

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIDIMUS XL 0,5 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25546)
CIDIMUS XL 1 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25547)
CIDIMUS XL 3 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25544)
CIDIMUS XL 5 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25545)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cidimus XL® 0,5 mg cápsulas de liberación prolongada
Cidimus XL® 1 mg cápsulas de liberación prolongada
Cidimus XL® 3 mg cápsulas de liberación prolongada
Cidimus XL® 5 mg cápsulas de liberación prolongada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cidimus XL 0,5 mg cápsulas de liberación prolongada

Cada capsula contiene:

Tacrólímus monohidrato : 0,511 mg

(Equivalente a 0,5 mg de Tacrólímus)

Excipientes: Etilcelulosa, hipromelosa 2910, estearato de magnesio, lactosa monohidrato, gelatina, dióxido de titanio, colorante FD&C amarillo N°6, colorante FD&C rojo N° 40, colorante FD&C azul N°1, colorante FD&C amarillo amarillo N°5, goma laca, propilenglicol, lecitina, simeticona.

Cidimus XL 1 mg cápsulas de liberación prolongada

Cada capsula contiene:

Tacrólímus monohidrato: 1,022 mg

(Equivalente a 1 mg de Tacrólímus)

Excipientes: Etilcelulosa, Hipromelosa 2910, Estearato de magnesio, lactosa monohidrato, gelatina, dióxido de titanio, colorante FD&C amarillo N°6, colorante FD&C rojo N° 40, colorante FD&C azul N°1, goma laca, propilenglicol, lecitina y simeticona.

Cidimus XL 3 mg cápsulas de liberación prolongada

Cada capsula contiene:

Tacrólímus monohidrato: 3,067 mg

(Equivalente a 3 mg de Tacrólímus)

Excipientes: Etilcelulosa, Hipromelosa 2910, Estearato de magnesio, lactosa monohidrato, gelatina, dióxido de titanio, colorante FD&C amarillo N°6, colorante FD&C rojo N° 40, colorante FD&C azul N°1, goma laca, propilenglicol, lecitina y simeticona.

Cidimus XL 5 mg cápsulas de liberación prolongada

Cada capsula contiene:

Tacrólímus monohidrato: 5,112 mg

(Equivalente a 5 mg de Tacrólímus)

Excipientes: Etilcelulosa, Hipromelosa 2910, Estearato de magnesio, lactosa monohidrato, gelatina, dióxido de titanio, colorante FD&C amarillo N°6, colorante FD&C rojo N° 40, colorante FD&C azul N°1, eritrosina, goma laca, propilenglicol, lecitina y simeticona.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIDIMUS XL 0,5 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25546)
CIDIMUS XL 1 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25547)
CIDIMUS XL 3 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25544)
CIDIMUS XL 5 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25545)

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas de liberación prolongada

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

4.2 Posología y modo de administración

Cidimus XL® es una formulación oral de tacrolimus que se administra en una dosis única diaria. Para el tratamiento con Cidimus XL®, es necesario realizar un control riguroso del paciente con personal debidamente calificado y equipado. Solo médicos familiarizados con la terapia inmunosupresora y el tratamiento de pacientes trasplantados deben recetar este medicamento o hacer modificaciones en la terapia inmunosupresora.

Es peligroso realizar cambios de manera descuidada, accidental o sin supervisión entre las formulaciones de tacrolimus con liberación inmediata o prolongada. Debido a las variaciones clínicas pertinentes de la exposición sistémica a tacrolimus, es posible que se produzca un rechazo del trasplante o una mayor cantidad de efectos secundarios, incluido un menor o mayor nivel de inmunosupresión. Los pacientes deben mantener siempre la misma formulación de tacrolimus y la dosis diaria correspondiente. Los cambios en la formulación o el régimen deben realizarse solo bajo la estricta supervisión de un médico con experiencia en trasplantes (ver secciones 4.4 y 4.8). Después de cambiar a una formulación alternativa, se debe realizar un control terapéutico del medicamento y ajustar la dosis de manera apropiada a fin de garantizar que se mantenga la exposición sistémica a tacrolimus.

Posología

Las dosis iniciales recomendadas a continuación son solo orientativas. Por lo general, en la primera etapa postoperatoria, Cidimus XL® se administra en combinación con otros inmunosupresores. La dosis depende del régimen inmunosupresor seleccionado. La posología de Cidimus XL® se debe basar principalmente en la evaluación clínica del rechazo y de la tolerancia de cada caso particular, así como en los análisis de los niveles en sangre (ver sección "Control terapéutico del medicamento" más abajo). Si se presentan signos clínicos de un rechazo del trasplante, se debe considerar realizar cambios en la terapia inmunosupresora.

