

ANEXO I

FICHA TÉCNICA Ó RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Advagraf 0,5 mg cápsulas duras de liberación prolongada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura de liberación prolongada contiene 0,5 mg de tacrolimus (como monohidrato).

Excipientes:

Cada cápsula contiene 53,64 mg de lactosa monohidrato.

La tinta de impresión usada para marcar la cápsula contiene trazas de lecitina de soja (0,48% del total de la composición de la tinta).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura de liberación prolongada.

Cápsulas de gelatina impresas en rojo con “0.5 mg” en la cubierta amarilla clara de la cápsula y “★647” en el cuerpo naranja de la cápsula, que contienen polvo blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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.

4.2 Posología y forma de administración

Advagraf es una formulación oral de tacrolimus que se toma una vez al día. El tratamiento con Advagraf requiere un control cuidadoso realizado por personal debidamente cualificado y equipado. Sólo un médico con experiencia previa en terapia inmunosupresora y tratamiento de pacientes con trasplantes, puede prescribir este medicamento y modificar la terapia inicial con inmunosupresores.

Un cambio involuntario, no intencionado o no supervisado entre las formulaciones de tacrolimus de liberación inmediata ó de liberación prolongada es peligroso. Esto puede conducir a un rechazo del injerto o un aumento de la incidencia de efectos adversos, incluyendo una baja o elevada inmunosupresión, debido a importantes diferencias clínicas en la exposición sistémica a tacrolimus. Se debe mantener a los pacientes en una única formulación de tacrolimus con la posología diaria correspondiente; solamente deben producirse modificaciones de la formulación o de la posología bajo una estrecha supervisión de un especialista en trasplantes (ver secciones 4.4 y 4.8). Tras la conversión a cualquier formulación alternativa debe realizarse una monitorización del medicamento, y realizar ajustes de dosis para asegurar que se mantiene la exposición sistémica a tacrolimus.

Posología

Las dosis iniciales recomendadas indicadas más adelante tienen fines orientativos. Advagraf 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 Advagraf 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

“Monitorización terapéutica del medicamento”). En caso de que se observen síntomas clínicos de rechazo, debe considerarse la modificación del régimen inmunosupresor.

En los pacientes trasplantados renales y hepáticos *de novo* el valor de AUC_{0-24} de tacrolimus para Advagraf 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 Advagraf 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 Advagraf pueden durar varios días antes de alcanzar el estado estacionario.

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

Profilaxis del rechazo en el trasplante de riñón

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

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

Profilaxis del rechazo en el trasplante de hígado

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

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

Conversión de pacientes tratados con Prograf a Advagraf

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

En pacientes estables convertidos de Prograf cápsulas (dos veces al día) a Advagraf (una vez al día) en una relación 1:1 (mg:mg) manteniendo la dosis diaria total, la exposición sistémica a tacrolimus (AUC_{0-24}) para Advagraf fue aproximadamente un 10% menor que para Prograf. La relación entre los niveles valle de tacrolimus (C_{24}) y la exposición sistémica (AUC_{0-24}) es similar entre las dos formulaciones Advagraf y Prograf. Los niveles valle en sangre de tacrolimus deben controlarse antes de la conversión de Prograf cápsulas a Advagraf y durante las dos semanas posteriores al cambio. Después de la conversión, deben monitorizarse los niveles valle de tacrolimus y, si es necesario, deben hacerse ajustes de la dosis para mantener una exposición sistémica similar. Los ajustes en la dosis deben realizarse para asegurar que se mantiene una exposición sistémica similar.

Conversión de ciclosporina a tacrolimus

Se debe tener precaución cuando se cambie a los pacientes de un tratamiento basado en ciclosporina a otro basado en tacrolimus (ver secciones 4.4 y 4.5). No se recomienda la administración combinada de ciclosporina y tacrolimus. El tratamiento con Advagraf debe iniciarse después de evaluar las concentraciones de ciclosporina en sangre y la situación clínica del paciente. Cuando los niveles de ciclosporina en sangre son elevados debe retrasarse la administración. En la práctica, el tratamiento con tacrolimus se inicia 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 afectarse la eliminación de ciclosporina.

Tratamiento del rechazo del aloinjerto

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-/policlonales. Si se observan signos de toxicidad como reacciones adversas graves (ver sección 4.8), puede ser necesario reducir la dosis de Advagraf.

Tratamiento del rechazo del aloinjerto después de un trasplante de riñón o hígado

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

Tratamiento del rechazo del aloinjerto después de un trasplante de corazón

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

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

A pesar de que no existe experiencia clínica con Advagraf en pacientes trasplantados de pulmón, páncreas o 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 especiales

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

Insuficiencia renal: La función renal no afecta a la farmacocinética de tacrolimus (ver sección 5.2), por lo que 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).

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

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

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

Monitorización terapéutica del medicamento

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

Como ayuda para optimizar la dosis, existen varias técnicas de inmunoensayo disponibles para determinar la concentración de tacrolimus en sangre total. La comparación de las concentraciones que se indican en la literatura publicada y los valores individuales determinados en la práctica clínica 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.

La relación entre los niveles valle de tacrolimus (C_{24}) y la exposición sistémica (AUC_{0-24}) es similar entre las dos formulaciones Advagraf y Prograf.

Los niveles valle de tacrolimus en sangre deben vigilarse durante el periodo post-trasplante. Los niveles valle de tacrolimus en sangre deben analizarse aproximadamente 24 horas después de la dosis de

Advagraf, 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 terapia de mantenimiento. También deben controlarse estrechamente los niveles valle en sangre de tacrolimus tras la conversión de Prograf a Advagraf, después de ajustes de dosis, cambios en el tratamiento inmunosupresor, o administración simultánea de sustancias que pueden alterar las concentraciones de tacrolimus en sangre total (ver sección 4.5). La frecuencia del control de los niveles en sangre debe estar basada en las necesidades clínicas. Debido a que tacrolimus es una sustancia de aclaramiento lento, una vez realizados los consiguientes ajustes en la dosis se pueden tardar varios días en alcanzar el estado estacionario objetivo.

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

Método de administración

Advagraf es una formulación oral de tacrolimus que se toma una vez al día. Se recomienda administrar la dosis diaria oral de Advagraf una vez al día por la mañana. Las cápsulas duras de liberación prolongada de Advagraf deben tomarse inmediatamente después de sacarlas del blíster. Debe advertirse a los pacientes que no se traguen el desecante. Las cápsulas deben tragarse **enteras** con líquido (preferentemente agua). Advagraf debe administrarse generalmente con el estómago vacío o al menos 1 hora antes ó 2-3 horas después de la ingesta de alimentos, para obtener la máxima absorción (ver sección 5.2). Una dosis de la mañana olvidada debe tomarse lo antes posible en ese mismo día. No debe tomar una dosis doble a la mañana siguiente.

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

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a tacrolimus o a alguno de los excipientes (ver sección 6.1)

Hipersensibilidad a otros macrólidos

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se han observado errores de medicación incluyendo cambio involuntario, no intencionado o no supervisado entre las formulaciones de tacrolimus de liberación inmediata ó de liberación prolongada. Esto ha conducido a acontecimientos adversos graves, incluyendo rechazo del injerto u otros efectos adversos que pudieran ser consecuencia bien de una baja exposición o de una sobreexposición a tacrolimus. Se debe mantener a los pacientes en una única formulación de tacrolimus con la posología diaria correspondiente; solamente deben producirse modificaciones de la formulación o de la posología bajo una estrecha supervisión de un especialista en trasplantes (ver secciones 4.2 y 4.8).

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

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

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

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.

Los niveles de tacrolimus en sangre deberían monitorizarse cuando se combine con sustancias con potencial para interactuar (ver sección 4.5), particularmente fuertes inhibidores de CYP3A4 (como ketoconazol, voriconazol, itraconazol, telitromicina o claritromicina) o inductores de CYP3A4 (como rifampicina, rifabutina) con el fin de ajustar correctamente la dosis para mantener una exposición similar a tacrolimus.

Cuando se toma Advagraf se deben evitar las preparaciones de herbolario que contienen la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) debido al riesgo de interacciones que conducen a una disminución tanto de las concentraciones sanguíneas como del efecto terapéutico de tacrolimus (ver sección 4.5).

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).

Deben evitarse ingestas elevadas de potasio o el uso de diuréticos ahorradores de potasio (ver sección 4.5).

La combinación de tacrolimus con medicamentos que provoquen efectos conocidos de nefrotoxicidad o neurotoxicidad puede aumentar el riesgo de estos efectos (ver sección 4.5).

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

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

Trastornos cardiacos

Se han observado en raras ocasiones casos de hipertrofia ventricular o de hipertrofia del septum, notificados como miocardiopatías, en los pacientes en tratamiento con Prograf, y también podrían aparecer con Advagraf. 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 observaran alteraciones, debe evaluarse una reducción de la dosis de Advagraf 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 *Torsade de Pointes*. Debe tenerse precaución en pacientes en los que se ha diagnosticado o se sospecha el Síndrome congénito de intervalo QT prolongado.

Trastornos linfoproliferativos y neoplasias

Se ha descrito que los pacientes tratados con tacrolimus desarrollan alteraciones linfoproliferativas asociadas al virus Epstein-Barr (VEB) (ver sección 4.8). Cuando se administra de forma concomitante una combinación de inmunosupresores como anticuerpos antilinfocíticos (por ej. basiliximab, daclizumab), aumenta el riesgo de alteraciones linfoproliferativas asociadas al VEB. Se ha descrito que los pacientes

negativos al VEB-VCA (Antígeno de la cápside viral) presentan un mayor riesgo de desarrollar alteraciones linfoproliferativas. Por lo tanto, en este grupo de pacientes debe determinarse la serología VEB-VCA antes de iniciar el tratamiento con Advagraf. 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 *per se* de enfermedad linfoproliferativa o linfoma.

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

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.

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

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

Poblaciones especiales

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

En pacientes con insuficiencia hepática grave puede ser necesaria una reducción de la dosis (ver sección 4.2)

Advagraf cápsulas contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deberían tomar este medicamento.

La tinta de impresión usada para marcar la cápsula contiene lecitina de soja. En pacientes hipersensibles a los cacahuets o a la soja, deberá valorarse el riesgo y la severidad de la hipersensibilidad frente al beneficio de usar Advagraf.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Se recomienda monitorizar los niveles sanguíneos de tacrolimus cuando se utilizan de forma concomitante sustancias con potencial de alterar el metabolismo de CYP3A o influir de alguna manera en los niveles en sangre de tacrolimus, y ajustar de forma apropiada la dosis de tacrolimus para mantener una exposición similar de tacrolimus (ver secciones 4.2 y 4.4).

Inhibidores potenciales de CYP3A4 que conducen a un aumento de los niveles de tacrolimus en sangre
Se ha demostrado clínicamente que las siguientes sustancias aumentan los niveles sanguíneos de tacrolimus:

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

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

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

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

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

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

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

Se han observado interacciones fuertes con rifampicina, fenitoína, Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) que pueden requerir mayores dosis de tacrolimus en prácticamente todos los pacientes.

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

Dosis elevadas de prednisona o metilprednisolona administradas para el tratamiento del rechazo agudo 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 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 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 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 que conducen a efectos clínicos perjudiciales

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

Se ha observado 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 eje., amilorida, triamtereno o espironolactona) (ver sección 4.4).

Los inmunosupresores pueden influir sobre la respuesta a la vacunación, y, por ello, las vacunas pueden ser menos eficaces durante el tratamiento con tacrolimus. Debe evitarse el uso de vacunas vivas atenuadas (ver sección 4.4).

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

Datos en humanos demuestran que tacrolimus es capaz de atravesar la placenta. 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. A fecha de hoy, no se dispone de datos epidemiológicos pertinentes 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 en *in utero*, se recomienda monitorizar acontecimientos adversos potenciales de tacrolimus en el recién nacido (especialmente los efectos en los riñones). Existe un riesgo de parto prematuro (< 37 semanas) (incidencia en 66 de 123 nacimientos, i.e. 53,7%; sin embargo, los datos mostraron que la mayoría de los recién nacidos al nacer tenían un peso normal para su tiempo de gestación) 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 (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 Advagraf.

Fertilidad

Se ha observado en ratas un efecto negativo en la fertilidad de los machos manifestada por un menor número de espermatozoides y por una menor movilidad de los mismos (ver sección 5.3).

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 Advagraf.

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

4.8 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.

Las reacciones adversas a medicamentos comunicadas mas frecuentemente (afectan a > 10% de los pacientes) son temblor, insuficiencia renal, hiperglucemia, diabetes mellitus, hiperkalemia, infecciones, hipertensión e insomnio.

Muchas de las reacciones adversas que se indican a continuación son reversibles y/o responden a una reducción de la dosis. La frecuencia de las reacciones adversas se define a continuación: muy frecuentes $\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$); 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). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos cardiacos

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

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

Trastornos del sistema nervioso

muy frecuentes: dolor de cabeza, temblor
frecuentes: alteraciones del sistema nervioso, convulsiones, alteraciones de la conciencia, neuropatías periféricas, mareo, parestesias y disestesias, dificultad para la escritura
poco frecuentes: encefalopatía, hemorragias del sistema nervioso central y accidentes cerebrovasculares, coma, alteraciones del habla y del lenguaje, parálisis y paresia, amnesia
raras: hipertonia
muy raras: miastenia

Trastornos oculares

frecuentes: alteraciones oculares, visión borrosa, fotofobia
poco frecuentes: cataratas
raras: ceguera

Trastornos del oído y del laberinto

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

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

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

Trastornos gastrointestinales

muy frecuentes: diarrea, náusea
frecuentes: signos y síntomas gastrointestinales, vómitos, dolores gastrointestinales y abdominales, trastornos inflamatorios gastrointestinales, hemorragias gastrointestinales, perforación y úlceras gastrointestinales, ascitis, estomatitis y

úlceras, estreñimiento, signos y síntomas dispépticos, flatulencia, hinchazón y distensión, diarrea
poco frecuentes: pancreatitis aguda y crónica, peritonitis, aumento de amilasa sanguínea, íleo paralítico, enfermedad del reflujo gastroesofágico, alteración del vaciado gástrico
raras: pseudoquiste pancreático, subileus

Trastornos renales y urinarios

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

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

Trastornos endocrinos

raras: hirsutismo

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

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

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.

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

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

frecuentes: disfunción primaria del injerto

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

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

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

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

Trastornos del sistema inmunológico

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

Trastornos hepatobiliares

muy frecuentes alteración de las pruebas de función hepática
frecuentes: estenosis del conducto biliar, daño hepatocelular y hepatitis, colestasis e ictericia
raras: enfermedad hepática venooclusiva, trombosis arterial hepática
muy raras: insuficiencia hepática,

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

poco frecuentes: dismenorrea y hemorragia uterina

Trastornos psiquiátricos

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

4.9 Sobredosis

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

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

Por su alto peso molecular, su baja solubilidad en agua y su alta afinidad 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: Inhibidores de la calcineurina código, ATC: L04AD02

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 citocinas.

