

ANEXO I

**RELACIÓN DE LOS NOMBRES DEL MEDICAMENTO, FORMAS FARMACÉUTICAS,
DOSIS, VÍAS DE ADMINISTRACIÓN, <SOLICITANTE(S)>, TITULARES DE LA
AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS Y EN
NORUEGA E ISLANDIA**

Estado miembro	Titular de la autorización de comercialización	<Marca de fantasía> <Nombre>	Dosis	Forma farmacéutica	Vía de administración
Austria	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Austria	Prograf	5 mg/ml	Concentrado para solución para perfusión	Vía intravenosa
Austria	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Austria	Prograf	0,5 mg	Cápsula dura	Vía oral
Austria	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Austria	Prograf	1 mg	Cápsula dura	Vía oral
Austria	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Austria	Prograf	5 mg	Cápsula dura	Vía oral
Bélgica	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Alemania	Prograft	0,5 mg	Cápsula dura	Vía oral
Bélgica	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Alemania	Prograft	1 mg	Cápsula dura	Vía oral
Bélgica	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Alemania	Prograft	5 mg	Cápsula dura	Vía oral
Bélgica	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Alemania	Prograft	5 mg/ml	Concentrado para solución para perfusión	Vía intravenosa

Chipre	Medilink Pharmaceuticals Ltd. 30 Armenias P.O. Box 25676 2003 Strovolos 1640 Nikosia Chipre	Prograf	1 mg	Cápsula dura	Vía oral
Chipre	Medilink Pharmaceuticals Ltd. 30 Armenias P.O. Box 25676 2003 Strovolos 1640 Nikosia Chipre	Prograf	5 mg	Cápsula dura	Vía oral
Chipre	Medilink Pharmaceuticals Ltd. 30 Armenias P.O. Box 25676 2003 Strovolos 1640 Nikosia Chipre	Prograf	5 mg/ml	Concentrado para solución para perfusión	Vía intravenosa
República Checa	Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 República Checa	Prograf	0,5 mg	Cápsula dura	Vía oral
República Checa	Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 República Checa	Prograf	1 mg	Cápsula dura	Vía oral
República Checa	Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 República Checa	Prograf	5 mg	Cápsula dura	Vía oral
República Checa	Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 República Checa	Prograf	5 mg/ml	Concentrado para solución para perfusión	Vía intravenosa

Alemania	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Alemania	Prograf	0,5 mg	Cápsula dura	Vía oral
Alemania	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Alemania	Prograf	1 mg	Cápsula dura	Vía oral
Alemania	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Alemania	Prograf	5 mg	Cápsula dura	Vía oral
Alemania	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Alemania	Prograf	5 mg/ml	Concentrado para solución para perfusión	Vía intravenosa
Dinamarca	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dinamarca	Prograf	0,5 mg	Cápsula dura	Vía oral
Dinamarca	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dinamarca	Prograf	1 mg	Cápsula dura	Vía oral
Dinamarca	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dinamarca	Prograf	5 mg	Cápsula dura	Vía oral
Dinamarca	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dinamarca	Prograf	5 mg/ml	Concentrado para solución para perfusión	Vía intravenosa
Grecia	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Grecia	Prograf	0,5 mg	Cápsula dura	Vía oral

Grecia	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Grecia	Prograf	1 mg	Cápsula dura	Vía oral
Grecia	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Grecia	Prograf	5 mg	Cápsula dura	Vía oral
Grecia	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Grecia	Prograf	5 mg/ml	Concentrado para solución para perfusión	Vía intravenosa
España	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) España	Prograf	0,5 mg	Cápsula dura	Vía oral
España	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) España	Prograf	1 mg	Cápsula dura	Vía oral
España	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) España	Prograf	5 mg	Cápsula dura	Vía oral
España	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) España	Prograf	5 mg/ml	Concentrado para solución para perfusión	Vía intravenosa
Finlandia	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dinamarca	Prograf	0,5 mg	Cápsula dura	Vía oral

Finlandia	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dinamarca	Prograf	1 mg	Cápsula dura	Vía oral
Finlandia	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dinamarca	Prograf	5 mg	Cápsula dura	Vía oral
Finlandia	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dinamarca	Prograf	5 mg/ml	Concentrado para solución para perfusión	Vía intravenosa
Francia	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret Francia	Prograf	0,5 mg	Cápsula dura	Vía oral
Francia	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret Francia	Prograf	1 mg	Cápsula dura	Vía oral
Francia	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret Francia	Prograf	5 mg	Cápsula dura	Vía oral
Francia	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret Francia	Prograf	5 mg/ml	Concentrado para solución para perfusión	Vía intravenosa
Hungría	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Alemania	Prograf	0,5 mg	Cápsula dura	Vía oral
Hungría	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Alemania	Prograf	1 mg	Cápsula dura	Vía oral
Hungría	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Alemania	Prograf	5 mg	Cápsula dura	Vía oral

Hungría	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Alemania	Prograf	5 mg/ml	Concentrado para solución para perfusión	Vía intravenosa
Irlanda	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Irlanda	Prograf	0,5 mg	Cápsula dura	Vía oral
Irlanda	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Irlanda	Prograf	1 mg	Cápsula dura	Vía oral
Irlanda	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Irlanda	Prograf	5 mg	Cápsula dura	Vía oral
Irlanda	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Irlanda	Prograf	5 mg/ml	Concentrado para solución para perfusión	Vía intravenosa
Italia	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Italia	Prograf	0,5 mg	Cápsula dura	Vía oral
Italia	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Italia	Prograf	1 mg	Cápsula dura	Vía oral
Italia	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Italia	Prograf	5 mg	Cápsula dura	Vía oral
Italia	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Italia	Prograf	5 mg/ml	Concentrado para solución para perfusión	Vía intravenosa

Luxemburgo	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Alemania	Prograft	0,5 mg	Cápsula dura	Vía oral
Luxemburgo	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Alemania	Prograft	1 mg	Cápsula dura	Vía oral
Luxemburgo	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Alemania	Prograft	5 mg	Cápsula dura	Vía oral
Luxemburgo	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Alemania	Prograft	5 mg/ml	Concentrado para solución para perfusión	Vía intravenosa
Países Bajos	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Países Bajos	Prograft	0,5 mg	Cápsula dura	Vía oral
Países Bajos	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Países Bajos	Prograft	1 mg	Cápsula dura	Vía oral
Países Bajos	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Países Bajos	Prograft	5 mg	Cápsula dura	Vía oral
Países Bajos	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Países Bajos	Prograft	5 mg/ml	Concentrado para solución para perfusión	Vía intravenosa
Noruega	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dinamarca	Prograf	0,5 mg	Cápsula dura	Vía oral
Noruega	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dinamarca	Prograf	1 mg	Cápsula dura	Vía oral

Noruega	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dinamarca	Prograf	5 mg	Cápsula dura	Vía oral
Noruega	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dinamarca	Prograf	5 mg/ml	Concentrado para solución para perfusión	Vía intravenosa
Polonia	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Alemania	Prograf	0,5 mg	Cápsula dura	Vía oral
Polonia	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Alemania	Prograf	1 mg	Cápsula dura	Vía oral
Polonia	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Alemania	Prograf	5 mg	Cápsula dura	Vía oral
Polonia	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Alemania	Prograf	5 mg/ml	Concentrado para solución para perfusión	Vía intravenosa
Portugal	Astellas Farma Limitada Edificio Cinema Rua José Fontana, n°1, 1° andar 2770-101 Paço de Arcos Portugal	Prograf	0,5 mg	Cápsula dura	Vía oral
Portugal	Astellas Farma Limitada Edificio Cinema Rua José Fontana, n°1, 1° andar 2770-101 Paço de Arcos Portugal	Prograf	1 mg	Cápsula dura	Vía oral
Portugal	Astellas Farma Limitada Edificio Cinema Rua José Fontana, n°1, 1° andar 2770-101 Paço de Arcos Portugal	Prograf	5 mg	Cápsula dura	Vía oral

Portugal	Astellas Farma Limitada Edifício Cinema Rua José Fontana, n.º1, 1.º andar 2770-101 Paço de Arcos Portugal	Prograf	5 mg/ml	Concentrado para solución para perfusión	Vía intravenosa
Eslovaquia	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Alemania	Prograf	1 mg	Cápsula dura	Vía oral
Eslovaquia	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Alemania	Prograf	5 mg	Cápsula dura	Vía oral
Eslovaquia	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Alemania	Prograf	5 mg/ml	Concentrado para solución para perfusión	Vía intravenosa
Eslovenia	PharmaSwiss d.o.o. Wolfova 1 1000 Ljubljana Eslovenia	Prograf	1 mg	Cápsula dura	Vía oral
Eslovenia	PharmaSwiss d.o.o. Wolfova 1 1000 Ljubljana Eslovenia	Prograf	5 mg	Cápsula dura	Vía oral
Suecia	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dinamarca	Prograf	0,5 mg	Cápsula dura	Vía oral
Suecia	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dinamarca	Prograf	1 mg	Cápsula dura	Vía oral
Suecia	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dinamarca	Prograf	5 mg	Cápsula dura	Vía oral
Suecia	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dinamarca	Prograf	5 mg/ml	Concentrado para solución para perfusión	Vía intravenosa

Reino Unido	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Reino Unido	Prograf	0,5 mg	Cápsula dura	Vía oral
Reino Unido	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Reino Unido	Prograf	1 mg	Cápsula dura	Vía oral
Reino Unido	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Reino Unido	Prograf	5 mg	Cápsula dura	Vía oral
Reino Unido	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Reino Unido	Prograf	5 mg/ml	Concentrado para solución para perfusión	Vía intravenosa

ANEXO II

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS DE LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO PRESENTADOS POR LA EMEA

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE PROGRAF/PROGRAFT CÁPSULAS DURAS Y CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN

Debido a que el producto original Prograf y los nombres asociados no tienen el mismo Resumen de las Características del Producto (RCP) en los distintos Estados miembros de la Unión Europea y asimismo a la divergencia en las decisiones nacionales, resulta necesaria la armonización del RCP para Prograf y nombres asociados en toda la Unión Europea.

Fujisawa GmbH, actuando en representación de todos los titulares de la autorización de comercialización (véase el Anexo I), ha solicitado la armonización, de conformidad con el artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE, modificada, para sus productos Prograf y nombres asociados 0,5, 1 y 5 mg Cápsulas duras (administración por vía oral) y Prograf y nombres asociados 5 mg/ml Concentrado para solución para infusión (administración por vía intravenosa).

Las cuestiones relativas a la calidad no se incluyen en el actual procedimiento de arbitraje. No obstante, se han considerado las siguientes cuestiones relativas a la eficacia y la seguridad:

- Cuestiones relativas a la eficacia

Trasplante renal:

La eficacia de tacrolimus en el trasplante renal se ha investigado en varios estudios y con diferentes regímenes y ya puede afirmarse que es una opción terapéutica bien establecida, tanto como inmunosupresor primario como en calidad de tratamiento de rescate.

En algunos estudios se incluyó a un reducido número de niños, pero existe además un estudio pediátrico aleatorizado y controlado de 6 meses de duración (frente a la microemulsión de ciclosporina y en combinación con corticosteroides y aztioprina). Un problema de la indicación renal pediátrica es, no obstante, la ausencia de datos a largo plazo. Esta circunstancia debe considerarse como una solicitud de seguimiento.

Trasplante cardiaco en adultos:

Tacrolimus se ha convertido en una alternativa a la ciclosporina para la inmunosupresión en el trasplante cardiaco. Ello ha sido posible debido sobre todo a la larga experiencia que se tiene con el fármaco en diferentes centros de Europa y Estados Unidos. Los datos del “Registro de la Sociedad Internacional de Trasplantes Cardiacos y Renales” (ISHLT) confirman los resultados del estudio fundamental presentado por el titular de la autorización de comercialización en el trasplante cardiaco primario, así como los resultados de otra serie de pequeños estudios unicéntricos, abiertos y aleatorizados/no aleatorizados. Basándose en esos datos, la eficacia de tacrolimus parece bien establecida.

En el tratamiento del rechazo agudo se ha demostrado que el régimen terapéutico con tacrolimus consigue una mejora significativa del grado de rechazo en la biopsia de tejido endomiocárdico o la desaparición del rechazo. La mayor parte de los datos que apoyan esta indicación son, como cabía esperar, retrospectivos. Ahora bien, en una situación en la que un segundo trasplante o la muerte constituyen un desenlace probable, se justifica una actitud más liberal frente a esta indicación.

Trasplante cardiaco en pacientes pediátricos:

Los datos sobre trasplante pediátrico en niños son escasos debido al pequeño número de intervenciones de este tipo realizadas cada año. Por tanto, el informe anual del ISHLT agrega información importante a la indicación de trasplante cardiaco en niños. Como se demuestra tanto en los datos publicados como en el informe anual del ISHLT, tacrolimus puede sustituir a ciclosporina como tratamiento inmunosupresor primario.

En el tratamiento del rechazo agudo se ha demostrado que el régimen terapéutico con tacrolimus consigue una mejora significativa del grado de rechazo en la biopsia de tejido endomiocárdico o la desaparición del rechazo. La mayor parte de los datos que apoyan esta indicación son, como cabía esperar, retrospectivos. Ahora bien, en una situación en la que un segundo trasplante o la muerte constituyen un desenlace probable, se justifica una actitud más liberal frente a esta indicación.

Trasplante hepático:

Existen datos concordantes derivados de numerosos ensayos clínicos de pequeño tamaño y algunos de tamaño mediano que demuestran la eficacia de tacrolimus como tratamiento inmunosupresor de mantenimiento cuando se utiliza en combinación con otros fármacos. En comparaciones directas con ciclosporina, parece ofrecer una modesta ventaja en términos de eficacia. Esta afirmación se apoya también en la observación de que el número de pacientes que necesitan tratamiento de rescate es mayor cuando se cambia de ciclosporina a tacrolimus que cuando el cambio se realiza a la inversa. Parece apropiado reconocer *de facto* que tacrolimus se utiliza como tratamiento inmunosupresor primario y de rescate en el trasplante hepático y conceder la correspondiente indicación terapéutica.

Otros aloinjertos (pulmón, páncreas e intestino)

Se han incluido recomendaciones posológicas para el tratamiento del rechazo en relación con “otros aloinjertos”. Esas recomendaciones para los trasplantes de pulmón, páncreas e intestino se basan en datos limitados de ensayos clínicos prospectivos.

Se han introducido algunos cambios en el RCP, que afectan sobre todo a las indicaciones terapéuticas (4.1) y a la sección de posología y formas de administración (4.2).

Asimismo, se han añadido datos sobre farmacología clínica en las secciones de advertencias y precauciones especiales de empleo (4.4), interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción (4.5) y propiedades farmacocinéticas (5.2).

- Cuestiones relativas a la seguridad

La base de datos de seguridad de tacrolimus es fragmentaria e incierta. Los ensayos clínicos realizados en indicaciones distintas al trasplante hepático y renal han sido de tamaño bastante pequeño y parecen haber sido impulsados por el investigador más que por el titular de la autorización de comercialización. Incluso los estudios realizados en el trasplante hepático y renal han sido de tamaño moderado.

Hay que destacar la propensión probablemente mayor de tacrolimus y ciclosporina a causar intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus clínicamente manifiesta.

Las consecuencias de la inmunosupresión prolongada (infecciones y formación de tumores) aumentan probablemente con el tiempo, pero esta cuestión no ha sido abordada. Sólo existen descripciones incidentales de pacientes aislados o de pequeños números de pacientes en indicaciones de trasplante de

diferentes órganos. El perfil de seguridad a largo plazo de tacrolimus no ha sido objeto de un estudio sistemático.

Se han introducido cambios en algunas secciones del RCP. La sección de contraindicaciones (4.3) no se ha modificado. Se ha introducido un cambio en el texto de sección de embarazo y lactancia (4.6) para que resulte más claro y se ajuste a la directriz sobre el resumen de las características del producto. Se han corregido incoherencias entre la sección 4.6 (Embarazo y lactancia) y la sección 5.3 (Datos preclínicos sobre seguridad) y se ha incluido más información sobre la fertilidad masculina. La sección de reacciones adversas (4.8) se ha modificado para ajustarla a la directriz sobre el resumen de las características del producto. La clasificación y la terminología se han modificado para ajustarlas a la clase de sistema u órgano de MedDRA.

Consideraciones sobre la relación entre beneficio y riesgo

Basándose en la documentación remitida por el titular de la autorización de comercialización y los comentarios científicos formulados en el Comité, el CPMP ha considerado que la relación entre beneficio y riesgo de Prograf y nombres asociados es favorable para las siguientes indicaciones:

- Profilaxis del rechazo del trasplante en receptores de aloinjertos hepáticos, renales o cardíacos.
- Tratamiento del rechazo de aloinjertos resistente a los tratamientos con otros medicamentos inmunosupresores.

Las principales divergencias establecidas al principio de la remisión han quedado resueltas.

