUS, Forma Farmacéutica y Concentración: CÁPSULAS / TACROLIMUS 0,5 mg, 1 mg y 5 mg; e INYECTABLE PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA / TACROLIMUS 5 mg / ml; 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 1°. – Autorízase a la firma GADOR S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada PROGRAF / TACROLIMUS, Forma Farmacéutica y Concentración: CÁPSULAS / TACROLIMUS 0,5 mg, 1 mg y 5 mg; e INYECTABLE PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA / TACROLIMUS 5 mg / ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2023-127147316-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2023-127147432-APN-DERM#ANMAT.

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

ARTICULO 3°. - 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-2023-34353542-APN-DGA#ANMAT

Js

Mbv

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa  
Date: 2023.11.16 20:38:55 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2023.11.16 20:38:57 -03:00

## PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DE ENVASE

**PROGRAF®**  
**TACROLIMUS 0,5; 1 y 5 mg**  
**Cápsulas**

**PROGRAF®**  
**TACROLIMUS 5 mg/mL**  
**Inyectable para infusión intravenosa**

Venta bajo receta archivada

Industria irlandesa

### COMPOSICIÓN

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

Tacrolimus	0,5 mg
Excipientes:	
Hidroxipropilmetilcelulosa	0,5 mg
Croscarmelosa sódica	0,5 mg
Lactosa monohidrato	62,85 mg
Estearato de magnesio	0,65 mg

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

Tacrolimus	1 mg
Excipientes:	
Hidroxipropilmetilcelulosa	1 mg
Croscarmelosa sódica	1 mg
Lactosa monohidrato	61,35 mg
Estearato de magnesio	0,65 mg

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

Tacrolimus	5 mg
Excipientes:	
Hidroxipropilmetilcelulosa	5 mg
Croscarmelosa sódica	5 mg
Lactosa monohidrato	123,6 mg

Estearato de magnesio	1,4 mg
Cada mL de <b>PROGRAF®</b> inyectable para infusión intravenosa contiene:	
Tacrolimus	5 mg
Excipientes:	
Aceite de castor hidrogenado polioxietilado 60	200 mg
Alcohol absoluto	638 mg

## ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inmunosupresor del grupo de los macrólidos.

## CÓDIGO ATC

L04A D02

## INDICACIONES

Profilaxis del rechazo de trasplantes en receptores de aloinjertos hepático, renal o cardíaco.

Tratamiento del rechazo de aloinjertos resistente al tratamiento con otros medicamentos inmunosupresores.

Tratamiento de la enfermedad de injerto contra huésped después del trasplante de médula ósea.

## PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

El ingrediente activo de PROGRAF® es el tacrolimus, un macrólido con potente actividad inmunosupresora *in vitro* e *in vivo*. Estudios en fase experimental demuestran 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 dependiente de los linfocitos T cooperadores, además de la formación de las linfocinas (como la interleucina 2, la interleucina 3 y el interferón  $\gamma$ ) 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-FKBP-12, calcio, calmodulina y calcineurina y se inhibe la actividad fosfatasa de la calcineurina. El complejo tacrolimus-FKBP12 se une e inhibe específica y competitivamente la calcineurina, lo que produce la inhibición dependiente de 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**

La absorción después de la administración oral de PROGRAF® puede ser rápida (en un plazo de 0,5 horas).

La absorción del tacrolimus en el tracto gastrointestinal tras la administración oral es incompleta y variable.

La concentración máxima en sangre se alcanza en alrededor de 1 a 3 horas.

La biodisponibilidad oral media que se prevé en pacientes con trasplante renal y hepático es de aproximadamente el 20% de la dosis administrada. La administración junto con alimentos disminuye el índice y el alcance de la absorción del fármaco.

Como el flujo de la bilis no afecta la absorción del producto, es posible el inicio temprano del tratamiento oral.

El tacrolimus posee una potente afinidad de unión a eritrocitos y a proteínas plasmáticas (> 98,8%) y se distribuye ampliamente en el organismo. Después de la administración oral, se alcanzaron concentraciones estables en la mayoría de los pacientes en un plazo de 3 días; la media de la semivida fue de 3,5 horas y 40,5 horas. En pacientes con trasplantes hepático y renal, la semivida de eliminación teniendo en cuenta la concentración en sangre completa arrojó un promedio de 11,7 horas y 15,6 horas, respectivamente. La depuración renal fue inferior a 1 mL/min.

El tacrolimus se metaboliza en mayor medida en el hígado, principalmente a través del sistema microsomal del citocromo P450-3A4 (CYP3A4) y el citocromo P450-3A5 (CYP3A5). Hay evidencia del metabolismo de este fármaco en el tracto gastrointestinal tras la administración oral. Los metabolitos se excretan principalmente en la bilis; menos del 1% permanece sin cambios en la orina después de la administración de una dosis por vía intravenosa u oral.

## **POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACION**

El tratamiento con PROGRAF® requiere un control cuidadoso realizado por personal debidamente calificado y equipado. Solo un médico con experiencia en el tratamiento inmunosupresor y en el tratamiento de pacientes trasplantados debe recetar este medicamento y modificar la terapia inmunosupresora.

Los cambios involuntarios, accidentales o no supervisados a las formulaciones alternativas de tacrolimus resultan peligrosos y pueden provocar el rechazo del injerto o un aumento de la incidencia de efectos secundarios, incluida la inmunosupresión excesiva o subóptima, debido a diferencias clínicas importantes en la exposición sistémica 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. Tras el cambio a cualquier otra formulación alternativa se debe realizar una monitorización terapéutica del fármaco y debe ajustarse la dosis para garantizar que se mantenga la exposición sistémica al tacrolimus.

## Consideraciones generales

Las dosis iniciales recomendadas que figuran más adelante son meramente orientativas. La dosificación de PROGRAF® debe basarse principalmente en la evaluación clínica del rechazo y la tolerabilidad en cada paciente, con la ayuda del seguimiento de las concentraciones sanguíneas (véase más adelante las concentraciones sanguíneas valle ideales recomendadas). Si se evidencian signos clínicos de rechazo, debe contemplarse la conveniencia de cambiar el esquema inmunosupresor.

PROGRAF® se puede administrar por vía intravenosa o por vía oral. En general, el tratamiento puede iniciarse por vía oral; si es necesario, se puede administrar el contenido de la cápsula suspendido en agua por sonda nasogástrica. Por lo general, PROGRAF® se administra junto con otros inmunosupresores en el postoperatorio inmediato. La dosis de PROGRAF® puede variar en función del esquema inmunosupresor elegido.

## Modo de administración

### Cápsulas

Se recomienda que la dosis oral diaria se reparta en dos tomas (p. ej., por la mañana y por la noche). Las cápsulas deben tomarse inmediatamente una vez retiradas del blíster.

Debe advertirse a los pacientes que no ingieran el desecante. Las cápsulas deben tragarse con líquido (de preferencia, agua). Para lograr la máxima absorción, las cápsulas deben administrarse en general con el estómago vacío o al menos 1 hora antes o 2 a 3 horas después de una comida.

### *Precauciones especiales de eliminación*

No hay requerimientos especiales.

### Solución para infusión

#### *Incompatibilidades*

Al diluirse, este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto los mencionados en la sección:

*“Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones”.*

El tacrolimus es absorbido por los plásticos de PVC. Los tubos, jeringas y cualquier otro equipo utilizado para preparar y administrar PROGRAF® 5 mg/mL concentrado para solución para perfusión no deben contener PVC.

El tacrolimus es inestable en condiciones alcalinas. Se debe evitar la combinación del concentrado de PROGRAF® 5 mg/mL reconstituido para solución para perfusión con otros productos farmacéuticos que producen una solución alcalina marcada (por ejemplo, aciclovir y ganciclovir).

*Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.*

PROGRAF® 5 mg/mL concentrado para solución para perfusión no debe inyectarse sin diluir.

PROGRAF® 5 mg/mL concentrado para solución para perfusión debe diluirse en solución de glucosa al 5% o solución salina fisiológica en botellas de polietileno, polipropileno o vidrio, pero no en recipientes de PVC. Solo deben utilizarse soluciones transparentes e incoloras.

La concentración de una solución para perfusión debe estar dentro del rango de 0,004 a 0,100 mg/mL. El volumen total de infusión durante un período de 24 horas debe estar en el rango de 20 a 500 mL.

La solución diluida no debe administrarse en forma de bolo.

Cualquier concentrado no utilizado en una ampolla abierta o solución reconstituida no utilizada debe eliminarse inmediatamente de acuerdo con los requisitos locales para evitar la contaminación.

### **Duración del tratamiento**

Los pacientes deberían pasar del medicamento intravenoso al oral apenas lo permitan sus circunstancias personales. La terapia intravenosa no debería administrarse durante más de 7 días.

Puesto que para evitar el rechazo del injerto es necesario mantener la inmunosupresión, no es posible establecer límites en la duración del tratamiento oral.

### **Recomendaciones posológicas en casos de trasplante hepático**

#### Profilaxis del rechazo del trasplante en adultos

El tratamiento oral con PROGRAF® debe comenzar en dosis de 0,10 a 0,20 mg/kg/día repartidos en dos tomas (p. ej., por la mañana y por la noche). La administración debe iniciarse aproximadamente 12 horas después de finalizada la intervención quirúrgica. Si el estado clínico del paciente impide la administración por vía oral, debe instaurarse un tratamiento intravenoso con dosis de 0,01 a 0,05 mg/kg/día administrados en forma de infusión continua en 24 horas.

#### Profilaxis del rechazo del trasplante en niños

Debe administrarse inicialmente una dosis de 0,30 mg/kg/día repartidos en dos tomas (p. ej., por la mañana y por la noche). Si el estado clínico del paciente impide la administración por vía oral, debe administrarse un tratamiento intravenoso con dosis iniciales de 0,05 mg/kg/día en forma de infusión continua en 24 horas.