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 ensayos clínicos realizados con Advagraf, tacrolimus una vez al día Trasplante hepático

La eficacia y seguridad de Advagraf y Prograf, ambos en combinación con corticosteroides, fue comparada en 471 receptores de trasplante hepático *de novo*. La tasa de episodios de rechazo agudo confirmados con biopsia dentro de las primeras 24 semanas después del trasplante fue de 32,6% en el grupo de Advagraf (N=237) y de 29,3% en el grupo de Prograf (N=234). La diferencia entre tratamientos (Advagraf – Prograf) fue de 3,3% (intervalo de confianza de 95% [-5,7%, 12,3%]). Las tasas de supervivencia del paciente transcurridos 12 meses fueron de 89,2% para Advagraf y 90,8% para Prograf; en la rama de Advagraf fallecieron 25 pacientes (14 mujeres, 11 hombres) y en la rama de Prograf fallecieron 24 pacientes (5 mujeres, 19 hombres). La supervivencia del injerto transcurridos 12 meses fue de 85,3% para Advagraf y de 85,6% para Prograf.

Trasplante renal

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

La eficacia y seguridad de Prograf, ciclosporina y Advagraf, todos en combinación con inducción con anticuerpos a base de basiliximab, MMF y corticosteroides, fue comparada en 638 receptores de trasplante renal *de novo*. La incidencia de falta de eficacia a los 12 meses (definida como muerte, pérdida del injerto, rechazo agudo confirmado con biopsia o pérdida de seguimiento) fue de 14% en el grupo de Advagraf (N=214), 15,1% en el grupo de Prograf (N=212) y 17,0% en el grupo de ciclosporina (N=212). La diferencia entre tratamientos fue -3,0% (Advagraf-ciclosporina) (intervalo de confianza de 95,2% [-9,9%, 4,0%]) para Advagraf frente a ciclosporina y -1,9% (Prograf-ciclosporina) (intervalo de confianza de 95,2% [-8,9%, 5,2%]) para Prograf frente a ciclosporina. Las tasas de supervivencia del paciente transcurridos 12 meses fueron de 98,6% para Advagraf, 95,7% para Prograf y 97,6% para ciclosporina; en la rama de Advagraf fallecieron 3 pacientes (todos hombres), en la rama de Prograf fallecieron 10 pacientes (3 mujeres, 7 hombres) y en la rama de ciclosporina fallecieron 6 pacientes (3 mujeres, 3 hombres). La supervivencia del injerto transcurridos 12 meses fue de 96,7% para Advagraf, de 92,9% para Prograf y de 95,7% para ciclosporina.

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

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

Trasplante de pulmón

El análisis intermedio de un estudio multicéntrico reciente con Prograf oral examinó 110 pacientes que se aleatorizaron en una proporción 1:1 a tacrolimus o ciclosporina. Tacrolimus se inició en perfusión

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.

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

En otro estudio realizado en dos centros, se aleatorizó a 26 pacientes a tacrolimus comparado con 24 pacientes asignados al grupo de ciclosporina. Tacrolimus se inició como perfusión 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. Los casos libres de rechazo agudo fueron superiores en el grupo de tacrolimus en 6 meses (57,7% comparado con 45,8%) y en 1 año después del trasplante pulmonar (50% comparado con 33,3%).

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

Trasplante de páncreas

Un estudio multicéntrico con Prograf oral incluyó 205 pacientes que sufrieron trasplante de riñón y páncreas simultáneo y que se aleatorizaron a tacrolimus ($n = 103$) 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.

Trasplante intestinal

La experiencia clínica publicada de un solo centro acerca del uso de Prograf oral como tratamiento de base después del trasplante intestinal demostró que la tasa de supervivencia actuarial de 155 pacientes (65 sólo intestino, 75 hígado e intestino, y 25 multivisceral) que recibieron tacrolimus y prednisona fue de 75% en 1 año, 54% en 5 años y 42% en 10 años. En los primeros años la dosis oral inicial de tacrolimus fue de 0,3 mg/kg/día. Los resultados mejoraron continuamente al aumentar la experiencia a lo largo de 11 años. 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.

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. El tacrolimus disponible generalmente se absorbe rápido. Advagraf es una formulación de liberación prolongada de tacrolimus, que produce un perfil de absorción oral ampliado con un tiempo promedio hasta la concentración máxima en sangre ($C_{\text{máx}}$) de aproximadamente 2 horas ($t_{\text{máx}}$). 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 Advagraf se redujo cuando se administró después de la ingesta de alimentos. Tanto la velocidad como la magnitud de la absorción de Advagraf se redujeron cuando se administró con alimentos.

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

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

Distribución

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.

Metabolismo

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

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 cardiaco, se ha observado un aclaramiento total del organismo de 4,1 l/h, 6,7 l/h y 3,9 l/h, respectivamente. Ciertos factores, como los valores bajos de 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 semivida de eliminación de tacrolimus es larga y variable. En individuos sanos, la semivida de eliminación en sangre es de aproximadamente 43 horas.

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

Contenido de la cápsula:

Hipromelosa
Etilcelulosa
Lactosa monohidratada
Estearato magnésico.

Cubierta de la cápsula:

Dióxido de titanio (E 171)
Óxido de hierro amarillo (E 172)
Óxido de hierro rojo (E 172)
Lauril sulfato de sodio
Gelatina.

Tinta de impresión (Opacode S-1-15083):

Goma laca
Lecitina (de soja)
Simeticona
Óxido de hierro rojo (E 172)
Hidroxipropilcelulosa.

6.2 Incompatibilidades

Tacrolimus no es compatible con el PVC (cloruro de polivinilo). Los tubos, las jeringas y otros equipos empleados para preparar una suspensión del contenido de la cápsula de Advagraf no deben contener PVC.

6.3 Periodo de validez

3 años

Después de abrir la envoltura de aluminio: 1 año

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC/PVDC y aluminio o blister precortado unidosis envuelto en una bolsa de aluminio con un desecante que contienen 10 cápsulas por blíster.

Tamaños de los envases: 30, 50 y 100 cápsulas duras de liberación prolongada en blisters o en blisters precortados unidos de 30x1, 50x1 y 100x1 cápsulas duras de liberación prolongada. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Astellas Pharma Europe B.V.
Elisabethhof 19
2353 EW Leiderdorp
Países Bajos

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/387/001
EU/1/07/387/002
EU/1/07/387/009
EU/1/07/387/014
EU/1/07/387/015
EU/1/07/387/016

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

23/04/2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

{Mes/año}

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Advagraf 1 mg cápsulas duras de liberación prolongada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura de liberación prolongada contiene 1 mg de tacrolimus (como monohidrato)

Excipientes:

Cada cápsula contiene 107,28 mg de lactosa monohidrato.

La tinta de impresión usada para marcar la cápsula contiene trazas de lecitina de soja (0,48% del total de la composición de la tinta).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura de liberación prolongada.

Cápsulas de gelatina impresas en rojo con “1 mg” en la cubierta blanca de la cápsula y “★ 677” en el cuerpo naranja de la cápsula, que contienen polvo blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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.

4.2 Posología y forma de administración

Advagraf es una formulación oral de tacrolimus que se toma una vez al día. El tratamiento con Advagraf requiere un control cuidadoso realizado por personal debidamente cualificado y equipado. Sólo un médico con experiencia previa en terapia inmunosupresora y tratamiento de pacientes con trasplantes, puede prescribir este medicamento y modificar la terapia inicial con inmunosupresores.

Un cambio involuntario, no intencionado o no supervisado entre las formulaciones de tacrolimus de liberación inmediata ó de liberación prolongada es peligroso. Esto puede conducir a un rechazo del injerto o un aumento de la incidencia de efectos adversos, incluyendo una baja o elevada inmunosupresión, debido a importantes diferencias clínicas en la exposición sistémica a tacrolimus. Se debe mantener a los pacientes en una única formulación de tacrolimus con la posología diaria correspondiente; solamente deben producirse modificaciones de la formulación o de la posología bajo una estrecha supervisión de un especialista en trasplantes (ver secciones 4.4 y 4.8). Tras la conversión a cualquier formulación alternativa debe realizarse una monitorización del medicamento, y realizar ajustes de dosis para asegurar que se mantiene la exposición sistémica a tacrolimus.

Posología

Las dosis iniciales recomendadas indicadas más adelante tienen fines orientativos. Advagraf 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 Advagraf 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

“Monitorización terapéutica del medicamento”). En caso de que se observen síntomas clínicos de rechazo, debe considerarse la modificación del régimen inmunosupresor.

En los pacientes trasplantados renales y hepáticos *de novo* el valor de AUC_{0-24} de tacrolimus para Advagraf 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 Advagraf 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 Advagraf pueden durar varios días antes de alcanzar el estado estacionario.

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

Profilaxis del rechazo en el trasplante de riñón

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

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

Profilaxis del rechazo en el trasplante de hígado

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

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

Conversión de pacientes tratados con Prograf a Advagraf

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

En pacientes estables convertidos de Prograf cápsulas (dos veces al día) a Advagraf (una vez al día) en una relación 1:1 (mg:mg) manteniendo la dosis diaria total, la exposición sistémica a tacrolimus (AUC_{0-24}) para Advagraf fue aproximadamente un 10% menor que para Prograf. La relación entre los niveles valle de tacrolimus (C_{24}) y la exposición sistémica (AUC_{0-24}) es similar entre las dos formulaciones Advagraf y Prograf. Los niveles valle en sangre de tacrolimus deben controlarse antes de la conversión de Prograf cápsulas a Advagraf y durante las dos semanas posteriores al cambio. Después de la conversión, deben monitorizarse los niveles valle de tacrolimus y, si es necesario, deben hacerse ajustes de la dosis para mantener una exposición sistémica similar. Los ajustes en la dosis deben realizarse para asegurar que se mantiene una exposición sistémica similar.

Conversión de ciclosporina a tacrolimus

Se debe tener precaución cuando se cambie a los pacientes de un tratamiento basado en ciclosporina a otro basado en tacrolimus (ver secciones 4.4 y 4.5). No se recomienda la administración combinada de ciclosporina y tacrolimus. El tratamiento con Advagraf debe iniciarse después de evaluar las concentraciones de ciclosporina en sangre y la situación clínica del paciente. Cuando los niveles de ciclosporina en sangre son elevados debe retrasarse la administración. En la práctica, el tratamiento con tacrolimus se inicia 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 afectarse la eliminación de ciclosporina.

Tratamiento del rechazo del aloinjerto

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-/policlonales. Si se observan signos de toxicidad como reacciones adversas graves (ver sección 4.8), puede ser necesario reducir la dosis de Advagraf.

Tratamiento del rechazo del aloinjerto después de un trasplante de riñón o hígado

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

Tratamiento del rechazo del aloinjerto después de un trasplante de corazón

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

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

A pesar de que no existe experiencia clínica con Advagraf 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 especiales

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.

Insuficiencia renal: La función renal no afecta la farmacocinética de tacrolimus (ver sección 5.2), por lo que 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).

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

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

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

Monitorización terapéutica del medicamento

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

Como ayuda para optimizar la dosis, existen varias técnicas de inmunoensayo disponibles para determinar la concentración de tacrolimus en sangre total. La comparación de las concentraciones que se indican en la literatura publicada y los valores individuales determinados en la práctica clínica 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. La relación entre los niveles valle de tacrolimus (C_{24}) y la exposición sistémica (AUC_{0-24}) es similar entre las dos formulaciones Advagraf y Prograf.

Los niveles valle de tacrolimus en sangre deben vigilarse durante el periodo post-trasplante. Los niveles valle de tacrolimus en sangre deben analizarse aproximadamente 24 horas después de la dosis de

Advagraf, 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 terapia de mantenimiento. También deben controlarse estrechamente los niveles valle en sangre de tacrolimus tras la conversión de Prograf a Advagraf, después de ajustes de dosis, cambios en el tratamiento inmunosupresor, o administración simultánea de sustancias que pueden alterar las concentraciones de tacrolimus en sangre total (ver sección 4.5). La frecuencia del control de los niveles en sangre debe estar basada en las necesidades clínicas. Debido a que tacrolimus es una sustancia de aclaramiento lento, una vez realizados los consiguientes ajustes en la dosis se pueden tardar varios días en alcanzar el estado estacionario objetivo.

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

Método de administración

Advagraf es una formulación oral de tacrolimus que se toma una vez al día. Se recomienda administrar la dosis diaria oral de Advagraf una vez al día por la mañana. Las cápsulas duras de liberación prolongada de Advagraf deben tomarse inmediatamente después de sacarlas del blíster. Debe advertirse a los pacientes que no se traguen el desecante. Las cápsulas deben tragarse *enteras* con líquido (preferentemente agua). Advagraf debe administrarse generalmente con el estómago vacío o al menos 1 hora antes ó 2-3 horas después de la ingesta de alimentos, para obtener la máxima absorción (ver sección 5.2). Una dosis de la mañana olvidada debe tomarse lo antes posible en ese mismo día. No debe tomar una dosis doble a la mañana siguiente.

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

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a tacrolimus o a alguno de los excipientes (ver sección 6.1)

Hipersensibilidad a otros macrólidos

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se han observado errores de medicación incluyendo cambio involuntario, no intencionado o no supervisado entre las formulaciones de tacrolimus de liberación inmediata ó de liberación prolongada. Esto ha conducido a acontecimientos adversos graves, incluyendo rechazo del injerto u otros efectos adversos que pudieran ser consecuencia bien de una baja exposición o de una sobreexposición a tacrolimus. Se debe mantener a los pacientes en una única formulación de tacrolimus con la posología diaria correspondiente; solamente deben producirse modificaciones de la formulación o de la posología bajo una estrecha supervisión de un especialista en trasplantes (ver secciones 4.2 y 4.8).

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

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

Para la profilaxis del rechazo del trasplante en receptores de aloinjertos de corazón adultos no existen todavía datos disponibles para Advagraf.

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.

Los niveles de tacrolimus en sangre deberían monitorizarse cuando se combine con sustancias con potencial para interactuar (ver sección 4.5), particularmente fuertes inhibidores de CYP3A4 (como ketoconazol, voriconazol, itraconazol, telitromicina o claritromicina) o inductores de CYP3A4 (como rifampicina, rifabutina) con el fin de ajustar correctamente la dosis para mantener una exposición similar a tacrolimus.

Cuando se toma Advagraf se deben evitar las preparaciones de herbolario que contienen la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) debido al riesgo de interacciones que conducen a una disminución tanto de las concentraciones sanguíneas como del efecto terapéutico de tacrolimus (ver sección 4.5).

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).

Deben evitarse ingestas elevadas de potasio o el uso de diuréticos ahorradores de potasio (ver sección 4.5).