En pacientes con trasplante de riñón y de hígado de novo, el AUC₀₋₂₄ de tacrolimus para tacrolimus liberación prolongada fue un 30 % y un 50 % menor en el día 1, respectivamente, en comparación con las cápsulas de liberación inmediata de tacrolimus en dosis equivalentes. En el día 4, la exposición sistémica, medida como nivel valle, resultó ser similar en ambas formulaciones tanto en los pacientes con trasplante de riñón como en los pacientes con trasplante de hígado. Se recomienda realizar controles exhaustivos y reiterados del nivel valle de tacrolimus

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIDIMUS XL 0,5 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25546)
CIDIMUS XL 1 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25547)
CIDIMUS XL 3 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25544)
CIDIMUS XL 5 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25545)

durante las primeras dos semanas después del trasplante con Cidimus XL®, con el fin de garantizar una exposición adecuada al medicamento en la etapa inmediata posterior al trasplante. Dado que tacrolimus es una sustancia con un bajo nivel de aclaramiento, la adaptación del esquema de dosificación de Cidimus XL® puede tardar varios días hasta alcanzar un estado estacionario.

Para suprimir el rechazo del trasplante, se debe mantener el tratamiento de inmunosupresión. Por lo tanto, no se puede especificar una duración máxima de la terapia.

Profilaxis del rechazo de un trasplante de riñón

El tratamiento con Cidimus XL® debe comenzar con una dosis única diaria de entre 0,20 y 0,30 mg/kg al día por la mañana. La primera dosis se debe administrar dentro de las primeras 24 horas posteriores a la operación.

La dosis de Cidimus XL® suele reducirse después del trasplante. En algunos casos, se pueden suspender los medicamentos inmunosupresores administrados de manera conjunta a fin de que el paciente reciba Cidimus XL® como monoterapia. Es posible que sea necesario volver a ajustar la dosis más adelante, ya que la farmacocinética de tacrolimus puede cambiar a medida que el paciente se estabiliza después del trasplante.

Profilaxis del rechazo de un trasplante de hígado

El tratamiento con Cidimus XL® debe comenzar con una dosis única diaria de entre 0,10 y 0,20 mg/kg al día por la mañana. La primera dosis se debe administrar dentro de las primeras 12 a 18 horas posteriores a la operación.

La dosis de Cidimus XL® suele reducirse después del trasplante. En algunos casos, se pueden suspender los medicamentos inmunosupresores administrados de manera conjunta a fin de que el paciente reciba Cidimus XL® como monoterapia. Es posible que sea necesario volver a ajustar la dosis más adelante, ya que la farmacocinética de tacrolimus puede cambiar a medida que el paciente se estabiliza después del trasplante.

Cambio en pacientes tratados con tacrolimus liberación inmediata a Cidimus XL®

Si un paciente con trasplante recibe una dosis diaria de tacrolimus liberación inmediata dos veces al día y debe cambiar a una dosis diaria de Cidimus XL® una vez al día, el cambio se debe realizar en una proporción de 1:1 (mg:mg) en función de la dosis diaria total. Cidimus XL® se debe tomar por la mañana.

En el caso de los pacientes estables que pasaron de usar cápsulas de tacrolimus liberación inmediata (dos veces al día) a Cidimus XL® (una vez al día) en una proporción de 1:1 (mg:mg), según la dosis diaria total, la exposición sistémica a tacrolimus liberación inmediata (AUC₀₋₂₄) con Cidimus XL® fue aproximadamente un 10 % más baja en comparación con tacrolimus liberación inmediata. La correlación entre el nivel valle de tacrolimus (C₂₄) y la exposición sistémica (AUC₀₋₂₄) es similar entre Cidimus XL® y tacrolimus liberación inmediata. Después de pasar de usar cápsulas de tacrolimus liberación inmediata a Cidimus XL®, el nivel valle de tacrolimus debe controlarse antes del cambio y durante más de dos semanas después de este. Después del cambio, se debe controlar el nivel valle de tacrolimus y, si es necesario, se debe ajustar la dosis para lograr una exposición sistémica idéntica. Se debe ajustar la dosis para garantizar que se mantenga una exposición sistémica similar.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIDIMUS XL 0,5 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25546)
CIDIMUS XL 1 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25547)
CIDIMUS XL 3 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25544)
CIDIMUS XL 5 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25545)

Cambio de ciclosporina a tacrolimus

Se debe tener precaución cuando se cambie de ciclosporina a tacrolimus (ver secciones 4.4 y 4.5). No se recomienda la administración combinada de ciclosporina y tacrolimus. El tratamiento con Cidimus XL® debe iniciarse después de haber evaluado los niveles de ciclosporina en sangre y el estado clínico del paciente. La dosis se debe postergar si los niveles de ciclosporina en sangre son altos. En la práctica, la terapia basada en tacrolimus debería comenzar entre 12 y 24 horas después de interrumpir el tratamiento con ciclosporina. La supervisión de los niveles de ciclosporina debe continuarse luego de la conversión, ya que el aclaramiento de ciclosporina puede verse afectado.