MOTIVOS DE LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, EL ETIQUETADO Y EL PROSPECTO

Considerando

- que el ámbito de la remisión ha sido la armonización de los resúmenes de las características de los productos;
- que se han evaluado el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto propuesto por los titulares de la autorización de comercialización sobre la base de la documentación presentada y del debate científico mantenido en el seno del Comité;

el CPMP ha recomendado la modificación de las autorizaciones de comercialización cuyo resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto se incluyen en el Anexo III del dictamen sobre Prograf y nombres asociados (véase Anexo I).

ANEXO III

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Prograf y nombres asociados (ver Anexo I) 0,5 mg Cápsulas duras

Prograf y nombres asociados (ver Anexo I) 1 mg Cápsulas duras

Prograf y nombres asociados (ver Anexo I) 5 mg Cápsulas duras

[Ver Anexo I – Para completar a nivel nacional]

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

[Para completar a nivel nacional]

Para la lista completa de excipientes, ver epígrafe 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

[Para completar a nivel nacional]

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Profilaxis del rechazo del trasplante en receptores de aloinjertos hepáticos, renales o cardiacos.

Tratamiento del rechazo de aloinjertos resistente a los tratamientos con otros medicamentos inmunosupresores.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con <Marca (de fantasía) del producto> requiere un control cuidadoso realizado por personal debidamente cualificado y equipado. Únicamente médicos con experiencia en terapia inmunosupresora y en el manejo de pacientes con trasplantes deben recetar este medicamento y realizar cambios en el régimen inmunosupresor.

Consideraciones generales

La dosis inicial recomendada indicada más adelante es con fines orientativos. La dosis de <Marca (de fantasía) del producto> debe basarse principalmente en la evaluación clínica del rechazo y la tolerancia de cada paciente individualmente, con la ayuda de la monitorización de los niveles en sangre (ver más adelante las concentraciones valle en sangre total recomendadas). En caso de que se observen síntomas clínicos de rechazo, debe considerarse la modificación del régimen inmunosupresor.

<Marca (de fantasía) del producto> puede administrarse por vía intravenosa u oral. En general, la administración puede iniciarse por vía oral. En caso necesario, puede administrarse el contenido de la cápsula en forma de suspensión en agua a través de una sonda nasogástrica.

<Marca (de fantasía) del producto> se administra habitualmente en combinación con otros inmunosupresores durante el periodo postoperatorio inicial. La dosis de <Marca (de fantasía) del producto> puede variar dependiendo de la pauta inmunosupresora elegida.

Normas para la correcta administración

Se recomienda administrar la dosis oral diaria dividida en dos tomas (por ejemplo, por la mañana y por la noche). Se deben ingerir las cápsulas inmediatamente una vez extraídas del blister. Las cápsulas deben tragarse con líquido (preferiblemente agua).

Las cápsulas deben administrarse generalmente con el estómago vacío o al menos una hora antes, ó 2-3 horas después de la ingesta de alimentos, para obtener la máxima absorción (ver sección 5.2).

Duración del tratamiento

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

Recomendaciones de administración - Trasplante hepático

Profilaxis del rechazo del trasplante - adultos

El tratamiento oral con <Marca (de fantasía) del producto> debe comenzar a una dosis de 0,10-0,20 mg/kg/día, dividida en dos tomas (por ejemplo, por la mañana y por la noche). La administración debe iniciarse aproximadamente 12 horas después de que haya finalizado la cirugía.

En caso de que la administración por vía oral no sea posible debido al estado clínico del paciente, deberá iniciarse la terapia intravenosa con 0,01-0,05 mg/kg/día en forma de infusión continua durante 24 horas.

Profilaxis del rechazo del trasplante - pacientes pediátricos

Debe administrarse una dosis inicial de 0,30 mg/kg/día, dividida en dos tomas (por ejemplo, por la mañana y por la noche). Si el estado clínico del paciente impide la administración oral, deberá administrarse una dosis intravenosa inicial de 0,05 mg/kg/día, en forma de infusión continua durante 24 horas.

Ajuste de dosis durante el periodo postrasplante en pacientes adultos y pediátricos

La dosis de <Marca (de fantasía) del producto> se reduce generalmente durante el periodo postrasplante. En algunos casos, es posible retirar el tratamiento inmunosupresor concomitante, conduciendo a una monoterapia basada en <Marca (de fantasía) del producto>. La mejoría en el estado del paciente después del trasplante puede afectar la farmacocinética de tacrolimus y hacer necesarios posteriores ajustes de dosis.

Tratamiento del rechazo - pacientes adultos y pediátricos

Se han utilizado dosis elevadas de <Marca (de fantasía) del producto>, tratamiento concomitante con corticosteroides y la introducción de ciclos cortos de anticuerpos mono/policlonales para tratar los episodios de rechazo. Si se observan signos de toxicidad (por ejemplo, acontecimientos adversos graves, véase la sección 4.8.), puede ser necesario reducir la dosis de <Marca (de fantasía) del producto>. Para la conversión a <Marca (de fantasía) del producto>, se debe iniciar el tratamiento con la dosis oral inicial recomendada en la inmunosupresión primaria.

Para la información relativa al paso de ciclosporina a <Marca (de fantasía) del producto>, véanse las directrices en “Ajustes de dosis en poblaciones específicas de pacientes”.

Recomendaciones de administración - Trasplante renal

Profilaxis del rechazo del trasplante - adultos

El tratamiento con <Marca (de fantasía) del producto> debe comenzar con una dosis de 0,20-0,30 mg/kg/día, dividida en dos tomas (por ejemplo, por la mañana y por la noche). La administración debe iniciarse dentro de las 24 horas después de que haya finalizado la cirugía.

En caso de que la administración por vía oral no sea posible debido al estado clínico del paciente, deberá iniciarse la terapia intravenosa con 0,05-0,10 mg/kg/día en forma de infusión continua durante 24 horas.

Profilaxis del rechazo del trasplante - pacientes pediátricos

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

Ajuste de dosis durante el periodo postrasplante en pacientes adultos y pediátricos

La dosis de <Marca (de fantasía) del producto> se reduce generalmente durante el periodo postrasplante. En algunos casos, es posible retirar el tratamiento inmunosupresor concomitante, conduciendo a una terapia doble basada en <Marca (de fantasía) del producto>. La mejoría en el estado del paciente después del trasplante puede afectar la farmacocinética de tacrolimus y hacer necesarios posteriores ajustes de dosis.

Tratamiento del rechazo - pacientes adultos y pediátricos

Se han utilizado dosis elevadas de <Marca (de fantasía) del producto>, tratamiento concomitante con corticosteroides y la introducción de ciclos cortos de anticuerpos mono/policlonales para tratar los episodios de rechazo. Si se observan signos de toxicidad (por ejemplo, acontecimientos adversos graves, véase la sección 4.8.), puede ser necesario reducir la dosis de <Marca (de fantasía) del producto>. Para la conversión a <Marca (de fantasía) del producto>, se debe iniciar el tratamiento con la dosis oral inicial recomendada en la inmunosupresión primaria.

Para la información relativa al paso de la ciclosporina a <Marca (de fantasía) del producto>, véanse las directrices en “Ajustes de dosis en poblaciones específicas de pacientes”.

Recomendaciones de administración - Trasplante cardiaco

Profilaxis del rechazo del trasplante – adultos

Se puede utilizar <Marca (de fantasía) del producto> con inducción con anticuerpos (permitiendo un comienzo retrasado de la terapia con <Marca (de fantasía) del producto>) o de forma alternativa sin inducción con anticuerpos en pacientes clínicamente estables.

Tras inducción con anticuerpos, el tratamiento con <Marca (de fantasía) del producto> oral debe comenzar con una dosis de 0,075 mg/kg/día dividida en dos tomas (por ejemplo, por la mañana y por la noche). La administración debe iniciarse a los 5 días de finalizar la cirugía, tan pronto como se establezca la situación clínica del paciente. Si no puede administrarse la dosis por vía oral debido a la situación clínica del paciente, debe iniciarse la terapia intravenosa con 0,01 a 0,02 mg/kg/día en forma de infusión continua durante 24 horas.

Se ha publicado una estrategia alternativa en la que se administra tacrolimus oral en las 12 horas posteriores al trasplante. Este enfoque se ha reservado para pacientes sin alteraciones de los órganos (por ej. disfunción renal). En este caso se utilizó una dosis inicial de tacrolimus oral de 2 a 4 mg al día en combinación con micofenolato mofetilo y corticosteroides, o en combinación con sirolimus y corticosteroides.

Profilaxis del rechazo del trasplante - pacientes pediátricos

Se ha utilizado <Marca (de fantasía) del producto> con o sin inducción con anticuerpos en trasplante de corazón pediátrico.

En los pacientes sin inducción con anticuerpos, si se inicia la terapia intravenosa con <Marca (de fantasía) del producto>, la dosis inicial recomendada es de 0,03-0,05 mg/kg/día en forma de infusión continua durante 24 horas, cuyo objetivo es conseguir concentraciones de tacrolimus en sangre total de 15-25 ng/ml. Los pacientes deben pasar a la administración oral tan pronto como sea clínicamente posible. La primera dosis de terapia oral debe ser 0,30 mg/kg/día comenzando de 8-12 horas tras suspender la administración intravenosa.

Tras inducción con anticuerpos, si se inicia la terapia oral con <Marca (de fantasía) del producto>, la dosis de inicio recomendada es de 0,10-0,30 mg/kg/día dividida en dos tomas (por ejemplo, por la mañana y por la noche).

Ajuste de dosis durante el periodo postrasplante en pacientes adultos y pediátricos

La dosis de <Marca (de fantasía) del producto> se reduce generalmente durante el periodo postrasplante. La mejoría en el estado del paciente después del trasplante puede afectar la farmacocinética de tacrolimus, y hacer necesarios posteriores ajustes de dosis.

Tratamiento del rechazo - pacientes adultos y pediátricos

Se han utilizado dosis elevadas de <Marca (de fantasía) del producto>, tratamiento concomitante con corticosteroides, y la introducción de ciclos cortos de anticuerpos mono/policlonales para tratar los episodios de rechazo.

En los pacientes adultos que se convierten a <Marca (de fantasía) del producto>, se debe administrar una dosis oral inicial de 0,15 mg/kg/día dividida en dos tomas (por ejemplo, por la mañana y por la noche).

En los pacientes pediátricos que se convierten a <Marca (de fantasía) del producto>, se debe administrar una dosis oral inicial de 0,20-0,30 mg/kg/día dividida en dos tomas (por ejemplo, por la mañana y por la noche).

Para ver la información relativa al paso de ciclosporina a <Marca (de fantasía) del producto>, véanse las directrices en “Ajustes de dosis en poblaciones específicas de pacientes”.

Recomendaciones de administración - Tratamiento del rechazo, otros aloinjertos

Las recomendaciones de dosis para los trasplantes de pulmón, páncreas e intestino se basan en datos limitados de ensayos clínicos prospectivos. En los pacientes trasplantados de pulmón se ha utilizado <Marca (de fantasía) del producto> con una dosis oral inicial de 0,10-0,15 mg/kg/día, en los pacientes trasplantados de páncreas a una dosis oral inicial de 0,2 mg/kg/día y en trasplante intestinal a una dosis oral inicial de 0,3 mg/kg/día.

Ajustes de dosis en poblaciones específicas de pacientes

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática grave puede ser necesaria una reducción de la dosis para mantener los niveles mínimos en sangre dentro de los límites recomendados.

Pacientes con insuficiencia renal

La función renal no afecta la farmacocinética de tacrolimus, por lo que generalmente no es necesario realizar ajustes de dosis. Sin embargo, debido al potencial nefrotóxico de tacrolimus, se recomienda vigilar cuidadosamente la función renal (incluyendo determinaciones seriadas de la concentración de creatinina en suero, el cálculo del aclaramiento de la creatinina y la vigilancia de la producción de orina).

Pacientes pediátricos

En general, los pacientes pediátricos requieren dosis entre 1 ½ y 2 veces mayores, que las dosis para los adultos para alcanzar niveles similares en sangre.

Pacientes ancianos

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

Conversión de ciclosporina

Se debe tener precaución cuando se pasen los pacientes de un tratamiento basado en ciclosporina a otro basado en <Marca (de fantasía) del producto> (ver secciones 4.4 y 4.5). El tratamiento con <Marca (de fantasía) del producto> debe iniciarse después de evaluar las concentraciones de ciclosporina en sangre y la situación clínica del paciente. Debe retrasarse la administración en presencia de niveles elevados de ciclosporina en sangre. En la práctica, el tratamiento con <Marca (de fantasía) del producto> se ha iniciado 12 - 24 horas después de la interrupción del tratamiento con ciclosporina. La monitorización de los niveles de ciclosporina en sangre continuará después de la conversión debido a que puede haberse afectado la eliminación de ciclosporina.

Recomendaciones sobre la concentración diana de los niveles valle en sangre total

La dosis debe basarse principalmente en las valoraciones clínicas de rechazo y tolerancia de cada paciente individual.

Como ayuda para optimizar la dosis, existen varias técnicas de inmunoensayo disponibles para determinar la concentración de tacrolimus en sangre total, incluido un enzimoimmunoensayo semiautomatizado por micropartículas (MEIA). La comparación de las concentraciones que se indican en la literatura publicada y los valores individuales determinados en la práctica clínica debe evaluarse cuidadosamente, teniendo en consideración los métodos de análisis utilizados. En la práctica clínica actual, los niveles en sangre total se determinan con métodos de inmunoensayo.

Los niveles valle de tacrolimus en sangre deben vigilarse durante el inicio del periodo post-trasplante. Cuando se administra por vía oral, los niveles valle en sangre deben analizarse aproximadamente 12 horas después de la dosis, justo antes de la siguiente administración. La frecuencia del control de los niveles en sangre debe estar basada en las necesidades clínicas. <Marca (de fantasía) del producto> es un medicamento de aclaramiento lento, por lo que pueden pasar varios días antes de que los ajustes en la dosis se reflejen en los niveles en sangre. Los niveles sanguíneos valle deben determinarse aproximadamente dos veces por semana durante el periodo post-trasplante inmediato y después en forma periódica durante la terapia de mantenimiento. Los niveles valle de tacrolimus en sangre deben monitorizarse también después de los ajustes de dosis, los cambios en el régimen inmunosupresor, o después de la administración conjunta de sustancias que pudieran afectar las concentraciones de tacrolimus en sangre total (ver sección 4.5).

El análisis de los estudios clínicos indica que la mayoría de los pacientes pueden ser controlados con éxito si los niveles valle de tacrolimus en sangre se mantienen por debajo de 20 ng/ml. Es necesario tener en cuenta el estado clínico del paciente al interpretar los niveles en sangre total.

En la práctica clínica, los niveles valle en sangre total detectados suelen estar entre 5 y 20 ng/ml en pacientes con trasplante hepático, y entre 10 y 20 ng/ml en pacientes con trasplante renal y cardiaco durante el periodo postoperatorio temprano. Posteriormente, durante la terapia de mantenimiento, se debe intentar mantener las concentraciones en sangre entre 5 y 15 ng/ml en los pacientes con trasplante hepático, renal y cardiaco.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a tacrolimus o a otros macrólidos.

Hipersensibilidad conocida a otros excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Cuando se toma <Marca (de fantasía) del producto> se deben evitar las preparaciones de herbolario que contienen la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) u otras preparaciones de herbolario debido al riesgo de interacciones que conducen a una disminución de las concentraciones sanguíneas de tacrolimus y a un menor efecto clínico de tacrolimus (ver Sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Debido a que los niveles sanguíneos de tacrolimus pueden cambiar significativamente durante los episodios de diarrea, se recomienda una monitorización adicional de las concentraciones de tacrolimus durante los episodios de diarrea.

Debe evitarse la administración concomitante de ciclosporina y tacrolimus, y debe tenerse precaución cuando se administra tacrolimus a pacientes que han recibido previamente ciclosporina (ver secciones 4.2 y 4.5).

La hipertrofia ventricular o la hipertrofia del septum, que aparecen en los informes como cardiomiopatías, se han observado en raras ocasiones. En la mayor parte de los casos han sido reversibles y han ocurrido principalmente en niños con concentraciones mínimas de tacrolimus en sangre mucho más elevadas que los niveles máximos recomendados. Otros factores que se ha observado que aumentan el riesgo de estas condiciones clínicas incluyen patología cardíaca previa, uso de corticosteroides, hipertensión, disfunción renal o hepática, infecciones, sobrecarga de líquidos y edema. Así, los pacientes de alto riesgo, en particular los niños pequeños y aquellos que reciben un tratamiento inmunosupresor importante deben ser controlados, utilizando procedimientos tales como ecocardiografía o ECG antes y después del trasplante (por ejemplo inicialmente, a los tres meses y, posteriormente, a los 9-12 meses). En caso de que se observaran alteraciones, debe evaluarse una reducción de la dosis de <Marca (de fantasía) del producto> o el cambio de tratamiento a otro agente inmunosupresor. Tacrolimus puede prolongar el intervalo QT, sin embargo en este momento falta evidencia sustancial para demostrar que causa taquicardia ventricular en entorchado. Debe tenerse precaución en pacientes en los que se ha diagnosticado o se sospecha el Síndrome congénito de intervalo QT prolongado.