La combinación de tacrolimus con medicamentos que provoquen efectos conocidos de nefrotoxicidad o neurotoxicidad puede aumentar el riesgo de estos efectos (ver sección 4.5).

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

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

Trastornos cardíacos

Se han observado en raras ocasiones casos de hipertrofia ventricular o de hipertrofia del septum, notificados como miocardiopatías, en los pacientes en tratamiento con Prograf, y también podrían aparecer con Advagraf. 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 observaran alteraciones, debe evaluarse una reducción de la dosis de Advagraf 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 *Torsade de Pointes*. Debe tenerse precaución en pacientes en los que se ha diagnosticado o se sospecha el Síndrome congénito de intervalo QT prolongado.

Trastornos linfoproliferativos y neoplasias

Se ha descrito que los pacientes tratados con tacrolimus desarrollan alteraciones linfoproliferativas asociadas al virus Epstein-Barr (VEB) (ver sección 4.8). Cuando se administra de forma concomitante una combinación de inmunosupresores como anticuerpos antilinfocíticos (por ej. basiliximab, daclizumab), aumenta el riesgo de alteraciones linfoproliferativas asociadas al VEB. Se ha descrito que los pacientes

negativos al VEB-VCA (Antígeno de la cápside viral) presentan un mayor riesgo de desarrollar alteraciones linfoproliferativas. Por lo tanto, en este grupo de pacientes debe determinarse la serología VEB-VCA antes de iniciar el tratamiento con Advagraf. 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 *per se* de enfermedad linfoproliferativa o linfoma.

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

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.

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

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

Poblaciones especiales

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

En pacientes con insuficiencia hepática grave puede ser necesaria una reducción de la dosis (ver sección 4.2).

Advagraf cápsulas contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deberían tomar este medicamento. La tinta de impresión usada para marcar la cápsula contiene lecitina de soja. En pacientes hipersensibles a los cacahuetes o a la soja, deberá valorarse el riesgo y la severidad de la hipersensibilidad frente al beneficio de usar Advagraf.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Se recomienda monitorizar los niveles sanguíneos de tacrolimus cuando se utilizan de forma concomitante sustancias con potencial de alterar el metabolismo de CYP3A o influir de alguna manera en los niveles en sangre de tacrolimus, y ajustar de forma apropiada la dosis de tacrolimus para mantener una exposición similar de tacrolimus (ver secciones 4.2 y 4.4).

Inhibidores potenciales de CYP3A4 que conducen a un aumento de los niveles de tacrolimus en sangre. Se ha demostrado clínicamente que las siguientes sustancias aumentan los niveles sanguíneos de tacrolimus: Se han observado interacciones fuertes con agentes antifúngicos como ketoconazol, fluconazol, itraconazol y voriconazol, el antibiótico macrólido eritromicina o inhibidores de la proteasa VIH (por

ejemplo, ritonavir). El uso concomitante de estas sustancias puede requerir menores dosis de tacrolimus en prácticamente todos los pacientes. 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, 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 zumo de pomelo eleva el nivel sanguíneo de tacrolimus, y por lo tanto debe evitarse.

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

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

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

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

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

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

Se han observado interacciones fuertes con rifampicina, fenitoína, Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) que pueden requerir mayores dosis de tacrolimus en prácticamente todos los pacientes.

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

Dosis elevadas de prednisona o metilprednisolona administradas para el tratamiento del rechazo agudo 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 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 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 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 que conducen a efectos clínicos perjudiciales

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

Se ha observado 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 eje., amilorida, triamtereno o espironolactona) (ver sección 4.4).

Los inmunosupresores pueden influir sobre la respuesta a la vacunación, y, por ello, las vacunas pueden ser menos eficaces durante el tratamiento con tacrolimus. Debe evitarse el uso de vacunas vivas atenuadas (ver sección 4.4)

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

Datos en humanos demuestran que tacrolimus es capaz de atravesar la placenta. 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. A fecha de hoy, no se dispone de datos epidemiológicos pertinentes 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 en *in utero*, se recomienda monitorizar acontecimientos adversos potenciales de tacrolimus en el recién nacido (especialmente los efectos en los riñones). Existe un riesgo de parto prematuro (< 37 semanas) (incidencia en 66 de 123 nacimientos, i.e. 53,7%; sin embargo, los datos mostraron que la mayoría de los recién nacidos al nacer tenían un peso normal para su tiempo de gestación) 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 (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 Advagraf.

Fertilidad

Se ha observado en ratas un efecto negativo en la fertilidad de los machos manifestada por un menor número de espermatozoides y por una menor movilidad de los mismos (ver sección 5.3).

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 Advagraf.

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

4.8 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.

Las reacciones adversas a medicamentos comunicadas mas frecuentemente (afectan a > 10% de los pacientes) son temblor, insuficiencia renal, hiperglucemia, diabetes mellitus, hiperkalemia, infecciones, hipertensión e insomnio.

Muchas de las reacciones adversas que se indican a continuación son reversibles y/o responden a una reducción de la dosis. La frecuencia de las reacciones adversas se define a continuación: muy frecuentes $\geq 1/10$; frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$); 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). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos cardíacos

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

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

Trastornos del sistema nervioso

muy frecuentes: dolor de cabeza, temblor
frecuentes: alteraciones del sistema nervioso, convulsiones, alteraciones de la conciencia, neuropatías periféricas, mareo, parestesias y disestesias, dificultad para la escritura,
poco frecuentes: encefalopatía, hemorragias del sistema nervioso central y accidentes cerebrovasculares, coma, alteraciones del habla y del lenguaje, parálisis y paresia, amnesia
raras: hipertonía
muy raras: miastenia

Trastornos oculares

frecuentes: alteraciones oculares, visión borrosa, fotofobia
poco frecuentes: cataratas
raras: ceguera

Trastornos del oído y del laberinto

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

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

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

Trastornos gastrointestinales

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

raras: pseudoquiste pancreático, subileus

Trastornos renales y urinarios

muy frecuentes: insuficiencia renal

frecuentes: fallo renal, insuficiencia renal aguda, nefropatía tóxica, necrosis tubular renal, alteraciones urinarias, oliguria, síntomas de la vejiga y de la uretra

poco frecuentes: síndrome urémico hemolítico, anuria

muy raras: nefropatía, cistitis hemorrágica

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

poco frecuentes: dermatitis, fotosensibilidad

raras: necrosis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell)

muy raras: síndrome de Stevens Johnson

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

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

poco frecuentes: alteraciones de las articulaciones

Trastornos endocrinos

raras: hirsutismo

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

muy frecuentes: diabetes mellitus, hiperglucemia, hiperkalemia

frecuentes: anorexia, acidosis metabólica, otras anomalías electrolíticas, hiponatremia, sobrecarga de líquidos, hiperuricemia, hipomagnesemia, hipopotasemia, hipocalcemia, disminución del apetito, hipercolesterolemia, hiperlipemia, hipertrigliceridemia, hipofosfatemia,

poco frecuentes: deshidratación, hipoglucemia, hipoproteinemia, hiperfosfatemia

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.

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

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

frecuentes: disfunción primaria del injerto

Se han observado errores de medicación incluyendo cambio involuntario, no intencionado o no supervisado entre las formulaciones de tacrolimus de liberación inmediata y de liberación prolongada.

Se han notificado un número de casos de rechazo de trasplantes asociados a este hecho (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles).

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

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

poco frecuentes: trombosis venosa profunda de las extremidades, shock, infarto

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

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

Trastornos del sistema inmunológico

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

Trastornos hepatobiliares

muy frecuentes:	alteración de las pruebas de función hepática
frecuentes	estenosis del conducto biliar, daño hepatocelular y hepatitis, colestasis e ictericia
raras:	enfermedad hepática venooclusiva, trombosis arterial hepática
muy raras:	insuficiencia hepática

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

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

Trastornos psiquiátricos

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

4.9 Sobredosis

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

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

Por su alto peso molecular, su baja solubilidad en agua y su alta afinidad 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: Inhibidores de la calcineurina, código ATC: L04AD02

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 citocinas.

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 ensayos clínicos realizados con Advagraf, tacrolimus una vez al día

Trasplante hepático

La eficacia y seguridad de Advagraf y Prograf, ambos en combinación con corticosteroides, fue comparada en 471 receptores de trasplante hepático *de novo*. La tasa de episodios de rechazo agudo confirmados con biopsia dentro de las primeras 24 semanas después del trasplante fue de 32,6% en el grupo de Advagraf (N=237) y de 29,3% en el grupo de Prograf (N=234). La diferencia entre tratamientos (Advagraf – Prograf) fue de 3,3% (intervalo de confianza de 95% [-5,7%, 12,3%]). Las tasas de supervivencia del paciente transcurridos 12 meses fueron de 89,2% para Advagraf y 90,8% para Prograf; en la rama de Advagraf fallecieron 25 pacientes (14 mujeres, 11 hombres) y en la rama de Prograf fallecieron 24 pacientes (5 mujeres, 19 hombres). La supervivencia del injerto transcurridos 12 meses fue de 85,3% para Advagraf y de 85,6% para Prograf.

Trasplante renal

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

La eficacia y seguridad de Prograf, ciclosporina y Advagraf, todos en combinación con inducción con anticuerpos a base de basiliximab, MMF y corticosteroides, fue comparada en 638 receptores de trasplante renal *de novo*. La incidencia de falta de eficacia a los 12 meses (definida como muerte, pérdida del injerto, rechazo agudo confirmado con biopsia o pérdida de seguimiento) fue de 14% en el grupo de Advagraf (N=214), 15,1% en el grupo de Prograf (N=212) y 17,0% en el grupo de ciclosporina (N=212). La diferencia entre tratamientos fue -3,0% (Advagraf-ciclosporina) (intervalo de confianza de 95,2% [-9,9%, 4,0%]) para Advagraf frente a ciclosporina y -1,9% (Prograf-ciclosporina) (intervalo de confianza de 95,2% [-8,9%, 5,2%]) para Prograf frente a ciclosporina. Las tasas de supervivencia del paciente transcurridos 12 meses fueron de 98,6% para Advagraf, 95,7% para Prograf y 97,6% para ciclosporina; en la rama de Advagraf fallecieron 3 pacientes (todos hombres), en la rama de Prograf fallecieron 10 pacientes (3 mujeres, 7 hombres) y en la rama de ciclosporina fallecieron 6 pacientes (3 mujeres, 3 hombres). La supervivencia del injerto transcurridos 12 meses fue de 96,7% para Advagraf, de 92,9% para Prograf y de 95,7% para ciclosporina.

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

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

Trasplante de pulmón

El análisis intermedio de un estudio multicéntrico reciente con Prograf oral examinó 110 pacientes que se aleatorizaron en una proporción 1:1 a tacrolimus o ciclosporina. Tacrolimus se inició en perfusión 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. 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 perfusión 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 nanogramos/ml. La supervivencia de pacientes a 1 año fue de 83% en el grupo de tacrolimus y 71% en el grupo de ciclosporina, las tasas de supervivencia a 2 años fueron 76% y 66%, respectivamente. Los episodios de rechazo agudo por 100 paciente-días fueron numéricamente inferiores en el grupo de tacrolimus (0,85 episodios) que en el grupo de ciclosporina (1,09 episodios). La bronquiolitis obliterante apareció en el 21,7% de los pacientes en el grupo de tacrolimus comparado con 38,0% de los pacientes en el grupo de ciclosporina ($p = 0,025$). Un número significativamente mayor de pacientes tratados con ciclosporina ($n = 13$) requirió un cambio a tacrolimus, comparado con los pacientes tratados con tacrolimus que requirieron el cambio a ciclosporina ($n = 2$) ($p = 0,02$) (Keenan y cols., *Ann Thoracic Surg* 1995; 60:580). En otro estudio realizado en dos centros, se aleatorizó a 26 pacientes a tacrolimus comparado con 24 pacientes asignados al grupo de ciclosporina. Tacrolimus se inició como perfusión 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. Los casos libres de rechazo agudo fueron superiores en el grupo de tacrolimus en 6 meses (57,7% comparado con 45,8%) y en 1 año después del trasplante pulmonar (50% comparado con 33,3%). Los tres estudios demostraron tasas de supervivencia similares. Las incidencias de rechazo agudo fueron numéricamente inferiores con tacrolimus en los tres estudios, y uno de los estudios notificó una incidencia significativamente inferior de síndrome de bronquiolitis obliterante con tacrolimus.

Trasplante de páncreas

Un estudio multicéntrico con Prograf oral incluyó 205 pacientes que sufrieron trasplante de riñón y páncreas simultáneo y que se aleatorizaron a tacrolimus ($n = 103$) 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.

Trasplante intestinal

La experiencia clínica publicada de un solo centro acerca del uso de Prograf oral como tratamiento de base después del trasplante intestinal demostró que la tasa de supervivencia actuarial de 155 pacientes (65 sólo intestino, 75 hígado e intestino, y 25 multivisceral) que recibieron tacrolimus y prednisona fue de 75% en 1 año, 54% en 5 años y 42% en 10 años. En los primeros años la dosis oral inicial de tacrolimus fue de 0,3 mg/kg/día. Los resultados mejoraron continuamente al aumentar la experiencia a lo largo de 11 años. 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.

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. El tacrolimus disponible generalmente se absorbe rápido. Advagraf es una formulación de liberación prolongada de tacrolimus, que produce un perfil de absorción oral ampliado con un tiempo promedio hasta la concentración máxima en sangre ($C_{m\acute{a}x}$) de aproximadamente 2 horas ($t_{m\acute{a}x}$)

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

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

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

Distribución

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.

Metabolismo

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

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 cardiaco, se ha observado un aclaramiento total del organismo de 4,1 l/h, 6,7 l/h y 3,9 l/h, respectivamente. Ciertos factores, como los valores bajos de 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 semivida de eliminación de tacrolimus es larga y variable. En individuos sanos, la semivida de eliminación en sangre es de aproximadamente 43 horas.

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

Contenido de la cápsula:

Hipromelosa
Etilcelulosa
Lactosa monohidratada
Estearato magnésico.

Cubierta de la cápsula:

Dióxido de titanio (E 171)
Óxido de hierro amarillo (E 172)
Óxido de hierro rojo (E 172)
Lauril sulfato de sodio
Gelatina.

Tinta de impresión (Opacode S-1-15083):

Goma laca
Lecitina (de soja)
Simeticona
Óxido de hierro rojo (E 172)
Hidroxipropilcelulosa.

6.2 Incompatibilidades

Tacrolimus no es compatible con el PVC (cloruro de polivinilo). Los tubos, las jeringas y otros equipos empleados para preparar una suspensión del contenido de la cápsula de Advagraf no deben contener PVC.

6.3 Periodo de validez

3 años

Después de abrir la envoltura de aluminio: 1 año

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC/PVDC y aluminio o blister precortado unidosis envuelto en una bolsa de aluminio con un desecante que contienen 10 cápsulas por blíster.

