



PROGRAF[®] XL

TACROLIMUS 0,5 - 1 - 5 mg

Venta bajo receta archivada
Industria Irlandesa

Cápsulas de acción prolongada

COMPOSICIÓN:

Cada cápsula de acción prolongada contiene:	
Tacrolimus.....	0,500 mg
Excipientes: Hipromelosa, Etilcelulosa, Lactosa monohidrato, Estearato de magnesio.....	c.s.
Cápsula de gelatina dura (Gelatina, Dióxido de titanio, Óxido de hierro amarillo, Óxido de hierro Rojo, laurilsulfato de sodio).....	c.s.
Tinta de impresión de las cápsulas (Opacode S-1-15013).....	c.s.
Cada cápsula de acción prolongada contiene:	
Tacrolimus.....	1,000 mg
Excipientes: Hipromelosa, Etilcelulosa, Lactosa monohidrato, Estearato de magnesio.....	c.s.
Cápsula de gelatina dura (Gelatina, Dióxido de titanio, Óxido de hierro amarillo, Óxido de hierro Rojo, laurilsulfato de sodio).....	c.s.
Tinta de impresión de las cápsulas (Opacode S-1-15013).....	c.s.
Cada cápsula de acción prolongada contiene:	
Tacrolimus.....	5,000 mg
Excipientes: Hipromelosa, Etilcelulosa, Lactosa monohidrato, Estearato de magnesio.....	c.s.
Cápsula de gelatina dura (Gelatina, Dióxido de titanio, Óxido de hierro amarillo, Óxido de hierro Rojo, laurilsulfato de sodio).....	c.s.
Tinta de impresión de las cápsulas (Opacode S-1-15013).....	c.s.

ACCION TERAPEUTICA

Inmunosupresor de tipo macrolídico. Código ATC: L04A A05

INDICACIONES

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

ACCION FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

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

FARMACOCINÉTICA

Absorción

En el hombre se ha demostrado que tacrolimus es capaz de absorberse a lo largo de todo el tracto gastrointestinal. El tacrolimus disponible generalmente se absorbe rápido. PROGRAF[®] XL es una formulación de acción prolongada de tacrolimus, que produce un perfil de absorción oral ampliado con un tiempo promedio hasta la C_{máx} de aproximadamente 2 horas. La absorción es variable, y la biodisponibilidad oral media de tacrolimus (investigada con la formulación de Prograf[®]) está en el intervalo del 20% - 25% (intervalo individual en pacientes adultos 6%-43%). La biodisponibilidad oral de PROGRAF[®] XL se redujo cuando se administró después de la ingesta de alimentos. Tanto la velocidad como la magnitud de la absorción de PROGRAF[®] XL se redujeron cuando se administró con alimentos.

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

Existe una importante correlación entre el AUC y los niveles valle en sangre en estado estacionario para PROGRAF[®] XL. 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 perfusión 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, 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. 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 eliminación de tacrolimus es larga y variable. En individuos sanos, la vida media de eliminación en sangre es de aproximadamente 43 horas.

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 C14, la mayor parte de la marca radiactiva se eliminó en las heces. Aproximadamente el 2% de la radiactividad se eliminó en la orina. En la orina y heces se detectó menos del 1% de tacrolimus no metabolizado, indicando que tacrolimus se metaboliza casi por completo antes de la eliminación, siendo la bilis la vía principal de eliminación.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

PROGRAF[®] XL es una formulación oral de tacrolimus que se toma una vez al día. El tratamiento con PROGRAF[®] XL requiere un control cuidadoso realizado por personal debidamente calificado y equipado. Este medicamento sólo debe ser recetado por médicos con experiencia previa en terapia inmunosupresora y tratamiento de pacientes con trasplantes, que puedan realizar cambios en la terapia de inmunosupresión ya iniciada.