#### Ajustes posológicos durante el período postrasplante en adultos y niños

Las dosis de PROGRAF® suelen reducirse en el período postrasplante. En algunos casos se pueden retirar los inmunosupresores concomitantes y pasar a una monoterapia con PROGRAF®. La mejoría clínica del paciente después del trasplante puede afectar la farmacocinética del tacrolimus y requerir más ajustes de la dosis.

### Tratamiento del rechazo en adultos y niños

Para tratar los episodios de rechazo se han utilizado dosis elevadas de PROGRAF<sup>®</sup>, tratamiento suplementario con corticosteroides y ciclos cortos de anticuerpos mono o policlonales. Si se observan signos de toxicidad (p. ej., reacciones adversas importantes), es posible que haya que reducir la dosis de PROGRAF<sup>®</sup>. Cuando el tratamiento se cambie a PROGRAF<sup>®</sup>, deberá iniciarse con la dosis oral inicial recomendada como tratamiento inmunosupresor primario.

En la sección “*Ajuste posológico en poblaciones especiales de pacientes*” que figura más adelante puede consultarse información sobre el cambio de ciclosporina a PROGRAF<sup>®</sup>.

### **Recomendaciones posológicas en casos de trasplante renal**

#### Profilaxis del rechazo del trasplante en adultos

El tratamiento oral con PROGRAF<sup>®</sup> debe comenzar en dosis de 0,20 a 0,30 mg/kg/día repartidos en dos tomas (p. ej., por la mañana y por la noche). La administración debe iniciarse dentro de las 24 horas posteriores a la finalización de la intervención quirúrgica.

Si el estado clínico del paciente impide la administración por vía oral, debe instaurarse un tratamiento intravenoso con dosis de 0,05 a 0,10 mg/kg/día administrados en forma de infusión continua de 24 horas.

#### Profilaxis del rechazo del trasplante en niños

Debe administrarse inicialmente una dosis de 0,30 mg/kg/día repartidos en dos tomas (p. ej., por la mañana y por la noche). Si el estado clínico del paciente impide la administración por vía oral, debe administrarse un tratamiento intravenoso con dosis iniciales de 0,075 a 0,100 mg/kg/día en forma de infusión continua de 24 horas.

#### Ajustes posológicos durante el período postrasplante en adultos y niños

Las dosis de PROGRAF<sup>®</sup> suelen reducirse en el período postrasplante. En algunos casos se pueden retirar los inmunosupresores concomitantes y pasar a una terapia dual basada en PROGRAF<sup>®</sup>. La mejoría clínica del paciente después del trasplante puede afectar la farmacocinética del tacrolimus y requerir más ajustes de la dosis.

### Tratamiento del rechazo en adultos y niños

Para tratar los episodios de rechazo se han utilizado dosis elevadas de PROGRAF<sup>®</sup>, tratamiento suplementario con corticosteroides y ciclos cortos de anticuerpos mono o policlonales. Si se observan signos de toxicidad (p. ej., reacciones adversas importantes), es posible que haya que reducir la dosis de PROGRAF<sup>®</sup>. Cuando el tratamiento se cambie a PROGRAF<sup>®</sup>, deberá iniciarse con la dosis oral inicial recomendada como tratamiento inmunosupresor primario.

En la sección “*Ajuste posológico en poblaciones especiales de pacientes*” que figura más adelante puede consultarse información sobre el cambio de ciclosporina a PROGRAF<sup>®</sup>.

## **Recomendaciones posológicas en casos de trasplante cardíaco**

### Profilaxis del rechazo del trasplante en adultos

PROGRAF<sup>®</sup> puede usarse después de un tratamiento de inducción con anticuerpos (lo que permite diferir el inicio de la administración de PROGRAF<sup>®</sup>), o bien sin dicho tratamiento de inducción en el caso de pacientes clínicamente estables.

Luego de la inducción con anticuerpos, el tratamiento oral con PROGRAF<sup>®</sup> debe comenzar en dosis de 0,075 mg/kg/día repartidos en dos tomas (p. ej., por la mañana y por la noche). La administración debe comenzar en los 5 días posteriores al término de la intervención quirúrgica, tan pronto como el paciente esté clínicamente estable. Si el estado clínico del paciente impide la administración por vía oral, debe instaurarse un tratamiento intravenoso con dosis de 0,01 a 0,02 mg/kg/día administrados en forma de infusión continua de 24 horas.

Se ha publicado otra estrategia consistente en administrar el tacrolimus por vía oral en las 12 horas posteriores al trasplante. Esta estrategia se reservó para los pacientes que no presentaran disfunción orgánica (p. ej., disfunción renal). En esos casos se administraron dosis orales iniciales de 2 a 4 mg de tacrolimus al día en combinación con micofenolato mofetilo y corticosteroides, o con sirolimus y corticosteroides.

### Profilaxis del rechazo del trasplante en niños

PROGRAF<sup>®</sup> se ha usado con y sin inducción con anticuerpos en pacientes pediátricos con trasplante cardíaco. En los pacientes que no recibieron dicha inducción, si el tratamiento con PROGRAF<sup>®</sup> se inicia por vía intravenosa, la dosis inicial recomendada es de 0,03 a 0,05 mg/kg/día en forma de infusión continua de 24 horas a fin de alcanzar concentraciones sanguíneas de tacrolimus de 15 a 25 ng/mL. El tratamiento deberá pasar a la vía oral tan pronto como lo permita el estado clínico de los pacientes. La dosis inicial por vía oral deberá ser de 0,30 mg/kg/día y se administrará de 8 a 12 horas después de la suspensión del tratamiento intravenoso.

Luego de la inducción con anticuerpos, si el tratamiento con PROGRAF<sup>®</sup> se instaura por vía oral, la dosis inicial recomendada es de 0,10 a 0,30 mg/kg/día repartidos en dos tomas (p. ej., por la mañana y por la noche).

### Ajustes posológicos durante el período postrasplante en adultos y niños

Las dosis de PROGRAF<sup>®</sup> suelen reducirse en el período postrasplante. La mejoría clínica del paciente después del trasplante puede afectar la farmacocinética del tacrolimus y requerir más ajustes de la dosis.

### Tratamiento del rechazo en adultos y niños

Para tratar los episodios de rechazo se han utilizado dosis elevadas de PROGRAF<sup>®</sup>, tratamiento suplementario con corticosteroides y ciclos cortos de anticuerpos mono o policlonales.

En los pacientes adultos que pasan a recibir PROGRAF<sup>®</sup> debe administrarse inicialmente una dosis de 0,15 mg/kg/día repartidos en dos tomas (p. ej., por la mañana y por la noche).

En los pacientes pediátricos que pasan a recibir PROGRAF® debe administrarse inicialmente una dosis de 0,20 a 0,30 mg/kg/día repartidos en dos tomas (p. ej., por la mañana y por la noche).

En la sección “*Ajuste posológico en poblaciones especiales de pacientes*” que figura más adelante puede consultarse información sobre el cambio de ciclosporina a PROGRAF®.

## **Recomendaciones posológicas en casos de trasplante médula ósea**

### Cápsulas

Por lo general, se administra por vía oral una dosis de 0,06 mg/kg de PROGRAF®, dos veces al día desde 1 día antes del trasplante. En la etapa inicial del trasplante, una dosis de 0,06 mg/kg de PROGRAF® se administra por vía oral dos veces al día y debe disminuirse gradualmente. Con respecto a la administración de este producto después del desarrollo de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH), la dosis oral habitual es de 0,15 mg/kg de PROGRAF® dos veces al día. La dosis puede ajustarse de acuerdo con los síntomas del paciente.

La absorción oral de este producto es errática y variable entre los pacientes. En consecuencia, las concentraciones en sangre deben controlarse según la condición del paciente y la dosis debe ajustarse en función de los niveles mínimos para evitar posibles reacciones adversas debido a altas concentraciones en sangre, y rechazo de injertos y EICH debido a bajas concentraciones en sangre. El control frecuente de las concentraciones en sangre se recomienda especialmente inmediatamente después del trasplante o inmediatamente después del inicio del tratamiento. Si las concentraciones en la sangre superiores a 20 ng/mL persisten durante un período prolongado, es probable que se produzcan reacciones adversas. Se requiere precaución.

### Inyectable para infusión intravenosa

La dosis única habitual es de 0,03 mg/kg de PROGRAF® diluido en solución salina fisiológica o glucosado para inyección, en infusión intravenosa durante 24 horas desde 1 día antes del trasplante. Con respecto a la administración de este producto después del desarrollo de EICH, la dosis única habitual es de 0,10 mg/kg de PROGRAF® diluido con solución salina fisiológica o glucosado para inyección, y se infunde por vía intravenosa durante 24 horas. Los pacientes deben cambiarse a terapia oral lo antes posible después de que pueda tolerarse la administración oral.

## **Recomendaciones posológicas para el tratamiento del rechazo de otros aloinjertos**

Las recomendaciones posológicas relativas a los trasplantes pulmonares, pancreáticos e intestinales están basadas en un cuerpo reducido de datos de ensayos clínicos prospectivos. Se ha utilizado PROGRAF® en pacientes con trasplante de pulmón en dosis orales iniciales de 0,10 a 0,15 mg/kg/día; en pacientes con trasplante de páncreas en dosis orales iniciales de 0,2 mg/kg/día; y en pacientes con trasplante de intestino

en dosis orales iniciales de 0,3 mg/kg/día.

### **Ajuste posológico en poblaciones especiales de pacientes**

#### Pacientes con insuficiencia hepática

En los pacientes con insuficiencia hepática grave puede ser necesario reducir la dosis para mantener las concentraciones sanguíneas valle dentro de los límites recomendados.

#### Pacientes con insuficiencia renal

El funcionamiento renal no afecta la farmacocinética del tacrolimus, y por lo tanto no debiera necesitarse un ajuste de la dosis. Sin embargo, debido al potencial nefrotóxico del tacrolimus, se recomienda una vigilancia estrecha del funcionamiento renal, incluyendo determinaciones seriadas de la concentración de creatinina sérica, el cálculo de la depuración de la creatinina y la supervisión de la diuresis.

#### Pacientes pediátricos

En general, en los pacientes pediátricos hay que administrar dosis de 1,5 a 2 veces mayores que las de los adultos para alcanzar concentraciones sanguíneas similares.