Se ha observado que algunos pacientes tratados con <Marca (de fantasía) del producto> desarrollan trastornos linfoproliferativos asociados con el virus Epstein Barr (VEB). Los pacientes que cambian al tratamiento con <Marca (de fantasía) del producto> no deben recibir un tratamiento antilinfocítico concomitante. Se ha descrito que los niños muy pequeños (< 2 años), seronegativos para el VEB-VCA, tienen un mayor riesgo de desarrollar linfoproliferación. Por este motivo, en este grupo de pacientes debe evaluarse la serología para el VEB-VCA antes de iniciar el tratamiento con <Marca (de fantasía) del producto>. Durante el tratamiento, se recomienda una vigilancia cuidadosa con PCR-VEB. Un resultado positivo de PCR-VEB puede persistir durante meses, y, por lo tanto, no es indicativo *per se* de enfermedad linfoproliferativa o linfoma.

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

Al igual que con otros potentes agentes inmunosupresores, el riesgo de cáncer secundario es desconocido (ver sección 4.8).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones metabólicas

El tacrolimus disponible sistémicamente se metaboliza a través de la CYP3A4. También existe evidencia de metabolismo gastrointestinal a través del CYP3A4 de la pared intestinal. El uso concomitante de medicamentos o preparados de hierbas conocidas por inhibir o inducir CYP3A4 puede afectar al metabolismo de tacrolimus y, por lo tanto, elevar o disminuir su nivel sanguíneo. Por ello, se recomienda monitorizar los niveles sanguíneos de tacrolimus cuando se utilizan de forma concomitante sustancias con potencial de alterar el metabolismo de CYP3A, y ajustar de forma apropiada la dosis de tacrolimus para mantener una exposición similar de tacrolimus (ver secciones 4.2 y 4.4).

Inhibidores del metabolismo

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

Se han observado interacciones fuertes con agentes antifúngicos como ketoconazol, fluconazol, itraconazol y voriconazol, el antibiótico macrólido eritromicina o inhibidores de la proteasa VIH (por ejemplo, ritonavir). El uso concomitante de estas sustancias puede requerir menores dosis de tacrolimus en prácticamente todos los pacientes. Se han observado interacciones más débiles con clotrimazol, claritromicina, josamicina, nifedipino, nicardipino, diltiazem, verapamilo, danazol, etinilestradiol, omeprazol y nefazodona.

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

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

Inductores del metabolismo

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

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

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

Carbamacepina, metamizol e isoniazida pueden disminuir las concentraciones de tacrolimus.

Efecto de tacrolimus sobre el metabolismo de otros medicamentos

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

La semivida de ciclosporina se alarga cuando se administra simultáneamente con tacrolimus. Además, pueden producirse efectos nefrotóxicos aditivos/sinérgicos. Por este motivo, no se recomienda la asociación de ciclosporina y tacrolimus, y debe tenerse precaución cuando se administra tacrolimus a pacientes tratados previamente con ciclosporina (ver secciones 4.2 y 4.4).

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

Debido a que tacrolimus puede reducir el aclaramiento de los anticonceptivos basados en esteroides conduciendo a un aumento de la exposición hormonal, se debe tener una especial precaución cuando se decidan los métodos anticonceptivos.

Existe un conocimiento limitado de las interacciones entre tacrolimus y las estatinas. Los datos disponibles sugieren ampliamente que la farmacocinética de las estatinas no se modifica por la administración concomitante de tacrolimus.

Datos en animales han mostrado que tacrolimus puede disminuir potencialmente el aclaramiento y aumentar la vida media de pentobarbital y antipirina.

Otras interacciones que han producido efectos clínicos perjudiciales

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

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

Debido a que el tratamiento con tacrolimus puede asociarse con hiperpotasemia, o puede elevar la hiperpotasemia previa, debe evitarse la toma elevada de potasio o diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, amilorida, triamterene o espironolactona).

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

Consideraciones respecto a la unión a proteínas

Tacrolimus se une extensamente a las proteínas plasmáticas. Deben considerarse posibles interacciones con otros medicamentos con alta afinidad conocida por las proteínas plasmáticas (por ejemplo, AINE, anticoagulantes orales o antidiabéticos orales).

4.6 Embarazo y lactancia

Datos en humanos demuestran que tacrolimus es capaz de atravesar la placenta. Los datos disponibles limitados de receptores de trasplante de órganos no muestran ninguna evidencia de un aumento del riesgo de efectos adversos a lo largo y al finalizar el embarazo con tacrolimus comparado con otros fármacos inmunosupresores. Hasta el momento no existen disponibles otros datos epidemiológicos relevantes. Debido a la necesidad de tratamiento, se puede considerar tacrolimus en mujeres embarazadas cuando no existe ninguna alternativa más segura y cuando los beneficios potenciales justifican el riesgo para el feto.

En caso de exposición en el útero, se recomienda monitorizar potenciales efectos adversos de tacrolimus en el recién nacido (especialmente los efectos en los riñones). Existe un riesgo de parto prematuro (< 37 semanas) así como de hiperkalemia en el recién nacido, que sin embargo se normaliza de forma espontánea.

En ratas y conejos, tacrolimus causó toxicidad embriofetal a dosis que demostraron toxicidad en la madre (ver sección 5.3). En las ratas tacrolimus afecta a la fertilidad de los machos (ver sección 5.3).

Lactancia

Los datos en humanos demuestran que tacrolimus se excreta en la leche materna. Como no es posible descartar los efectos perjudiciales sobre el recién nacido, las pacientes no deben amamantar a sus hijos mientras estén bajo tratamiento con <Marca (de fantasía) del producto>.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Tacrolimus puede producir trastornos visuales y neurológicos. Este efecto puede potenciarse si se ingiere alcohol junto con <Marca (de fantasía) del producto>.

4.8 Reacciones adversas

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

Muchos de los efectos adversos que se indican a continuación son reversibles y/o responden a una reducción de la dosis. La administración oral parece estar asociada con una menor incidencia de efectos adversos en comparación con la administración intravenosa. Las reacciones adversas se enumeran a continuación en orden descendente de frecuencia de manifestación: muy frecuentes (>1/10), frecuentes (>1/100, <1/10), poco frecuentes (>1/1.000, <1/100), raras (>1/10.000, <1/1.000), muy raras (<1/10.000, incluyendo notificaciones aisladas).

Infecciones e infestaciones

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

Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas

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

Sangre y alteraciones del sistema linfático

frecuentes: anemia, leucopenia, trombocitopenia, leucocitosis, análisis de hemátíes anormal
poco frecuentes: coagulopatías, análisis de coagulación y hemorragia anormales, pancitopenia, neutropenia
raras: púrpura trombocitopénica trombótica, hipoprotrombinemia

Alteraciones del sistema inmune

Se han observado reacciones alérgicas y anafilactoides en pacientes tratados con tacrolimus (ver sección 4.4).

Alteraciones endocrinas

raras: hirsutismo

Metabolismo y alteraciones de la nutrición

muy frecuentes: hiperglucemia, diabetes mellitus, hiperpotasemia
frecuentes: hipomagnesemia, hipofosfatemia, hipopotasemia, hipocalcemia, hiponatremia, sobrecarga de líquidos, hiperuricemia, disminución del apetito, anorexia, acidosis metabólica, hiperlipemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, otras anomalías electrolíticas
poco frecuentes: deshidratación, hipoproteinemia, hiperfosfatemia, hipoglucemia

Alteraciones psiquiátricas

muy frecuentes: insomnio
frecuentes: síntomas de ansiedad, confusión y desorientación, depresión, ánimo deprimido, alteraciones del humor, pesadillas, alucinaciones, alteraciones mentales
poco frecuentes: alteraciones psicóticas

Alteraciones del sistema nervioso

muy frecuentes: temblor, dolor de cabeza
frecuentes: Convulsiones, alteraciones de la conciencia, parestesias y disestesias, neuropatías periféricas, mareo, dificultad para la escritura, alteraciones 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
raras: hipertonía
muy raras: miastenia

Alteraciones oculares

frecuentes: visión borrosa, fotofobia, alteraciones oculares
poco frecuentes: Cataratas
raras: Ceguera

Alteraciones del oído y del laberinto

frecuentes: tinnitus
poco frecuentes: hipoacusia
raras: Sordera neurosensorial
muy raras: dificultad de audición

Alteraciones cardíacas

frecuentes: alteraciones isquémicas de las arterias coronarias, taquicardia
poco frecuentes: arritmias ventriculares y parada cardíaca, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatías, hipertrofia ventricular, arritmias supraventriculares, palpitaciones, ECG anormal, frecuencia cardíaca y pulso anormales
raras: Derrame pericárdico
muy raras: Ecocardiograma anormal

Alteraciones vasculares

muy frecuentes: hipertensión
frecuentes: hemorragias, sucesos tromboembólicos e isquémicos, alteraciones vasculares periféricas, alteraciones vasculares hipotensoras
poco frecuentes: infarto, trombosis venosa profunda de las extremidades, shock

Alteraciones respiratorias, torácicas y mediastínicas

frecuentes: disnea, alteraciones del parénquima pulmonar, derrame pleural, faringitis, resfriado, congestión nasal e inflamaciones
poco frecuentes: insuficiencia respiratoria, alteraciones del tracto respiratorio, asma
raras: síndrome disneico agudo respiratorio

Alteraciones gastrointestinales

muy frecuentes: diarrea, náusea
frecuentes: trastornos inflamatorios gastrointestinales, perforación y úlceras gastrointestinales, hemorragias gastrointestinales, estomatitis y úlceras, ascitis, vómitos, dolores gastrointestinales y abdominales, signos y síntomas dispépticos, estreñimiento, flatulencia, hinchazón y distensión, diarrea, signos y síntomas gastrointestinales
poco frecuentes: íleo paralítico, peritonitis, pancreatitis aguda y crónica, aumento de amilasa sanguínea, enfermedad del reflujo gastroesofágico, alteración del vaciado gástrico
raras: "subileus", pseudoquiste pancreático

Alteraciones hepatobiliares

frecuentes: alteraciones de la función y enzimas hepáticas, colestasis e ictericia, daño hepatocelular y hepatitis, colangitis
raras: trombosis arterial hepática, enfermedad hepática venooclusiva
muy raras: insuficiencia hepática, estenosis del conducto biliar

Alteraciones cutáneas y subcutáneas

frecuentes: prurito, rash, alopecia, acné, aumento de la sudoración
poco frecuentes: dermatitis, fotosensibilidad
raras: necrolisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell)
muy raras: síndrome de Stevens-Johnson

Alteraciones musculoesqueléticas y del tejido conectivo

frecuentes: artralgia, calambres musculares, dolor en las extremidades, dolor de espalda
poco frecuentes: alteraciones de las articulaciones

Alteraciones renales y urinarias

muy frecuentes: insuficiencia renal
frecuentes: fallo renal, insuficiencia renal aguda, oliguria, necrosis tubular renal, nefropatía tóxica, alteraciones urinarias, síntomas de la vejiga y de la uretra
poco frecuentes: anuria, síndrome urémico hemolítico
muy raras: nefropatía, cistitis hemorrágica

Alteraciones del sistema reproductor y de la mama

poco frecuentes: dismenorrea y hemorragia uterina

Alteraciones generales y de las condiciones del lugar de administración

frecuentes: astenia, alteraciones febriles, edema, dolor y malestar, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de peso, alteración de la percepción de la temperatura corporal
poco frecuentes: fallo multiorgánico, enfermedad semejante a la gripe, intolerancia a la temperatura, sensación de presión en el pecho, nerviosismo, sentirse raro, aumento de la lactatodeshidrogenasa sanguínea, disminución de peso
raras: sed, caída, opresión del pecho, disminución de la movilidad, úlcera
muy raras: incremento del tejido graso

Daño, intoxicación y complicaciones del proceso

frecuentes: disfunción primaria del injerto

4.9 Sobredosis

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

No existe un antídoto específico para <Marca (de fantasía) del producto>. En caso de que se produzca una sobredosis, deben implementarse los métodos habituales de apoyo y el tratamiento sintomático.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresor de tipo macrólido, código ATC: L04A A05

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

A nivel molecular, los efectos de tacrolimus parecen estar mediados por su unión a una proteína citosólica (FKBP12), que es la responsable de la acumulación intracelular del compuesto. El complejo FKBP12-

tacrolimus se une de forma específica y competitiva a la calcineurina, inhibiéndola. Esto produce una inhibición dependiente de calcio de las vías de transducción de señales en las células T, lo que impide la transcripción de un grupo concreto de genes de linfocinas.

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

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

Resultados de los datos publicados en otros trasplantes primarios de órganos

<Marca (de fantasía) del producto> ha llegado a ser un tratamiento aceptado como medicamento inmunosupresor primario después del trasplante de páncreas, pulmón e intestinal. En estudios prospectivos publicados se investigó tacrolimus como inmunosupresor primario en aproximadamente 175 pacientes después de trasplante de pulmón, en 475 pacientes después del trasplante de páncreas y en 630 pacientes después del trasplante intestinal. En general, el perfil de seguridad de tacrolimus en estos estudios publicados pareció ser similar al informado en los estudios extensos, en que se utilizó tacrolimus como tratamiento primario en trasplante hepático, renal y cardíaco. A continuación se resumen los resultados de eficacia de los estudios más extensos en cada indicación.

Trasplante de pulmón

El análisis intermedio de un estudio multicéntrico reciente examinó 110 pacientes que se aleatorizaron en una proporción 1:1 a tacrolimus o ciclosporina. Tacrolimus se inició en infusión intravenosa continua en una dosis de 0,01 a 0,03 mg/kg/día y tacrolimus oral se administró en una dosis de 0,05 a 0,3 mg/kg/día. Se informó una menor incidencia de episodios de rechazo agudo en los pacientes tratados con tacrolimus comparado con los tratados con ciclosporina (11,5% comparado con 22,6%) y una menor incidencia de rechazo crónico, el síndrome de bronquiolitis obliterante (2,86% comparado con 8,57%), en el primer año después del trasplante. La supervivencia de pacientes a un año fue de 80,8% en el grupo de tacrolimus y 83% en el grupo de ciclosporina (Treede y cols., 3rd ICI San Diego, EE.UU., 2004; Abstract 22).

Otro estudio aleatorizado incluyó 66 pacientes en el grupo de tacrolimus comparado con 67 pacientes en el grupo de ciclosporina. Tacrolimus se inició como una infusión intravenosa continua en una dosis de 0,025 mg/kg/día y tacrolimus por vía oral se administró en una dosis de 0,15 mg/kg/día con ajustes de dosis posteriores hasta concentraciones mínimas elegidas como objetivo de 10 a 20 ng/mL. La supervivencia de pacientes a 1 año fue de 83% en el grupo de tacrolimus y 71% en el grupo de ciclosporina, las tasas de supervivencia a 2 años fueron 76% y 66%, respectivamente. Los episodios de rechazo agudo por 100 paciente-días fueron numéricamente inferiores en el grupo de tacrolimus (0,85 episodios) que en el grupo de ciclosporina (1,09 episodios). La bronquiolitis obliterante apareció en el 21,7% de los pacientes en el grupo de tacrolimus comparado con 38,0% de los pacientes en el grupo de ciclosporina ($p = 0,025$). Un número significativamente mayor de pacientes tratados con ciclosporina ($n = 13$) requirieron un cambio a tacrolimus comparado con los pacientes tratados con tacrolimus que requirieron el cambio a ciclosporina ($n = 2$) ($p = 0,02$) (Keenan y cols., *Ann Thoracic Surg* 1995;60:580). En otro estudio realizado en dos centros, se aleatorizó a 26 pacientes a tacrolimus comparado con 24 pacientes asignados al grupo de ciclosporina. Tacrolimus se inició como infusión intravenosa continua en una dosis de 0,05 mg/kg/día y tacrolimus oral se administró en una dosis de 0,1 a 0,3 mg/kg/día con ajustes de dosis posteriores hasta concentraciones mínimas elegidas como objetivo de 12 a 15 ng/mL. Las tasas de supervivencia a 1 año fueron 73,1% en el grupo de tacrolimus comparado con 79,2% en el grupo de ciclosporina. La libertad de rechazo agudo fue superior en el grupo de tacrolimus en 6 meses (57,7% comparado con 45,8%) y en 1 año después del trasplante pulmonar (50% comparado con 33,3%) (Treede y cols., *J Heart Lung Transplant* 2001;20:511).

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

Trasplante de páncreas

Un estudio multicéntrico incluyó 205 pacientes que sufrieron trasplante de riñón y páncreas simultáneo y que se aleatorizaron a tacrolimus (n = 103) o a ciclosporina (n = 102). La dosis oral inicial por protocolo de tacrolimus fue de 0,2 mg/kg/día con ajustes de dosis posteriores hasta concentraciones mínimas elegidas como objetivo de 8 a 15 ng/mL antes del Día 5, y 5 a 10 ng/mL después del Mes 6. La supervivencia del páncreas en 1 año fue significativamente superior con tacrolimus: 91,3% comparado con 74,5% con ciclosporina (p<0,0005), mientras que la supervivencia del injerto renal fue similar en ambos grupos. En total 34 pacientes cambiaron el tratamiento de ciclosporina a tacrolimus, mientras que sólo 6 pacientes tratados con tacrolimus requirieron un tratamiento alternativo (Bechstein y cols, Transplantation 2004;77:1221).