Consideraciones generales

Las dosis iniciales recomendadas indicadas más adelante tienen fines orientativos. PROGRAF[®] XL se administra habitualmente en combinación con otros agentes inmunosupresores en el periodo postoperatorio inicial. La dosis puede variar dependiendo del régimen inmunosupresor elegido. La dosis de PROGRAF[®] XL debe basarse principalmente en la evaluación clínica del rechazo y la tolerancia de cada paciente individualmente, con la ayuda de la monitorización de los niveles en sangre (ver más adelante en "Recomendaciones sobre la concentración diana de los niveles valle en sangre entera"). En caso de que se observen síntomas clínicos de rechazo, debe considerarse la modificación del régimen inmunosupresor. En pacientes estables en los que se había efectuado la conversión de Prograf[®] (dos veces al día) a PROGRAF[®] XL (una vez al día) en una relación 1:1 (mg: mg) manteniendo la dosis diaria total, la exposición sistémica a tacrolimus (AUC₀₋₂₄) con PROGRAF[®] XL fue aproximadamente un 10% menor que con Prograf[®]. La relación entre los niveles valle de tacrolimus (C₀₋₂₄) y la exposición sistémica (AUC₀₋₂₄) con PROGRAF[®] XL es similar a la de Prograf[®]. Cuando se realice la conversión de Prograf[®] cápsulas a PROGRAF[®] XL deben medirse los niveles valle de tacrolimus antes de realizar la conversión y a las dos semanas después de la conversión. Se deben realizar ajustes de dosis para asegurar que se mantiene una exposición sistémica similar.

En los pacientes trasplantados renales y hepáticos de novo el valor de AUC₀₋₂₄) de tacrolimus para PROGRAF[®] XL el Día 1 fue un 30% y un 50% menor respectivamente, cuando se comparó con el de Prograf[®] a dosis equivalentes. En el Día 4 la exposición sistémica medida a través de los niveles valle es similar para los pacientes trasplantados de hígado y de riñón con las dos formulaciones. Se recomienda realizar una monitorización de los niveles valle de tacrolimus cuidadosa y frecuente en las primeras dos semanas post-trasplante con PROGRAF[®] XL para asegurar una exposición adecuada al fármaco en el periodo post-trasplante inmediato. Debido a que tacrolimus es una sustancia con un aclaramiento bajo, los ajustes de dosis en el tratamiento con PROGRAF[®] XL pueden durar varios días antes de alcanzar el estado estacionario.

En pacientes incapaces de tomar medicamentos por vía oral durante el periodo inmediato post-trasplante, el tratamiento con tacrolimus puede iniciarse por vía intravenosa (Prograf[®] 5 mg/ml Concentrado en solución para perfusión) a una dosis de aproximadamente 1/5 de la dosis oral recomendada para esa indicación.

Normas para la correcta administración

Se recomienda administrar la dosis diaria oral de PROGRAF[®] XL una vez al día por la mañana. Las cápsulas de acción prolongada de PROGRAF[®] XL deben tomarse inmediatamente después de sacarlas del blíster. Debe advertirse a los pacientes que no se ingieran el secante. Las cápsulas deben tragarse con líquido (preferentemente agua). PROGRAF[®] XL debe administrarse generalmente con el estómago vacío o al menos una hora antes o 2-3 horas después de la ingesta de alimentos, para obtener la máxima absorción (ver farmacocinética). Si se olvidase tomar la dosis por la mañana, la misma debe tomarse lo antes posible en ese mismo día. No debe tomar una dosis doble a la mañana siguiente.

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 renal

Profilaxis del rechazo del trasplante

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

Ajuste de dosis durante el periodo post-trasplante

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

Recomendaciones de administración - Trasplante hepático

Profilaxis del rechazo del trasplante

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

Ajuste de dosis durante el periodo post-trasplante

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

Recomendaciones posológicas – Conversión de pacientes tratados con Prograf[®] a PROGRAF[®] XL

En los pacientes con trasplantes de aloinjertos que se encuentran en mantenimiento con una posología de Prograf[®] cápsulas dos veces al día, que precisen conversión a PROGRAF[®] XL administrado una vez al día, ésta se realizará en una relación 1:1 (mg: mg) manteniendo la dosis diaria total. PROGRAF[®] XL debe administrarse por la mañana. Después de la conversión, se deben monitorear los niveles valle de tacrolimus y, si es necesario, deben hacerse ajustes de la dosis para mantener una exposición sistémica similar.

Recomendaciones posológicas – Tratamiento del rechazo

Para tratar los episodios de rechazo se han utilizado dosis crecientes de tacrolimus, tratamiento suplementario con corticosteroides e introducción de ciclos cortos de anticuerpos mono-/policonales. Si se observan signos de toxicidad (p. ej., reacciones adversas importantes – ver Reacciones Adversas), puede ser necesario reducir la dosis de PROGRAF[®] XL. Para información sobre conversión de ciclosporina a PROGRAF[®] XL, véase en "Ajustes de dosis en poblaciones específicas de pacientes".