#### Pacientes de edad avanzada

Por el momento no hay datos que indiquen la necesidad de efectuar ajustes de la dosis en los pacientes de edad avanzada.

#### Cambio en pacientes que tomaban ciclosporina

Debe tenerse precaución al cambiar a los pacientes de un tratamiento basado en la ciclosporina a otro basado en PROGRAF®. Antes de comenzar el tratamiento con PROGRAF® deben evaluarse las concentraciones sanguíneas de ciclosporina y la situación clínica del paciente. El tratamiento deberá aplazarse si las concentraciones sanguíneas de ciclosporina son elevadas. En la práctica, el tratamiento con PROGRAF® se ha iniciado de 12 a 24 horas después de la suspensión de la ciclosporina. Después del cambio se deberán seguir vigilando las concentraciones sanguíneas de ciclosporina, ya que la depuración de ésta podría verse afectada.

### **Recomendaciones sobre las concentraciones sanguíneas valle ideales**

La dosificación debe basarse principalmente en la evaluación clínica del rechazo y la tolerabilidad para cada paciente.

Se cuenta con varios inmunoensayos (incluido un inmunoensayo enzimático semiautomatizado con micropartículas, o MEIA) con los que determinar la concentración del tacrolimus en sangre a fin de optimizar la dosificación. A la hora de contrastar los valores individuales obtenidos en la práctica clínica frente a las concentraciones citadas en los datos publicados debe procederse con cautela y teniendo en

cuenta los métodos de análisis utilizados. En la práctica clínica actual, las concentraciones sanguíneas se determinan con métodos de inmunoensayo.

Durante el período postrasplante deben vigilarse las concentraciones sanguíneas valle del tacrolimus. Cuando el tratamiento se administra por vía oral, las muestras con las que se vaya a determinar la concentración sanguínea valle deben extraerse aproximadamente 12 horas después de la última administración, justo antes de la siguiente toma. La frecuencia de los análisis de las concentraciones sanguíneas se adaptará a las necesidades clínicas. Dado que PROGRAF® es un medicamento con una depuración lenta, luego de un ajuste en el esquema posológico podrían requerirse varios días antes de que se noten cambios en la concentración sanguínea. Las concentraciones sanguíneas valle deben determinarse aproximadamente dos veces por semana en el período postrasplante inicial y después periódicamente a lo largo del tratamiento de mantenimiento. También deben vigilarse las concentraciones sanguíneas valle de tacrolimus después de ajustes en la dosis, cambios en el esquema inmunosupresor o coadministración de sustancias que puedan alterar las concentraciones sanguíneas del tacrolimus.

Los datos de los ensayos clínicos indican que la mayoría de los pacientes pueden ser tratados de manera satisfactoria si las concentraciones sanguíneas valle de tacrolimus se mantienen por debajo de 20 ng/mL. A la hora de interpretar las concentraciones sanguíneas debe tenerse en cuenta el estado clínico del paciente. En la práctica clínica, durante el postoperatorio temprano las concentraciones sanguíneas valle suelen oscilar entre 5 y 20 ng/mL en los pacientes con trasplante hepático, entre 10 y 20 ng/mL en los pacientes con trasplante renal y cardíaco, entre 10 y 20 ng/mL en trasplante de médula ósea cuando es factible el desarrollo de EICH. A lo largo del tratamiento de mantenimiento posterior, las concentraciones sanguíneas suelen oscilar entre 5 y 15 ng/mL en los receptores de trasplante hepático, renal y cardíaco.

## **CONTRAINDICACIONES**

PROGRAF® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al tacrolimus u otros macrólidos o a cualquiera de los excipientes - en particular al aceite de castor hidrogenado polioxietilado 60 (PROGRAF® concentrado para solución para infusión de 5 mg/mL) o a los compuestos estructuralmente afines.

## **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 acción prolongada, que han provocado eventos adversos 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. 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 (particularmente 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 coadministrar con el tacrolimus después de consultar a un especialista en trasplantes, debido al potencial de interacciones medicamentosas que dan como resultado reacciones adversas graves, incluyendo rechazo o toxicidad.

#### Inhibidores de la CYP3A4

El uso concomitante con inhibidores de la CYP3A4 puede aumentar las concentraciones sanguíneas del tacrolimus, lo que podría dar lugar a reacciones adversas graves, incluyendo 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 el tacrolimus. Si esto es inevitable, deben vigilarse las concentraciones sanguíneas del tacrolimus con frecuencia, comenzando dentro de los primeros días de la coadministración, con 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 vigilar estrechamente el funcionamiento renal, el ECG, incluido el intervalo QT, y el estado clínico del paciente.

El ajuste posológico debe basarse en la situación individual de cada paciente. Es posible que sea necesaria una reducción inmediata de la dosis en el momento del inicio del tratamiento.

Del mismo modo, la suspensión de los inhibidores de la CYP3A4 puede afectar la tasa del metabolismo del tacrolimus y, de ese modo, producir concentraciones sanguíneas supratrapéuticas del tacrolimus; por lo tanto, requiere la vigilancia y supervisión estrechas de un especialista en trasplantes.

#### Inductores de la CYP3A4

El uso concomitante con inductores de la CYP3A4 puede disminuir las concentraciones sanguíneas del tacrolimus y posiblemente aumentar el riesgo de rechazo del trasplante. Se recomienda evitar el uso concomitante de inductores potentes de la CYP3A4 (como rifampicina, fenitoína, carbamazepina) con el tacrolimus. Si esto es inevitable, deben vigilarse las concentraciones sanguíneas del tacrolimus con

frecuencia, comenzando dentro de los primeros días de la coadministración, con la supervisión de un especialista en trasplantes, para ajustar su dosis si corresponde a fin de mantener una exposición similar al tacrolimus. También se debe supervisar estrechamente el funcionamiento del injerto.

Del mismo modo, la suspensión de los inductores de la CYP3A4 puede afectar la tasa del metabolismo del tacrolimus y, de ese modo, producir concentraciones sanguíneas supraterapéuticas del tacrolimus; por lo tanto, requiere la vigilancia y supervisión estrechas 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® 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 debido al efecto vasoconstrictor en la vasculatura renal. La insuficiencia renal aguda, que habitualmente se puede revertir, puede traducirse en niveles elevados de creatinina sérica, hiperpotasemia, disminución de la secreción de urea e hiperuricemia. 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. Se debe evitar el uso simultáneo del tacrolimus con fármacos con efectos nefrotóxicos conocidos. Cuando no se puede evitar la

coadministración, se deben supervisar estrechamente la concentración sanguínea valle y el funcionamiento renal, y se debe considerar la reducción de la dosis si se produce nefrotoxicidad.

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 reacción a las vacunas. Durante el tratamiento con tacrolimus, la vacunación podría ser menos eficaz. Se debe evitar el uso de vacunas a 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

Se han observado casos poco frecuentes de hipertrofia ventricular o de hipertrofia septal (notificados como miocardiopatías). En su mayoría se trató de casos reversibles que se produjeron principalmente en niños que presentaban 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, sobre todo los niños pequeños y los pacientes 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® 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 PROGRAF<sup>®</sup> se ha descrito la aparición de trastornos linfoproliferativos asociados al virus de Epstein-Barr (EBV). Los pacientes que hayan estado recibiendo otros esquemas y pasen a recibir PROGRAF<sup>®</sup> no deben recibir fármacos antilinfocitarios concomitantes. Se ha descrito que los niños muy pequeños (menores de 2 años) con seronegatividad al VCA del EBV corren más riesgo de presentar trastornos linfoproliferativos, por lo que en este grupo de pacientes debe determinarse la presencia o ausencia de la VCA del EBV antes de iniciar el tratamiento con PROGRAF<sup>®</sup>. Se recomienda una vigilancia estrecha mediante la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) para el EBV durante el tratamiento. La positividad al EBV por RCP 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 las convulsiones, y suspender de inmediato la administración sistémica de tacrolimus. La mayoría de los pacientes se recupera por completo una vez tomadas las medidas pertinentes.

#### Trastornos oculares

Se han informado trastornos oculares, que a veces progresan hasta llegar a la pérdida de visión, en pacientes tratados con tacrolimus. Se ha informado la resolución de algunos casos con el cambio a la inmunosupresión alternativa. Se debe advertir a los pacientes que informen los cambios en la agudeza visual, los cambios en la visión de los colores, visión borrosa o defecto del campo visual y, en estos casos, se recomienda una evaluación oportuna y la derivación a un oftalmólogo, según corresponda.

### Infecciones, incluidas las infecciones oportunistas

Los pacientes tratados con inmunosupresores, entre ellos PROGRAF<sup>®</sup>, corren más riesgo de contraer infecciones, incluidas las 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 tienen mayor riesgo de infecciones con hepatitis vírica (por ejemplo, reactivación de la hepatitis B y C, e infección *de novo*, así como hepatitis E, que puede convertirse en crónica). Estas infecciones se deben a menudo a un elevado grado total de inmunosupresión y pueden provocar condiciones patológicas clínicas graves o mortales, incluido el rechazo del injerto, que los médicos deben tener en cuenta al efectuar el diagnóstico diferencial en los pacientes que presenten deterioro del funcionamiento renal o síntomas neurológicos. La prevención y el tratamiento se deben realizar en conformidad con una orientación clínica adecuada.

### 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.

### Trasplante de médula ósea

Este medicamento no debe emplearse como primera elección en trasplantes de médula ósea entre hermanos HLA-idénticos.

### Excipientes

Debido a que PROGRAF<sup>®</sup> contiene lactosa, los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa total o problemas absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

La tinta que se emplea para las leyendas marcadas en las cápsulas de PROGRAF<sup>®</sup> de 0,5 y 1 mg 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 conlleve el uso de PROGRAF<sup>®</sup>. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula; esto es, esencialmente, “exento de sodio”.