Tratamiento del rechazo de un trasplante

Para tratar las reacciones ante un rechazo, se utilizaron dosis más altas de tacrolimus, una terapia suplementaria con corticosteroides y la administración a corto plazo de anticuerpos monoclonales/policonales. Si se presentan signos de toxicidad, como efectos secundarios graves (ver sección 4.8), se debe reducir la dosis de Cidimus XL® si es necesario.

Tratamiento del rechazo de un trasplante de riñón o de hígado

Después de pasar de otros inmunosupresores a una dosis diaria única de Cidimus XL®, se debe iniciar el tratamiento con la dosis oral inicial recomendada para trasplantes de hígado y riñón a fin de llevar a cabo la profilaxis del rechazo de trasplante.

Tratamiento del rechazo de un trasplante de corazón

Los pacientes adultos que se cambiaron a Cidimus XL® deben tomar una dosis oral inicial de 0,15 mg/kg al día por la mañana.

Tratamiento del rechazo de un trasplante de otro órgano

Aunque no existe experiencia clínica con tacrolimus liberación prolongada en pacientes con trasplante de intestino, páncreas y pulmón, la dosis oral inicial de tacrolimus es de entre 0,10 y 0,15 mg/kg al día en el caso de pacientes con trasplante de pulmón; 0,2 mg/kg al día en el caso de pacientes con trasplante de páncreas; y 0,3 mg/kg al día en el caso de pacientes con trasplante de intestino.

Control terapéutico del medicamento

La dosis se debe basar principalmente en la evaluación clínica del rechazo y de la tolerancia de cada caso particular mediante el control del nivel valle de tacrolimus en sangre total.

Como ayuda para optimizar la dosificación, se pueden usar varios inmunoensayos a fin de determinar las concentraciones de tacrolimus en sangre total. Las concentraciones incluidas en la literatura se deben comparar con los resultados individuales de manera cuidadosa y teniendo en cuenta los métodos utilizados. En la práctica clínica actual, las concentraciones en sangre total se controlan mediante métodos de inmunoensayo. La correlación entre el nivel valle de tacrolimus (C₂₄) y la exposición sistémica (AUC 0-24) es similar entre tacrolimus cápsulas de liberación prolongada y tacrolimus cápsulas de liberación inmediata.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIDIMUS XL 0,5 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25546)
CIDIMUS XL 1 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25547)
CIDIMUS XL 3 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25544)
CIDIMUS XL 5 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25545)

Después del trasplante, se debe controlar el nivel valle de tacrolimus. El nivel valle de tacrolimus se debe determinar alrededor de 24 horas después de la administración de Cidimus XL® e inmediatamente antes de la siguiente dosis. Se recomienda realizar controles frecuentes del nivel valle de tacrolimus durante las primeras dos semanas después del trasplante y controles periódicos durante la terapia de mantenimiento. El nivel valle de tacrolimus en sangre también se debe controlar rigurosamente después del cambio de tacrolimus a Cidimus XL®, ajustes de la dosis, modificaciones de la terapia inmunosupresora o si, de manera simultánea, se administran sustancias que puedan alterar la concentración de tacrolimus en sangre total (ver sección 4.5). La frecuencia de los análisis de los niveles en sangre depende de los requisitos clínicos. Debido a que tacrolimus es una sustancia con un bajo nivel de aclaramiento, es posible que los cambios en la dosis de Cidimus XL® requieran varios días para alcanzar el estado estacionario deseado.

Según datos de estudios clínicos, un tratamiento correcto es posible en la mayoría de los casos si el nivel valle en sangre no supera los 20 ng/ml. Cuando se evalúan los niveles en sangre total, se debe considerar la situación clínica del paciente. En la práctica clínica, el nivel valle de tacrolimus en sangre total suele estar en el rango de 5 a 20 ng/ml en el período inicial después del trasplante de hígado, y en el rango de 10 a 20 ng/ml en pacientes con trasplante de riñón y corazón. Durante la terapia de mantenimiento posterior en los pacientes con trasplante de hígado, riñón y corazón, los niveles en sangre suelen estar en el rango de 5 a 15 ng/ml.