Trasplante renal y hepático

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

Trasplante cardíaco

En pacientes adultos en los que el tratamiento se convierte a PROGRAF[®] XL, debe administrarse una dosis oral inicial de 0,15 mg/kg/día una vez al día por la mañana.

Trasplante de otros aloinjertos

A pesar de que no existe experiencia clínica con PROGRAF[®] XL en pacientes trasplantados de pulmón, páncreas e intestino, se ha utilizado Prograf[®] en pacientes con trasplantes pulmonares a una dosis oral inicial de 0,10 – 0,15 mg/kg/día, en pacientes con trasplante pancreático a una dosis oral inicial de 0,2 mg/kg/día, y en el 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 valle 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 diuresis).

Raza

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

Sexo

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

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 a PROGRAF[®] XL

Se debe tener precaución cuando se cambie a los pacientes de un tratamiento basado en ciclosporina a otro basado en tacrolimus (ver Reacciones Adversas y Precauciones). El tratamiento con PROGRAF[®] XL 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 basado en tacrolimus se ha iniciado 12 – 24 horas después de la interrupción del tratamiento con ciclosporina. El monitoreo 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 entera

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

Como ayuda para optimizar la dosis, existen varias técnicas de inmunoensayo disponibles para determinar la concentración de tacrolimus en sangre entera. 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 entera se determinan con métodos de inmunoensayo.

La relación entre los niveles valle de tacrolimus (C₂₄) y la exposición sistémica (AUC₀₋₂₄) es similar entre las dos formulaciones PROGRAF[®] XL y Prograf[®].

Los niveles valle de tacrolimus en sangre deben vigilarse durante el periodo post-trasplante. Los niveles valle de PROGRAF[®] XL en sangre deben analizarse aproximadamente 24 horas después de la dosis, justo antes de la siguiente administración. Se recomienda la monitorización frecuente del nivel valle en las dos semanas iniciales post-trasplante, seguida de una monitorización periódica durante la etapa de mantenimiento. También deben controlarse los niveles valle en sangre de tacrolimus tras la conversión de Prograf[®] a PROGRAF[®] XL, después de ajustes de dosis, cambios en el tratamiento inmunosupresor, o administración simultánea de sustancias que pueden alterar las concentraciones de tacrolimus en sangre entera (ver Interacciones farmacológicas). La frecuencia del control de los niveles en sangre debe estar basada en las necesidades clínicas. Debido a que PROGRAF[®] XL es un medicamento de aclaramiento lento, una vez realizadas ajustes en la dosis se puede tardar varios días en alcanzar el estado estacionario.

El análisis de los ensayos 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 entera. En la práctica clínica, los niveles valle en sangre entera detectados suelen estar entre 5 y 20 ng/ml en pacientes con trasplante hepático, y entre 10 y 20 ng/ml en pacientes con trasplante renal y cardíaco durante el 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 cardíaco.

CONTRAINDICACIONES

PROGRAF[®] XL está contraindicado en sujetos con hipersensibilidad al tacrolimus o a otros macrólidos o a algunos de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

Para el tratamiento del rechazo de aloinjertos resistente al tratamiento con otros medicamentos inmunosupresores en pacientes adultos, no se conoce hasta el momento de datos clínicos para la formulación de acción prolongada PROGRAF[®] XL. Para la profilaxis del rechazo del trasplante en receptores de aloinjertos de corazón adultos y para receptores de aloinjertos pediátricos, no se conocen todavía datos disponibles para la formulación de acción prolongada PROGRAF[®] XL.

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 plasmáticas. En caso de que se observen variaciones clínicamente significativas, debe considerarse un ajuste del régimen inmunosupresor.

Cuando se toma PROGRAF[®] XL se deben evitar las preparaciones de herbarias que contienen la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) u otras preparaciones a base de plantas 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 Interacciones farmacológicas).

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 administre tacrolimus a pacientes que han recibido previamente ciclosporina (ver Posología y forma de administración – Interacciones farmacológicas).