PROGRAF<sup>®</sup> concentrado para solución para infusión de 5 mg/mL contiene aceite de castor hidrogenado polioxietilado 60, que se ha informado produce reacciones anafilactoides. Por lo tanto, se debe actuar con cautela en pacientes que hayan recibido previamente preparaciones que contenían derivados del aceite de castor polioxietilado, ya sea por inyección o por infusión intravenosa, y en pacientes con una predisposición alérgica. El riesgo de la anafilaxia podría reducirse si se utiliza una infusión lenta de PROGRAF<sup>®</sup> concentrado reconstituido para solución para infusión de 5 mg/mL, o mediante la administración previa de un antihistamínico. Durante los primeros 30 minutos posteriores a la infusión, se debe observar atentamente a los pacientes a fin de detectar una posible reacción anafilactoide. Se debe tener en cuenta el contenido de etanol (638 mg por mL) de PROGRAF<sup>®</sup> concentrado para solución para infusión de 5 mg/mL.

#### Pacientes pediátricos

Aún no se ha establecido la seguridad de este medicamento en bebés con bajo peso al nacer, recién nacidos, lactantes y niños con trasplante de médula ósea, siendo insuficiente la experiencia clínica.

## **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 fitoterapéuticos de efecto inhibidor o inductor de la CYP3A4 conocido puede afectar el metabolismo del tacrolimus y de ese modo aumentar o disminuir la concentración sanguínea del tacrolimus. Del mismo modo, la suspensión de estos medicamentos o productos fitoterapéuticos puede afectar la tasa del metabolismo del tacrolimus y, por lo tanto, las concentraciones sanguíneas del tacrolimus.

Los estudios farmacocinéticos han indicado que el aumento en las concentraciones sanguíneas del tacrolimus cuando se administra con inhibidores de la CYP3A4 se debe principalmente al aumento en la biodisponibilidad oral del tacrolimus debido a la inhibición del metabolismo gastrointestinal. El efecto en la depuración hepática es menos pronunciado.

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, además de vigilar el funcionamiento del injerto, la prolongación del intervalo QT (mediante un ECG), el funcionamiento renal y otros efectos secundarios incluida la neurotoxicidad, así como ajustar o interrumpir según corresponda la dosis del tacrolimus para mantener exposiciones similares de éste. Del mismo modo, se debe vigilar estrechamente a los pacientes cuando se coadministre tacrolimus con varias sustancias que afecten a la CYP3A4, debido a que los efectos en la exposición al tacrolimus se pueden mejorar o contrarrestar.

En la tabla de abajo, se indican los medicamentos que tienen efectos sobre el tacrolimus. Los ejemplos de las interacciones entre fármacos no tienen el propósito de ser inclusivos ni exhaustivos y, por lo tanto, se debe consultar el prospecto de cada fármaco que se coadministra con el tacrolimus para obtener información relacionada con la ruta metabólica, las vías de interacción, los posibles riesgos y las medidas específicas que se deben tomar en relación con la coadministración.

#### Medicamentos que tienen efectos sobre el tacrolimus

Clase o nombre del fármaco/la sustancia	Efecto de la interacción medicamentosa —	Recomendaciones relacionadas con la coadministración
Pomelo o zumo de pomelo	Puede aumentar las concentraciones valle del tacrolimus en sangre completa y aumentar el riesgo de reacciones adversas graves (p. ej., neurotoxicidad, prolongación del QT) [ <i>consulte la sección Advertencias y precauciones especiales de empleo</i> ].	Evite consumir pomelo o zumo de pomelo.
Ciclosporina	Puede aumentar las concentraciones valle del tacrolimus en sangre completa. Además, pueden presentarse efectos nefrotóxicos sinérgicos o aditivos.	Se debe evitar el uso simultáneo de la ciclosporina y el tacrolimus [ <i>consulte la sección Advertencias y precauciones especiales de empleo</i> ].
Medicamentos de efectos nefrotóxicos o neurotóxicos conocidos: aminoglucósidos, inhibidores de la girasa, vancomicina, sulfametoxazol + trimetoprima, AINE, ganciclovir, aciclovir, anfotericina B, ibuprofeno, cidofovir, foscarnet	Pueden aumentar los efectos nefrotóxicos o neurotóxicos del tacrolimus.	Se debe evitar el uso simultáneo del tacrolimus con fármacos de efectos nefrotóxicos o neurotóxicos conocidos. Cuando no se puede evitar la coadministración, vigile el funcionamiento renal y otros efectos secundarios, y ajuste la dosis del tacrolimus si es

		necesario.
<p>Inhibidores potentes de la CYP3A4: antimicóticos (p. ej., ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol), los 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 usan con y sin dasabuvir), nefazodona, el potenciador farmacocinético cobicistat y los inhibidores de la cinasa idelalisib, ceritinib. También se observaron interacciones fuertes con el antibiótico macrólido eritromicina.</p>	<p>Pueden aumentar las concentraciones valle del tacrolimus en sangre completa y aumentar el riesgo de reacciones adversas graves (p. ej., nefrotoxicidad, neurotoxicidad, prolongación del QT) que requieren vigilancia estrecha [<i>consulte la sección Advertencias y precauciones especiales de empleo</i>].</p> <p>Pueden producirse aumentos rápidos y bruscos en las concentraciones del tacrolimus tan pronto como en el plazo de 1 a 3 días después de la coadministración, a pesar de la reducción inmediata de la dosis del tacrolimus.</p> <p>La exposición sistémica al tacrolimus puede aumentar &gt;5 veces. Cuando se coadministran combinaciones con ritonavir, la exposición al tacrolimus puede aumentar &gt;50 veces.</p> <p>Es posible que casi todos los pacientes necesiten una reducción de la dosis del tacrolimus, y también puede ser necesaria una interrupción del tacrolimus.</p>	<p>Se recomienda evitar el uso concomitante. Si la coadministración de un inhibidor potente de la CYP3A4 es inevitable, considere omitir la dosis del tacrolimus el día de inicio del inhibidor potente de la CYP3A4. Reanude la administración del tacrolimus el día siguiente con una dosis reducida basada en las concentraciones sanguíneas del tacrolimus. Se deben individualizar y ajustar los cambios en la dosis o la frecuencia de las dosis según sea necesario en función de las concentraciones valle del tacrolimus, que se deben evaluar al inicio y vigilar con frecuencia de principio a fin (comenzando en los primeros días), y volver a evaluar al finalizar y después de finalizar la administración del inhibidor de la CYP3A4. Una vez finalizada, la dosis y la frecuencia de la dosis correctas del tacrolimus deben estar indicadas por las concentraciones sanguíneas del tacrolimus. Vigile estrechamente el funcionamiento renal, la prolongación del QT mediante un ECG y otros efectos secundarios.</p>
<p>Inhibidores moderados o débiles de la CYP3A4: antimicóticos (p. ej., fluconazol, isavuconazol, clotrimazol, miconazol), los antibióticos macrólidos (p. ej., azitromicina), los bloqueadores de los canales del calcio (p. ej., nifedipina, nicardipina, diltiazem, verapamilo), amiodarona, danazol, etinilestradiol, lansoprazol, omeprazol, los antivirales para el VCH elbasvir/grazoprevir y glecaprevir/pibrenstavir, el antiviral para el CMV letermovir</p>	<p>Pueden aumentar las concentraciones valle del tacrolimus en sangre completa y aumentar el riesgo de reacciones adversas graves (p. ej., neurotoxicidad, prolongación del QT) [<i>consulte la sección Advertencias y precauciones especiales de empleo</i>]. Se puede producir un aumento rápido en la concentración del tacrolimus.</p>	<p>Vigile con frecuencia las concentraciones valle del tacrolimus en sangre completa, comenzando dentro de los primeros días de la coadministración. Reduzca la dosis del tacrolimus si es necesario [<i>consulte la sección Forma de administración</i>]. Vigile estrechamente el funcionamiento renal, la prolongación del QT mediante un ECG y otros efectos secundarios.</p>

y los inhibidores de la tirosina cinasa nilotinib, crizotinib, imatinib y productos fitoterapéuticos (chinos) que contienen extractos de <i>Schisandra sphenanthera</i>		
En estudios <i>in vitro</i> , se ha demostrado que las siguientes sustancias podrían inhibir el metabolismo del tacrolimus: bromocriptina, cortisona, dapsona, ergotamina, gestodeno, lidocaína, mefenitoína, midazolam, nilvadipina, noretisterona, quinidina, tamoxifeno	Pueden aumentar las concentraciones valle del tacrolimus en sangre completa y aumentar el riesgo de reacciones adversas graves (p. ej., neurotoxicidad, prolongación del QT).	Vigile las concentraciones valle del tacrolimus en sangre completa y reduzca la dosis del tacrolimus si es necesario [ <i>consulte la sección Forma de administración</i> ]. Vigile estrechamente el funcionamiento renal, la prolongación del QT mediante un ECG y otros efectos secundarios.
Inductores potentes de la CYP3A4: rifampicina, fenitoína, carbamazepina, apalutamida, enzalutamida, mitotano o hierba de San Juan ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Pueden aumentar las concentraciones valle del tacrolimus en sangre completa y aumentar el riesgo de rechazo [ <i>consulte la sección Advertencias y precauciones especiales de empleo</i> ]. El efecto máximo en las concentraciones sanguíneas del tacrolimus se puede alcanzar de 1 a 2 semanas después de la coadministración. El efecto puede permanecer de 1 a 2 semanas después de finalizado el tratamiento.	Se recomienda evitar el uso concomitante. Si es inevitable, es posible que los pacientes necesiten un aumento en la dosis del tacrolimus. Se deben individualizar y ajustar los cambios en la dosis del tacrolimus según sea necesario en función de sus concentraciones, que se deben evaluar al inicio y vigilar con frecuencia de principio a fin (comenzando en los primeros días), y volver a evaluar al finalizar y después de finalizar la administración del inductor de la CYP3A4. Después de finalizado el uso del inductor de la CYP3A4, es posible que se deba ajustar la dosis del tacrolimus gradualmente. Vigile estrechamente el funcionamiento del injerto.
Inductores moderados de la CYP3A4: metamizol (dipirona), fenobarbital, isoniazida, rifabutin, efavirenz, etravirina, nevirapina; inductores débiles de la CYP3A4: flucloxacilina	Pueden disminuir las concentraciones valle del tacrolimus en sangre completa y aumentar el riesgo de rechazo [ <i>consulte la sección Advertencias y precauciones especiales de empleo</i> ].	Vigile las concentraciones valle del tacrolimus en sangre completa y aumente la dosis del tacrolimus si es necesario [ <i>consulte la sección Forma de administración</i> ]. Vigile estrechamente el funcionamiento del injerto.
Caspofungina	Pueden disminuir las concentraciones valle del tacrolimus en sangre completa y aumentar el riesgo de rechazo. No	Vigile las concentraciones valle del tacrolimus en sangre completa y aumente la dosis del tacrolimus si es necesario [ <i>consulte la</i>