Trasplante intestinal

La experiencia clínica publicada de un solo centro acerca del uso de tacrolimus como tratamiento de base después del trasplante intestinal demostró que la tasa de supervivencia actuarial de 155 pacientes (65 sólo intestino, 75 hígado e intestino, y 25 multivisceral) que recibieron tacrolimus y prednisona fue de 75% en 1 año, 54% en 5 años y 42% en 10 años. En los años recientes la dosis oral inicial de tacrolimus fue de 0,3 mg/kg/día. Los resultados mejoraron continuamente al aumentar la experiencia a lo largo de 11 años. Diversas innovaciones, tal como técnicas para la detección precoz de infecciones por virus Epstein-Barr (VEB) y CMV, aumento de médula ósea, uso complementario del antagonista de la interleucina-2 daclizumab, dosis iniciales de tacrolimus inferiores con concentraciones mínimas elegidas como objetivo de 10 a 15 ng/mL, y más recientemente la irradiación del aloinjerto se consideran contribuyentes a los mejores resultados en esta indicación a lo largo del tiempo (Abu-Elmagd y cols, Ann Surg 2001;234:404).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

En el hombre se ha demostrado que tacrolimus es capaz de absorberse a lo largo de todo el tracto gastrointestinal. Tras la administración oral de <Marca (de fantasía) del producto> las concentraciones máximas (C_{max}) de tacrolimus en sangre se alcanzan en aproximadamente 1 - 3 horas. En algunos pacientes, tacrolimus parece absorberse continuamente durante un periodo prolongado, lo que produce un perfil de absorción relativamente lineal. La biodisponibilidad oral media de tacrolimus se encuentra en el rango 20%-25%.

Después de la administración oral (0,30 mg/kg/día) en pacientes con trasplante hepático, se alcanzaron concentraciones estables de <Marca (de fantasía) del producto> en un plazo de 3 días en la mayoría de los pacientes.

En individuos sanos, se ha demostrado que las cápsulas duras de <Marca (de fantasía) del producto> 0,5 mg, <Marca (de fantasía) del producto> 1 mg y <Marca (de fantasía) del producto> 5 mg son bioequivalentes cuando se administraron en dosis equivalentes.

La velocidad y grado de absorción de tacrolimus es superior en condiciones de ayuno. La presencia de alimento disminuye tanto la velocidad como el grado de absorción de tacrolimus, siendo el efecto más pronunciado después de una comida rica en grasas. El efecto de una comida rica en carbohidratos es menos importante.

En pacientes con trasplante hepático en condiciones estables, la biodisponibilidad oral de <Marca (de fantasía) del producto> disminuyó cuando se administró después de alimentos con un contenido moderado de grasas (34% de calorías). Se observó una disminución en el AUC (27%) y la C_{max} (50%) y un aumento en la t_{max} (173%) en sangre.

En un estudio con pacientes sometidos a trasplante renal estable, a los que se administró <Marca (de fantasía) del producto> inmediatamente después de un desayuno continental estándar, el efecto sobre la biodisponibilidad oral fue menos pronunciado. Se observaron disminuciones en la AUC (2 a 12%) y en la C_{max} (15 a 38%), y un aumento en la t_{max} (38 a 80%) en sangre total.

La bilis no tiene influencia sobre la absorción del <Marca (de fantasía) del producto>.

Existe una importante correlación entre el AUC y los niveles mínimos en sangre en estado estacionario. Por este motivo, el control de los niveles valle en sangre proporciona una buena estimación de la exposición sistémica.

Distribución y eliminación

En el hombre, la eliminación de tacrolimus después de la infusión intravenosa puede considerarse bifásica. En la circulación sistémica, tacrolimus se une de manera importante a los eritrocitos, produciendo un cociente de distribución de concentraciones en sangre/plasma de aproximadamente 20:1. En el plasma, tacrolimus se une principalmente (> 98,8%) a las proteínas del plasma, en particular a la albúmina sérica y a la glicoproteína ácida α -1.

Tacrolimus se distribuye ampliamente en el organismo. El volumen de distribución en estado estacionario basado en las concentraciones en plasma es de aproximadamente 1.300 l (en individuos sanos). Los resultados correspondientes basados en determinaciones en sangre mostraron una media de 47,6 l.

Tacrolimus es una sustancia de aclaramiento bajo. En individuos sanos, la media del aclaramiento total del organismo (TBC), calculada a partir de las concentraciones en sangre fue de 2,25 l/h. En pacientes adultos con trasplante hepático, renal y cardiaco, se ha observado un TBC de 4,1 l/h, 6,7 l/h y 3,9 l/h, respectivamente. En pacientes pediátricos con trasplante hepático, el TBC es de aproximadamente el doble que en los pacientes adultos con trasplante hepático. Ciertos factores, como los valores bajos de hematocrito y proteínas, que producen un aumento en la fracción libre de tacrolimus, o los aumentos del metabolismo inducidos por el uso de corticosteroides, se consideran responsables de las tasas elevadas de aclaramiento observadas después del trasplante.

La vida media de tacrolimus es larga y variable. En individuos sanos, la vida media en sangre es de aproximadamente 43 horas. En pacientes adultos y pediátricos con trasplante hepático, muestra una media de 11,7 y 12,4 horas, respectivamente, en comparación con las 15,6 horas observadas en pacientes adultos con trasplante renal. El aumento en las tasas de aclaramiento contribuye a la menor vida media observada en los pacientes con trasplante.

Metabolismo y biotransformación

Tacrolimus se metaboliza ampliamente en el hígado, principalmente a través del citocromo P450-3A4. Tacrolimus también se metaboliza considerablemente en la pared intestinal. Se han identificado varios metabolitos. Se ha demostrado in vitro que solamente uno de estos metabolitos presenta una actividad inmunosupresora similar a la de tacrolimus. Los demás metabolitos no tienen o tienen una leve actividad inmunosupresora. En la circulación sistémica solamente se encuentra presente uno de los metabolitos inactivos en bajas concentraciones. Por lo tanto, los metabolitos no contribuyen a la actividad farmacológica de tacrolimus.

Excreción

Tras la administración oral e intravenosa de tacrolimus marcado con C^{14} , la mayor parte de la marca radiactiva se eliminó en las heces. Aproximadamente el 2% de la radiactividad se eliminó en la orina. En la orina y heces se detectó menos del 1% de tacrolimus no metabolizado, indicando que tacrolimus se metaboliza casi por completo antes de la eliminación, siendo la bilis la vía principal de eliminación.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los riñones y el páncreas fueron los primeros órganos afectados en los estudios de toxicidad realizados en ratas y monos. En ratas, tacrolimus produjo efectos tóxicos sobre el sistema nervioso y los ojos. En conejos, tras la administración intravenosa de tacrolimus se observaron efectos cardiotóxicos reversibles.

Se observó toxicidad embriofetal en ratas y conejos, que se limitaron a dosis que causaron una toxicidad significativa en los animales maternos. En ratas, con dosis tóxicas se alteró la función reproductora femenina incluido el alumbramiento, y la descendencia presentó un menor crecimiento, viabilidad y pesos reducidos al nacer.

En ratas, se observó un efecto negativo de tacrolimus en la fertilidad masculina en forma de recuento espermático y motilidad reducidas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

[Para completar a nivel nacional]

6.2 Incompatibilidades

[Para completar a nivel nacional]

6.3 Periodo de validez

[Para completar a nivel nacional]

6.4 Precauciones especiales de conservación

[Para completar a nivel nacional]

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

[Para completar a nivel nacional]

6.6 Precauciones especiales de eliminación

[Para completar a nivel nacional]

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Prograf y nombres asociados (ver Anexo I) 5 mg/ml Concentrado para solución para perfusión

[ver Anexo I – Para completar a nivel nacional]

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

[Para completar a nivel nacional]

Para la lista completa de excipientes, ver epígrafe 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

[Para completar a nivel nacional]

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Profilaxis del rechazo del trasplante en receptores de aloinjertos hepáticos, renales o cardiacos.

Tratamiento del rechazo de aloinjertos resistente a los tratamientos con otros medicamentos inmunosupresores.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con <Marca (de fantasía) del producto> requiere un control cuidadoso realizado por personal debidamente cualificado y equipado. Únicamente médicos con experiencia en terapia inmunosupresora y en el manejo de pacientes con trasplantes deben recetar este medicamento y realizar cambios en el régimen inmunosupresor.

Consideraciones generales

La dosis inicial recomendada indicada más adelante es con fines orientativos. La dosis de <Marca (de fantasía) del producto> debe basarse principalmente en la evaluación clínica del rechazo y la tolerancia de cada paciente individualmente, con la ayuda de la monitorización de los niveles en sangre (ver más adelante las concentraciones valle en sangre total recomendadas). En caso de que se observen síntomas clínicos de rechazo, debe considerarse la modificación del régimen inmunosupresor.

<Marca (de fantasía) del producto> puede administrarse por vía intravenosa u oral. En general, la administración puede iniciarse por vía oral. En caso necesario, puede administrarse el contenido de la cápsula en forma de suspensión en agua a través de una sonda nasogástrica.

<Marca (de fantasía) del producto> se administra habitualmente en combinación con otros inmunosupresores durante el periodo postoperatorio inicial. La dosis de <Marca (de fantasía) del producto> puede variar dependiendo de la pauta inmunosupresora elegida.

Normas para la correcta administración

El concentrado debe utilizarse para infusión intravenosa únicamente después de haberse diluido con un vehículo adecuado (ver sección 6.6).

Duración del tratamiento

Los pacientes deben pasar de la administración intravenosa a la administración oral tan pronto como las circunstancias individuales lo permitan. La terapia intravenosa no debe prolongarse durante más de 7 días.

Recomendaciones de administración - Trasplante hepático

Profilaxis del rechazo del trasplante - adultos

El tratamiento oral con <Marca (de fantasía) del producto> debe comenzar a una dosis de 0,10-0,20 mg/kg/día, dividida en dos tomas (por ejemplo, por la mañana y por la noche). La administración debe iniciarse aproximadamente 12 horas después de que haya finalizado la cirugía.

En caso de que la administración por vía oral no sea posible debido al estado clínico del paciente, deberá iniciarse la terapia intravenosa con 0,01-0,05 mg/kg/día en forma de infusión continua durante 24 horas.

Profilaxis del rechazo del trasplante - pacientes pediátricos

Debe administrarse una dosis inicial de 0,30 mg/kg/día, dividida en dos tomas (por ejemplo, por la mañana y por la noche). Si el estado clínico del paciente impide la administración oral, deberá administrarse una dosis intravenosa inicial de 0,05 mg/kg/día, en forma de infusión continua durante 24 horas.

Ajuste de dosis durante el periodo postrasplante en pacientes adultos y pediátricos

La dosis de <Marca (de fantasía) del producto> se reduce generalmente durante el periodo postrasplante. En algunos casos, es posible retirar el tratamiento inmunosupresor concomitante, conduciendo a una monoterapia basada en <Marca (de fantasía) del producto>. La mejoría en el estado del paciente después del trasplante puede afectar la farmacocinética de tacrolimus y hacer necesarios posteriores ajustes de dosis.

Tratamiento del rechazo - pacientes adultos y pediátricos

Se han utilizado dosis elevadas de <Marca (de fantasía) del producto>, tratamiento concomitante con corticosteroides y la introducción de ciclos cortos de anticuerpos mono/policlonales para tratar los episodios de rechazo. Si se observan signos de toxicidad (por ejemplo, acontecimientos adversos graves, véase la sección 4.8.), puede ser necesario reducir la dosis de <Marca (de fantasía) del producto>. Para la conversión a <Marca (de fantasía) del producto>, se debe iniciar el tratamiento con la dosis oral inicial recomendada en la inmunosupresión primaria.

Para la información relativa al paso de ciclosporina a <Marca (de fantasía) del producto>, véanse las directrices en “Ajustes de dosis en poblaciones específicas de pacientes”.

Recomendaciones de administración - Trasplante renal

Profilaxis del rechazo del trasplante - adultos

El tratamiento con <Marca (de fantasía) del producto> debe comenzar con una dosis de 0,20-0,30 mg/kg/día, dividida en dos tomas (por ejemplo, por la mañana y por la noche). La administración debe iniciarse dentro de las 24 horas después de que haya finalizado la cirugía.

En caso de que la administración por vía oral no sea posible debido al estado clínico del paciente, deberá iniciarse la terapia intravenosa con 0,05-0,10 mg/kg/día en forma de infusión continua durante 24 horas.

Profilaxis del rechazo del trasplante - pacientes pediátricos

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

Ajuste de dosis durante el periodo postrasplante en pacientes adultos y pediátricos

La dosis de <Marca (de fantasía) del producto> se reduce generalmente durante el periodo postrasplante. En algunos casos, es posible retirar el tratamiento inmunosupresor concomitante, conduciendo a una terapia doble basada en <Marca (de fantasía) del producto>. La mejoría en el estado del paciente después del trasplante puede afectar la farmacocinética de tacrolimus y hacer necesarios posteriores ajustes de dosis.

Tratamiento del rechazo - pacientes adultos y pediátricos

Se han utilizado dosis elevadas de <Marca (de fantasía) del producto>, tratamiento concomitante con corticosteroides y la introducción de ciclos cortos de anticuerpos mono/policlonales para tratar los episodios de rechazo. Si se observan signos de toxicidad (por ejemplo, acontecimientos adversos graves, véase la sección 4.8.), puede ser necesario reducir la dosis de <Marca (de fantasía) del producto>. Para la conversión a <Marca (de fantasía) del producto>, se debe iniciar el tratamiento con la dosis oral inicial recomendada en la inmunosupresión primaria.

Para la información relativa al paso de la ciclosporina a <Marca (de fantasía) del producto>, véanse las directrices en “Ajustes de dosis en poblaciones específicas de pacientes”.

Recomendaciones de administración - Trasplante cardiaco

Profilaxis del rechazo del trasplante – adultos

Se puede utilizar <Marca (de fantasía) del producto> con inducción con anticuerpos (permitiendo un comienzo retrasado de la terapia con <Marca (de fantasía) del producto>) o de forma alternativa sin inducción con anticuerpos en pacientes clínicamente estables.

Tras inducción con anticuerpos, el tratamiento con <Marca (de fantasía) del producto> oral debe comenzar con una dosis de 0,075 mg/kg/día dividida en dos tomas (por ejemplo, por la mañana y por la noche). La administración debe iniciarse a los 5 días de finalizar la cirugía, tan pronto como se establezca la situación clínica del paciente. Si no puede administrarse la dosis por vía oral debido a la situación clínica del paciente, debe iniciarse la terapia intravenosa con 0,01 a 0,02 mg/kg/día en forma de infusión continua durante 24 horas.

Se ha publicado una estrategia alternativa en la que se administra tacrolimus oral en las 12 horas posteriores al trasplante. Este enfoque se ha reservado para pacientes sin alteraciones de los órganos (por ej. disfunción renal). En este caso se utilizó una dosis inicial de tacrolimus oral de 2 a 4 mg al día en combinación con micofenolato mofetilo y corticosteroides, o en combinación con sirolimus y corticosteroides.

Profilaxis del rechazo del trasplante - pacientes pediátricos

Se ha utilizado <Marca (de fantasía) del producto> con o sin inducción con anticuerpos en trasplante de corazón pediátrico.

En los pacientes sin inducción con anticuerpos, si se inicia la terapia intravenosa con <Marca (de fantasía) del producto>, la dosis inicial recomendada es de 0,03-0,05 mg/kg/día en forma de infusión continua durante 24 horas, cuyo objetivo es conseguir concentraciones de tacrolimus en sangre total de 15-25 ng/ml. Los pacientes deben pasar a la administración oral tan pronto como sea clínicamente posible. La primera dosis de terapia oral debe ser 0,30 mg/kg/día comenzando de 8-12 horas tras suspender la administración intravenosa.

Tras inducción con anticuerpos, si se inicia la terapia oral con <Marca (de fantasía) del producto>, la dosis de inicio recomendada es de 0,10-0,30 mg/kg/día dividida en dos tomas (por ejemplo, por la mañana y por la noche).

Ajuste de dosis durante el periodo postrasplante en pacientes adultos y pediátricos

La dosis de <Marca (de fantasía) del producto> se reduce generalmente durante el periodo postrasplante. La mejoría en el estado del paciente después del trasplante puede afectar la farmacocinética de tacrolimus, y hacer necesarios posteriores ajustes de dosis.

Tratamiento del rechazo - pacientes adultos y pediátricos

Se han utilizado dosis elevadas de <Marca (de fantasía) del producto>, tratamiento concomitante con corticosteroides, y la introducción de ciclos cortos de anticuerpos mono/policlonales para tratar los episodios de rechazo.

En los pacientes adultos que se convierten a <Marca (de fantasía) del producto>, se debe administrar una dosis oral inicial de 0,15 mg/kg/día dividida en dos tomas (por ejemplo, por la mañana y por la noche).

En los pacientes pediátricos que se convierten a <Marca (de fantasía) del producto>, se debe administrar una dosis oral inicial de 0,20-0,30 mg/kg/día dividida en dos tomas (por ejemplo, por la mañana y por la noche).