Tamaños de los envases: 30, 50, 60 y 100 cápsulas duras de liberación prolongada en blisters o en blisters precortados unidosis de 30x1, 50x1, 60x1 y 100x1 cápsulas duras de liberación prolongada. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Astellas Pharma Europe B.V.
Elisabethhof 19
2353 EW Leiderdorp
Países Bajos

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/387/003
EU/1/07/387/004
EU/1/07/387/005
EU/1/07/387/006
EU/1/07/387/017
EU/1/07/387/018
EU/1/07/387/019
EU/1/07/387/020

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

23/04/2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

{Mes/año}

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Advagraf 3 mg cápsulas duras de liberación prolongada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura de liberación prolongada contiene 3 mg de tacrolimus (como monohidrato).

Excipientes:

Cada cápsula contiene 321,84 mg de lactosa monohidrato.

La tinta de impresión usada para marcar la cápsula contiene trazas de lecitina de soja (0,48% del total de la composición de la tinta).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura de liberación prolongada.

Cápsulas de gelatina impresas en rojo con “3 mg” en la cubierta naranja de la cápsula y “★ 637” en el cuerpo naranja de la cápsula, que contienen polvo blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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.

4.2 Posología y forma de administración

Advagraf es una formulación oral de tacrolimus que se toma una vez al día. El tratamiento con Advagraf requiere un control cuidadoso realizado por personal debidamente cualificado y equipado. Sólo un médico con experiencia previa en terapia inmunosupresora y tratamiento de pacientes con trasplantes, puede prescribir este medicamento y modificar la terapia inicial con inmunosupresores.

Un cambio involuntario, no intencionado o no supervisado entre las formulaciones de tacrolimus de liberación inmediata ó de liberación prolongada es peligroso. Esto puede conducir a un rechazo del injerto o un aumento de la incidencia de efectos adversos, incluyendo una baja o elevada inmunosupresión, debido a importantes diferencias clínicas en la exposición sistémica a tacrolimus. Se debe mantener a los pacientes en una única formulación de tacrolimus con la posología diaria correspondiente; solamente deben producirse modificaciones de la formulación o de la posología bajo una estrecha supervisión de un especialista en trasplantes (ver secciones 4.4 y 4.8). Tras la conversión a cualquier formulación alternativa debe realizarse una monitorización del medicamento, y realizar ajustes de dosis para asegurar que se mantiene la exposición sistémica a tacrolimus.

Posología

Las dosis iniciales recomendadas indicadas más adelante tienen fines orientativos. Advagraf 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 Advagraf 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

“Monitorización terapéutica del medicamento”). En caso de que se observen síntomas clínicos de rechazo, debe considerarse la modificación del régimen inmunosupresor.

En los pacientes trasplantados renales y hepáticos *de novo* el valor de AUC_{0-24} de tacrolimus para Advagraf 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 Advagraf 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 Advagraf pueden durar varios días antes de alcanzar el estado estacionario.

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

Profilaxis del rechazo en el trasplante de riñón

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

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

Profilaxis del rechazo en el trasplante de hígado

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

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

Conversión de pacientes tratados con Prograf a Advagraf

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

En pacientes estables convertidos de Prograf cápsulas (dos veces al día) a Advagraf (una vez al día) en una relación 1:1 (mg:mg) manteniendo la dosis diaria total, la exposición sistémica a tacrolimus (AUC_{0-24}) para Advagraf fue aproximadamente un 10% menor que para Prograf. La relación entre los niveles valle de tacrolimus (C_{24}) y la exposición sistémica (AUC_{0-24}) es similar entre las dos formulaciones Advagraf y Prograf. Los niveles valle en sangre de tacrolimus deben controlarse antes de la conversión de Prograf cápsulas a Advagraf y durante las dos semanas posteriores al cambio. Después de la conversión, deben monitorizarse los niveles valle de tacrolimus y, si es necesario, deben hacerse ajustes de la dosis para mantener una exposición sistémica similar. Los ajustes en la dosis deben realizarse para asegurar que se mantiene una exposición sistémica similar.

Conversión de ciclosporina a tacrolimus

Se debe tener precaución cuando se cambie a los pacientes de un tratamiento basado en ciclosporina a otro basado en tacrolimus (ver secciones 4.4 y 4.5). No se recomienda la administración combinada de ciclosporina y tacrolimus. El tratamiento con Advagraf debe iniciarse después de evaluar las concentraciones de ciclosporina en sangre y la situación clínica del paciente. Cuando los niveles de ciclosporina en sangre son elevados debe retrasarse la administración. En la práctica, el tratamiento con tacrolimus se inicia 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 afectarse la eliminación de ciclosporina.

Tratamiento del rechazo del aloinjerto

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-/policlonales. Si se observan signos de toxicidad como reacciones adversas graves (ver sección 4.8), puede ser necesario reducir la dosis de Advagraf.

Tratamiento del rechazo del aloinjerto después de un trasplante de riñón o hígado

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

Tratamiento del rechazo del aloinjerto después de un trasplante de corazón

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

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

A pesar de que no existe experiencia clínica con Advagraf en pacientes trasplantados de pulmón, páncreas o 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 especiales

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

Insuficiencia renal: La función renal no afecta a la farmacocinética de tacrolimus (ver sección 5.2), por lo que 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).

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

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

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

Monitorización terapéutica del medicamento

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

Como ayuda para optimizar la dosis, existen varias técnicas de inmunoensayo disponibles para determinar la concentración de tacrolimus en sangre total. La comparación de las concentraciones que se indican en la literatura publicada y los valores individuales determinados en la práctica clínica 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. La relación entre los niveles valle de tacrolimus (C_{24}) y la exposición sistémica (AUC_{0-24}) es similar entre las dos formulaciones Advagraf y Prograf.

Los niveles valle de tacrolimus en sangre deben vigilarse durante el periodo post-trasplante. Los niveles valle de tacrolimus en sangre deben analizarse aproximadamente 24 horas después de la dosis de

Advagraf, 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 terapia de mantenimiento. También deben controlarse estrechamente los niveles valle en sangre de tacrolimus tras la conversión de Prograf a Advagraf, después de ajustes de dosis, cambios en el tratamiento inmunosupresor, o administración simultánea de sustancias que pueden alterar las concentraciones de tacrolimus en sangre total (ver sección 4.5). La frecuencia del control de los niveles en sangre debe estar basada en las necesidades clínicas. Debido a que tacrolimus es una sustancia de aclaramiento lento, una vez realizados los consiguientes ajustes en la dosis se pueden tardar varios días en alcanzar el estado estacionario objetivo.

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

Método de administración

Advagraf es una formulación oral de tacrolimus que se toma una vez al día. Se recomienda administrar la dosis diaria oral de Advagraf una vez al día por la mañana. Las cápsulas duras de liberación prolongada de Advagraf deben tomarse inmediatamente después de sacarlas del blíster. Debe advertirse a los pacientes que no se traguen el desecante. Las cápsulas deben tragarse **enteras** con líquido (preferentemente agua). Advagraf debe administrarse generalmente con el estómago vacío o al menos 1 hora antes ó 2-3 horas después de la ingesta de alimentos, para obtener la máxima absorción (ver sección 5.2). Una dosis de la mañana olvidada debe tomarse lo antes posible en ese mismo día. No debe tomar una dosis doble a la mañana siguiente.

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

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a tacrolimus o a alguno de los excipientes (ver sección 6.1)

Hipersensibilidad a otros macrólidos

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se han observado errores de medicación incluyendo cambio involuntario, no intencionado o no supervisado entre las formulaciones de tacrolimus de liberación inmediata ó de liberación prolongada. Esto ha conducido a acontecimientos adversos graves, incluyendo rechazo del injerto u otros efectos adversos que pudieran ser consecuencia bien de una baja exposición o de una sobreexposición a tacrolimus. Se debe mantener a los pacientes en una única formulación de tacrolimus con la posología diaria correspondiente; solamente deben producirse modificaciones de la formulación o de la posología bajo una estrecha supervisión de un especialista en trasplantes (ver secciones 4.2 y 4.8).

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

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

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

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.

Los niveles de tacrolimus en sangre deberían monitorizarse cuando se combine con sustancias con potencial para interactuar (ver sección 4.5), particularmente fuertes inhibidores de CYP3A4 (como ketoconazol, voriconazol, itraconazol, telitromicina o claritromicina) o inductores de CYP3A4 (como rifampicina, rifabutina) con el fin de ajustar correctamente la dosis para mantener una exposición similar a tacrolimus.

Cuando se toma Advagraf se deben evitar las preparaciones de herbolario que contienen la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) debido al riesgo de interacciones que conducen a una disminución tanto de las concentraciones sanguíneas como del efecto terapéutico de tacrolimus (ver sección 4.5).

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).

Deben evitarse ingestas elevadas de potasio o el uso de diuréticos ahorradores de potasio (ver sección 4.5).

La combinación de tacrolimus con medicamentos que provoquen efectos conocidos de nefrotoxicidad o neurotoxicidad puede aumentar el riesgo de estos efectos (ver sección 4.5).

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

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

Trastornos cardiacos

Se han observado en raras ocasiones casos de hipertrofia ventricular o de hipertrofia del septum, notificados como miocardiopatías, en los pacientes en tratamiento con Prograf, y también podrían aparecer con Advagraf. 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 observaran alteraciones, debe evaluarse una reducción de la dosis de Advagraf 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 *Torsade de Pointes*. Debe tenerse precaución en pacientes en los que se ha diagnosticado o se sospecha el Síndrome congénito de intervalo QT prolongado.

Trastornos linfoproliferativos y neoplasias

Se ha descrito que los pacientes tratados con tacrolimus desarrollan alteraciones linfoproliferativas asociadas al virus Epstein-Barr (VEB) (ver sección 4.8). Cuando se administra de forma concomitante una combinación de inmunosupresores como anticuerpos antilinfocíticos (por ej. basiliximab, daclizumab), aumenta el riesgo de alteraciones linfoproliferativas asociadas al VEB. Se ha descrito que los pacientes

negativos al VEB-VCA (Antígeno de la cápside viral) presentan un mayor riesgo de desarrollar alteraciones linfoproliferativas. Por lo tanto, en este grupo de pacientes debe determinarse la serología VEB-VCA antes de iniciar el tratamiento con Advagraf. 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 *per se* de enfermedad linfoproliferativa o linfoma.

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

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.

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

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

Poblaciones especiales

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

En pacientes con insuficiencia hepática grave puede ser necesaria una reducción de la dosis (ver sección 4.2)

Advagraf cápsulas contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deberían tomar este medicamento. La tinta de impresión usada para marcar la cápsula contiene lecitina de soja. En pacientes hipersensibles a los cacahuetes o a la soja, deberá valorarse el riesgo y la severidad de la hipersensibilidad frente al beneficio de usar Advagraf.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Se recomienda monitorizar los niveles sanguíneos de tacrolimus cuando se utilizan de forma concomitante sustancias con potencial de alterar el metabolismo de CYP3A o influir de alguna manera en los niveles en sangre de tacrolimus, y ajustar de forma apropiada la dosis de tacrolimus para mantener una exposición similar de tacrolimus (ver secciones 4.2 y 4.4).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Se han observado interacciones fuertes con rifampicina, fenitoína, Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) que pueden requerir mayores dosis de tacrolimus en prácticamente todos los pacientes.

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

Dosis elevadas de prednisona o metilprednisolona administradas para el tratamiento del rechazo agudo 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 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 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 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 que conducen a efectos clínicos perjudiciales

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

Se ha observado 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) (ver sección 4.4).

Los inmunosupresores pueden influir sobre la respuesta a la vacunación, y, por ello, las vacunas pueden ser menos eficaces durante el tratamiento con tacrolimus. Debe evitarse el uso de vacunas vivas atenuadas (ver sección 4.4).

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

Datos en humanos demuestran que tacrolimus es capaz de atravesar la placenta. 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. A fecha de hoy, no se dispone de datos epidemiológicos pertinentes 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 en *in utero*, se recomienda monitorizar acontecimientos adversos potenciales de tacrolimus en el recién nacido (especialmente los efectos en los riñones). Existe un riesgo de parto prematuro (< 37 semanas) (incidencia en 66 de 123 nacimientos, i.e. 53,7%; sin embargo, los datos mostraron que la mayoría de los recién nacidos al nacer tenían un peso normal para su tiempo de gestación) 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 (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 Advagraf.

Fertilidad

Se ha observado en ratas un efecto negativo en la fertilidad de los machos manifestada por un menor número de espermatozoides y por una menor movilidad de los mismos (ver sección 5.3).

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 Advagraf.

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

4.8 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.

Las reacciones adversas a medicamentos comunicadas mas frecuentemente (afectan a > 10% de los pacientes) son temblor, insuficiencia renal, hiperglucemia, diabetes mellitus, hiperkalemia, infecciones, hipertensión e insomnio.

Muchas de las reacciones adversas que se indican a continuación son reversibles y/o responden a una reducción de la dosis. La frecuencia de las reacciones adversas se define a continuación: muy frecuentes $\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$); 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). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos cardiacos

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

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

Trastornos del sistema nervioso

muy frecuentes: dolor de cabeza, temblor
frecuentes: alteraciones del sistema nervioso, convulsiones, alteraciones de la conciencia, neuropatías periféricas, mareo, parestesias y disestesias, dificultad para la escritura
poco frecuentes: encefalopatía, hemorragias del sistema nervioso central y accidentes cerebrovasculares, coma, alteraciones del habla y del lenguaje, parálisis y paresia, amnesia
raras: hipertonia
muy raras: miastenia

Trastornos oculares

frecuentes: alteraciones oculares, visión borrosa, fotofobia
poco frecuentes: cataratas
raras: ceguera

Trastornos del oído y del laberinto

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

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

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

Trastornos gastrointestinales

muy frecuentes: diarrea, náusea
frecuentes: signos y síntomas gastrointestinales, vómitos, dolores gastrointestinales y abdominales, trastornos inflamatorios gastrointestinales, hemorragias gastrointestinales, perforación y úlceras gastrointestinales, ascitis, estomatitis y úlceras,

estreñimiento, signos y síntomas dispépticos, flatulencia, hinchazón y distensión, diarrea
poco frecuentes: pancreatitis aguda y crónica, peritonitis, aumento de amilasa sanguínea, íleo paralítico, enfermedad del reflujo gastroesofágico, alteración del vaciado gástrico
raras: pseudoquiste pancreático, subileus

Trastornos renales y urinarios

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

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

Trastornos endocrinos

raras: hirsutismo

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

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

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.