	se ha confirmado el mecanismo de interacción.	<i>sección Forma de administración</i> ]. Vigile estrechamente el funcionamiento 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 [ver secciones <i>Posología/dosificación - Modo de administración y Advertencias especiales y precauciones de empleo</i> ]
Medicamentos de gran afinidad conocida por las proteínas plasmáticas, p. ej., los AINE, los anticoagulantes orales o los antidiabéticos orales	El tacrolimus se une en elevado porcentaje a las proteínas plasmáticas. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de interacciones con otras sustancias activas de gran afinidad conocida por las proteínas plasmáticas.	Vigile las concentraciones valle del tacrolimus en sangre completa y ajuste la dosis del tacrolimus si es necesario [ <i>consulte la sección Forma de administración</i> ].
Procinéticos: metoclopramida, cimetidina e hidróxido de magnesio-aluminio	Pueden aumentar las concentraciones valle del tacrolimus en sangre completa y aumentar el riesgo de reacciones adversas graves (p. ej., neurotoxicidad, prolongación del QT).	Vigile las concentraciones valle del tacrolimus en sangre completa y reduzca la dosis del tacrolimus si es necesario [ <i>consulte la sección Forma de administración</i> ]. Vigile estrechamente el funcionamiento renal, la prolongación del QT mediante un ECG y otros efectos secundarios.
Dosis de mantenimiento de los corticosteroides	Pueden disminuir las concentraciones valle del tacrolimus en sangre completa y aumentar el riesgo de rechazo [ <i>consulte la sección Advertencias y precauciones especiales de empleo</i> ].	Vigile las concentraciones valle del tacrolimus en sangre completa y aumente la dosis del tacrolimus si es necesario [ <i>consulte la sección Forma de administración</i> ]. Vigile estrechamente el funcionamiento del injerto.
Dosis elevadas de prednisolona o metilprednisolona	Pueden tener un efecto en las concentraciones sanguíneas del tacrolimus (aumento o disminución) cuando se administran para el tratamiento del rechazo agudo.	Vigile las concentraciones valle del tacrolimus en sangre completa y ajuste la dosis del tacrolimus si es necesario.
Terapia antiviral de acción directa (DAA)	Puede tener un efecto en la farmacocinética del tacrolimus	Vigile las concentraciones valle del tacrolimus en sangre completa

	<p>mediante cambios en el funcionamiento hepático durante la terapia DAA, en relación con la depuración del virus de la hepatitis. Se puede producir una disminución en las concentraciones sanguíneas del tacrolimus. Sin embargo, el potencial de inhibición de algunas DAA puede contrarrestar ese efecto o dar lugar a un aumento en las concentraciones sanguíneas del tacrolimus.</p>	<p>y ajuste la dosis del tacrolimus si es necesario para garantizar la eficacia y seguridad continuas.</p>
--	---	--

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) (consulte la 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) (consulte la sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*). Se debe tener cuidado cuando se coadministra el tacrolimus con otros agentes que aumentan el potasio en suero, como la trimetoprima y el cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol), debido a que se sabe que la trimetoprima actúa como un diurético ahorrador de potasio como la amilorida. Se recomienda la vigilancia estrecha 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 disponibles 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 de la fenazona y aumentar la semivida de estos fármacos.

Ácido micofenólico. Se debe tener cuidado al cambiar la politerapia de la ciclosporina, que interfiere con la recirculación enterohepática del ácido micofenólico, al tacrolimus, que no posee este efecto, debido a que esto podría dar como resultado cambios en la exposición al ácido micofenólico. Los fármacos que interfieren con el ciclo enterohepático del ácido micofenólico tienen el potencial de reducir la concentración plasmática y la eficacia del ácido micofenólico. La monitorización terapéutica del fármaco puede ser adecuada cuando se cambia de la ciclosporina al tacrolimus o 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 de vacunas de organismos vivos atenuados.

### **Carcinogénesis y oncogénesis**

Si bien no se encontró evidencia directa del potencial oncogénico del tacrolimus en estudios realizados en animales, como sucede con otros fármacos inmunosupresores, podrían presentarse con muy poca frecuencia linfomas o cáncer de piel en los pacientes tratados.

### **Mutagénesis**

No se encontró evidencia de mutagénesis en estudios *in vitro* e *in vivo*.

## **Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

Los datos obtenidos en seres humanos indican que el tacrolimus es capaz de atravesar 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. El uso de tacrolimus durante el embarazo se ha asociado a parto prematuro, hiperpotasemia neonatal y disfunción renal. Sin embargo, se han descrito casos de aborto espontáneo. Hasta la fecha, no hay otros datos epidemiológicos relevantes disponibles.

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. Dada la necesidad de tratamiento, puede considerarse el uso del tacrolimus en mujeres embarazadas 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 efectos adversos del tacrolimus (sobre todo los de tipo renal). Existe riesgo de parto prematuro (< 37 semanas) y de hiperpotasemia en el recién nacido, aunque los valores de potasio se normalizan por sí solos. 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 en seres humanos, el tacrolimus se excreta en la leche materna. 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<sup>®</sup> 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 conducir y emplear maquinarias**

Tacrolimus puede provocar alteraciones visuales y neurológicas. Este efecto puede potenciarse si PROGRAF® se administra en asociación con alcohol.

### **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.

Muchas de las reacciones adversas citadas a continuación son reversibles y/o mejoran al disminuir la dosis.

La incidencia de reacciones adversas es menor con la administración oral que con la intravenosa. A continuación se enumeran las reacciones adversas por orden de mayor a menor frecuencia de aparición: 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).

#### 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®, 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 (incluyendo 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, leucocitopenia, trombocitopenia, leucocitosis, análisis de glóbulos rojos anormal
- Poco frecuentes: coagulopatías, análisis de coagulación y hemorragia anormales, pancitopenia, neutropenia, microangiopatía trombótica
- Raros: púrpura trombocitopénica trombótica, hipoprotrombinemia
- Frecuencia desconocida: 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: estados hiperglucémicos, diabetes *mellitus*, hiperpotasemia
- Frecuentes: hipomagnesemia, hipofosfatemia, hipopotasemia, hipocalcemia, hiponatremia, sobrecarga de líquidos, hiperuricemia, apetito disminuido, acidosis metabólica, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, otras anomalías electrolíticas
- Poco frecuentes: deshidratación, hipoproteinemia, hiperfosfatemia, hipoglucemia

### Trastornos psiquiátricos

- Muy frecuentes: insomnio
- Frecuentes: síntomas de ansiedad, confusión y desorientación, depresión, ánimo deprimido, trastornos y alteraciones del estado de ánimo, pesadillas, alucinaciones, trastornos mentales
- Poco frecuentes: trastorno psicótico

### Trastornos del sistema nervioso

- Muy frecuentes: temblor, cefalea
- Frecuentes: convulsiones, alteraciones de la consciencia, parestesias y disestesias, neuropatías periféricas, mareos, dificultad para la escritura, trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: coma, hemorragias del sistema nervioso central y accidentes cerebrovasculares, parálisis y paresia, encefalopatía, alteraciones del habla y del lenguaje, amnesia  
Raros: hipertonía  
Muy raros: miastenia  
Frecuencia no conocida: síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

#### Trastornos oculares

Frecuentes: visión borrosa, fotofobia, trastornos oculares  
Poco frecuentes: cataratas  
Raros: ceguera  
Frecuencia 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: arritmias ventriculares y paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, miocardiopatías, hipertrofia ventricular, arritmias supraventriculares, palpitaciones  
Raros: derrame pericárdico  
Muy raros: *Torsade de pointes*

#### Trastornos vasculares

Muy frecuentes: hipertensión  
Frecuentes: hemorragias, eventos tromboembólicos e isquémicos, vasculopatías periféricas, trastornos vasculares hipotensivos  
Poco frecuentes: infarto, trombosis venosa profunda en extremidades, shock

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: disnea, alteraciones del parénquima pulmonar, derrame pleural, faringitis, tos, 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: trastornos inflamatorios gastrointestinales, perforación y úlcera gastrointestinal, hemorragias gastrointestinales, estomatitis y úlceras, ascitis, vómitos, dolores gastrointestinales y abdominales, signos y síntomas dispépticos, estreñimiento, flatulencia, hinchazón y distensión abdominal, heces blandas, signos y síntomas gastrointestinales  
Poco frecuentes: íleo paralítico, pancreatitis aguda y crónica, enfermedad por reflujo gastroesofágico, alteración del vaciamiento gástrico  
Raros: subíleo, pseudoquiste pancreático

### Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: colestasis e ictericia, daño hepatocelular y hepatitis, colangitis  
Raros: trombosis de la arteria hepática, enfermedad hepática venooclusiva  
Muy raros: insuficiencia hepática, estenosis de vías biliares

### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: prurito, erupción, 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, espasmos musculares, dolor en las extremidades\*, lumbalgia  
Poco frecuentes: artropatías  
Raros: disminución de la movilidad

### Trastornos renales y urinarios

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

Poco frecuentes: anuria, síndrome urémico hemolítico  
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: estados asténicos, alteraciones febriles, edema, dolor y malestar, alteración de la percepción de la temperatura corporal

Poco frecuentes: insuficiencia multiorgánica, afección pseudogripal, intolerancia a la temperatura, sensación de opresión en el pecho, nerviosismo, sensación de anomalía

Raros: sed, caída, tensión torácica, úlcera

Muy raros: aumento del tejido adiposo

#### Exploraciones complementarias

Muy frecuentes: pruebas de función hepática 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 acción 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 las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación riesgo/beneficio del medicamento.

Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/eventosadversos> y/o al Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A. vía email a [farmacovigilancia@gador.com](mailto:farmacovigilancia@gador.com)

o telefónicamente al 0800-220-2273 (CARE).

## SOBREDOSIS

Existe poca experiencia relacionada con sobredosis. Se han informado varios casos de sobredosis accidental con tacrolimus. Los síntomas de la sobredosis coinciden con las reacciones adversas al fármaco enumeradas en la sección de REACCIONES ADVERSAS (incluidos temblores, dolor de cabeza, náuseas y vómitos, infecciones, urticaria, letargo, aumento del nitrógeno ureico en sangre y concentraciones altas de creatinina sérica, y aumento de los niveles de alanina aminotransferasa).

Se pueden producir reacciones anafilácticas con el uso de PROGRAF® concentrado para solución para infusión.

No hay un antídoto específico para la terapia con tacrolimus. Si se produce una sobredosis, se deberá administrar un tratamiento complementario general y sintomático. Debido a su alto peso molecular, su escasa solubilidad acuosa y su amplia unión a eritrocitos y proteínas plasmáticas, se prevé que el tacrolimus no será dializable. Se ha informado el uso oral de carbón activado para el tratamiento de sobredosis agudas, pero no hay experiencia suficiente para avalar una recomendación de uso.

*“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”.**

*Tratamiento inicial de una sobredosis:* después de realizar una evaluación clínica exhaustiva del paciente, una determinación del tiempo transcurrido desde la ingesta o la administración, y de la cantidad de medicamento ingerido, y después de descartar contraindicaciones para determinados procedimientos, el profesional decidirá si administrar o no una terapia general de rescate: inducción del vómito o lavado gástrico, carbón activado, solución salina purgante, etc.

## PRESENTACIONES

Envases de:

- PROGRAF® inyectable para infusión intravenosa, 5 mg/mL, 1 mL de ampolla presentada en envases que contienen 1 y 10 ampollas.
- PROGRAF® cápsulas 0,5 mg y 1 mg se presenta en envases que contienen 50 y 100 cápsulas.
- PROGRAF® cápsulas 5 mg se presenta en envases que contienen 50 cápsulas.

## CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

PROGRAF® inyectable para infusión intravenosa:

Mantener ampolla en su envase original a temperatura ambiente hasta 25°C. Protegido de la luz.

PROGRAF® cápsulas:

Conservar 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

Sobre la base de los efectos inmunosupresores del tacrolimus, durante la preparación, se debe evitar la inhalación o el contacto directo con la piel o con las membranas mucosas de las formulaciones para inyección o del polvo que contienen los productos del tacrolimus. Si se produce este tipo de contacto, lave la piel y enjuague el ojo o los ojos afectados.

### Importante:

**Las cápsulas de PROGRAF® deben usarse dentro de los doce 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 Ltd., Killorglin, Co. 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 N. Naquit, Farmacéutico y Licenciado en Ciencias Farmacéuticas.

PROGRAF® es una marca registrada de Astellas Pharma Inc.

369110-PRG-ARG

Fecha de última revisión: Mes AAAA





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

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-34353542 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 31 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2023.10.26 06:20:28 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2023.10.26 06:20:28 -03:00

## **INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

**PROGRAF®**

**TACROLIMUS 0,5; 1 y 5 mg**

**Cápsulas**

**PROGRAF®**

**TACROLIMUS 5 mg/mL**

**Injectable para infusión intravenosa**

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 prescrito 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.

### **QUÉ CONTIENE ESTE PROSPECTO**

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

#### **1. QUÉ ES PROGRAF® Y PARA QUÉ SE USA**

PROGRAF® pertenece a un grupo de medicamentos llamados inmunosupresores. Después de su trasplante de órgano (por ejemplo, hígado, riñón, corazón), su sistema inmunitario intentará rechazar el órgano nuevo. PROGRAF® se usa para controlar la respuesta inmunitaria de su organismo y, de esta manera, permitir que su cuerpo acepte el órgano trasplantado.

PROGRAF® muchas veces se usa en combinación con otros medicamentos que también suprimen el sistema inmunitario.

También puede recibir PROGRAF® para el tratamiento del rechazo en curso de su hígado, riñón, corazón u otro órgano trasplantado, o si el tratamiento que recibió anteriormente no logró controlar esta respuesta inmunitaria después de recibir el trasplante.

Por otra parte, en el caso particular del trasplante de médula ósea, las células de defensa que el propio trasplante contiene -pertenecientes al donante- podrían atacar al organismo de quien recibe el trasplante, reacción conocida como “enfermedad injerto versus huésped”. PROGRAF® puede ser utilizado para el tratamiento de esta entidad.

## 2. QUÉ DEBE SABER ANTES DE TOMAR PROGRAF®

### No tome PROGRAF®:

- si es alérgico (hipersensible) al tacrolimus o a cualquiera de los ingredientes de PROGRAF® (enumerados en la sección 6);
- si es alérgico (hipersensible) a cualquier antibiótico que pertenezca al subgrupo de antibióticos macrólidos (por ejemplo, eritromicina, claritromicina, josamicina).

### Advertencias y precauciones

Hable con su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar PROGRAF®.

- Deberá tomar PROGRAF® todos los días durante todo el tiempo que necesite inmunosupresión para evitar el rechazo de su órgano trasplantado. Deberá tener contacto regularmente con su médico.
- Durante el tratamiento con PROGRAF®, su médico podría querer realizar una serie de pruebas (como sangre, orina, función cardíaca, pruebas visuales y neurológicas) de vez en cuando. Esto es normal y ayudará a su médico a decidir la dosis de PROGRAF® más adecuada para usted.
- Evite el uso de medicamentos herbarios, como la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) o cualquier otro producto a base de hierbas, ya que estos pueden afectar la eficacia y la dosis de PROGRAF® que necesita recibir. Si tiene dudas, consulte a su médico antes de tomar cualquier producto o medicamento herbario.
- Si tiene problemas hepáticos o ha tenido una enfermedad que podría haberle afectado el hígado, dígaselo a su médico ya que esto puede afectar la dosis de PROGRAF® que recibe.
- Si siente dolor abdominal fuerte que puede o no estar acompañado de otros síntomas, como escalofríos, fiebre, náuseas o vómitos.
- Si tiene diarrea que persiste durante más de un día, dígaselo a su médico, porque podría ser necesario adaptar la dosis de PROGRAF® que recibe.
- Si sufre alteraciones de la actividad eléctrica del corazón llamada “prolongación del QT”.

- Limite la exposición al sol y a la luz ultravioleta durante el tratamiento con PROGRAF® mediante el uso de ropa protectora adecuada y la aplicación de un protector solar con factor de protección solar alto. Esto se debe al riesgo potencial de cambios malignos en la piel con la terapia inmunosupresora.
- Si necesita recibir alguna vacuna, dígaselo a su médico con antelación. Su médico le recomendará el mejor curso de acción a seguir.
- Se ha informado que los pacientes tratados con PROGRAF® corren más riesgo de desarrollar trastornos linfoproliferativos (consulte la sección 4). Pida recomendaciones específicas a su médico sobre estos trastornos.
- Si tiene o ha sufrido lesiones en los vasos sanguíneos más pequeños (conocidas como microangiopatía trombótica, púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome urémico hemolítico). Informe a su médico si desarrolla fiebre, moretones debajo de la piel (que pueden tener el aspecto de puntos rojos), cansancio no explicado, confusión, color amarillento de la piel o los ojos, disminución de la producción de orina, pérdida de la visión y convulsiones (consulte la sección 4). Cuando tacrolimus se toma junto con sirolimus o everolimus, el riesgo de desarrollar estos síntomas puede aumentar.

#### Precaución para la manipulación:

Durante la preparación, se debe evitar el contacto directo con cualquier parte del cuerpo, como la piel o los ojos, o la inhalación de soluciones para inyección o del polvo que contienen los productos de tacrolimus. Si se produce este tipo de contacto, lávese la piel y los ojos.

#### Otros medicamentos y PROGRAF®

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, si tomó recientemente o podría tomar otros medicamentos, incluidos los medicamentos de venta libre y los medicamentos herbarios.

PROGRAF® no deberá administrarse con ciclosporina.

**Si debe consultar a un médico que no sea su especialista en trasplantes, infórmele que está tomando tacrolimus. Es posible que su médico deba consultar con su especialista en trasplantes si usted debe usar otro medicamento que podría aumentar o disminuir el nivel de tacrolimus en sangre.**

Los niveles de PROGRAF® en sangre se pueden ver afectados por otros medicamentos que tome, y los niveles en sangre de otros medicamentos se pueden ver afectados por la administración de PROGRAF®, por lo que puede ser necesario interrumpir, o aumentar o disminuir la dosis de PROGRAF®.

Algunos pacientes presentaron aumentos en los niveles de tacrolimus en sangre mientras tomaban otros medicamentos. Esto podría dar lugar a efectos secundarios graves, como problemas renales, problemas del sistema nervioso y trastornos en el ritmo cardíaco (ver sección 4).