Para ver la información relativa al paso de ciclosporina a <Marca (de fantasía) del producto>, véanse las directrices en “Ajustes de dosis en poblaciones específicas de pacientes”.

Recomendaciones de administración - Tratamiento del rechazo, otros aloinjertos

Las recomendaciones de dosis para los trasplantes de pulmón, páncreas e intestino se basan en datos limitados de ensayos clínicos prospectivos. En los pacientes trasplantados de pulmón se ha utilizado <Marca (de fantasía) del producto> con una dosis oral inicial de 0,10-0,15 mg/kg/día, en los pacientes trasplantados de páncreas a una dosis oral inicial de 0,2 mg/kg/día y en trasplante intestinal a una dosis oral inicial de 0,3 mg/kg/día.

Ajustes de dosis en poblaciones específicas de pacientes

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática grave puede ser necesaria una reducción de la dosis para mantener los niveles mínimos en sangre dentro de los límites recomendados.

Pacientes con insuficiencia renal

La función renal no afecta la farmacocinética de tacrolimus, por lo que generalmente no es necesario realizar ajustes de dosis. Sin embargo, debido al potencial nefrotóxico de tacrolimus, se recomienda vigilar cuidadosamente la función renal (incluyendo determinaciones seriadas de la concentración de creatinina en suero, el cálculo del aclaramiento de la creatinina y la vigilancia de la producción de orina).

Pacientes pediátricos

En general, los pacientes pediátricos requieren dosis entre 1 ½ y 2 veces mayores, que las dosis para los adultos para alcanzar niveles similares en sangre.

Pacientes ancianos

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

Conversión de ciclosporina

Se debe tener precaución cuando se pasen los pacientes de un tratamiento basado en ciclosporina a otro basado en <Marca (de fantasía) del producto> (ver secciones 4.4 y 4.5). El tratamiento con <Marca (de fantasía) del producto> debe iniciarse después de evaluar las concentraciones de ciclosporina en sangre y la situación clínica del paciente. Debe retrasarse la administración en presencia de niveles elevados de ciclosporina en sangre. En la práctica, el tratamiento con <Marca (de fantasía) del producto> se ha iniciado 12 - 24 horas después de la interrupción del tratamiento con ciclosporina. La monitorización de los niveles de ciclosporina en sangre continuará después de la conversión debido a que puede haberse afectado la eliminación de ciclosporina.

Recomendaciones sobre la concentración diana de los niveles valle en sangre total

La dosis debe basarse principalmente en las valoraciones clínicas de rechazo y tolerancia de cada paciente individual.

Como ayuda para optimizar la dosis, existen varias técnicas de inmunoensayo disponibles para determinar la concentración de tacrolimus en sangre total, incluido un enzimoimmunoensayo semiautomatizado por micropartículas (MEIA). La comparación de las concentraciones que se indican en la literatura publicada y los valores individuales determinados en la práctica clínica debe evaluarse cuidadosamente, teniendo en consideración los métodos de análisis utilizados. En la práctica clínica actual, los niveles en sangre total se determinan con métodos de inmunoensayo.

Los niveles valle de tacrolimus en sangre deben vigilarse durante el inicio del periodo post-trasplante. Cuando se administra por vía oral, los niveles valle en sangre deben analizarse aproximadamente 12 horas después de la dosis, justo antes de la siguiente administración. La frecuencia del control de los niveles en sangre debe estar basada en las necesidades clínicas. <Marca (de fantasía) del producto> es un medicamento de aclaramiento lento, por lo que pueden pasar varios días antes de que los ajustes en la dosis se reflejen en los niveles en sangre. Los niveles sanguíneos valle deben determinarse aproximadamente dos veces por semana durante el periodo post-trasplante inmediato y después en forma periódica durante la terapia de mantenimiento. Los niveles valle de tacrolimus en sangre deben monitorizarse también después de los ajustes de dosis, los cambios en el régimen inmunosupresor, o después de la administración conjunta de sustancias que pudieran afectar las concentraciones de tacrolimus en sangre total (ver sección 4.5).

El análisis de los estudios clínicos indica que la mayoría de los pacientes pueden ser controlados con éxito si los niveles valle de tacrolimus en sangre se mantienen por debajo de 20 ng/ml. Es necesario tener en cuenta el estado clínico del paciente al interpretar los niveles en sangre total.

En la práctica clínica, los niveles valle en sangre total detectados suelen estar entre 5 y 20 ng/ml en pacientes con trasplante hepático, y entre 10 y 20 ng/ml en pacientes con trasplante renal y cardiaco durante el periodo postoperatorio temprano. Posteriormente, durante la terapia de mantenimiento, se debe intentar mantener las concentraciones en sangre entre 5 y 15 ng/ml en los pacientes con trasplante hepático, renal y cardiaco.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a tacrolimus o a otros macrólidos.

Hipersensibilidad a cualquiera de los excipientes <Para implementar a nivel nacional – especialmente el aceite de ricino polioxietilén hidrogenado o compuestos estructuralmente relacionados.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Cuando se toma <Marca (de fantasía) del producto> se deben evitar las preparaciones de herbolario que contienen la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) u otras preparaciones de herbolario debido al riesgo de interacciones que conducen a una disminución de las concentraciones sanguíneas de tacrolimus y a un menor efecto clínico de tacrolimus (ver Sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Debido a que los niveles sanguíneos de tacrolimus pueden cambiar significativamente durante los episodios de diarrea, se recomienda una monitorización adicional de las concentraciones de tacrolimus durante los episodios de diarrea.

Debe evitarse la administración concomitante de ciclosporina y tacrolimus, y debe tenerse precaución cuando se administra tacrolimus a pacientes que han recibido previamente ciclosporina (ver secciones 4.2 y 4.5).

La hipertrofia ventricular o la hipertrofia del septum, que aparecen en los informes como cardiomiopatías, se han observado en raras ocasiones. En la mayor parte de los casos han sido reversibles y han ocurrido principalmente en niños con concentraciones mínimas de tacrolimus en sangre mucho más elevadas que los niveles máximos recomendados. Otros factores que se ha observado que aumentan el riesgo de estas condiciones clínicas incluyen patología cardíaca previa, uso de corticosteroides, hipertensión, disfunción renal o hepática, infecciones, sobrecarga de líquidos y edema. Así, los pacientes de alto riesgo, en particular los niños pequeños y aquellos que reciben un tratamiento inmunosupresor importante deben ser controlados, utilizando procedimientos tales como ecocardiografía o ECG antes y después del trasplante (por ejemplo inicialmente, a los tres meses y, posteriormente, a los 9-12 meses). En caso de que se observaran alteraciones, debe evaluarse una reducción de la dosis de <Marca (de fantasía) del producto> o el cambio de tratamiento a otro agente inmunosupresor. Tacrolimus puede prolongar el intervalo QT, sin embargo en este momento falta evidencia sustancial para demostrar que causa taquicardia ventricular en entorchado. Debe tenerse precaución en pacientes en los que se ha diagnosticado o se sospecha el Síndrome congénito de intervalo QT prolongado.

Se ha observado que algunos pacientes tratados con <Marca (de fantasía) del producto> desarrollan trastornos linfoproliferativos asociados con el virus Epstein Barr (VEB). Los pacientes que cambian al tratamiento con <Marca (de fantasía) del producto> no deben recibir un tratamiento antilinfocítico concomitante. Se ha descrito que los niños muy pequeños (< 2 años), seronegativos para el VEB-VCA, tienen un mayor riesgo de desarrollar linfoproliferación. Por este motivo, en este grupo de pacientes debe evaluarse la serología para el VEB-VCA antes de iniciar el tratamiento con <Marca (de fantasía) del producto>. Durante el tratamiento, se recomienda una vigilancia cuidadosa con PCR-VEB. Un resultado positivo de PCR-VEB puede persistir durante meses, y, por lo tanto, no es indicativo *per se* de enfermedad linfoproliferativa o linfoma.

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

Al igual que con otros potentes agentes inmunosupresores, el riesgo de cáncer secundario es desconocido (ver sección 4.8).

<Marca (de fantasía) del producto> 5 mg/ml Concentrado para solución para perfusión reconstituido puede producir irritación en el lugar de la inyección cuando se administra accidentalmente arterial o perivascularmente.
[Para implementar a nivel nacional]

<Marca (de fantasía) del producto> 5 mg/ml Concentrado para solución para perfusión contiene aceite de ricino hidrogenado y polioxielilado que se ha descrito que puede provocar reacciones de tipo anafiláctico. Se recomienda especial precaución en pacientes que recibieron previamente preparaciones con aceite de ricino polioxielilado, ya sea por inyección intravenosa o por infusión y en pacientes con predisposición alérgica. Es posible reducir el riesgo de anafilaxis con la infusión lenta de <Marca (de fantasía) del producto> 5 mg/ml Concentrado para solución para perfusión reconstituido o mediante la administración previa de un antihistamínico.

Debe tenerse en consideración el contenido de etanol (638 mg/ml) de <Marca (de fantasía) del producto> 5 mg/ml Concentrado para solución para perfusión.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones metabólicas

El tacrolimus disponible sistémicamente se metaboliza a través de la CYP3A4. También existe evidencia de metabolismo gastrointestinal a través del CYP3A4 de la pared intestinal. El uso concomitante de medicamentos o preparados de hierbas conocidas por inhibir o inducir CYP3A4 puede afectar al metabolismo de tacrolimus y, por lo tanto, elevar o disminuir su nivel sanguíneo. Por ello, se recomienda monitorizar los niveles sanguíneos de tacrolimus cuando se utilizan de forma concomitante sustancias con potencial de alterar el metabolismo de CYP3A, y ajustar de forma apropiada la dosis de tacrolimus para mantener una exposición similar de tacrolimus (ver secciones 4.2 y 4.4).

Inhibidores del metabolismo

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

Se han observado interacciones fuertes con agentes antifúngicos como ketoconazol, fluconazol, itraconazol y voriconazol, el antibiótico macrólido eritromicina o inhibidores de la proteasa VIH (por ejemplo, ritonavir). El uso concomitante de estas sustancias puede requerir menores dosis de tacrolimus en prácticamente todos los pacientes. Se han observado interacciones más débiles con clotrimazol, claritromicina, josamicina, nifedipino, nicardipino, diltiazem, verapamilo, danazol, etinilestradiol, omeprazol y nefazodona.

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

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

Inductores del metabolismo

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

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

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

Carbamacepina, metamizol e isoniazida pueden disminuir las concentraciones de tacrolimus.

Efecto de tacrolimus sobre el metabolismo de otros medicamentos

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

La semivida de ciclosporina se alarga cuando se administra simultáneamente con tacrolimus. Además, pueden producirse efectos nefrotóxicos aditivos/sinérgicos. Por este motivo, no se recomienda la asociación de

ciclosporina y tacrolimus, y debe tenerse precaución cuando se administra tacrolimus a pacientes tratados previamente con ciclosporina (ver secciones 4.2 y 4.4).

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

Debido a que tacrolimus puede reducir el aclaramiento de los anticonceptivos basados en esteroides conduciendo a un aumento de la exposición hormonal, se debe tener una especial precaución cuando se decidan los métodos anticonceptivos.

Existe un conocimiento limitado de las interacciones entre tacrolimus y las estatinas. Los datos disponibles sugieren ampliamente que la farmacocinética de las estatinas no se modifica por la administración concomitante de tacrolimus.

Datos en animales han mostrado que tacrolimus puede disminuir potencialmente el aclaramiento y aumentar la vida media de pentobarbital y antipirina.

Otras interacciones que han producido efectos clínicos perjudiciales

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

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

Debido a que el tratamiento con tacrolimus puede asociarse con hiperpotasemia, o puede elevar la hiperpotasemia previa, debe evitarse la toma elevada de potasio o diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, amilorida, triamterene o espironolactona).

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

Consideraciones respecto a la unión a proteínas

Tacrolimus se une extensamente a las proteínas plasmáticas. Deben considerarse posibles interacciones con otros medicamentos con alta afinidad conocida por las proteínas plasmáticas (por ejemplo, AINE, anticoagulantes orales o antidiabéticos orales).

4.6 Embarazo y lactancia

Datos en humanos demuestran que tacrolimus es capaz de atravesar la placenta. Los datos disponibles limitados de receptores de trasplante de órganos no muestran ninguna evidencia de un aumento del riesgo de efectos adversos a lo largo y al finalizar el embarazo con tacrolimus comparado con otros fármacos inmunosupresores. Hasta el momento no existen disponibles otros datos epidemiológicos relevantes. Debido a la necesidad de tratamiento, se puede considerar tacrolimus en mujeres embarazadas cuando no existe ninguna alternativa más segura y cuando los beneficios potenciales justifican el riesgo para el feto.

En caso de exposición en el útero, se recomienda monitorizar potenciales efectos adversos de tacrolimus en el recién nacido (especialmente los efectos en los riñones). Existe un riesgo de parto prematuro (< 37 semanas) así como de hiperkalemia en el recién nacido, que sin embargo se normaliza de forma espontánea.

En ratas y conejos, tacrolimus causó toxicidad embriofetal a dosis que demostraron toxicidad en la madre (ver sección 5.3). En las ratas tacrolimus afecta a la fertilidad de los machos (ver sección 5.3).

Lactancia

Los datos en humanos demuestran que tacrolimus se excreta en la leche materna. Como no es posible descartar los efectos perjudiciales sobre el recién nacido, las pacientes no deben amamantar a sus hijos mientras estén bajo tratamiento con <Marca (de fantasía) del producto>.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No es relevante.

4.8 Reacciones adversas

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

Muchos de los efectos adversos que se indican a continuación son reversibles y/o responden a una reducción de la dosis. La administración oral parece estar asociada con una menor incidencia de efectos adversos en comparación con la administración intravenosa. Las reacciones adversas se enumeran a continuación en orden descendente de frecuencia de manifestación: muy frecuentes (>1/10), frecuentes (>1/100, <1/10), poco frecuentes (>1/1.000, <1/100), raras (>1/10.000, <1/1.000), muy raras (<1/10.000, incluyendo notificaciones aisladas).

Infecciones e infestaciones

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

Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas

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

Sangre y alteraciones del sistema linfático

frecuentes: anemia, leucopenia, trombocitopenia, leucocitosis, análisis de hemáties anormal
poco frecuentes: coagulopatías, análisis de coagulación y hemorragia anormales, pancitopenia, neutropenia
raras: púrpura trombocitopénica trombótica, hipoprotrombinemia

Alteraciones del sistema inmune

Se han observado reacciones alérgicas y anafilactoides en pacientes tratados con tacrolimus (ver sección 4.4).