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

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

frecuentes: disfunción primaria del injerto

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

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

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

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

Trastornos del sistema inmunológico

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

Trastornos hepatobiliares

muy frecuentes: alteración de las pruebas de función hepática
frecuentes: estenosis del conducto biliar, daño hepatocelular y hepatitis, colestasis e ictericia
raras: enfermedad hepática venooclusiva, trombosis arterial hepática
muy raras: insuficiencia hepática

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

poco frecuentes: dismenorrea y hemorragia uterina

Trastornos psiquiátricos

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

4.9 Sobredosis

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

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

Por su alto peso molecular, su baja solubilidad en agua y su alta afinidad 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: Inhibidores de la calcineurina, código ATC: L04AD02

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 citocinas.

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 ensayos clínicos realizados con Advagraf, tacrolimus una vez al día Trasplante hepático

La eficacia y seguridad de Advagraf y Prograf, ambos en combinación con corticosteroides, fue comparada en 471 receptores de trasplante hepático *de novo*. La tasa de episodios de rechazo agudo confirmados con biopsia dentro de las primeras 24 semanas después del trasplante fue de 32,6% en el grupo de Advagraf (N=237) y de 29,3% en el grupo de Prograf (N=234). La diferencia entre tratamientos (Advagraf – Prograf) fue de 3,3% (intervalo de confianza de 95% [-5,7%, 12,3%]). Las tasas de supervivencia del paciente transcurridos 12 meses fueron de 89,2% para Advagraf y 90,8% para Prograf; en la rama de Advagraf fallecieron 25 pacientes (14 mujeres, 11 hombres) y en la rama de Prograf fallecieron 24 pacientes (5 mujeres, 19 hombres). La supervivencia del injerto transcurridos 12 meses fue de 85,3% para Advagraf y de 85,6% para Prograf.

Trasplante renal

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

La eficacia y seguridad de Prograf, ciclosporina y Advagraf, todos en combinación con inducción con anticuerpos a base de basiliximab, MMF y corticosteroides, fue comparada en 638 receptores de trasplante renal *de novo*. La incidencia de falta de eficacia a los 12 meses (definida como muerte, pérdida del injerto, rechazo agudo confirmado con biopsia o pérdida de seguimiento) fue de 14% en el grupo de Advagraf (N=214), 15,1% en el grupo de Prograf (N=212) y 17,0% en el grupo de ciclosporina (N=212). La diferencia entre tratamientos fue -3,0% (Advagraf-ciclosporina) (intervalo de confianza de 95,2% [-9,9%, 4,0%]) para Advagraf frente a ciclosporina y -1,9% (Prograf-ciclosporina) (intervalo de confianza de 95,2% [-8,9%, 5,2%]) para Prograf frente a ciclosporina. Las tasas de supervivencia del paciente transcurridos 12 meses fueron de 98,6% para Advagraf, 95,7% para Prograf y 97,6% para ciclosporina; en la rama de Advagraf fallecieron 3 pacientes (todos hombres), en la rama de Prograf fallecieron 10 pacientes (3 mujeres, 7 hombres) y en la rama de ciclosporina fallecieron 6 pacientes (3 mujeres, 3 hombres). La supervivencia del injerto transcurridos 12 meses fue de 96,7% para Advagraf, de 92,9% para Prograf y de 95,7% para ciclosporina.

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

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

Trasplante de pulmón

El análisis intermedio de un estudio multicéntrico reciente con Prograf oral examinó 110 pacientes que se aleatorizaron en una proporción 1:1 a tacrolimus o ciclosporina. Tacrolimus se inició en perfusión

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.

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

En otro estudio realizado en dos centros, se aleatorizó a 26 pacientes a tacrolimus comparado con 24 pacientes asignados al grupo de ciclosporina. Tacrolimus se inició como perfusión 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. Los casos libres de rechazo agudo fueron superiores en el grupo de tacrolimus en 6 meses (57,7% comparado con 45,8%) y en 1 año después del trasplante pulmonar (50% comparado con 33,3%).

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

Trasplante de páncreas

Un estudio multicéntrico con Prograf oral incluyó 205 pacientes que sufrieron trasplante de riñón y páncreas simultáneo y que se aleatorizaron a tacrolimus ($n = 103$) 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.

Trasplante intestinal

La experiencia clínica publicada de un solo centro acerca del uso de Prograf oral como tratamiento de base después del trasplante intestinal demostró que la tasa de supervivencia actuarial de 155 pacientes (65 sólo intestino, 75 hígado e intestino, y 25 multivisceral) que recibieron tacrolimus y prednisona fue de 75% en 1 año, 54% en 5 años y 42% en 10 años. En los primeros años la dosis oral inicial de tacrolimus fue de 0,3 mg/kg/día. Los resultados mejoraron continuamente al aumentar la experiencia a lo largo de 11 años. 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.

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. El tacrolimus disponible generalmente se absorbe rápido. Advagraf es una formulación de liberación prolongada de tacrolimus, que produce un perfil de absorción oral ampliado con un tiempo promedio hasta la concentración máxima en sangre ($C_{\text{máx}}$) de aproximadamente 2 horas ($t_{\text{máx}}$). 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 Advagraf se redujo cuando se administró después de la ingesta de alimentos. Tanto la velocidad como la magnitud de la absorción de Advagraf se redujeron cuando se administró con alimentos.

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

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

Distribución

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.

Metabolismo

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

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 aclaramiento total del organismo de 4,1 l/h, 6,7 l/h y 3,9 l/h, respectivamente. Ciertos factores, como los valores bajos de 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 semivida de eliminación de tacrolimus es larga y variable. En individuos sanos, la semivida de eliminación en sangre es de aproximadamente 43 horas.

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

Contenido de la cápsula:

Hipromelosa
Etilcelulosa
Lactosa monohidratada
Estearato magnésico.

Cubierta de la cápsula:

Dióxido de titanio (E 171)
Óxido de hierro amarillo (E 172)
Óxido de hierro rojo (E 172)
Lauril sulfato de sodio
Gelatina.

Tinta de impresión (Opacode S-1-15083):

Goma laca
Lecitina (de soja)
Simeticona
Óxido de hierro rojo (E 172)
Hidroxipropilcelulosa.

6.2 Incompatibilidades

Tacrolimus no es compatible con el PVC (cloruro de polivinilo). Los tubos, las jeringas y otros equipos empleados para preparar una suspensión del contenido de la cápsula de Advagraf no deben contener PVC.

6.3 Periodo de validez

3 años

Después de abrir la envoltura de aluminio: 1 año

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC/PVDC y aluminio o blister precortado unidosis envuelto en una bolsa de aluminio con un desecante que contienen 10 cápsulas por blíster.

Tamaños de los envases: 30, 50 y 100 cápsulas duras de liberación prolongada en blisters o en blisters precortados unidos de 30x1, 50x1 y 100x1 cápsulas duras de liberación prolongada. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Astellas Pharma Europe B.V.
Elisabethhof 19
2353 EW Leiderdorp
Países Bajos

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/387/011
EU/1/07/387/012
EU/1/07/387/013
EU/1/07/387/021
EU/1/07/387/022
EU/1/07/387/023

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Advagraf 5 mg cápsulas duras de liberación prolongada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura de liberación prolongada contiene 5 mg de tacrolimus (como monohidrato).

Excipientes:

Cada cápsula contiene 536,4 mg de lactosa monohidrato.

La tinta de impresión usada para marcar la cápsula contiene trazas de lecitina de soja (0,48% del total de la composición de la tinta).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura de liberación prolongada.

Cápsulas de gelatina impresas en rojo con “5 mg” en la cubierta roja grisácea de la cápsula y “★ 687” en el cuerpo naranja de la cápsula, que contienen polvo blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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.

4.2 Posología y forma de administración

Advagraf es una formulación oral de tacrolimus que se toma una vez al día. El tratamiento con Advagraf requiere un control cuidadoso realizado por personal debidamente cualificado y equipado. Sólo un médico con experiencia previa en terapia inmunosupresora y tratamiento de pacientes con trasplantes, puede prescribir este medicamento y modificar la terapia inicial con inmunosupresores.

Un cambio involuntario, no intencionado o no supervisado entre las formulaciones de tacrolimus de liberación inmediata ó de liberación prolongada es peligroso. Esto puede conducir a un rechazo del injerto o un aumento de la incidencia de efectos adversos, incluyendo una baja o elevada inmunosupresión, debido a importantes diferencias clínicas en la exposición sistémica a tacrolimus. Se debe mantener a los pacientes en una única formulación de tacrolimus con la posología diaria correspondiente; solamente deben producirse modificaciones de la formulación o de la posología bajo una estrecha supervisión de un especialista en trasplantes (ver secciones 4.4 y 4.8). Tras la conversión a cualquier formulación alternativa debe realizarse una monitorización del medicamento, y realizar ajustes de dosis para asegurar que se mantiene la exposición sistémica a tacrolimus.

Posología

Las dosis iniciales recomendadas indicadas más adelante tienen fines orientativos. Advagraf 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 Advagraf 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

“Monitorización terapéutica del medicamento”). En caso de que se observen síntomas clínicos de rechazo, debe considerarse la modificación del régimen inmunosupresor.

En los pacientes trasplantados renales y hepáticos *de novo* el valor de AUC_{0-24} de tacrolimus para Advagraf 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 Advagraf 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 Advagraf pueden durar varios días antes de alcanzar el estado estacionario.

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

Profilaxis del rechazo en el trasplante de riñón

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

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

Profilaxis del rechazo en el trasplante de hígado

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

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

Conversión de pacientes tratados con Prograf a Advagraf

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

En pacientes estables convertidos de Prograf cápsulas (dos veces al día) a Advagraf (una vez al día) en una relación 1:1 (mg:mg) manteniendo la dosis diaria total, la exposición sistémica a tacrolimus (AUC_{0-24}) para Advagraf fue aproximadamente un 10% menor que para Prograf. La relación entre los niveles valle de tacrolimus (C_{24}) y la exposición sistémica (AUC_{0-24}) es similar entre las dos formulaciones Advagraf y Prograf. Los niveles valle en sangre de tacrolimus deben controlarse antes de la conversión de Prograf cápsulas a Advagraf y durante las dos semanas posteriores al cambio. Después de la conversión, deben monitorizarse los niveles valle de tacrolimus y, si es necesario, deben hacerse ajustes de la dosis para mantener una exposición sistémica similar. Los ajustes en la dosis deben realizarse para asegurar que se mantiene una exposición sistémica similar.

Conversión de ciclosporina a tacrolimus

Se debe tener precaución cuando se cambie a los pacientes de un tratamiento basado en ciclosporina a otro basado en tacrolimus (ver secciones 4.4 y 4.5). No se recomienda la administración combinada de ciclosporina y tacrolimus. El tratamiento con Advagraf debe iniciarse después de evaluar las concentraciones de ciclosporina en sangre y la situación clínica del paciente. Cuando los niveles de ciclosporina en sangre son elevados debe retrasarse la administración. En la práctica, el tratamiento con tacrolimus se inicia 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 afectarse la eliminación de ciclosporina.

Tratamiento del rechazo del aloinjerto

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-/policlonales. Si se observan signos de toxicidad como reacciones adversas graves (ver sección 4.8), puede ser necesario reducir la dosis de Advagraf.

Tratamiento del rechazo del aloinjerto después de un trasplante de riñón o hígado

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

Tratamiento del rechazo del aloinjerto después de un trasplante de corazón

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

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

A pesar de que no existe experiencia clínica con Advagraf en pacientes trasplantados de pulmón, páncreas o 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 especiales

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

Insuficiencia renal: La función renal no afecta a la farmacocinética de tacrolimus (ver sección 5.2), por lo que 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).

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

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

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

Monitorización terapéutica del medicamento

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

Como ayuda para optimizar la dosis, existen varias técnicas de inmunoensayo disponibles para determinar la concentración de tacrolimus en sangre total. La comparación de las concentraciones que se indican en la literatura publicada y los valores individuales determinados en la práctica clínica 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.

La relación entre los niveles valle de tacrolimus (C_{24}) y la exposición sistémica (AUC_{0-24}) es similar entre las dos formulaciones Advagraf y Prograf.

Los niveles valle de tacrolimus en sangre deben vigilarse durante el periodo post-trasplante. Los niveles valle de tacrolimus en sangre deben analizarse aproximadamente 24 horas después de la dosis de

Advagraf, 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 terapia de mantenimiento. También deben controlarse estrechamente los niveles valle en sangre de tacrolimus tras la conversión de Prograf a Advagraf, después de ajustes de dosis, cambios en el tratamiento inmunosupresor, o administración simultánea de sustancias que pueden alterar las concentraciones de tacrolimus en sangre total (ver sección 4.5). La frecuencia del control de los niveles en sangre debe estar basada en las necesidades clínicas. Debido a que tacrolimus es una sustancia de aclaramiento lento, una vez realizados los consiguientes ajustes en la dosis se pueden tardar varios días en alcanzar el estado estacionario objetivo.

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

Método de administración

Advagraf es una formulación oral de tacrolimus que se toma una vez al día. Se recomienda administrar la dosis diaria oral de Advagraf una vez al día por la mañana. Las cápsulas duras de liberación prolongada de Advagraf deben tomarse inmediatamente después de sacarlas del blíster. Debe advertirse a los pacientes que no se traguen el desecante. Las cápsulas deben tragarse **enteras** con líquido (preferentemente agua). Advagraf debe administrarse generalmente con el estómago vacío o al menos 1 hora antes ó 2-3 horas después de la ingesta de alimentos, para obtener la máxima absorción (ver sección 5.2). Una dosis de la mañana olvidada debe tomarse lo antes posible en ese mismo día. No debe tomar una dosis doble a la mañana siguiente.

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

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a tacrolimus o a alguno de los excipientes (ver sección 6.1).
Hipersensibilidad a otros macrólidos.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se han observado errores de medicación incluyendo cambio involuntario, no intencionado o no supervisado entre las formulaciones de tacrolimus de liberación inmediata ó de liberación prolongada. Esto ha conducido a acontecimientos adversos graves, incluyendo rechazo del injerto u otros efectos adversos que pudieran ser consecuencia bien de una baja exposición o de una sobreexposición a tacrolimus. Se debe mantener a los pacientes en una única formulación de tacrolimus con la posología diaria correspondiente; solamente deben producirse modificaciones de la formulación o de la posología bajo una estrecha supervisión de un especialista en trasplantes (ver secciones 4.2 y 4.8).

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

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

Para la profilaxis del rechazo del trasplante en receptores de aloinjertos de corazón adultos no existen todavía datos disponibles para Advagraf.

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.

Los niveles de tacrolimus en sangre deberían monitorizarse cuando se combine con sustancias con potencial para interactuar (ver sección 4.5), particularmente fuertes inhibidores de CYP3A4 (como ketoconazol, voriconazol, itraconazol, telitromicina o claritromicina) o inductores de CYP3A4 (como rifampicina, rifabutina) con el fin de ajustar correctamente la dosis para mantener una exposición similar a tacrolimus.

Cuando se toma Advagraf se deben evitar las preparaciones de herbolario que contienen la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) debido al riesgo de interacciones que conducen a una disminución tanto de las concentraciones sanguíneas como del efecto terapéutico de tacrolimus (ver sección 4.5).