Se puede producir un efecto en los niveles de PROGRAF® en sangre muy poco después de comenzar a usar otro medicamento; por lo tanto, es posible que se deba supervisar de forma constante y frecuente el nivel de PROGRAF® en sangre dentro de los primeros días de haber comenzado con otro medicamento y con frecuencia mientras continúa el tratamiento con el otro medicamento. Algunos otros medicamentos pueden hacer que los niveles de tacrolimus en sangre disminuyan, lo que podría aumentar el riesgo de rechazo del órgano trasplantado. En particular, debe informar a su médico si está tomando actualmente o si tomó recientemente medicamentos que contengan principios activos como:

- medicamentos antimicóticos y antibióticos, en especial, los antibióticos denominados macrólidos, que se usan 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 (como ritonavir, nelfinavir, saquinavir), la dosis de recuerdo del medicamento cobicistat y los comprimidos combinados, o los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa para el VIH (efavirenz, etravirina, nevirapina) que se usan para tratar la infección por el VIH;
- inhibidores de la proteasa del VHC (como telaprevir, boceprevir, la combinación ombistavir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir, elbasvir/grazoprevir y glecaprevir/pibrentasvir), que se usan para tratar la infección de la hepatitis C;
- nilotinib e imatinib, idelalisib, ceritinib, crizotinib, apalutamida, enzalutamida o mitotano (que se usa para tratar algunos tipos de cáncer);
- ácido micofenólico, que se usa para suprimir el sistema inmunitario para prevenir el rechazo del trasplante;
- medicamentos para tratar las úlceras estomacales y el reflujo ácido (como omeprazol, lansoprazol o cimetidina);
- antieméticos, que se usan para tratar las náuseas y los vómitos (como metoclopramida);
- magnesio/aluminio hidróxido (antiácido), que se usa para tratar la acidez;
- tratamientos hormonales con etinilestradiol (como la píldora anticonceptiva oral) o danazol;
- medicamentos para tratar la presión arterial alta o problemas cardíacos, como nifedipina, nicardipina, diltiazem y verapamilo;
- medicamentos antiarrítmicos (amiodarona), que se usan para controlar la arritmia (latido irregular del corazón);
- medicamentos conocidos como “estatinas”, que se usan para tratar los niveles elevados de colesterol y triglicéridos;
- medicamentos antiepilépticos, como carbamazepina, fenitoína o fenobarbital;
- metamizol (dipirona), que se usa para tratar el dolor y la fiebre;

- corticosteroides, como prednisolona y metilprednisolona;
- antidepresivo, como nefazodona;
- letermovir, antiviral para el tratamiento de la infección por citomegalovirus (CMV);
- preparaciones herbarias que contienen hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) o extracto de *Schisandra sphenanthera*.
- cannabidiol (entre sus usos se incluye el tratamiento contra las convulsiones).

Informe a su médico si está recibiendo tratamiento para la hepatitis C. El tratamiento con fármacos para la hepatitis C puede cambiar su funcionamiento hepático y afectar los niveles de tacrolimus en sangre. Los niveles de tacrolimus en sangre pueden disminuir o aumentar según los medicamentos que le hayan recetado para la hepatitis C. Es posible que su médico deba vigilar estrechamente los niveles de tacrolimus en sangre y hacer los ajustes necesarios en la dosis de PROGRAF<sup>®</sup> después de que comience el tratamiento para la hepatitis C.

Informe a su médico si está tomando o si necesita tomar ibuprofeno, anfotericina B, antibióticos (cotrimoxazol, vancomicina o los denominados antibióticos aminoglucósidos como la gentamicina) o antivirales (como aciclovir, ganciclovir, cidofovir o foscarnet). Estos medicamentos pueden empeorar los problemas renales o del sistema nervioso cuando se toman junto con PROGRAF<sup>®</sup>.

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

Su médico también necesita saber si está tomando suplementos de potasio o diuréticos retenedores de potasio (como amilorida, triamtereno o espironolactona) o los antibióticos trimetoprima o cotrimoxazol, que pueden aumentar los niveles de potasio en la sangre, algunos analgésicos (denominados medicamentos AINE, como el ibuprofeno), anticoagulantes o medicamentos orales para el tratamiento de la diabetes durante el tratamiento con PROGRAF<sup>®</sup>.

Si necesita recibir alguna vacuna, dígaselo a su médico con antelación.

### **PROGRAF<sup>®</sup> con los alimentos y las bebidas**

Por lo general, debe tomar PROGRAF<sup>®</sup> con el estómago vacío o, al menos, 1 hora antes de las comidas o bien de 2 a 3 horas después de las comidas. Se debe evitar ingerir pomelo y jugo de pomelo durante el tratamiento con PROGRAF<sup>®</sup>.

### **Embarazo y lactancia**

Si usted está embarazada o amamantando, si cree que podría estar embarazada o si planea tener un bebé, pida recomendaciones a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

PROGRAF<sup>®</sup> se excreta en la leche materna. Por ello, no debe amamantar durante el tratamiento con PROGRAF<sup>®</sup>.

### **Conducción de vehículos y operación de máquinas**

No conduzca vehículos ni use herramientas o máquinas si se siente mareado o somnoliento, o si le cuesta ver con claridad después de tomar PROGRAF<sup>®</sup>. Estos efectos se observan con mayor frecuencia si se toma PROGRAF<sup>®</sup> en conjunto con alcohol.

### **PROGRAF<sup>®</sup> cápsulas contiene lactosa y lecitina (soja)**

PROGRAF<sup>®</sup> cápsulas 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 que se usa en PROGRAF<sup>®</sup> cápsulas de 0,5 mg y de 1 mg contienen lecitina de soja. Si es alérgico al maní (cacahuete) o la soja, hable con su médico para determinar si debe tomar o no este medicamento.

### **PROGRAF<sup>®</sup> solución inyectable contiene aceite de castor hidrogenado polioxietilado 60 y etanol**

PROGRAF<sup>®</sup> solución inyectable contiene aceite de castor hidrogenado polioxietilado 60 que, en algunos pocos pacientes, podría causar una reacción alérgica grave. Si anteriormente tuvo un problema de este tipo, dígaselo a su médico.

PROGRAF<sup>®</sup> contiene un volumen de etanol 81% (alcohol), es decir, hasta 638 mg por dosis, lo que equivale a 16 mL de cerveza y 7 mL de vino por dosis. La pequeña cantidad de alcohol que contiene este medicamento no produce ningún efecto perceptible.

## **3. CÓMO TOMAR PROGRAF<sup>®</sup>**

Tome siempre PROGRAF<sup>®</sup> exactamente como se lo haya indicado su médico. Debe consultarlo con su médico o farmacéutico si no está seguro.

Asegúrese de recibir el mismo tipo de medicamento tacrolimus cada vez que recoja su receta, a menos que el especialista en trasplante de órganos que lo esté tratando haya acordado cambiar a un medicamento tacrolimus diferente.

Este medicamento se debe tomar dos veces al día. Si el medicamento tiene un aspecto inusual o si las instrucciones de la dosis han cambiado, hable con su médico o farmacéutico lo antes posible para asegurarse de haber recibido el medicamento correcto.

Su médico determinará cuál será la dosis inicial para evitar el rechazo del órgano trasplantado según su peso corporal. Por lo general, las dosis iniciales justo después del trasplante se encontrarán en el intervalo de

0,075-0,30 mg por kg de peso corporal por día (cápsulas), o 0,01-0,10 mg por kg de peso corporal por día (inyectable para infusión intravenosa) según el tipo de órgano trasplantado.

PROGRAF<sup>®</sup> se deberá usar para infusión intravenosa únicamente después de diluirlo. Recibirá PROGRAF<sup>®</sup> como infusión continua durante 24 horas y nunca como inyección breve. PROGRAF<sup>®</sup> podría causar irritación leve si no se administra la infusión directamente en la vena. El tratamiento con PROGRAF<sup>®</sup> no debe continuar durante más de 7 días. Después de ese período, su médico le recetará PROGRAF<sup>®</sup> cápsulas. La dosis que reciba dependerá de su condición general de salud y de los otros medicamentos inmunosupresores que esté tomando. Su médico solicitará análisis de sangre regularmente para definir la dosis correcta y para ajustar la dosis de vez en cuando. Su médico, generalmente, reducirá su dosis de PROGRAF<sup>®</sup> una vez que se haya estabilizado su condición. Su médico le dirá exactamente cuántas cápsulas tomar y con qué frecuencia.

PROGRAF<sup>®</sup> se toma por vía oral dos veces al día, habitualmente por la mañana y por la noche. Por lo general, debe tomar PROGRAF<sup>®</sup> con el estómago vacío o, al menos, 1 hora antes de las comidas o bien de 2 a 3 horas después de las comidas. Las cápsulas se deben tragar enteras con un vaso de agua inmediatamente una vez retiradas del blíster. Evite ingerir pomelo y jugo de pomelo durante el tratamiento con PROGRAF<sup>®</sup>. No ingiera el desecante que se encuentra en el envoltorio metálico.

### **Si toma más PROGRAF<sup>®</sup> del que debería**

Si tomó accidentalmente una cantidad excesiva de PROGRAF<sup>®</sup>, acuda a su médico o póngase en contacto de inmediato con el servicio de emergencias del hospital más cercano.

*“Ante la eventualidad de una sobredosis, 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 olvida tomar PROGRAF<sup>®</sup>**

No tome dos dosis juntas para compensar dosis individuales omitidas. Si olvidó tomar su dosis de PROGRAF<sup>®</sup> cápsulas, espere a que llegue la hora de tomar la siguiente dosis y luego continúe normalmente.

### **Si deja de tomar PROGRAF<sup>®</sup>**

Interrumpir el tratamiento con PROGRAF<sup>®</sup> podría aumentar el riesgo de rechazo del órgano trasplantado. No interrumpa el tratamiento a menos que su médico se lo indique.

Si tiene más preguntas sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico o farmacéutico.

## **4. POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS**

Como sucede con todos los medicamentos, PROGRAF® puede causar efectos secundarios, aunque no todas las personas los experimentan.

PROGRAF® reduce el mecanismo de defensa propio del organismo para impedir que rechace el órgano trasplantado. En consecuencia, su organismo no podrá combatir infecciones como lo hace habitualmente.

Por eso, si está tomando PROGRAF®, es posible que contraiga más infecciones de lo normal, como infecciones de la piel, la boca, el estómago y los intestinos, los pulmones y las vías urinarias.

Algunas infecciones podrían ser graves o mortales y pueden incluir infecciones causadas por bacterias, virus, hongos, parásitos, o de otro tipo.