Alteraciones endocrinas

raras: hirsutismo

Metabolismo y alteraciones de la nutrición

muy frecuentes: hiperglucemia, diabetes mellitus, hiperpotasemia
frecuentes: hipomagnesemia, hipofosfatemia, hipopotasemia, hipocalcemia, hiponatremia, sobrecarga de líquidos, hiperuricemia, disminución del apetito, anorexia, acidosis metabólica, hiperlipemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, otras anomalías electrolíticas
poco frecuentes: deshidratación, hipoproteinemia, hiperfosfatemia, hipoglucemia

Alteraciones psiquiátricas

muy frecuentes: insomnio
frecuentes: síntomas de ansiedad, confusión y desorientación, depresión, ánimo deprimido, alteraciones del humor, pesadillas, alucinaciones, alteraciones mentales
poco frecuentes: alteraciones psicóticas

Alteraciones del sistema nervioso

muy frecuentes: temblor, dolor de cabeza
frecuentes: Convulsiones, alteraciones de la conciencia, parestesias y disestesias, neuropatías periféricas, mareo, dificultad para la escritura, alteraciones 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
raras: hipertonía
muy raras: miastenia

Alteraciones oculares

frecuentes: visión borrosa, fotofobia, alteraciones oculares
poco frecuentes: Cataratas
raras: Ceguera

Alteraciones del oído y del laberinto

frecuentes: tinnitus
poco frecuentes: hipoacusia
raras: Sordera neurosensorial
muy raras: dificultad de audición

Alteraciones cardiacas

frecuentes: alteraciones isquémicas de las arterias coronarias, taquicardia
poco frecuentes: arritmias ventriculares y parada cardíaca, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatías, hipertrofia ventricular, arritmias supraventriculares, palpitaciones, ECG anormal, frecuencia cardíaca y pulso anormales
raras: Derrame pericárdico
muy raras: Ecocardiograma anormal

Alteraciones vasculares

muy frecuentes: hipertensión
frecuentes: hemorragias, sucesos tromboembólicos e isquémicos, alteraciones vasculares periféricas, alteraciones vasculares hipotensoras
poco frecuentes: infarto, trombosis venosa profunda de las extremidades, shock

Alteraciones respiratorias, torácicas y mediastínicas

frecuentes: disnea, alteraciones del parénquima pulmonar, derrame pleural, faringitis, resfriado, congestión nasal e inflamaciones
poco frecuentes: insuficiencia respiratoria, alteraciones del tracto respiratorio, asma
raras: síndrome disneico agudo respiratorio

Alteraciones gastrointestinales

muy frecuentes: diarrea, náusea
frecuentes: trastornos inflamatorios gastrointestinales, perforación y úlceras gastrointestinales, hemorragias gastrointestinales, estomatitis y úlceras, ascitis, vómitos, dolores gastrointestinales y abdominales, signos y síntomas dispépticos, estreñimiento, flatulencia, hinchazón y distensión, diarrea, signos y síntomas gastrointestinales
poco frecuentes: íleo paralítico, peritonitis, pancreatitis aguda y crónica, aumento de amilasa sanguínea, enfermedad del reflujo gastroesofágico, alteración del vaciado gástrico
raras: "subileus", pseudoquiste pancreático

Alteraciones hepatobiliares

frecuentes: alteraciones de la función y enzimas hepáticas, colestasis e ictericia, daño hepatocelular y hepatitis, colangitis
raras: trombosis arterial hepática, enfermedad hepática venooclusiva
muy raras: insuficiencia hepática, estenosis del conducto biliar

Alteraciones cutáneas y subcutáneas

frecuentes:	prurito, rash, alopecia, acné, aumento de la sudoración
poco frecuentes:	dermatitis, fotosensibilidad
raras:	necrolisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell)
muy raras:	síndrome de Stevens-Johnson

Alteraciones musculoesqueléticas y del tejido conectivo

frecuentes:	artralgia, calambres musculares, dolor en las extremidades, dolor de espalda
poco frecuentes:	alteraciones de las articulaciones

Alteraciones renales y urinarias

muy frecuentes:	insuficiencia renal
frecuentes:	fallo renal, insuficiencia renal aguda, oliguria, necrosis tubular renal, nefropatía tóxica, alteraciones urinarias, síntomas de la vejiga y de la uretra
poco frecuentes:	anuria, síndrome urémico hemolítico
muy raras:	nefropatía, cistitis hemorrágica

Alteraciones del sistema reproductor y de la mama

poco frecuentes:	dismenorrea y hemorragia uterina
------------------	----------------------------------

Alteraciones generales y de las condiciones del lugar de administración

frecuentes:	astenia, alteraciones febriles, edema, dolor y malestar, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de peso, alteración de la percepción de la temperatura corporal
poco frecuentes:	fallo multiorgánico, enfermedad semejante a la gripe, intolerancia a la temperatura, sensación de presión en el pecho, nerviosismo, sentirse raro, aumento de la lactatodeshidrogenasa sanguínea, disminución de peso
raras:	sed, caída, opresión del pecho, disminución de la movilidad, úlcera
muy raras:	incremento del tejido graso

Daño, intoxicación y complicaciones del proceso

frecuentes:	disfunción primaria del injerto
-------------	---------------------------------

4.9 Sobredosis

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

No existe un antídoto específico para <Marca (de fantasía) del producto>. En caso de que se produzca una sobredosis, deben implementarse los métodos habituales de apoyo y el tratamiento sintomático.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresor de tipo macrólido, código ATC: L04A A05

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

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

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

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

Resultados de los datos publicados en otros trasplantes primarios de órganos

<Marca (de fantasía) del producto> ha llegado a ser un tratamiento aceptado como medicamento inmunosupresor primario después del trasplante de páncreas, pulmón e intestinal. En estudios prospectivos publicados se investigó tacrolimus como inmunosupresor primario en aproximadamente 175 pacientes después de trasplante de pulmón, en 475 pacientes después del trasplante de páncreas y en 630 pacientes después del trasplante intestinal. En general, el perfil de seguridad de tacrolimus en estos estudios publicados pareció ser similar al informado en los estudios extensos, en que se utilizó tacrolimus como tratamiento primario en trasplante hepático, renal y cardíaco. A continuación se resumen los resultados de eficacia de los estudios más extensos en cada indicación.

Trasplante de pulmón

El análisis intermedio de un estudio multicéntrico reciente examinó 110 pacientes que se aleatorizaron en una proporción 1:1 a tacrolimus o ciclosporina. Tacrolimus se inició en infusión intravenosa continua en una dosis de 0,01 a 0,03 mg/kg/día y tacrolimus oral se administró en una dosis de 0,05 a 0,3 mg/kg/día. Se informó una menor incidencia de episodios de rechazo agudo en los pacientes tratados con tacrolimus comparado con los tratados con ciclosporina (11,5% comparado con 22,6%) y una menor incidencia de rechazo crónico, el síndrome de bronquiolitis obliterante (2,86% comparado con 8,57%), en el primer año después del trasplante. La supervivencia de pacientes a un año fue de 80,8% en el grupo de tacrolimus y 83% en el grupo de ciclosporina (Treede y cols., 3rd ICI San Diego, EE.UU., 2004; Abstract 22).

Otro estudio aleatorizado incluyó 66 pacientes en el grupo de tacrolimus comparado con 67 pacientes en el grupo de ciclosporina. Tacrolimus se inició como una infusión intravenosa continua en una dosis de 0,025 mg/kg/día y tacrolimus por vía oral se administró en una dosis de 0,15 mg/kg/día con ajustes de dosis posteriores hasta concentraciones mínimas elegidas como objetivo de 10 a 20 ng/mL. La supervivencia de pacientes a 1 año fue de 83% en el grupo de tacrolimus y 71% en el grupo de ciclosporina, las tasas de supervivencia a 2 años fueron 76% y 66%, respectivamente. Los episodios de rechazo agudo por 100 paciente-días fueron numéricamente inferiores en el grupo de tacrolimus (0,85 episodios) que en el grupo de ciclosporina (1,09 episodios). La bronquiolitis obliterante apareció en el 21,7% de los pacientes en el grupo de tacrolimus comparado con 38,0% de los pacientes en el grupo de ciclosporina ($p = 0,025$). Un número significativamente mayor de pacientes tratados con ciclosporina ($n = 13$) requirieron un cambio a tacrolimus comparado con los pacientes tratados con tacrolimus que requirieron el cambio a ciclosporina ($n = 2$) ($p = 0,02$) (Keenan y cols., Ann Thoracic Surg 1995;60:580). En otro estudio realizado en dos centros, se aleatorizó a 26 pacientes a tacrolimus comparado con 24 pacientes asignados al grupo de ciclosporina. Tacrolimus se inició como infusión intravenosa continua en una dosis de 0,05 mg/kg/día y tacrolimus oral se administró en una dosis de 0,1 a 0,3 mg/kg/día con ajustes de dosis posteriores hasta concentraciones mínimas elegidas como objetivo de 12 a 15 ng/mL. Las tasas de supervivencia a 1 año fueron 73,1% en el grupo de tacrolimus comparado con 79,2% en el grupo de ciclosporina. La libertad de rechazo agudo fue superior en el grupo de tacrolimus en 6 meses (57,7%

comparado con 45,8%) y en 1 año después del trasplante pulmonar (50% comparado con 33,3%) (Treede y cols., J Heart Lung Transplant 2001;20:511).

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

Trasplante de páncreas

Un estudio multicéntrico incluyó 205 pacientes que sufrieron trasplante de riñón y páncreas simultáneo y que se aleatorizaron a tacrolimus (n = 103) o a ciclosporina (n = 102). La dosis oral inicial por protocolo de tacrolimus fue de 0,2 mg/kg/día con ajustes de dosis posteriores hasta concentraciones mínimas elegidas como objetivo de 8 a 15 ng/mL antes del Día 5, y 5 a 10 ng/mL después del Mes 6. La supervivencia del páncreas en 1 año fue significativamente superior con tacrolimus: 91,3% comparado con 74,5% con ciclosporina ($p < 0,0005$), mientras que la supervivencia del injerto renal fue similar en ambos grupos. En total 34 pacientes cambiaron el tratamiento de ciclosporina a tacrolimus, mientras que sólo 6 pacientes tratados con tacrolimus requirieron un tratamiento alternativo (Bechstein y cols, Transplantation 2004;77:1221).

Trasplante intestinal

La experiencia clínica publicada de un solo centro acerca del uso de tacrolimus como tratamiento de base después del trasplante intestinal demostró que la tasa de supervivencia actuarial de 155 pacientes (65 sólo intestino, 75 hígado e intestino, y 25 multivisceral) que recibieron tacrolimus y prednisona fue de 75% en 1 año, 54% en 5 años y 42% en 10 años. En los años recientes la dosis oral inicial de tacrolimus fue de 0,3 mg/kg/día. Los resultados mejoraron continuamente al aumentar la experiencia a lo largo de 11 años. Diversas innovaciones, tal como técnicas para la detección precoz de infecciones por virus Epstein-Barr (VEB) y CMV, aumento de médula ósea, uso complementario del antagonista de la interleucina-2 daclizumab, dosis iniciales de tacrolimus inferiores con concentraciones mínimas elegidas como objetivo de 10 a 15 ng/mL, y más recientemente la irradiación del aloinjerto se consideran contribuyentes a los mejores resultados en esta indicación a lo largo del tiempo (Abu-Elmagd y cols, Ann Surg 2001;234:404).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

En el hombre se ha demostrado que tacrolimus es capaz de absorberse a lo largo de todo el tracto gastrointestinal. Tras la administración oral de <Marca (de fantasía) del producto> las concentraciones máximas (C_{max}) de tacrolimus en sangre se alcanzan en aproximadamente 1 - 3 horas. En algunos pacientes, tacrolimus parece absorberse continuamente durante un periodo prolongado, lo que produce un perfil de absorción relativamente lineal. La biodisponibilidad oral media de tacrolimus se encuentra en el rango 20%-25%.

Después de la administración oral (0,30 mg/kg/día) en pacientes con trasplante hepático, se alcanzaron concentraciones estables de <Marca (de fantasía) del producto> en un plazo de 3 días en la mayoría de los pacientes.

En individuos sanos, se ha demostrado que las cápsulas duras de <Marca (de fantasía) del producto> 0,5 mg, <Marca (de fantasía) del producto> 1 mg y <Marca (de fantasía) del producto> 5 mg son bioequivalentes cuando se administraron en dosis equivalentes.

La velocidad y grado de absorción de tacrolimus es superior en condiciones de ayuno. La presencia de alimento disminuye tanto la velocidad como el grado de absorción de tacrolimus, siendo el efecto más pronunciado después de una comida rica en grasas. El efecto de una comida rica en carbohidratos es menos importante.

En pacientes con trasplante hepático en condiciones estables, la biodisponibilidad oral de <Marca (de fantasía) del producto> disminuyó cuando se administró después de alimentos con un contenido moderado de grasas (34% de calorías). Se observó una disminución en el AUC (27%) y la C_{max} (50%) y un aumento en la t_{max} (173%) en sangre.

En un estudio con pacientes sometidos a trasplante renal estable, a los que se administró <Marca (de fantasía) del producto> inmediatamente después de un desayuno continental estándar, el efecto sobre la

biodisponibilidad oral fue menos pronunciado. Se observaron disminuciones en la AUC (2 a 12%) y en la C_{max} (15 a 38%), y un aumento en la t_{max} (38 a 80%) en sangre total.

La bilis no tiene influencia sobre la absorción del <Marca (de fantasía) del producto>.

Existe una importante correlación entre el AUC y los niveles mínimos en sangre en estado estacionario. Por este motivo, el control de los niveles valle en sangre proporciona una buena estimación de la exposición sistémica.

Distribución y eliminación

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

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

Tacrolimus se distribuye ampliamente en el organismo. El volumen de distribución en estado estacionario basado en las concentraciones en plasma es de aproximadamente 1.300 l (en individuos sanos). Los resultados correspondientes basados en determinaciones en sangre mostraron una media de 47,6 l.

Tacrolimus es una sustancia de aclaramiento bajo. En individuos sanos, la media del aclaramiento total del organismo (TBC), calculada a partir de las concentraciones en sangre fue de 2,25 l/h. En pacientes adultos con trasplante hepático, renal y cardíaco, se ha observado un TBC de 4,1 l/h, 6,7 l/h y 3,9 l/h, respectivamente. En pacientes pediátricos con trasplante hepático, el TBC es de aproximadamente el doble que en los pacientes adultos con trasplante hepático. Ciertos factores, como los valores bajos de hematócrito y proteínas, que producen un aumento en la fracción libre de tacrolimus, o los aumentos del metabolismo inducidos por el uso de corticosteroides, se consideran responsables de las tasas elevadas de aclaramiento observadas después del trasplante.

La vida media de tacrolimus es larga y variable. En individuos sanos, la vida media en sangre es de aproximadamente 43 horas. En pacientes adultos y pediátricos con trasplante hepático, muestra una media de 11,7 y 12,4 horas, respectivamente, en comparación con las 15,6 horas observadas en pacientes adultos con trasplante renal. El aumento en las tasas de aclaramiento contribuye a la menor vida media observada en los pacientes con trasplante.

Metabolismo y biotransformación

Tacrolimus se metaboliza ampliamente en el hígado, principalmente a través del citocromo P450-3A4.

Tacrolimus también se metaboliza considerablemente en la pared intestinal. Se han identificado varios metabolitos. Se ha demostrado in vitro que solamente uno de estos metabolitos presenta una actividad inmunosupresora similar a la de tacrolimus. Los demás metabolitos no tienen o tienen una leve actividad inmunosupresora. En la circulación sistémica solamente se encuentra presente uno de los metabolitos inactivos en bajas concentraciones. Por lo tanto, los metabolitos no contribuyen a la actividad farmacológica de tacrolimus.

Excreción

Tras la administración oral e intravenosa de tacrolimus marcado con C^{14} , la mayor parte de la marca radiactiva se eliminó en las heces. Aproximadamente el 2% de la radiactividad se eliminó en la orina. En la orina y heces se detectó menos del 1% de tacrolimus no metabolizado, indicando que tacrolimus se metaboliza casi por completo antes de la eliminación, siendo la bilis la vía principal de eliminación.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los riñones y el páncreas fueron los primeros órganos afectados en los estudios de toxicidad realizados en ratas y monos. En ratas, tacrolimus produjo efectos tóxicos sobre el sistema nervioso y los ojos. En conejos, tras la administración intravenosa de tacrolimus se observaron efectos cardiotóxicos reversibles.

Se observó toxicidad embriofetal en ratas y conejos, que se limitaron a dosis que causaron una toxicidad significativa en los animales maternos. En ratas, con dosis tóxicas se alteró la función reproductora femenina

incluido el alumbramiento, y la descendencia presentó un menor crecimiento, viabilidad y pesos reducidos al nacer.

En ratas, se observó un efecto negativo de tacrolimus en la fertilidad masculina en forma de recuento espermático y motilidad reducidas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

[Para completar a nivel nacional]

6.2 Incompatibilidades

[Para completar a nivel nacional]

6.3 Periodo de validez

[Para completar a nivel nacional]

6.4 Precauciones especiales de conservación

[Para completar a nivel nacional]

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

[Para completar a nivel nacional]

6.6 Precauciones especiales de eliminación

[Para completar a nivel nacional]

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

CARTONAJE 0,5 mg CÁPSULAS

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Prograf y nombres asociados (ver Anexo I) 0,5 mg Cápsulas duras
[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]
Tacrolimus

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

[Para completar a nivel nacional]

3. LISTA DE EXCIPIENTES

[Para completar a nivel nacional]

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

[Para completar a nivel nacional]

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)

[Para completar a nivel nacional]

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote: {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

[Para completar a nivel nacional]

16. INFORMACION EN BRAILLE

[Para completar a nivel nacional]

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLISTER 0,5 mg CÁPSULAS

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Prograf y nombres asociados (ver Anexo I) 0,5 mg Cápsulas duras

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

Tacrolimus

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: {MM/AAAA}

4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote: {número}

5. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

LÁMINA DE ALUMINIO 0,5 mg CÁPSULAS

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Prograf y nombres asociados (ver Anexo I) 0,5 mg Cápsulas duras

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

Tacrolimus

Vía oral.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: {MM/AAAA}

4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote: {número}

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

[Para completar a nivel nacional]

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

CARTONAJE 1 mg CÁPSULAS

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Prograf y nombres asociados (ver Anexo I) 1 mg Cápsulas duras
[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]
Tacrolimus

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

[Para completar a nivel nacional]

3. LISTA DE EXCIPIENTES

[Para completar a nivel nacional]

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

[Para completar a nivel nacional]

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)

[Para completar a nivel nacional]

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote: {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

[Para completar a nivel nacional]

16. INFORMACION EN BRAILLE

[Para completar a nivel nacional]

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLISTER 1 mg CÁPSULAS

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Prograf y nombres asociados (ver Anexo I) 1 mg Cápsulas duras

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

Tacrolimus

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: {MM/AAAA}

4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote: {número}

5. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

LÁMINA DE ALUMINIO 1 mg CÁPSULAS

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Prograf y nombres asociados (ver Anexo I) 1 mg Cápsulas duras

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

Tacrolimus

Vía oral.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: {MM/AAAA}

4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote: {número}

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

[Para completar a nivel nacional]

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

CARTONAJE 5 mg CÁPSULAS

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Prograf y nombres asociados (ver Anexo I) 5 mg Cápsulas duras
[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]
Tacrolimus

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

[Para completar a nivel nacional]

3. LISTA DE EXCIPIENTES

[Para completar a nivel nacional]

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

[Para completar a nivel nacional]

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)

[Para completar a nivel nacional]

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote: {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

[Para completar a nivel nacional]

16. INFORMACION EN BRAILLE

[Para completar a nivel nacional]

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLISTER 5 mg CÁPSULAS

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Prograf y nombres asociados (ver Anexo I) 5 mg Cápsulas duras

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

Tacrolimus

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: {MM/AAAA}

4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote: {número}

5. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

LÁMINA DE ALUMINIO 5 mg CÁPSULAS

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Prograf y nombres asociados (ver Anexo I) 5 mg Cápsulas duras

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

Tacrolimus

Vía oral.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: {MM/AAAA}

4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote: {número}

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

[Para completar a nivel nacional]

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

CARTONAJE 5 mg/ml CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Prograf y nombres asociados (ver Anexo I) 5 mg/ml Concentrado para solución para perfusión
[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]
Tacrolimus

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

[Para completar a nivel nacional]

3. LISTA DE EXCIPIENTES

[Para completar a nivel nacional]

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

[Para completar a nivel nacional]

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa.
[El método de administración *Para completar a nivel nacional*]
Leer el prospecto antes de utilizar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: {MM/AAAA}
Tras reconstitución: [Para completar a nivel nacional]

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)

[Para completar a nivel nacional]

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote: {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

[Para completar a nivel nacional]

16. INFORMACION EN BRAILLE

[Para completar a nivel nacional]

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DE LA AMPOLLA 5 mg/ml CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN**

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Prograf y nombres asociados (ver Anexo I) 5 mg/ml Concentrado para solución para perfusión
[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

Tacrolimus

Vía intravenosa.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: {MM/AAAA}

4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lot: {número}

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

[Para completar a nivel nacional]

6. OTROS

[Para completar a nivel nacional]

B. PROSPECTO

PROSPECTO : INFORMACION PARA EL USUARIO

Prograf y nombres asociados (ver Anexo I) 0,5 mg Cápsulas duras

Prograf y nombres asociados (ver Anexo I) 1 mg Cápsulas duras

Prograf y nombres asociados (ver Anexo I) 5 mg Cápsulas duras

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

Tacrolimus

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a Vd. personalmente y no debe Vd. pasarlo a otras personas. Puede perjudicarles, aun cuando sus síntomas sean los mismos que los suyos.
- Si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto o si sufre uno de los efectos adversos descritos de forma grave, informe a su médico o farmacéutico.