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).

Deben evitarse ingestas elevadas de potasio o el uso de diuréticos ahorradores de potasio (ver sección 4.5).

La combinación de tacrolimus con medicamentos que provoquen efectos conocidos de nefrotoxicidad o neurotoxicidad puede aumentar el riesgo de estos efectos (ver sección 4.5).

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

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

Trastornos cardiacos

Se han observado en raras ocasiones casos de hipertrofia ventricular o de hipertrofia del septum, notificados como miocardiopatías, en los pacientes en tratamiento con Prograf, y también podrían aparecer con Advagraf. 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 observaran alteraciones, debe evaluarse una reducción de la dosis de Advagraf 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 *Torsade de Pointes*. Debe tenerse precaución en pacientes en los que se ha diagnosticado o se sospecha el Síndrome congénito de intervalo QT prolongado.

Trastornos linfoproliferativos y neoplasias

Se ha descrito que los pacientes tratados con tacrolimus desarrollan alteraciones linfoproliferativas asociadas al virus Epstein-Barr (VEB) (ver sección 4.8). Cuando se administra de forma concomitante una combinación de inmunosupresores como anticuerpos antilinfocíticos (por ej. basiliximab, daclizumab), aumenta el riesgo de alteraciones linfoproliferativas asociadas al VEB. Se ha descrito que los pacientes

negativos al VEB-VCA (Antígeno de la cápside viral) presentan un mayor riesgo de desarrollar alteraciones linfoproliferativas. Por lo tanto, en este grupo de pacientes debe determinarse la serología VEB-VCA antes de iniciar el tratamiento con Advagraf. 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 *per se* de enfermedad linfoproliferativa o linfoma.

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

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.

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

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

Poblaciones especiales

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

En pacientes con insuficiencia hepática grave puede ser necesaria una reducción de la dosis (ver sección 4.2).

Advagraf cápsulas contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deberían tomar este medicamento. La tinta de impresión usada para marcar la cápsula contiene lecitina de soja. En pacientes hipersensibles a los cacahuetes o a la soja, deberá valorarse el riesgo y la severidad de la hipersensibilidad frente al beneficio de usar Advagraf.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Se recomienda monitorizar los niveles sanguíneos de tacrolimus cuando se utilizan de forma concomitante sustancias con potencial de alterar el metabolismo de CYP3A o influir de alguna manera en los niveles en sangre de tacrolimus, y ajustar de forma apropiada la dosis de tacrolimus para mantener una exposición similar de tacrolimus (ver secciones 4.2 y 4.4).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Se han observado interacciones fuertes con rifampicina, fenitoína, Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) que pueden requerir mayores dosis de tacrolimus en prácticamente todos los pacientes.

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

Dosis elevadas de prednisona o metilprednisolona administradas para el tratamiento del rechazo agudo 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 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 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 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 que conducen a efectos clínicos perjudiciales

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

Se ha observado 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 eje., amilorida, triamtereno o espironolactona) (ver sección 4.4).

Los inmunosupresores pueden influir sobre la respuesta a la vacunación, y, por ello, las vacunas pueden ser menos eficaces durante el tratamiento con tacrolimus. Debe evitarse el uso de vacunas vivas atenuadas (ver sección 4.4).

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

Datos en humanos demuestran que tacrolimus es capaz de atravesar la placenta. 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. A fecha de hoy, no se dispone de datos epidemiológicos pertinentes 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 en *in utero*, se recomienda monitorizar acontecimientos adversos potenciales de tacrolimus en el recién nacido (especialmente los efectos en los riñones). Existe un riesgo de parto prematuro (< 37 semanas) (incidencia en 66 de 123 nacimientos, i.e. 53,7%; sin embargo, los datos mostraron que la mayoría de los recién nacidos al nacer tenían un peso normal para su tiempo de gestación) 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 (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 Advagraf.

Fertilidad

Se ha observado en ratas un efecto negativo en la fertilidad de los machos manifestada por un menor número de espermatozoides y por una menor movilidad de los mismos.

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 Advagraf.

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

4.8 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.

Las reacciones adversas a medicamentos comunicadas mas frecuentemente (afectan a > 10% de los pacientes) son temblor, insuficiencia renal, hiperglucemia, diabetes mellitus, hiperkalemia, infecciones, hipertensión e insomnio.

Muchas de las reacciones adversas que se indican a continuación son reversibles y/o responden a una reducción de la dosis. La frecuencia, de las reacciones adversas se define a continuación: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$); 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). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos cardiacos

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

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

Trastornos del sistema nervioso

muy frecuentes: dolor de cabeza, temblor
frecuentes: alteraciones del sistema nervioso, convulsiones, alteraciones de la conciencia, neuropatías periféricas, mareo, parestesias y disestesias, dificultad para la escritura,
poco frecuentes: encefalopatía, hemorragias del sistema nervioso central y accidentes cerebrovasculares, coma, alteraciones del habla y del lenguaje, parálisis y paresia, amnesia
raras: hipertonia
muy raras: miastenia

Trastornos oculares

frecuentes: alteraciones oculares, visión borrosa, fotofobia
poco frecuentes: cataratas
raras: ceguera

Trastornos del oído y del laberinto

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

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

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

Trastornos gastrointestinales

muy frecuentes: diarrea, náusea
frecuentes: signos y síntomas gastrointestinales, vómitos, dolores gastrointestinales y abdominales, trastornos inflamatorios gastrointestinales, hemorragias gastrointestinales, perforación y úlceras gastrointestinales, ascitis, estomatitis y

úlceras, estreñimiento, signos y síntomas dispépticos, flatulencia, hinchazón y distensión, diarrea
poco frecuentes: pancreatitis aguda y crónica, peritonitis, aumento de amilasa sanguínea, íleo paralítico, enfermedad del reflujo gastroesofágico, alteración del vaciado gástrico
raras: pseudoquiste pancreático, subileus

Trastornos renales y urinarios

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

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

Trastornos endocrinos

raras: hirsutismo

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

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

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.

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

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

frecuentes: disfunción primaria del injerto

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

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

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

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

Trastornos del sistema inmunológico

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

Trastornos hepatobiliares

muy frecuentes: alteración de las pruebas de función hepática
frecuentes: estenosis del conducto biliar, daño hepatocelular y hepatitis, colestasis e ictericia
raras: enfermedad hepática venooclusiva, trombosis arterial hepática
muy raras: insuficiencia hepática

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

poco frecuentes: dismenorrea y hemorragia uterina

Trastornos psiquiátricos

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

4.9 Sobredosis

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

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

Por su alto peso molecular, su baja solubilidad en agua y su alta afinidad 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: Inhibidores de la calcineurina, código ATC: L04AD02

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 citocinas.

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 ensayos clínicos realizados con Advagraf, tacrolimus una vez al día Trasplante hepático

La eficacia y seguridad de Advagraf y Prograf, ambos en combinación con corticosteroides, fue comparada en 471 receptores de trasplante hepático *de novo*. La tasa de episodios de rechazo agudo confirmados con biopsia dentro de las primeras 24 semanas después del trasplante fue de 32,6% en el grupo de Advagraf (N=237) y de 29,3% en el grupo de Prograf (N=234). La diferencia entre tratamientos (Advagraf – Prograf) fue de 3,3% (intervalo de confianza de 95% [-5,7%, 12,3%]). Las tasas de supervivencia del paciente transcurridos 12 meses fueron de 89,2% para Advagraf y 90,8% para Prograf; en la rama de Advagraf fallecieron 25 pacientes (14 mujeres, 11 hombres) y en la rama de Prograf fallecieron 24 pacientes (5 mujeres, 19 hombres). La supervivencia del injerto transcurridos 12 meses fue de 85,3% para Advagraf y de 85,6% para Prograf.

Trasplante renal

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

La eficacia y seguridad de Prograf, ciclosporina y Advagraf, todos en combinación con inducción con anticuerpos a base de basiliximab, MMF y corticosteroides, fue comparada en 638 receptores de trasplante renal *de novo*. La incidencia de falta de eficacia a los 12 meses (definida como muerte, pérdida del injerto, rechazo agudo confirmado con biopsia o pérdida de seguimiento) fue de 14% en el grupo de Advagraf (N=214), 15,1% en el grupo de Prograf (N=212) y 17,0% en el grupo de ciclosporina (N=212). La diferencia entre tratamientos fue -3,0% (Advagraf-ciclosporina) (intervalo de confianza de 95,2% [-9,9%, 4,0%]) para Advagraf frente a ciclosporina y -1,9% (Prograf-ciclosporina) (intervalo de confianza de 95,2% [-8,9%, 5,2%]) para Prograf frente a ciclosporina. Las tasas de supervivencia del paciente transcurridos 12 meses fueron de 98,6% para Advagraf, 95,7% para Prograf y 97,6% para ciclosporina; en la rama de Advagraf fallecieron 3 pacientes (todos hombres), en la rama de Prograf fallecieron 10 pacientes (3 mujeres, 7 hombres) y en la rama de ciclosporina fallecieron 6 pacientes (3 mujeres, 3 hombres). La supervivencia del injerto transcurridos 12 meses fue de 96,7% para Advagraf, de 92,9% para Prograf y de 95,7% para ciclosporina.

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

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

Trasplante de pulmón

El análisis intermedio de un estudio multicéntrico reciente con Prograf oral examinó 110 pacientes que se aleatorizaron en una proporción 1:1 a tacrolimus o ciclosporina. Tacrolimus se inició en perfusión

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.

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

En otro estudio realizado en dos centros, se aleatorizó a 26 pacientes a tacrolimus comparado con 24 pacientes asignados al grupo de ciclosporina. Tacrolimus se inició como perfusión 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. Los casos libres de rechazo agudo fueron superiores en el grupo de tacrolimus en 6 meses (57,7% comparado con 45,8%) y en 1 año después del trasplante pulmonar (50% comparado con 33,3%).

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

Trasplante de páncreas

Un estudio multicéntrico con Prograf oral incluyó 205 pacientes que sufrieron trasplante de riñón y páncreas simultáneo y que se aleatorizaron a tacrolimus ($n = 103$) 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.

Trasplante intestinal

La experiencia clínica publicada de un solo centro acerca del uso de Prograf oral como tratamiento de base después del trasplante intestinal demostró que la tasa de supervivencia actuarial de 155 pacientes (65 sólo intestino, 75 hígado e intestino, y 25 multivisceral) que recibieron tacrolimus y prednisona fue de 75% en 1 año, 54% en 5 años y 42% en 10 años. En los primeros años la dosis oral inicial de tacrolimus fue de 0,3 mg/kg/día. Los resultados mejoraron continuamente al aumentar la experiencia a lo largo de 11 años. 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.

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. El tacrolimus disponible generalmente se absorbe rápido. Advagraf es una formulación de liberación prolongada de tacrolimus, que produce un perfil de absorción oral ampliado con un tiempo promedio hasta la concentración máxima en sangre C_{\max} de aproximadamente 2 horas (t_{\max}).

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 Advagraf se redujo cuando se administró después de la ingesta de alimentos. Tanto la velocidad como la magnitud de la absorción de Advagraf se redujeron cuando se administró con alimentos.

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

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

Distribución

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.

Metabolismo

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

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 cardiaco, se ha observado un aclaramiento total del organismo de 4,1 l/h, 6,7 l/h y 3,9 l/h, respectivamente. Ciertos factores, como los valores bajos de 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 semivida de eliminación de tacrolimus es larga y variable. En individuos sanos, la semivida de eliminación en sangre es de aproximadamente 43 horas.

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

Contenido de la cápsula:

Hipromelosa
Etilcelulosa
Lactosa monohidratada
Estearato magnésico.

Cubierta de la cápsula:

Dióxido de titanio (E 171)
Óxido de hierro amarillo (E 172)
Óxido de hierro rojo (E 172)
Lauril sulfato de sodio
Gelatina.

Tinta de impresión (Opacode S-1-15083):

Goma laca
Lecitina (de soja)
Simeticona
Óxido de hierro rojo (E 172)
Hidroxipropilcelulosa.

6.2 Incompatibilidades

Tacrolimus no es compatible con el PVC (cloruro de polivinilo). Los tubos, las jeringas y otros equipos empleados para preparar una suspensión del contenido de la cápsula de Advagraf no deben contener PVC.

6.3 Periodo de validez

3 años

Después de abrir la envoltura de aluminio: 1 año

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC/PVDC y aluminio o blister precortado unidosis envuelto en una bolsa de aluminio con un desecante que contienen 10 cápsulas por blíster.

Tamaños de los envases: 30, 50 y 100 cápsulas duras de liberación prolongada en blisters o en blisters precortados unidos de 30x1, 50x1 y 100x1 cápsulas duras de liberación prolongada. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Astellas Pharma Europe B.V.
Elisabethhof 19
2353 EW Leiderdorp
Países Bajos

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/387/007
EU/1/07/387/008
EU/1/07/387/010
EU/1/07/387/024
EU/1/07/387/025
EU/1/07/387/026

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

23/04/2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

{Mes/año}

ANEXO II

- A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN
RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Astellas Ireland Co. Ltd
Killorglin
Co. Kerry
Irlanda

B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede.

• **OTRAS CONDICIONES**

Sistema de farmacovigilancia

El TAC debe asegurarse de que el sistema de farmacovigilancia, tal y como se describe en la versión 4 se presenta en el Módulo 1.8.1 de la solicitud de autorización de comercialización, está en vigor y funcionando antes y durante el tiempo que el producto esté en el mercado.

Plan de gestión de riesgos

El TAC se compromete a realizar los estudios y las actividades adicionales de Farmacovigilancia detalladas en el Plan de Farmacovigilancia, tal y como se acuerda en la versión 3.2 del Plan de gestión de riesgos (PGR) presentado en el Módulo 1.8.2. de la solicitud de autorización de comercialización, y de cualquier actualización posterior del PGR acordado por el CHMP.

De acuerdo a la Directriz del CHMP sobre Sistemas de Gestión del Riesgo para medicamentos de Uso Humano, se debe enviar cualquier actualización del PGR simultáneamente con el Informe Periódico de Seguridad (IPS).