Pacientes especiales

Función hepática limitada

Para mantener los niveles de tacrolimus en sangre en el rango objetivo, es posible que sea necesario reducir la dosis en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Función renal limitada

Dado que la función renal no afecta la farmacocinética de tacrolimus, es posible suponer (ver sección 5.2) que no es necesario ajustar la dosis. Sin embargo, debido al potencial nefrotóxico de tacrolimus, se recomienda realizar un seguimiento riguroso de la función renal (incluidos el análisis periódico de los niveles de creatinina sérica, el cálculo del aclaramiento de creatinina y el control del volumen de orina).

Origen étnico

En comparación con las personas caucásicas, los pacientes de raza negra necesitan dosis más altas de tacrolimus para alcanzar un nivel valle similar.

Sexo

No existe evidencia que indique que los pacientes masculinos y femeninos necesiten dosis diferentes para alcanzar un nivel valle similar.

Pacientes de edad avanzada

Hasta ahora, no hay indicios de que sea necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIDIMUS XL 0,5 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25546)
CIDIMUS XL 1 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25547)
CIDIMUS XL 3 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25544)
CIDIMUS XL 5 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25545)

Pacientes pediátricos

La seguridad y la eficacia de Cidimus XL® en niños menores de 18 años aún no están comprobadas. Los datos disponibles son limitados, por lo que aún no se puede dar una recomendación sobre la dosificación.

Modo de uso

Cidimus XL® es una formulación oral de tacrolimus. Se recomienda que la dosis diaria oral de Cidimus XL® sea administrada en una dosis única diaria por la mañana.

Las cápsulas de liberación prolongada de Cidimus XL® se deben administrar inmediatamente después de sacarlas del blíster. Se debe informar a los pacientes que el desecante no se debe tomar. Las cápsulas se tragan enteras con líquido (de preferencia, con agua). Para una máxima absorción, Cidimus XL® se debe tomar en ayunas, o al menos 1 hora antes o 2 a 3 horas después de la comida (ver sección 5.2). En caso de olvido de la dosis matutina, esta se debe tomar el mismo día lo antes posible. No se debe tomar una dosis diaria doble a la mañana siguiente.

En el caso de los pacientes que no puedan tomar medicamentos orales durante el período posterior al trasplante, el tratamiento con tacrolimus puede iniciarse por vía intravenosa con una dosis de aproximadamente 1/5 de la dosis oral recomendada según la indicación correspondiente.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes mencionados en la sección 6.1.

Hipersensibilidad a otros macrólidos.

Hipersensibilidad al maní o la soja.

4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso

Se han observado errores de uso, incluidos cambios descuidados, involuntarios o sin supervisión entre formulaciones de tacrolimus de liberación inmediata o prolongada. Esto ha producido efectos secundarios graves, incluidos rechazos de trasplante u otros efectos secundarios, que pueden ocurrir como consecuencia de la exposición excesiva o escasa a tacrolimus. Los pacientes deben mantener siempre la misma formulación de tacrolimus y la dosis diaria correspondiente. Los cambios en la formulación o el régimen deben realizarse solo bajo la estricta supervisión de un médico con experiencia en trasplantes (ver secciones 4.2 y 4.8).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIDIMUS XL 0,5 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25546)
CIDIMUS XL 1 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25547)
CIDIMUS XL 3 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25544)
CIDIMUS XL 5 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25545)

No se recomienda el uso de tacrolimus en cápsulas de liberación prolongada en niños menores de 18 años debido a los datos limitados sobre seguridad y / o eficacia.

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

No existen datos clínicos disponibles sobre tacrolimus de liberación prolongada con respecto a la profilaxis del rechazo de un trasplante en receptores adultos de trasplante de corazón.

En la primera fase después del trasplante, se deben supervisar de forma rutinaria los siguientes parámetros: Presión arterial, ECG, estado neurológico, capacidad visual, niveles de azúcar en sangre en ayunas, electrolitos (especialmente potasio), función hepática y renal, parámetros hematológicos, niveles de coagulación sanguínea y proteínas plasmáticas. En caso de cambios clínicamente importantes, se debe considerar la adaptación del régimen inmunosupresor.

Sustancias con potencial de interacción

Si se combina tacrolimus con sustancias con potencial de interacción (ver sección 4.5), especialmente inhibidores de CYP3A4 potentes (como telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, telitromicina o claritromicina) o inductores de CYP3A4 (como rifampicina, rifabutina), se deben controlar los niveles de tacrolimus en sangre para ajustar la dosis, si es necesario, a fin de mantener la exposición adecuada a tacrolimus.