Se han observado en raras ocasiones casos de hipertrofia ventricular o de hipertrofia del ventrículo, notificados como miocardiopatías, en los pacientes en tratamiento con Prograf[®], y por lo tanto, también pueden aparecer con PROGRAF[®] XL. En la mayor parte de los casos han sido reversibles y se produjeron principalmente con concentraciones valle 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 pre-existente, uso de corticosteroides, hipertensión, disfunción renal o hepática, infecciones, sobrecarga de líquidos y edema. Por tanto, los pacientes de alto riesgo que reciben un tratamiento inmunosupresor importante deben ser controlados, utilizando procedimientos tales como ecocardiografía o ECG antes y después del trasplante (por ejemplo inicialmente, a los 3 meses y, posteriormente, a los 9-12 meses). En caso de que se observen alteraciones, debe evaluarse una reducción de la dosis de PROGRAF[®] XL o el cambio de tratamiento a otro agente inmunosupresor. Tacrolimus puede prolongar el intervalo QT, sin embargo, en este momento no hay evidencia sustancial para demostrar que causa taquicardia ventricular "Torsada de Puntas". Debe tenerse precaución en pacientes en los que se ha diagnosticado o se sospecha el Síndrome congénito de intervalo QT prolongado.

Se ha descrito que los pacientes tratados con tacrolimus desarrollan alteraciones linfoproliferativas asociadas al virus Epstein-Barr (VEB). Cuando se administra de forma concomitante una combinación de inmunosupresores como anticuerpos antilinfocíticos, aumenta el riesgo de alteraciones linfoproliferativas asociadas al VEB. Se ha descrito que los pacientes negativos al VEB-VCA (Antígeno de la cápsula viral) presentan un mayor riesgo de desarrollar alteraciones linfoproliferativas. Por lo tanto, en este grupo de pacientes debe determinarse la serología VEB-VCA antes de iniciar el tratamiento con PROGRAF[®] XL. Durante el tratamiento se recomienda una monitorización cuidadosa con VEB-PCR. Un resultado de VEB-PCR positivo puede persistir durante meses, y no es indicativo en sí mismo, 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 Reacciones Adversas).

PROGRAF[®] XL cápsulas de acción prolongada contienen lactosa por lo que los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa deben tener especial precaución.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones metabólicas

El tacrolimus disponible sistémicamente se metaboliza a través de la CYP3A4 hepática. También existe evidencia de metabolismo gastrointestinal a través del CYP3A4 de la pared intestinal. El uso concomitante de medicamentos o preparados a base de plantas 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 monitorear 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.

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

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

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

Se ha notificado que el jugo de pomelo eleva el nivel sanguíneo de tacrolimus, y por lo tanto debe evitarse. Lansoprazol y ciclosporina pueden inhibir potencialmente el metabolismo de Tacrolimus mediado por CYP3A4, y por lo tanto aumentar las concentraciones de tacrolimus en sangre entera.

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, Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) que pueden requerir mayores dosis de tacrolimus en prácticamente todos los pacientes.

También se han observado interacciones clínicamente significativas con fenobarbital. Se ha demostrado que las dosis de mantenimiento de corticosteroides reducen los niveles sanguíneos de tacrolimus.

Dosis elevadas de prednisona o metilprednisonola 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 vida media de ciclosporina se alarga cuando se administra concomitantemente con tacrolimus.

Además, pueden producirse efectos nefrotóxicos aditivos/sinérgicos. Por este motivo, no se recomienda la asociación de ciclosporina y tacrolimus, y debe tenerse precaución cuando se administra tacrolimus a pacientes tratados previamente con ciclosporina (Ver Posología y Advertencias y Precauciones).

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 clínicos 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 potenciales que pueden aumentar la exposición sistémica de tacrolimus

Agentes procinéticos como metoclopramida y cisaprida, Cimetidina, Hidróxido de magnesio-aluminio.

Otras interacciones que han producido efectos clínicos perjudiciales

El uso simultáneo de tacrolimus con medicamentos con conocidos efectos nefrotóxicos o neurotóxicos puede elevar el nivel de toxicidad (por ejemplo, antibióticos aminoglucósidos, inhibidores de la girasa, vancomicina, colirimoxazol, 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 hiperkalemia, o puede elevar la hiperkalemia previa, debe evitarse la toma elevada de potasio o diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, amilorida, triamtereno 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).