Además, debe enviarse un PGR actualizado

- Cuando se reciba nueva información que pueda afectar a la Especificación de Seguridad actual, Plan de Farmacovigilancia ó actividades de minimización de riesgos
- A los 60 días de obtener un resultado importante (farmacovigilancia ó minimización de riesgos)
- A solicitud de la EMEA

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE Advagraf 0,5 mg Cápsulas duras de liberación prolongada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Advagraf 0,5 mg Cápsulas duras de liberación prolongada
Tacrolimus

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 0,5 mg de tacrolimus (como monohidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene lactosa y trazas de lecitina de soja. Véase el prospecto para más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 cápsulas duras de liberación prolongada
30x1 cápsulas duras de liberación prolongada
50 cápsulas duras de liberación prolongada
50x1 cápsulas duras de liberación prolongada
100 cápsulas duras de liberación prolongada
100x1 cápsulas duras de liberación prolongada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Una vez al día.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

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. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No tragar el desecante.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Usar todas las cápsulas dentro del año siguiente a la apertura de la bolsa de aluminio y antes de la fecha de caducidad.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

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

Astellas Pharma Europe B.V.
Elisabethhof 19
2353 EW Leiderdorp
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/387/001 30 cápsulas
EU/1/07/387/002 50 cápsulas
EU/1/07/387/009 100 cápsulas
EU/1/07/387/014 30×1 cápsulas
EU/1/07/387/015 50×1 cápsulas
EU/1/07/387/016 100×1 cápsulas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Advagraf 0,5 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLISTER Advagraf 0,5 mg Cápsulas duras de liberación prolongada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Advagraf 0,5 mg Cápsulas duras de liberación prolongada
Tacrolimus

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Astellas Pharma Europe B.V.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

Una vez al día.

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN LA ENVOLTURA DE LOS BLISTER

ENVOLTURA DE ALUMINIO Advagraf 0,5 mg Cápsulas duras de liberación prolongada (Envoltura de aluminio 30, 50)

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

Advagraf 0,5 mg Cápsulas duras de liberación prolongada
Tacrolimus
Vía oral.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Usar todas las cápsulas dentro del año siguiente a la apertura de la bolsa de aluminio y antes de la fecha de caducidad.

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

30 cápsulas duras de liberación prolongada
30x1 cápsulas duras de liberación prolongada
50 cápsulas duras de liberación prolongada
50x1 cápsulas duras de liberación prolongada

6. OTROS

Una vez al día.

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE Advagraf 1 mg Cápsulas duras de liberación prolongada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Advagraf 1 mg Cápsulas duras de liberación prolongada
Tacrolimus

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 1 mg de tacrolimus (como monohidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene lactosa y trazas de lecitina de soja. Véase el prospecto para más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 cápsulas duras de liberación prolongada
30x1 cápsulas duras de liberación prolongada
50 cápsulas duras de liberación prolongada
50x1 cápsulas duras de liberación prolongada
60 cápsulas duras de liberación prolongada
60x1 cápsulas duras de liberación prolongada
100 cápsulas duras de liberación prolongada
100x1 cápsulas duras de liberación prolongada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Una vez al día.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

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. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No tragar el desecante.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Usar todas las cápsulas dentro del año siguiente a la apertura de la bolsa de aluminio y antes de la fecha de caducidad.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

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

Astellas Pharma Europe B.V.
Elisabethhof 19
2353 EW Leiderdorp
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/387/003 30 cápsulas
EU/1/07/387/004 50 cápsulas
EU/1/07/387/005 60 cápsulas
EU/1/07/387/006 100 cápsulas
EU/1/07/387/017 30×1 cápsulas
EU/1/07/387/018 50×1 cápsulas
EU/1/07/387/019 60×1 cápsulas
EU/1/07/387/020 100×1 cápsulas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Advagraf 1 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLISTER Advagraf 1 mg Cápsulas duras de liberación prolongada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Advagraf 1 mg Cápsulas duras de liberación prolongada
Tacrolimus

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Astellas Pharma Europe B.V.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

Una vez al día.

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN LA ENVOLTURA DE LOS BLISTER

ENVOLTURA DE ALUMINIO Advagraf 1 mg Cápsulas duras de liberación prolongada (Envoltura de aluminio 30, 50, 60, 100)

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

Advagraf 1 mg Cápsulas duras de liberación prolongada
Tacrolimus
Vía oral.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Usar todas las cápsulas dentro del año siguiente a la apertura de la bolsa de aluminio y antes de la fecha de caducidad.

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

30 cápsulas duras de liberación prolongada
30x1 cápsulas duras de liberación prolongada
50 cápsulas duras de liberación prolongada
50x1 cápsulas duras de liberación prolongada
60 cápsulas duras de liberación prolongada
60x1 cápsulas duras de liberación prolongada
100 cápsulas duras de liberación prolongada
100x1 cápsulas duras de liberación prolongada

6. OTROS

Una vez al día.

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE Advagraf 3 mg Cápsulas duras de liberación prolongada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Advagraf 3 mg Cápsulas duras de liberación prolongada
Tacrolimus

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 3 mg de tacrolimus (como monohidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene lactosa y trazas de lecitina de soja. Véase el prospecto para más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 cápsulas duras de liberación prolongada
30x1 cápsulas duras de liberación prolongada
50 cápsulas duras de liberación prolongada
50x1 cápsulas duras de liberación prolongada
100 cápsulas duras de liberación prolongada
100x1 cápsulas duras de liberación prolongada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Una vez al día.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

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. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No tragar el desecante.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Usar todas las cápsulas dentro del año siguiente a la apertura de la bolsa de aluminio y antes de la fecha de caducidad.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

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

Astellas Pharma Europe B.V.
Elisabethhof 19
2353 EW Leiderdorp
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/387/011 30 cápsulas
EU/1/07/387/012 50 cápsulas
EU/1/07/387/013 100 cápsulas
EU/1/07/387/021 30×1 cápsulas
EU/1/07/387/022 50×1 cápsulas
EU/1/07/387/023 100×1 cápsulas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Advagraf 3 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLISTER Advagraf 3 mg Cápsulas duras de liberación prolongada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Advagraf 3 mg Cápsulas duras de liberación prolongada
Tacrolimus

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Astellas Pharma Europe B.V.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

Una vez al día.

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN LA ENVOLTURA DE LOS BLISTER

ENVOLTURA DE ALUMINIO Advagraf 3 mg Cápsulas duras de liberación prolongada (Envoltura de aluminio 30, 50, 100)

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

Advagraf 3 mg Cápsulas duras de liberación prolongada
Tacrolimus
Vía oral.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Usar todas las cápsulas dentro del año siguiente a la apertura de la bolsa de aluminio y antes de la fecha de caducidad.

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

30 cápsulas duras de liberación prolongada
30x1 cápsulas duras de liberación prolongada
50 cápsulas duras de liberación prolongada
50x1 cápsulas duras de liberación prolongada
100 cápsulas duras de liberación prolongada
100x1 cápsulas duras de liberación prolongada

6. OTROS

Una vez al día.

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE Advagraf 5 mg Cápsulas duras de liberación prolongada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Advagraf 5 mg Cápsulas duras de liberación prolongada
Tacrolimus

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 5 mg de tacrolimus (como monohidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene lactosa y trazas de lecitina de soja. Véase el prospecto para más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 cápsulas duras de liberación prolongada
30x1 cápsulas duras de liberación prolongada
50 cápsulas duras de liberación prolongada
50x1 cápsulas duras de liberación prolongada
100 cápsulas duras de liberación prolongada
100x1 cápsulas duras de liberación prolongada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Una vez al día.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

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. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No tragar el desecante.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Usar todas las cápsulas dentro del año siguiente a la apertura de la bolsa de aluminio y antes de la fecha de caducidad.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

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

Astellas Pharma Europe B.V.
Elisabethhof 19
2353 EW Leiderdorp
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/387/007 30 cápsulas
EU/1/07/387/008 50 cápsulas
EU/1/07/387/010 100 cápsulas
EU/1/07/387/024 30×1 cápsulas
EU/1/07/387/025 50×1 cápsulas
EU/1/07/387/026 100×1 cápsulas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Advagraf 5 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLISTER Advagraf 5 mg Cápsulas duras de liberación prolongada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Advagraf 5 mg Cápsulas duras de liberación prolongada
Tacrolimus

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Astellas Pharma Europe B.V.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

Una vez al día.

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN LA ENVOLTURA DE LOS BLISTER

ENVOLTURA DE ALUMINIO Advagraf 5 mg Cápsulas duras de liberación prolongada (Envoltura de aluminio 30, 50)

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

Advagraf 5 mg Cápsulas duras de liberación prolongada
Tacrolimus
Vía oral.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Usar todas las cápsulas dentro del año siguiente a la apertura de la bolsa de aluminio y antes de la fecha de caducidad.

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

30 cápsulas duras de liberación prolongada
30x1 cápsulas duras de liberación prolongada
50 cápsulas duras de liberación prolongada
50x1 cápsulas duras de liberación prolongada

6. OTROS

Una vez al día.

B. PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Advagraf 0,5 mg cápsulas duras de liberación prolongada
Advagraf 1 mg cápsulas duras de liberación prolongada
Advagraf 3 mg cápsulas duras de liberación prolongada
Advagraf 5 mg cápsulas duras de liberación prolongada
Tacrolimus

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

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

1. QUÉ ES ADVAGRAF Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Advagraf es un inmunosupresor. Tras su trasplante de órgano (hígado, riñón), el sistema inmunitario de su organismo intentará rechazar el nuevo órgano. Advagraf se utiliza para controlar la respuesta inmune de su cuerpo, permitiéndole aceptar el órgano trasplantado.

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

Prograf y Advagraf contienen ambos el principio activo, tacrolimus. Sin embargo, Advagraf se toma una vez al día, mientras que Prograf se toma dos veces al día. Esto es porque las cápsulas de Advagraf permiten una liberación prolongada de tacrolimus.

2. ANTES DE TOMAR ADVAGRAF

No tome Advagraf

- Si es alérgico (hipersensible) a tacrolimus o a cualquiera de los demás componentes de Advagraf (ver sección 6).
- Si es alérgico a sirolimus o a cualquier antibiótico macrólido (p. ej., eritromicina, claritromicina, josamicina).

Tenga especial cuidado con Advagraf

Informe a su médico si le sucede algo de lo descrito a continuación:

- si está tomando algún medicamento (mencionado abajo en “Uso de otros medicamentos”)
- si tiene o ha tenido problemas de hígado
- si ha tenido diarrea durante más de un día
- si tiene que vacunarse

Su médico puede necesitar ajustar su dosis de Advagraf.

Debe mantenerse en contacto habitual con su médico. De vez en cuando, para establecer la dosis adecuada de Advagraf, es posible que su médico necesite realizarle un análisis de sangre y orina, pruebas cardíacas, pruebas oculares.

No se recomienda el uso de Advagraf en niños y adolescentes menores de 18 años.

Debe limitar su exposición a la luz solar y a la UV (ultravioleta) mientras toma Advagraf. Esto es porque los inmunosupresores pueden aumentar el riesgo de cáncer de piel. Lleve ropa protectora adecuada, y use un protector solar con un factor de protección solar elevado.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta y los preparados a base de plantas.

No está recomendado el uso de Advagraf con ciclosporina.

Los niveles sanguíneos de Advagraf pueden modificarse debido a otros medicamentos que esté tomando, y los niveles sanguíneos de otros medicamentos pueden modificarse por la administración de Advagraf, lo que puede requerir un aumento o disminución de la dosis de Advagraf. En particular, debe informar a su médico si está tomando o ha tomado recientemente medicamentos 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 del VIH (por ej. ritonavir), utilizados para tratar infecciones por el VIH.
- medicamentos para úlcera de estómago y reflujo ácido (por ej. omeprazol, lansoprazol o cimetidina)
- antieméticos, utilizados para tratar náuseas y vómitos (por ej. metoclopramide)
- cisaprida o el antiácido hidróxido de magnesio-aluminio, utilizados para tratar la acidez
- la píldora anticonceptiva u otros tratamientos hormonales con etinilestradiol, tratamientos hormonales con danazol
- fármacos empleados para tratar la hipertensión arterial o problemas cardíacos (por ej. nifedipino, nicardipino, diltiazem y verapamilo)
- los medicamentos conocidos como “estatinas” empleados para tratar el colesterol y los triglicéridos elevados
- fenitoína o fenobarbital, empleados para tratar la epilepsia
- los corticoides prednisolona o metilprednisolona, pertenecientes a la clase de los corticosteroides utilizados para tratar inflamaciones o suprimir el sistema inmune (por ej. rechazo del trasplante)
- nefazodona, empleada para tratar la depresión
- preparados a base de plantas que contengan Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

Informe a su médico si está tomando o necesita tomar ibuprofeno, anfotericina B o antivíricos (p. ej., aciclovir). Estos medicamentos pueden empeorar problemas renales o del sistema nervioso cuando se toman conjuntamente con Advagraf.

Su médico también necesita saber si está tomando suplementos de potasio o ciertos diuréticos utilizados para insuficiencia cardíaca, hipertensión y nefropatía, (p. ej., amilorida, triamtereno o espironolactona), fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs, p. ej., ibuprofeno) utilizados para fiebre, inflamación y dolor, anticoagulantes (diluyentes sanguíneos), o medicamentos orales para el tratamiento de diabetes, mientras toma Advagraf.

Si tiene previsto vacunarse, consulte a su médico.

Toma de Advagraf con los alimentos y bebidas

Tome Advagraf con el estómago vacío o de 2 a 3 horas después de una comida. Espere al menos una hora hasta la siguiente comida. Evite el pomelo (también en zumo) mientras está en tratamiento con Advagraf, puesto que puede afectar a sus niveles.

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico si está embarazada, cree que puede estarlo o está planeando quedarse embarazada, antes de tomar Advagraf.

Advagraf pasa a la leche materna. Por tanto, no debe dar de mamar mientras tome Advagraf.

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 Advagraf. Estos efectos son más frecuentes si también toma alcohol.

Información importante sobre algunos de los componentes de Advagraf

Advagraf contiene lactosa (azúcar de la leche). Si su médico le ha dicho que tiene intolerancia a algunos azúcares, hable con su médico antes de tomar este medicamento.

La tinta de impresión que se utiliza en las cápsulas de Advagraf contiene lecitina de soja. Si es alérgico al cacahuete o a la soja, hable con su médico para determinar si debe tomar este medicamento.

3. CÓMO TOMAR ADVAGRAF

Siga exactamente las instrucciones de administración de Advagraf indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Asegúrese de que recibe el mismo medicamento con tacrolimus cada vez que recoja su prescripción médica, a menos que su especialista en trasplante haya acordado cambiar a otro medicamento diferente con tacrolimus. Este medicamento debe tomarse una vez al día. Si el aspecto de este medicamento no es el mismo de siempre, o si las instrucciones de dosificación han cambiado, consulte a su médico o farmacéutico lo antes posible para asegurarse de que tiene el medicamento correcto.

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

0,10 – 0,30 mg por kg de peso corporal y por día

dependiendo del órgano trasplantado.

Su dosis depende de sus condiciones generales, y de otra medicación inmunosupresora que pueda estar tomando.

Tras el inicio de su tratamiento con Advagraf, su médico le realizará análisis sanguíneos frecuentes para definir la dosis correcta. Después 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 Advagraf una vez que sus condiciones se hayan estabilizado. Su médico le dirá exactamente cuántas cápsulas debe tomar.