En este prospecto:

1. Qué es (Marca (de fantasía) y para qué se utiliza
2. Antes de tomar (Marca (de fantasía)
3. Cómo tomar (Marca (de fantasía)
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de (Marca (de fantasía)
6. Información adicional

1. QUÉ ES (MARCA (DE FANTASÍA) Y PARA QUÉ SE UTILIZA

(Marca (de fantasía) pertenece al grupo de fármacos conocidos como inmunosupresores. Tras su trasplante de órgano (por ej. hígado, riñón, corazón), el sistema inmunitario de su cuerpo intentará rechazar el nuevo órgano. (Marca (de fantasía) se utiliza para controlar la respuesta inmune de su cuerpo, permitiéndole aceptar el órgano trasplantado.

(Marca (de fantasía) se utiliza con frecuencia en combinación con otros medicamentos que también suprimen el sistema inmunitario.

También puede recibir (Marca (de fantasía) para tratar un rechazo que se esté produciendo de su hígado, riñón, corazón u otro órgano trasplantado, o si cualquier tratamiento previo que estuviera siguiendo, no consigue controlar esta respuesta inmunitaria después su trasplante.

2. ANTES DE TOMAR (MARCA (DE FANTASÍA)

No tome (Marca (de fantasía)

- Si es alérgico (hipersensible) a tacrolimus o a cualquiera de los demás componentes de (Marca (de fantasía).
- Si es alérgico (hipersensible) a cualquier antibiótico que pertenezca al subgrupo de antibióticos macrólidos.

Tenga especial cuidado con (Marca (de fantasía)

- Necesitará tomar (Marca (de fantasía) todos los días, siempre que precise inmunosupresión para prevenir el rechazo de su órgano trasplantado. Debe mantenerse en contacto con su médico de forma regular.

- Mientras esté tomando (Marca (de fantasía), es posible que su médico desee realizar de vez en cuando una serie de pruebas (incluyendo análisis de sangre y orina, pruebas de función cardiaca, análisis visuales y neurológicos). Esto es completamente normal y ayudará a su médico a decidir la dosis más adecuada de (Marca (de fantasía) para usted.
- Por favor evite tomar cualquier preparado de herbolario, por ej. la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) o cualquier otro producto de herbolario ya que esto puede afectar la eficacia y la dosis de (Marca (de fantasía) que Usted necesita recibir. Si tiene dudas, por favor consulte a su médico antes de tomar cualquier producto o preparado de herbolario.
- Si tiene problemas hepáticos ó ha padecido alguna enfermedad que ha podido afectar a su hígado, por favor indíquelo a su médico ya que esto puede afectar a la dosis de (Marca (de fantasía) que recibe.
- Si tiene diarrea durante más de un día, por favor indíquelo a su médico ya que puede ser necesario adaptar la dosis de (Marca (de fantasía) que recibe.
- Debido al riesgo potencial de cambios malignos de la piel con la terapia inmunosupresora, debe utilizar ropa protectora adecuada, y utilizar crema protectora con un elevado factor de protección solar para limitar su exposición a la luz solar y luz UV.
- Si necesita vacunarse, por favor informe antes a su médico. El le aconsejará sobre la mejor forma de proceder.

Toma de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta y los remedios de herbolarios.

Los niveles sanguíneos de (Marca (de fantasía) pueden modificarse debido a otros medicamentos que esté tomando, y los niveles sanguíneos de otros medicamentos pueden modificarse por la administración de (Marca (de fantasía), lo que puede requerir un aumento o disminución de la dosis de (Marca (de fantasía). En particular, debe informar a su médico si está tomando o ha tomado recientemente medicamentos con principios activos como:

- antifúngicos y antibióticos, especialmente los llamados antibióticos macrólidos empleados para el tratamiento de infecciones, por ej. ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol, clotrimazol, eritromicina, claritromicina, josamicina y rifampicina
- inhibidores de la proteasa VIH, por ej. ritonavir
- el antiulceroso omeprazol
- tratamientos hormonales con etinilestradiol (por ej. la “píldora” anticonceptiva oral) o danazol
- fármacos que se utilizan para tratar la hipertensión o problemas cardiacos, como nifedipino, nicardipino, diltiazem y verapamilo
- los medicamentos conocidos como “estatinas” que se utilizan para tratar el colesterol y los triglicéridos elevados
- los medicamentos antiepilépticos fenitoína o fenobarbital
- los corticosteroides prednisona y metilprednisolona
- el antidepresivo nefazodona
- hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

(Marca (de fantasía) no se debe tomar con ciclosporina.

Su médico también necesita saber si está tomando suplementos de potasio o diuréticos ahorradores de potasio (por ej. amilorida, triamtereno o espironolactona), algunos analgésicos (los llamados AINEs, por ej. ibuprofeno), anticoagulantes, o medicación oral para el tratamiento diabético, mientras está tomando (Marca (de fantasía).

El uso de ibuprofeno, anfotericina B, antivirales (por ej. aciclovir), puede empeorar los problemas renales o del sistema nervioso, cuando se administran simultáneamente con (Marca (de fantasía).

Toma de (Marca (de fantasía) con los alimentos y bebidas

Generalmente debe tomar (Marca (de fantasía) con el estómago vacío o al menos 1 hora antes de la comida o 2-3 horas después de ella. Se debe evitar el pomelo o el zumo de pomelo mientras tome (Marca (de fantasía).

Embarazo y lactancia

Pida consejo a su médico o farmacéutico si desea quedarse embarazada o cree que puede estarlo antes de tomar cualquier medicamento.

(Marca (de fantasía) se excreta en la leche materna. Por lo tanto, no debe dar de mamar mientras recibe (Marca (de fantasía).

Conducción y uso de máquinas

No conduzca y no maneje herramientas o máquinas si se siente mareado o somnoliento, o tiene problemas para ver con claridad después de tomar (Marca (de fantasía). Estos efectos se observan con mayor frecuencia si (Marca (de fantasía) se toma junto con alcohol.

3. CÓMO TOMAR (MARCA (DE FANTASÍA)

Siga exactamente las instrucciones de administración de (Marca (de fantasía) de su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

La dosis inicial para prevenir el rechazo de su órgano trasplantado será fijada por su médico calculándola según su peso corporal. Las dosis iniciales justo después del trasplante estarán generalmente dentro del intervalo de

0,075-0,30 mg por kg de peso corporal y por día

dependiendo de su órgano trasplantado.

Su dosis depende de sus condiciones generales, y de otra medicación inmunosupresora que pueda estar tomando. Su médico necesitará realizarle análisis sanguíneos de manera regular para definir la dosis correcta, y para ajustar la dosis de vez en cuando. Su médico disminuirá habitualmente su dosis de (Marca (de fantasía) una vez que sus condiciones se hayan estabilizado. Su médico le dirá exactamente cuántas cápsulas debe tomar, y su frecuencia.

(Marca (de fantasía) se toma por vía oral dos veces al día, habitualmente por la mañana y por la noche. Se deben ingerir las cápsulas completas con un vaso de agua. No ingiera el desecante incluido en la bolsa de aluminio.

Si Vd. toma más (Marca (de fantasía) del que debiera

Si por accidente toma más (Marca (de fantasía) del que debiera, consulte a su médico o acuda al servicio de urgencias del hospital más cercano.

Si olvidó tomar (Marca (de fantasía)

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si olvida tomar (Marca (de fantasía) cápsulas, espere al momento de la siguiente dosis y luego continúe como antes.

Efectos que se dan cuando se interrumpe el tratamiento con (Marca (de fantasía)

La suspensión de su tratamiento con (Marca (de fantasía) puede aumentar el riesgo de rechazo de su órgano trasplantado. No suspenda el tratamiento a no ser que su médico se lo diga.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, (Marca (de fantasía) puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los posibles efectos adversos se enumeran según las siguientes categorías:

Los efectos adversos muy frecuentes los experimentan más de uno de cada diez pacientes.

Los efectos adversos frecuentes los experimentan menos de uno de cada diez pacientes, pero más de uno de cada cien pacientes.

Los efectos adversos poco frecuentes los experimentan menos de uno de cada cien pacientes, pero más de uno de cada mil pacientes.

Los efectos adversos raros los experimentan menos de uno de cada mil pacientes, pero más de uno de cada diez mil pacientes.

Los efectos adversos muy raros los experimentan menos de uno de cada diez mil pacientes.

(Marca (de fantasía) reduce el mecanismo de defensa de su propio cuerpo que le permite rechazar su órgano trasplantado. De manera consecuente, su cuerpo no funcionará tan bien como habitualmente a la hora de luchar contra las infecciones. Por lo tanto, mientras esté tomando (Marca (de fantasía) será más propenso a sufrir infecciones que habitualmente.

Se han descrito efectos graves, incluyendo reacciones alérgicas y anafilácticas. Se han descrito tumores benignos y malignos tras el tratamiento con (Marca (de fantasía) como resultado de la inmunosupresión.

Alteraciones de la sangre y de la linfa

Frecuentes: Disminución del recuento de células sanguíneas (plaquetas, glóbulos rojos o glóbulos blancos), aumento en el recuento de glóbulos blancos, cambios en el recuento de glóbulos rojos

Poco frecuentes: Cambios en la coagulación de la sangre, disminución del recuento de todas las células sanguíneas

Raras: Pequeñas hemorragias en su piel debido a coágulos sanguíneos

Metabolismo y alteraciones de la nutrición

Muy frecuentes: Aumento del azúcar en sangre, diabetes mellitus, aumento de potasio en sangre

Frecuentes: Disminución de magnesio, fosfato, potasio, calcio o sodio en sangre, sobrecarga de fluidos, aumento de ácido úrico o lípidos en sangre, disminución del apetito, aumento de acidez en la sangre, otros cambios de las sales sanguíneas

Poco frecuentes: Deshidratación, disminución de proteínas o azúcar en sangre, aumento de fosfato en sangre

Alteraciones psiquiátricas

Muy frecuentes: Dificultad para dormir

Frecuentes: Síntomas de ansiedad, confusión y desorientación, depresión, cambios del humor, pesadillas, alucinaciones, trastornos mentales

Alteraciones del sistema nervioso

Muy frecuentes: Temblor, dolor de cabeza

Frecuentes:	Ataques epilépticos, alteraciones de la conciencia, hormigueo y entumecimiento (algunas veces doloroso) de manos y pies, mareo, dificultad para la escritura, alteraciones del sistema nervioso
Poco frecuentes:	Coma, hemorragias cerebrales, derrame cerebral, parálisis, trastorno cerebral, alteraciones del habla y del lenguaje, problemas de memoria
Raras:	Aumento de la rigidez muscular
Muy raras:	Debilidad muscular

Alteraciones oculares

Frecuentes:	Visión borrosa, aumento de la sensibilidad a la luz, alteraciones oculares
Poco frecuentes:	Opacidad del cristalino
Raras:	Ceguera

Alteraciones del oído

Frecuentes:	Oír sonidos en sus oídos
Poco frecuentes:	Dificultad en la audición
Raras:	Sordera

Alteraciones del corazón

Frecuentes:	Disminución del flujo sanguíneo en los vasos cardiacos, latido cardiaco más rápido
Poco frecuentes:	Latido cardiaco irregular, parada del latido cardiaco, disminución de la función cardiaca, alteración del músculo cardiaco, aumento del músculo cardiaco, latido cardiaco más fuerte, electrocardiograma anormal, frecuencia cardiaca y pulso anormales
Raras:	Recogida de líquido alrededor del corazón
Muy raras:	Ecocardiograma anormal

Alteraciones de los vasos sanguíneos

Muy frecuentes:	Aumento de la presión sanguínea
Frecuentes:	Hemorragias, bloqueo parcial o completo de los vasos sanguíneos, disminución de la presión sanguínea
Poco frecuentes:	Coágulos sanguíneos en una vena de una extremidad, shock

Alteraciones del tracto respiratorio

Frecuentes:	Dificultad en la respiración, cambios en el tejido pulmonar, recogida de líquido alrededor del pulmón, inflamación de la faringe, resfriado, síntomas semejantes a la gripe
Poco frecuentes:	Dificultades en la respiración, alteraciones del tracto respiratorio, asma
Raras:	Dificultad en la respiración aguda

Alteraciones gastrointestinales

Muy frecuentes:	Diarrea, náuseas
-----------------	------------------

Frecuentes:	Inflamaciones o úlceras que provocan dolor abdominal o diarrea, hemorragias del estómago, inflamaciones o úlceras de la boca, recogida de líquido del abdomen, vómitos, dolores abdominales, indigestión, estreñimiento, flatulencia, hinchazón, heces sueltas, problemas estomacales
Poco frecuentes:	Obstrucciones del intestino, aumento del nivel sanguíneo de la enzima amilasa, reflujo del contenido estomacal en la garganta, retraso del vaciado del estómago
Raras:	Formación de quistes en el páncreas

Alteraciones hepáticas y de la vesícula biliar

Frecuentes:	Cambios en la función y enzimas hepáticas, ictericia de la piel debido a problemas hepáticos, daño del tejido hepático e inflamación del hígado
Raras:	Problemas con el flujo sanguíneo en el hígado
Muy raras:	Insuficiencia hepática, estrechamiento del vaso biliar

Alteraciones de la piel

Frecuentes:	Picor, rash, pérdida de pelo, acné, aumento de la sudoración
Poco frecuentes:	Dermatitis, sensación de quemazón bajo la luz del sol
Muy raras:	Enfermedad grave con ampollas en la piel, boca, ojos y genitales, aumento del vello

Alteraciones del hueso y las articulaciones

Frecuentes:	Dolor en articulaciones, extremidades o espalda, calambres musculares
Poco frecuentes:	Trastornos de las articulaciones

Alteraciones del riñón, sistema urinario y genitales

Muy frecuentes:	Problemas de riñón
Frecuentes:	Función insuficiente de los riñones, menor producción de orina, dificultad o dolor al orinar
Poco frecuentes:	Dificultad para orinar, menstruación dolorosa y hemorragia menstrual anormal
Muy raras:	Dolor al orinar con sangre en la orina

Alteraciones que afectan al cuerpo en su conjunto

Frecuentes:	Debilidad general, fiebre, retención de líquidos, dolor y malestar, aumento de la enzima fosfatasa alcalina en sangre, aumento de peso, sensación de temperatura alterada
Poco frecuentes:	Fallo de algunos órganos, enfermedad semejante a la gripe, aumento de la sensibilidad al calor y al frío, sensación de presión en el pecho, nerviosismo o sensación rara, aumento de la enzima lactatodeshidrogenasa en sangre, pérdida de peso
Raras:	Sed, caída, sensación de opresión en el pecho, disminución de la movilidad, úlcera
Muy raras:	Aumento del tejido graso

Alteraciones de su órgano trasplantado

Frecuentes: Función insuficiente de su órgano trasplantado

Si nota efectos adversos no mencionados en este prospecto o si sufre uno de los efectos adversos descritos de forma grave, comuníquese a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE (MARCA (DE FANTASÍA))

Mantenga (Marca (de fantasía)) fuera del alcance y de la vista de los niños.