Embarazo y lactancia

Datos en humanos demuestran que tacrolimus es capaz de atravesar la barrera placentaria. Los datos disponibles limitados acerca de receptores de trasplante de órganos no muestran ninguna evidencia de un aumento del riesgo de acontecimientos adversos a lo largo y al finalizar el embarazo con tacrolimus comparado con otros fármacos inmunosupresores. Hasta el momento, no se conoce de datos epidemiológicos relevantes adicionales. El tratamiento en mujeres embarazadas puede ser considerado, cuando no exista ninguna alternativa más segura y cuando los beneficios justifiquen el riesgo potencial para el feto. En caso de exposición intrauterina, se recomienda monitorear los acontecimientos adversos potenciales de tacrolimus en el recién nacido (especialmente los efectos renales). Existe un riesgo de parto prematuro (< 37 semanas) así como de hiperkalemia en el recién nacido (incidencia en 8 de cada 111 neonatos, es decir 7,2%), que sin embargo se normaliza de forma espontánea.

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

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 PROGRAF® XL.

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 PROGRAF® XL.

Incompatibilidades

Tacrolimus no es compatible con el PVC. Los tubos, las jeringas y otros equipos empleados para preparar una suspensión del contenido de la cápsula de PROGRAF® XL no deben contener PVC.

REACCIONES ADVERSAS

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

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

Trastornos cardíacos

Frecuentes: alteraciones isquémicas de las arterias coronarias, taquicardia

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

Raras: derrame pericárdico

Muy raras: ecocardiograma anormal

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: anemia, leucopenia, trombocitopenia, leucocitosis, alteración de los hematíes

Poco frecuentes: coagulopatías, trastornos de la coagulación y hemorragia, pancitopenia, neutropenia

Raras: púrpura trombocitopénica trombótica, hipoprotrombinemia

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: temblor, cefalea

Frecuentes: convulsiones, alteraciones de la conciencia, parestesias y disestesias, neuropatías periféricas, mareo, dificultad para la escritura

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

Raras: hipertonia

Muy raras: miastenia

Trastornos oculares

Frecuentes: visión borrosa, fotofobia

Poco frecuentes: cataratas

Raras: ceguera

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes: tinnitus

Poco frecuentes: hipoacusia

Raras: sordera neurosensorial

Muy raras: dificultad de audición

Trastornos respiratorios y torácicos

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

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

Raras: síndrome disneico agudo

Trastornos 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

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

Raras: sub oclusión intestinal, pseudoquiste pancreático

Trastornos renales y urinarios

Muy frecuentes: insuficiencia renal

Frecuentes: fallo renal, insuficiencia renal aguda, oliguria, necrosis tubular renal, nefropatía tóxica.

Poco frecuentes: anuria, síndrome urémico hemolítico

Muy raras: nefropatía, cistitis hemorrágica

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

Poco frecuentes: dermatitis, fotosensibilidad

Raras: necrosis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell)

Muy raras: síndrome de Stevens-Johnson

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

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

Trastornos endocrinos

Raras: hirsutismo

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: hiperglucemia, diabetes mellitus, hiperkalemia

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

Infecciones

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.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Frecuentes: disfunción primaria del injerto

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas

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.

Trastornos vasculares

Muy frecuentes: hipertensión

Frecuentes: hemorragias, episodios tromboembólicos e isquémicos, alteraciones vasculares periféricas, hipotensión

Poco frecuentes: infarto, trombosis venosa profunda, shock

Trastornos generales

Frecuentes: astenia, fiebre, edema, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de peso.

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

Raras: sed, disminución de la movilidad

Muy raras: incremento del tejido graso

Trastornos del sistema inmunológico

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

Trastornos hepato biliares

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

Trastornos del aparato reproductor

Poco frecuentes: dismenorrea y hemorragia uterina

Trastornos psiquiátricos

Muy frecuentes: insomnio

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

Poco frecuentes: alteraciones psicóticas

SOBREDOSIFICACION

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

No existe un antídoto específico para tacrolimus. En caso de que se produzca una sobredosis, deben implementarse los métodos habituales de apoyo y el tratamiento sintomático. Por su alto peso molecular, su baja solubilidad en agua y su alta afinidad 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.

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

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.

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

PRESENTACION

Envases conteniendo 50 cápsulas de acción prolongada

CONSERVACION

Conservar en su envase original a temperatura entre 15°- 30° C, en lugar seco.

Importante: Las cápsulas de Prograf® XL deberán ser usadas dentro de los 12 meses luego de abrir el envoltorio de aluminio.

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños

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

Gador



astellas

Elaborado por : Comercializado por: GADOR S.A., Killorglin, Co Kerry, Irlanda

Importado y astellas Izard por: GADOR S.A., Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: 4858-9000

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 45.589

Fecha de última revisión: 12/2007

G00089300-00