Usted va a necesitar tomar Advagraf todos los días hasta que siga necesitando inmunosupresión para prevenir rechazo de su órgano trasplantado. Debe mantenerse en contacto habitual con su médico.

Advagraf se toma por vía oral una vez al día, por la mañana. Tome las cápsulas inmediatamente después de sacarlas del blister. Las cápsulas deben tragarse **enteras** con un vaso de agua. No se trague el desecante contenido en la bolsa de aluminio.

Si toma más Advagraf del que debiera

Si por accidente toma más Advagraf del que debiera, contacte con su médico o acuda al servicio de urgencias del hospital más cercano.

Si olvidó tomar Advagraf

Si se le ha olvidado tomar sus cápsulas de Advagraf por la mañana, tómese las cuanto antes el mismo día. No tome una dosis doble a la mañana siguiente.

Si interrumpe el tratamiento con Advagraf

La suspensión de su tratamiento con Advagraf 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, Advagraf puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Advagraf reduce los mecanismos de defensa de su cuerpo (sistema inmune), el cual no funcionará tan bien a la hora de luchar contra las infecciones. Por lo tanto, si usted está tomando Advagraf, será más propenso a sufrir infecciones.

Pueden producirse efectos graves, incluidas reacciones alérgicas y anafilácticas. Se han comunicado tumores benignos y malignos después del tratamiento con Advagraf.

Los posibles efectos adversos se enumeran según las siguientes categorías:

muy frecuentes: que afectan a más de 1 de cada 10 usuarios

frecuentes: que afectan de 1 a 10 de cada 100 usuarios

poco frecuentes: afecta de 1 a 10 de cada 1.000 usuarios

raros: afecta de 1 a 10 de cada 10.000 usuarios

muy raros: afecta a menos de 1 de cada 10.000 usuarios

desconocidos: no se puede estimar la frecuencia, en base a los datos disponibles.

Efectos adversos muy frecuentes:

- Aumento del azúcar en la sangre, diabetes mellitus, aumento del potasio en la sangre
- Dificultad para dormir
- Temblores, dolor de cabeza
- Aumento de la presión arterial
- Anomalías en las pruebas de función del hígado
- Diarrea, náuseas
- Problemas renales

Efectos adversos frecuentes:

- Reducción de los recuentos de células sanguíneas (plaquetas, glóbulos rojos o glóbulos blancos), aumento del recuento de glóbulos blancos, cambios en los recuentos de glóbulos rojos (ver análisis de sangre)
- Reducción del magnesio, el fosfato, el potasio, el calcio o el sodio en la sangre, sobrecarga de líquidos, aumento del ácido úrico o los lípidos en la sangre, disminución del apetito, aumento de la acidez de la sangre, otros cambios en las sales de la sangre (ver análisis de sangre)
- Síntomas de ansiedad, confusión y desorientación, depresión, cambios en el estado de ánimo, pesadillas, alucinaciones, trastornos mentales
- Convulsiones, trastornos del nivel de conciencia, hormigueos y entumecimiento (a veces doloroso) en las manos y los pies, mareos, disminución de la capacidad para escribir, trastornos del sistema nervioso
- Visión borrosa, aumento de la sensibilidad a la luz, trastornos oculares
- Zumbidos en los oídos

- Reducción del flujo sanguíneo en los vasos cardíacos, latido cardíaco más rápido
- Sangrado, bloqueo parcial o completo de los vasos sanguíneos, reducción de la presión arterial
- Falta de aliento, cambios en el tejido pulmonar, acumulación de líquido alrededor de los pulmones, inflamación de la faringe, tos, síntomas de tipo gripal
- Problemas estomacales tales como, inflamación o úlcera que producen dolor abdominal o diarrea, sangrado en el estómago, inflamación o úlceras en la boca, acumulación de líquido en la tripa, vómitos, dolor abdominal, indigestión, estreñimiento, gases, hinchazón abdominal, heces sueltas
- Trastornos del conducto biliar, coloración amarillenta de la piel debido a problemas hepáticos, daño tisular hepático e inflamación hepática
- Picor, erupción, pérdida de pelo, acné, aumento de la sudoración
- Dolor en las articulaciones, los miembros o la espalda, calambres musculares
- Función insuficiente de los riñones, reducción de la producción de orina, limitación o dolor al orinar
- Debilidad general, fiebre, acumulación de líquido en el organismo, dolor y molestias, aumento de la enzima fosfatasa alcalina en la sangre, aumento de peso, sensación de temperatura alterada
- Función insuficiente de su órgano trasplantado

Efectos adversos poco frecuentes:

- Cambios en la coagulación sanguínea, reducción en el número de todos los tipos de células sanguíneas (ver análisis de sangre)
- Deshidratación, incapacidad para orinar
- Resultados de los análisis de sangre anormales: reducción de las proteínas o el azúcar, aumento del fosfato, aumento de la enzima lactato deshidrogenasa
- Coma, sangrado cerebral, ictus, parálisis, trastornos cerebrales, anomalías del habla y el lenguaje, problemas de memoria
- Opacidad del cristalino, Deterioro de la audición
- Latido irregular, parada del latido cardíaco, disminución del rendimiento del corazón, trastornos del músculo cardíaco, aumento de tamaño del músculo cardíaco, latido más fuerte, ECG anormal, frecuencia cardíaca y pulso anormales
- Coágulo sanguíneo de una vena de un miembro, shock
- Dificultades para respirar, trastornos de las vías respiratorias, asma
- Obstrucción del intestino, aumento del nivel sanguíneo de la enzima amilasa, reflujo del contenido del estómago en su garganta, retraso en el vaciamiento del estómago
- Inflamación de la piel, sensación de quemadura a la luz del sol
- Trastornos articulares
- Menstruación dolorosa y sangrado menstrual anormal
- Fallo de algunos órganos, enfermedad de tipo catarral, aumento de la sensibilidad al calor y al frío, sensación de presión en el tórax, inquietud o sentimientos anormales, pérdida de peso

Efectos adversos raros:

- Pequeños sangrados de la piel por coágulos sanguíneos
- Aumento de la rigidez muscular
- Ceguera
- Sordera
- Acumulación de líquido alrededor del corazón
- Falta de aliento aguda
- Formación de quistes en el páncreas
- Problemas con el flujo sanguíneo en el hígado
- Enfermedad grave con formación de vesículas en la piel, la boca, los ojos y los genitales; aumento de la vellosidad
- Sed, caídas, sensación de rigidez en el tórax, disminución de la movilidad, úlcera

Efectos adversos muy raros:

- Debilidad muscular
- Ecografía cardiaca anormal

- Insuficiencia hepática
- Dolor al orinar, con sangre en la orina
- Aumento del tejido graso

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE ADVAGRAF

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

No utilice Advagraf después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de “Cad”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica. Utilice todas las cápsulas dentro del año siguiente a la apertura de la bolsa de aluminio.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Advagraf

- El principio activo es tacrolimus.

Cada cápsula de Advagraf 0,5 mg contiene 0,5 mg de tacrolimus.

Cada cápsula de Advagraf 1 mg contiene 1 mg de tacrolimus.

Cada cápsula de Advagraf 5 mg contiene 5 mg de tacrolimus.

- Los demás componentes son:
 Contenido de la cápsula: Hipromelosa, etilcelulosa, lactosa, estearato magnésico.
 Cubierta de la cápsula: Dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E 172), óxido de hierro rojo (E 172), laurilsulfato de sodio, gelatina.
 Tinta de impresión: Goma laca, lecitina (de soja), simeticona, óxido de hierro rojo (E 172), hidroxipropilcelulosa.

Aspecto de Advagraf y contenido del envase

Advagraf 0,5 mg Cápsulas duras de liberación prolongada son cápsulas de gelatina dura impresas en rojo con “0.5 mg” en la cubierta amarilla clara de la cápsula y “★ 647” en el cuerpo naranja de la cápsula, que contienen polvo blanco.

Advagraf 0,5 mg se suministra como tiras blíster o blisters unidosis precortados con 10 cápsulas dentro de un envoltorio de aluminio protector, que incluye un desecante. Se dispone de envases de 30, 50 y 100 cápsulas duras de liberación prolongada en blisters y de envases de 30x1, 50x1 y 100x1 cápsulas duras de liberación prolongada en blisters unidosis precortados.

Advagraf 1 mg Cápsulas duras de liberación prolongada son cápsulas de gelatina dura impresas en rojo con “1 mg” en la cubierta blanca de la cápsula y “★ 677” en el cuerpo naranja de la cápsula, que contienen polvo blanco.

Advagraf 1 mg se suministra como tiras blíster o blisters unidosis precortados con 10 cápsulas dentro de un envoltorio de aluminio protector, que incluye un desecante. Se dispone de envases de 30, 50, 60 y 100 cápsulas duras de liberación prolongada en blisters y de envases de 30x1, 50x1, 60x1 y 100x1 cápsulas duras de liberación prolongada en blisters unidosis precortados.

Advagraf 3 mg Cápsulas duras de liberación prolongada son cápsulas de gelatina dura impresas en rojo con “3 mg” en la cubierta naranja de la cápsula y “★ 637” en el cuerpo naranja de la cápsula, que contienen polvo blanco.

Advagraf 3 mg se suministra como tiras blíster o blisters unidosis precortados con 10 cápsulas dentro de un envoltorio de aluminio protector, que incluye un desecante. Se dispone de envases de 30, 50 y 100 cápsulas duras de liberación prolongada en blisters y de envases de 30x1, 50x1 y 100x1 cápsulas duras de liberación prolongada en blisters unidosis precortados.

Advagraf 5 mg Cápsulas duras de liberación prolongada son cápsulas de gelatina dura impresas en rojo con “5 mg” en la cubierta roja grisácea de la cápsula y “★ 687” en el cuerpo naranja de la cápsula, que contienen polvo blanco.

Advagraf 5 mg se suministra como tiras blíster o blisters unidosis precortados con 10 cápsulas dentro de un envoltorio de aluminio protector, que incluye un desecante. Se dispone de envases de 30, 50 y 100 cápsulas duras de liberación prolongada en blisters y de envases de 30x1, 50x1 y 100x1 cápsulas duras de liberación prolongada en blisters unidosis precortados.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la Autorización de Comercialización:

Astellas Pharma Europe B.V.
Elisabethhof 19
2353 EW Leiderdorp
Países Bajos

Responsable de la fabricación:

Astellas Ireland Co., Ltd.
Killorglin, County Kerry
Irlanda

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Astellas Pharma B.V. Branch
Erasmus Park/Parc Erasme
Square Marie Curie 50
B-1070 Brüssel/Bruxelles
Tél/Tel: + 32 (0)2 5580710

Luxembourg/Luxemburg

Astellas Pharma B.V. Branch
Erasmus Park/Parc Erasme
Square Marie Curie 50
B-1070 Brüssel/Bruxelles
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)2 5580710

България

Астелас Фарма ЕООД
ул. ”Бигла” 6
София 1407
Тел.: + 359 2 862 53 72

Magyarország

Astellas Pharma Kft.
Kelenhegyi út 43
H-1118 Budapest
Tel.: + 36 (06)1 3614673

Česká republika

Astellas Pharma s.r.o.
Sokolovská 100/94
CZ – 18600 Praha 8
Tel: +420 236 080300

Malta

E.J. Busuttill Ltd
Niche, 1,
Triq ix-Xorrox
B’Kara BKR 1633
Tel: +356 2144 7184

Danmark

Astellas Pharma a/s
Naverland 4
DK-2600 Glostrup
Tlf: + 45 43 430355

Deutschland

Astellas Pharma GmbH
Georg-Brauchle-Ring 64 – 66
D-80992 München
Tel: + 49 (0)89 454401

Eesti

PharmaSwiss Eesti OÜ
Tammsaare tee 47
11316 Tallinn
Tel. +372 682 7403
Fax +372 682 7401

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Θουκυδίδου 1
GR-14565 Άγιος Στέφανος Αττικής
Τηλ: +30 210 8189900

España

Astellas Pharma S.A.
Paseo del Club Deportivo nº 1
Bloque 14-2^a
E-28223 Pozuelo de Alarcón, Madrid
Tel: + 34 91 4952700

France

Astellas Pharma S.A.S.
114 rue Victor Hugo
F-92300 Levallois Perret
Tél: + 33 (0)1 55917500

Ireland

Astellas Pharma Co. Ltd.
25, The Courtyard
Kilcarbery Business Park, Clondalkin
IRL – Dublin 22
Tel: + 353 (0)1 4671555

Ísland

Vistor hf
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabæ
Sími: + 354 535 7000

Nederland

Astellas Pharma B.V.
Elisabethhof 19
NL-2353 EW Leiderdorp
Tel: + 31 (0)71 5455745

Norge

Astellas Pharma
Solbråveien 47
N-1383 Asker
Tlf: + 47 66 76 46 00

Österreich

Astellas Pharma Ges.m.b.H.
Linzer Straße 221/E02
A-1140 Wien
Tel: + 43 (0)1 8772668

Polska

Astellas Pharma Sp.z.o.o.
ul. Poleczki 21
PL – 02-822 Warszawa
Tel.: + 48 (0) 225451 111

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Edifício Cinema
Rua José Fontana, n.º1, 1ºAndar
P-2770–101 Paço de Arcos
Tel: + 351 21 4401320

România

S.C.Astellas Pharma SRL
Detalii de contact pentru România
Șoseaua București-Ploiești 42-44, Clădire 1,
Parter, 013696-București
Tel: +40 (0)21 361 0495

Slovenija

Astellas Pharma Europe B.V.
Elisabethhof 19
NL-2353 EW Leiderdorp
Nizozemska
Tel: +31 (0)71 5455745

Slovenská republika

Astellas Pharma s.r.o.,
organizačná zložka
Galvániho 15/C
SK-821 04 Bratislava 2
Tel: +421 2 4444 2157

Italia

Astellas Pharma S.p.A.
Via delle Industrie 1
I-20061 Carugate (Milano)
Tel: + 39 (0)2 921381

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Θουκυδίδου 1
GR-14565 Άγιος Στέφανος Αττικής
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

SIA PharmaSwiss Latvia
Ģertrūdes iela 54 – 5
Rīga, LV 1011
Tel: + 371 67502 185
Fakss: + 371 67502 190

Lietuva

UAB „PharmaSwiss“
Šeimyniškių g. 21b
LT-09200, Vilnius
Tel.: +370 5 279 0762
Faks.: +370 5 279 0702

Suomi/Finland

Astellas Pharma / Algol Pharma Oy Ab
PL/Box 13
FIN-02611 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358 9 50991

Sverige

Astellas Pharma AB
Per Albin Hanssons väg 41
S-205 12 Malmö
Tel: + 46 (0)40-650 15 00

United Kingdom

Astellas Pharma Ltd.
Lovett House
Lovett Road, Staines
Middlesex TW18 3AZ – UK
Tel: + 44 (0) 1784 419615

Este prospecto ha sido aprobado en

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>