No use (Marca (de fantasía)) después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de {abreviatura de la fecha de caducidad [Para completar a nivel nacional]}. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

[Para completar a nivel nacional]

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

¿Qué contiene (Marca (de fantasía))?

[Para completar a nivel nacional]

Aspecto del producto y tamaño del envase

[Para completar a nivel nacional]

Titular de la autorización de comercialización y fabricante

[Para completar a nivel nacional]

Este medicamento está autorizado en los Estados Miembros del EEA bajo el siguiente nombre:

Prograf:

Austria, Chipre, República Checa, Dinamarca, Alemania, Grecia, España, Finlandia, Francia, Hungría, Irlanda, Italia, Noruega, Polonia, Portugal, Eslovaquia, Eslovenia, Suecia, Reino Unido.

Prograft:

Bélgica, Luxemburgo, Países Bajos.

Este prospecto fue aprobado en {Mes/año}

PROSPECTO : INFORMACION PARA EL USUARIO

Prograf y nombres asociados (ver Anexo I) 5 mg/ml Concentrado para solución para perfusión [Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

Tacrolimus

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a Vd. personalmente y no debe Vd. pasarlo a otras personas. Puede perjudicarles, aun cuando sus síntomas sean los mismos que los suyos.
- Si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto o si sufre uno de los efectos adversos descritos de forma grave, informe a su médico o farmacéutico.

En este prospecto:

1. Qué es (Marca (de fantasía) y para qué se utiliza
2. Antes de usar (Marca (de fantasía)
3. Cómo usar (Marca (de fantasía)
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de (Marca (de fantasía)
6. Información adicional

1. QUÉ ES (MARCA (DE FANTASÍA) Y PARA QUÉ SE UTILIZA

(Marca (de fantasía) pertenece al grupo de fármacos conocidos como inmunosupresores. Tras su trasplante de órgano (por ej. hígado, riñón, corazón), el sistema inmunitario de su cuerpo intentará rechazar el nuevo órgano. (Marca (de fantasía) se utiliza para controlar la respuesta inmune de su cuerpo, permitiéndole aceptar el órgano trasplantado.

(Marca (de fantasía) se utiliza con frecuencia en combinación con otros medicamentos que también suprimen el sistema inmunitario.

También puede recibir (Marca (de fantasía) para tratar un rechazo que se esté produciendo de su hígado, riñón, corazón u otro órgano trasplantado, o si cualquier tratamiento previo que estuviera siguiendo, no consiga controlar esta respuesta inmunitaria después su trasplante.

2. ANTES DE USAR (MARCA (DE FANTASÍA)

No use (Marca (de fantasía)

- Si es alérgico (hipersensible) a tacrolimus o a cualquier antibiótico que pertenezca al subgrupo de antibióticos macrólidos.
- Si es alérgico (hipersensible) a cualquiera de los demás componentes <Para implementar a nivel nacional> - especialmente al aceite de ricino polioxietileno hidrogenado o a sustancias similares.

Tenga especial cuidado con (Marca (de fantasía)

- Mientras esté recibiendo (Marca (de fantasía), es posible que su médico desee realizar de vez en cuando una serie de pruebas (incluyendo análisis de sangre, orina, pruebas de función cardíaca, análisis visuales y neurológicos). Esto es completamente normal y ayudará a su médico a decidir la dosis más adecuada de (Marca (de fantasía) para usted.

- Por favor evite tomar cualquier preparado de herbolario, por ej. la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) o cualquier otro producto de herbolario ya que esto puede afectar la eficacia y la dosis de (Marca (de fantasía) que Usted necesita recibir. Si tiene dudas, por favor consulte a su médico antes de tomar cualquier producto o preparado de herbolario.
- Si tiene problemas hepáticos ó ha padecido alguna enfermedad que ha podido afectar a su hígado, por favor indíquelo a su médico ya que esto puede afectar a la dosis de (Marca (de fantasía) que recibe.
- Si tiene diarrea durante más de un día, por favor indíquelo a su médico ya que puede ser necesario adaptar la dosis de (Marca (de fantasía) que recibe.
- Debido al riesgo potencial de cambios malignos de la piel con la terapia inmunosupresora, debe utilizar ropa protectora adecuada, y utilizar crema protectora con un elevado factor de protección solar para limitar su exposición a la luz solar y luz UV.
- Si necesita vacunarse, por favor informe antes a su médico. El le aconsejará sobre la mejor forma de proceder.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta y los remedios de herbolarios.

Los niveles sanguíneos de (Marca (de fantasía) pueden modificarse debido a otros medicamentos que esté tomando, y los niveles sanguíneos de otros medicamentos pueden modificarse por la administración de (Marca (de fantasía), lo que puede requerir un aumento o disminución de la dosis de (Marca (de fantasía). En particular, debe informar a su médico si está tomando o ha tomado recientemente medicamentos con principios activos como:

- antifúngicos y antibióticos, especialmente los llamados antibióticos macrólidos empleados para el tratamiento de infecciones, por ej. ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol, clotrimazol, eritromicina, claritromicina, josamicina y rifampicina
- inhibidores de la proteasa VIH, por ej. ritonavir
- el antiulceroso omeprazol
- tratamientos hormonales con etinilestradiol (por ej. la “píldora” anticonceptiva oral) o danazol
- fármacos que se utilizan para tratar la hipertensión o problemas cardíacos, como nifedipino, nicardipino, diltiazem y verapamilo
- los medicamentos conocidos como “estatinas” que se utilizan para tratar el colesterol y los triglicéridos elevados
- los medicamentos antiepilépticos fenitoína o fenobarbital
- los corticosteroides prednisona y metilprednisolona
- el antidepresivo nefazodona
- hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

(Marca (de fantasía) no se debe usar con ciclosporina.

Su médico también necesita saber si está tomando suplementos de potasio o diuréticos ahorradores de potasio (por ej. amilorida, triamtereno o espironolactona), algunos analgésicos (los llamados AINEs, por ej. ibuprofeno), anticoagulantes, o medicación oral para el tratamiento diabético, mientras está tomando (Marca (de fantasía).

El uso de ibuprofeno, anfotericina B, antivirales (por ej. aciclovir), puede empeorar los problemas renales o del sistema nervioso, cuando se administran simultáneamente con (Marca (de fantasía).

Toma de (Marca (de fantasía) con los alimentos y bebidas

Se debe evitar el pomelo o el zumo de pomelo mientras reciba (Marca (de fantasía).

Embarazo y lactancia

Pida consejo a su médico o farmacéutico si desea quedarse embarazada o cree que puede estarlo antes de tomar cualquier medicamento.

(Marca (de fantasía) se excreta en la leche materna. Por lo tanto, no debe dar de mamar mientras recibe (Marca (de fantasía)).

Información importante sobre algunos de los componentes de (Marca (de fantasía)

- <(Marca (de fantasía)> contiene aceite de ricino polioxietilénhidrogenado que puede, en un reducido número de pacientes, producir una grave reacción alérgica. Si Usted ha sufrido este problema con anterioridad, por favor informe a su médico.
- Debe tenerse en cuenta el contenido de alcohol (638 mg por ml) de (Marca (de fantasía) 5 mg/ml Concentrado para solución para perfusión.

3. CÓMO USAR (MARCA (DE FANTASÍA)

La dosis inicial para prevenir el rechazo de su órgano trasplantado será fijada por su médico calculándola según su peso corporal. La dosis inicial intravenosa justo después del trasplante estará generalmente dentro del intervalo de

0,01-0,10 mg por kg de peso corporal y por día

dependiendo de su órgano trasplantado.

(Marca (de fantasía) solamente se utilizará para infusión intravenosa una vez diluido. Usted recibirá (Marca (de fantasía) en forma de infusión continua durante 24 horas, y nunca en forma de inyección corta. (

Marca (de fantasía) puede causar una irritación moderada si no se administra directamente en una vena. El tratamiento con (Marca (de fantasía) no debe prolongarse más de 7 días. Entonces su médico le prescribirá en su lugar (Marca (de fantasía) cápsulas.

Su dosis depende de sus condiciones generales, y de otra medicación inmunosupresora que pueda estar tomando. Su médico necesitará realizarle análisis sanguíneos de manera regular para definir la dosis correcta, y para ajustar la dosis de vez en cuando.

Si Vd. usa más (Marca (de fantasía) del que debiera

Si ha recibido demasiado (Marca (de fantasía), su médico corregirá la siguiente dosis.

Efectos que se dan cuando se interrumpe el tratamiento con (Marca (de fantasía)

La suspensión de su tratamiento con (Marca (de fantasía) puede aumentar el riesgo de rechazo de su órgano trasplantado. No suspenda el tratamiento a no ser que su médico se lo diga.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, (Marca (de fantasía) puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los posibles efectos adversos se enumeran según las siguientes categorías:

Los efectos adversos muy frecuentes los experimentan más de uno de cada diez pacientes.

Los efectos adversos frecuentes los experimentan menos de uno de cada diez pacientes, pero más de uno de cada cien pacientes.

Los efectos adversos poco frecuentes los experimentan menos de uno de cada cien pacientes, pero más de uno de cada mil pacientes.

Los efectos adversos raros los experimentan menos de uno de cada mil pacientes, pero más de uno de cada diez mil pacientes.

Los efectos adversos muy raros los experimentan menos de uno de cada diez mil pacientes.

(Marca (de fantasía) reduce el mecanismo de defensa de su propio cuerpo que le permite rechazar su órgano trasplantado. De manera consecuente, su cuerpo no funcionará tan bien como habitualmente a la hora de luchar contra las infecciones. Por lo tanto, mientras esté tomando (Marca (de fantasía) será más propenso a sufrir infecciones que habitualmente.

Se han descrito efectos graves, incluyendo reacciones alérgicas y anafilácticas. Se han descrito tumores benignos y malignos tras el tratamiento con (Marca (de fantasía) como resultado de la inmunosupresión.

Alteraciones de la sangre y de la linfa

Frecuentes: Disminución del recuento de células sanguíneas (plaquetas, glóbulos rojos o glóbulos blancos), aumento en el recuento de glóbulos blancos, cambios en el recuento de glóbulos rojos

Poco frecuentes: Cambios en la coagulación de la sangre, disminución del recuento de todas las células sanguíneas

Raras: Pequeñas hemorragias en su piel debido a coágulos sanguíneos

Metabolismo y alteraciones de la nutrición

Muy frecuentes: Aumento del azúcar en sangre, diabetes mellitus, aumento de potasio en sangre

Frecuentes: Disminución de magnesio, fosfato, potasio, calcio o sodio en sangre, sobrecarga de fluidos, aumento de ácido úrico o lípidos en sangre, disminución del apetito, aumento de acidez en la sangre, otros cambios de las sales sanguíneas

Poco frecuentes: Deshidratación, disminución de proteínas o azúcar en sangre, aumento de fosfato en sangre

Alteraciones psiquiátricas

Muy frecuentes: Dificultad para dormir

Frecuentes: Síntomas de ansiedad, confusión y desorientación, depresión, cambios del humor, pesadillas, alucinaciones, trastornos mentales

Alteraciones del sistema nervioso

Muy frecuentes: Temblor, dolor de cabeza

Frecuentes: Ataques epilépticos, alteraciones de la conciencia, hormigueo y entumecimiento (algunas veces doloroso) de manos y pies, mareo, dificultad para la escritura, alteraciones del sistema nervioso

Poco frecuentes: Coma, hemorragias cerebrales, derrame cerebral, parálisis, trastorno cerebral, alteraciones del habla y del lenguaje, problemas de memoria

Raras: Aumento de la rigidez muscular

Muy raras: Debilidad muscular

Alteraciones oculares

Frecuentes: Visión borrosa, aumento de la sensibilidad a la luz, alteraciones oculares

Poco frecuentes: Opacidad del cristalino
Raras: Ceguera

Alteraciones del oído

Frecuentes: Oír sonidos en sus oídos
Poco frecuentes: Dificultad en la audición
Raras: Sordera

Alteraciones del corazón

Frecuentes: Disminución del flujo sanguíneo en los vasos cardiacos, latido cardiaco más rápido
Poco frecuentes: Latido cardiaco irregular, parada del latido cardiaco, disminución de la función cardiaca, alteración del músculo cardiaco, aumento del músculo cardiaco, latido cardiaco más fuerte, electrocardiograma anormal, frecuencia cardiaca y pulso anormales
Raras: Recogida de líquido alrededor del corazón
Muy raras: Ecocardiograma anormal

Alteraciones de los vasos sanguíneos

Muy frecuentes: Aumento de la presión sanguínea
Frecuentes: Hemorragias, bloqueo parcial o completo de los vasos sanguíneos, disminución de la presión sanguínea
Poco frecuentes: Coágulos sanguíneos en una vena de una extremidad, shock

Alteraciones del tracto respiratorio

Frecuentes: Dificultad en la respiración, cambios en el tejido pulmonar, recogida de líquido alrededor del pulmón, inflamación de la faringe, resfriado, síntomas semejantes a la gripe
Poco frecuentes: Dificultades en la respiración, alteraciones del tracto respiratorio, asma
Raras: Dificultad en la respiración aguda

Alteraciones gastrointestinales

Muy frecuentes: Diarrea, náuseas
Frecuentes: Inflamaciones o úlceras que provocan dolor abdominal o diarrea, hemorragias del estómago, inflamaciones o úlceras de la boca, recogida de líquido del abdomen, vómitos, dolores abdominales, indigestión, estreñimiento, flatulencia, hinchazón, heces sueltas, problemas estomacales
Poco frecuentes: Obstrucciones del intestino, aumento del nivel sanguíneo de la enzima amilasa, reflujo del contenido estomacal en la garganta, retraso del vaciado del estómago
Raras: Formación de quistes en el páncreas

Alteraciones hepáticas y de la vesícula biliar

Frecuentes: Cambios en la función y enzimas hepáticas, ictericia de la piel debido a problemas hepáticos, daño del tejido hepático e inflamación del hígado

Raras: Problemas con el flujo sanguíneo en el hígado
Muy raras: Insuficiencia hepática, estrechamiento del vaso biliar

Alteraciones de la piel

Frecuentes: Picor, rash, pérdida de pelo, acné, aumento de la sudoración
Poco frecuentes: Dermatitis, sensación de quemazón bajo la luz del sol
Muy raras: Enfermedad grave con ampollas en la piel, boca, ojos y genitales, aumento del vello

Alteraciones del hueso y las articulaciones

Frecuentes: Dolor en articulaciones, extremidades o espalda, calambres musculares
Poco frecuentes: Trastornos de las articulaciones

Alteraciones del riñón, sistema urinario y genitales

Muy frecuentes: Problemas de riñón
Frecuentes: Función insuficiente de los riñones, menor producción de orina, dificultad o dolor al orinar
Poco frecuentes: Dificultad para orinar, menstruación dolorosa y hemorragia menstrual anormal
Muy raras: Dolor al orinar con sangre en la orina

Alteraciones que afectan al cuerpo en su conjunto

Frecuentes: Debilidad general, fiebre, retención de líquidos, dolor y malestar, aumento de la enzima fosfatasa alcalina en sangre, aumento de peso, sensación de temperatura alterada
Poco frecuentes: Fallo de algunos órganos, enfermedad semejante a la gripe, aumento de la sensibilidad al calor y al frío, sensación de presión en el pecho, nerviosismo o sensación rara, aumento de la enzima lactatodeshidrogenasa en sangre, pérdida de peso
Raras: Sed, caída, sensación de opresión en el pecho, disminución de la movilidad, úlcera
Muy raras: Aumento del tejido graso

Alteraciones de su órgano trasplantado

Frecuentes: Función insuficiente de su órgano trasplantado

Si nota efectos adversos no mencionados en este prospecto o si sufre uno de los efectos adversos descritos de forma grave, comuníquese a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE (MARCA (DE FANTASÍA))

Mantenga (Marca (de fantasía)) fuera del alcance y de la vista de los niños.

No use (Marca (de fantasía)) después de la fecha de caducidad que aparece en el envase <después de {abreviatura de la fecha de caducidad [Para completar a nivel nacional]}>. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

[Para completar a nivel nacional]

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

¿Qué contiene (Marca (de fantasía)?

- El principio activo es tacrolimus.
- Los demás componentes son [Para completar a nivel nacional].

Aspecto del producto y tamaño del envase

[Para completar a nivel nacional]

Titular de la autorización de comercialización y fabricante

[Para completar a nivel nacional]

Este medicamento está autorizado en los Estados Miembros del EEA bajo el siguiente nombre:

Prograf:

Austria, Chipre, República Checa, Dinamarca, Alemania, Grecia, España, Finlandia, Francia, Hungría, Irlanda, Italia, Noruega, Polonia, Portugal, Eslovaquia, Eslovenia, Suecia, Reino Unido.

Prograft:

Bélgica, Luxemburgo, Países Bajos.

Este prospecto fue aprobado en {Mes/año}