Informe a su médico de inmediato si tiene signos de una infección, como:

- Fiebre, tos, dolor de garganta, sensación de debilidad, o si está habitualmente indispuesto
- Pérdida de memoria, dificultad para pensar, dificultad para caminar o pérdida de visión, que pueden ser causados por una infección grave y muy poco frecuente en el cerebro, que puede ser mortal (leucoencefalopatía multifocal progresiva o PML)

Es posible que se presenten efectos secundarios graves, incluidos los que se mencionan a continuación.

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

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

- Perforación gastrointestinal: dolor abdominal fuerte que puede o no estar acompañado de otros síntomas, como escalofríos, fiebre, náuseas o vómitos.
- Función deficiente del órgano trasplantado.
- Visión borrosa.

Efectos secundarios graves poco frecuentes (pueden afectar hasta a 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: producción de orina escasa o nula (falla renal aguda), cansancio extremo, coloración amarillenta de la piel o los ojos (ictericia) y presencia de moretones o sangrado anormales y signos de infección.

Efectos secundarios graves raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 1000 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 moretones 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 falla renal aguda (producción 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 (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 000 personas):

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

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

- Infecciones oportunistas (bacterianas, micóticas, virales y protozoarias): diarrea por tiempo prolongado, fiebre y dolor de garganta.
- Se han informado tumores benignos y malignos después del tratamiento como resultado de la inmunosupresión.
- Se han informado casos de aplasia pura de glóbulos rojos (una disminución muy grave del recuento de glóbulos rojos) y anemia hemolítica (disminución de la cantidad de glóbulos rojos debido a degradación anómala acompañada de cansancio). Es posible que no tenga ningún síntoma o, según la gravedad de la afección, podría sentir: fatiga, apatía, palidez anormal de la piel, falta de aire, mareos, dolor de cabeza, dolor en el pecho y manos y pies fríos.
- Casos de agranulocitosis (una concentración gravemente baja de glóbulos blancos acompañada de úlceras en la boca, fiebre y una o más infecciones). Es posible que no tenga ningún síntoma o podría sentir fiebre repentina, escalofríos y dolor de garganta.
- Reacciones alérgicas y anafilácticas con los siguientes síntomas: sarpullido repentino y que pica (urticaria), inflamación de manos, pies, tobillos, rostro, labios, boca o garganta (que puede causar dificultad para tragar o respirar), y podría tener la sensación de que se desmayará.
- Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR): dolor de cabeza, confusión, cambios del estado de ánimo, ataques y alteraciones visuales. 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 con la visión como visión borrosa, cambios en la visión de los colores, dificultad para ver detalles o restricción en el campo visual.

- Una disminución en la parte principal de los glóbulos blancos llamados neutrófilos, acompañada de fiebre (neutropenia febril).

Los efectos secundarios que se enumeran a continuación también pueden presentarse después de recibir PROGRAF® y podrían ser graves:

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

- Aumento del nivel de azúcar en sangre, diabetes mellitus, aumento del nivel de potasio en sangre
- Dificultad para dormir
- Temblores, dolor de cabeza
- Aumento de la presión arterial
- Pruebas de función hepática anormales
- Diarrea, náuseas
- Problemas renales

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

- Reducción en los recuentos celulares en sangre (plaquetas, glóbulos rojos o glóbulos blancos), aumento en los recuentos de glóbulos blancos, cambios en los recuentos de glóbulos rojos (se ven en los análisis de sangre)
- Disminución del nivel de magnesio, fosfato, potasio, calcio o sodio en sangre; sobrecarga de líquidos, aumento del nivel de ácido úrico o de lípidos en sangre; disminución del apetito, aumento de la acidez de la sangre, otros cambios en las sales presentes en la sangre
- Síntomas de ansiedad, confusión y desorientación; depresión, cambios del estado de ánimo, pesadillas, alucinaciones, trastornos mentales
- Ataques, alteraciones de la consciencia, hormigueo y adormecimiento (a veces, doloroso) en manos y pies, mareos, alteración de la capacidad para escribir, trastornos del sistema nervioso
- Aumento de la sensibilidad a la luz, trastornos de los ojos
- Zumbido en los oídos
- Disminución del flujo sanguíneo en los vasos sanguíneos del corazón, aceleración del latido cardíaco
- Sangrado, bloqueo parcial o total de los vasos sanguíneos, disminución de la presión arterial
- Falta de aire, cambios en los tejidos pulmonares, acumulación de líquido alrededor de los pulmones, inflamación de la faringe, tos, síntomas similares a los de la gripe
- Inflamación o úlceras que causan dolor abdominal o diarrea, sangrado estomacal, inflamación o úlceras en la boca, acumulación de líquido en el abdomen, vómitos, dolor abdominal, indigestión, estreñimiento, flatulencias, hinchazón abdominal, heces blandas, problemas estomacales
- Cambios en la función y las enzimas hepáticas, coloración amarillenta de la piel debido a problemas del hígado, daño a los tejidos hepáticos e inflamación del hígado

- Picazón, sarpullido, pérdida del cabello, acné, aumento del sudor
- Dolor en las articulaciones, las extremidades o la espalda; espasmos musculares
- Función deficiente de los riñones, disminución de la producción de orina, dolor o dificultad al orinar
- Debilidad general, fiebre, acumulación de líquido en el organismo, dolor y malestar, aumento del nivel de la enzima fosfatasa alcalina en sangre, aumento de peso, sensación de alteración de la temperatura

Efectos secundarios **infrecuentes** (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas):

- Cambios en la coagulación de la sangre, reducción de todos los recuentos celulares en sangre
- Deshidratación
- Reducción del nivel de proteínas o azúcares en sangre, aumento del nivel de fosfato en sangre
- Coma, sangrado cerebral, accidente cerebrovascular, parálisis, trastorno cerebral, anormalidades del habla y el lenguaje, problemas de memoria
- Opacidad de la lente del ojo
- Deficiencia de la audición
- Latido cardíaco irregular, interrupción del latido cardíaco, disminución del rendimiento del corazón, trastorno del músculo cardíaco, ensanchamiento del músculo cardíaco, latido cardíaco más fuerte, anomalías en el ECG, 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 intestinal, aumento del nivel de la enzima amilasa en sangre, reflujo del contenido estomacal en la garganta, retraso en el vaciamiento estomacal
- Dermatitis, sensación de ardor al sol
- Trastornos de las articulaciones
- Incapacidad para orinar, menstruación dolorosa y sangrado menstrual anormal
- Falla de algunos órganos, enfermedad similar a la influenza, aumento de la sensibilidad al calor y al frío, sensación de presión en el pecho, agitación o sensación de inestabilidad, aumento de la enzima lactato deshidrogenasa en sangre, pérdida de peso

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

- Sangrados pequeños en la piel debido a coágulos de sangre
- Aumento de la rigidez muscular
- Sordera
- Acumulación de líquidos alrededor del corazón
- Falta de aire intensa
- Formación de quistes en el páncreas
- Problemas con el flujo sanguíneo en el hígado

- Aumento de la cantidad de vello corporal
- Sed, caídas, sensación de opresión en el pecho, disminución de la movilidad, úlcera

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

- Debilidad muscular
- Anomalías en el ecocardiograma
- Falla hepática, estrechamiento del conducto biliar
- Dolor al orinar y presencia de sangre en la orina
- Aumento del tejido graso

### **Notificación de efectos secundarios**

Si experimenta cualquier tipo de efecto no deseado, informe a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A., al teléfono 0800 220 2273 (CARE) o a [farmacovigilancia@gador.com](mailto:farmacovigilancia@gador.com).  
*“Ante cualquier inconveniente con el producto, usted puede completar el formulario que se encuentra en la Página Web de la ANMAT: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/pacientes>, o llamar a ANMAT Responde al 0800-333-1234”.*

Mediante la comunicación de efectos no deseados, usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. CÓMO ALMACENAR PROGRAF®**

**Mantener PROGRAF® fuera del alcance de los niños.**

PROGRAF® inyectable para infusión intravenosa:

Mantener ampolla en su envase original a temperatura ambiente hasta 25°C. Protegido de la luz.

PROGRAF® cápsulas:

Conservar 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 cápsulas de PROGRAF® deben usarse dentro de los doce 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® 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 la basura doméstica. Pregúntele a su farmacéutico como debe desechar los medicamentos que ya no use. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. CONTENIDOS DEL ENVASE Y OTRA INFORMACIÓN

### Qué contiene PROGRAF®

#### PROGRAF® cápsulas de 0,5 mg

- Cada cápsula contiene 0,5 mg de tacrolimus.
- Los excipientes son los siguientes:
  - Contenido de la cápsula: hidroxipropilmetilcelulosa, croscarmelosa sódica, lactosa monohidrato y estearato de magnesio.

#### PROGRAF® cápsulas de 1 mg

- Cada cápsula contiene 1 mg de tacrolimus.
- Los excipientes son los siguientes:
  - Contenido de la cápsula: hidroxipropilmetilcelulosa, croscarmelosa sódica, lactosa monohidrato y estearato de magnesio.

#### PROGRAF® cápsulas de 5 mg

- Cada cápsula contiene 5 mg de tacrolimus.
- Los excipientes son los siguientes:
  - Contenido de la cápsula: hidroxipropilmetilcelulosa, croscarmelosa sódica, lactosa monohidrato y estearato de magnesio.

#### PROGRAF® inyectable para infusión intravenosa

- 1 mL de concentrado para solución para infusión contiene 5 mg de tacrolimus.
- Los excipientes son aceite de castor hidrogenado polioxetilado 60 y alcohol absoluto.

### Aspecto de PROGRAF® y contenido del envase

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

#### PROGRAF® inyectable para infusión intravenosa

El concentrado es una solución clara e incolora que se suministra en ampollas de vidrio transparente. Cada ampolla contiene 1 mL de concentrado para solución para infusión, el cual se debe diluir antes de su uso.

### Recordatorio

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

Fabricado por: Astellas Ireland Co. Ltd., Killorglin, Co. 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 N. Naquit, Farmacéutico y Licenciado en Ciencias Farmacéuticas.

PROGRAF® es una marca registrada de Astellas Pharma Inc.

369110-PRG-ARG

Fecha de 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-2023-34353542 INF PTE

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2023.10.26 06:20:56 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2023.10.26 06:20:56 -03:00