Debido al riesgo de posibles interacciones que pueden dar lugar a una disminución de los niveles en sangre y del efecto clínico de tacrolimus, o a un aumento de los niveles en sangre de tacrolimus y una posible intoxicación con tacrolimus, se deben evitar las preparaciones herbales que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) u otros suplementos herbales durante el tratamiento con Cidimus XL® (ver sección 4.5).

Se debe evitar la administración simultánea de ciclosporina y tacrolimus. Se debe tener precaución cuando se administre tacrolimus a pacientes que hayan recibido tratamiento con ciclosporina (ver secciones 4.2 y 4.5).

Se debe evitar la ingesta elevada de potasio o diuréticos ahorradores de potasio (ver sección 4.5).

Ciertas combinaciones de tacrolimus con medicamentos que se sabe que tienen efectos nefrotóxicos o neurotóxicos pueden aumentar el riesgo de que ocurran estos efectos (ver sección 4.5).

Es posible que los inmunosupresores afecten la respuesta a la vacunación, por lo que las vacunas administradas durante el tratamiento con tacrolimus pueden ser menos eficaces. Se debe evitar el uso de vacunas vivas atenuadas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIDIMUS XL 0,5 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25546)
CIDIMUS XL 1 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25547)
CIDIMUS XL 3 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25544)
CIDIMUS XL 5 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25545)

Trastornos gastrointestinales

Se han informado casos de perforación gastrointestinal en pacientes tratados con tacrolimus. Dado que la perforación gastrointestinal es un acontecimiento médico importante que puede tener consecuencias graves o mortales para la salud, se debe considerar un tratamiento adecuado inmediatamente después del inicio de los síntomas o signos correspondientes.

En el caso de pacientes con diarrea, es necesario realizar un control riguroso de las concentraciones de tacrolimus en sangre, ya que estas pueden variar de manera significativa en tales circunstancias.

Enfermedades coronarias

En casos poco frecuentes, se han observado casos de hipertrofia ventricular o septal, denominados como cardiomiopatía, en pacientes tratados con tacrolimus, lo cual también puede ocurrir con Cidimus XL®. Este trastorno se pudo revertir en la mayoría de los casos y se produjo debido a que el nivel valle de tacrolimus en sangre era mucho más alto que los límites superiores recomendados. Otros factores que aumentan el riesgo de tales trastornos clínicos son las enfermedades cardíacas preexistentes, la administración de corticosteroides, presión arterial alta, disfunción renal o hepática, infecciones, la sobrecarga de líquidos y edema. Por lo tanto, se debe supervisar a los pacientes de alto riesgo que reciban un nivel importante de inmunosupresión con procedimientos como una ecocardiografía o un ECG antes y después del trasplante (p. ej., primero a los 3 meses y, después, a los 9 o 12 meses). En caso de hallazgos anormales, se debe considerar la opción de disminuir la dosis de Cidimus XL® o cambiar a otro medicamento inmunosupresor.

Tacrolimus puede prolongar el intervalo QT y causar una taquicardia ventricular específica, conocida como Torsades de pointes. Se recomienda tener precaución en pacientes con factores de riesgo de prolongación de QT, incluidos los pacientes con antecedentes personales o familiares de prolongación de QT, insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias y trastornos electrolíticos. También se debe tener precaución en pacientes con diagnóstico existente o sospecha de síndrome de QT largo congénito, prolongación de QT adquirida o uso concomitante de medicamentos que prolonguen el intervalo de QT, que causen trastornos electrolíticos o que aumenten la exposición a tacrolimus (ver sección 4.5).

Trastornos linfoproliferativos y tumores malignos

Existen informes de pacientes en tratamiento con tacrolimus que han desarrollado trastornos linfoproliferativos asociados al virus de Epstein-Barr (VEB) (ver sección 4.8). La combinación con inmunosupresores concomitantes, como los anticuerpos antilinfocitos (es decir, basiliximab, daclizumab), aumenta el riesgo de sufrir trastornos linfoproliferativos asociados al VEB. Se ha observado que los pacientes negativos para el antígeno de la cápside vírica (VCA) del VEB corren un mayor riesgo de desarrollar trastornos linfoproliferativos. Por esta razón, se debe analizar la serología para el VCA del VEB en este grupo de pacientes antes de iniciar el tratamiento con Cidimus XL®. Durante el tratamiento, se recomienda una supervisión exhaustiva mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del VEB. Un resultado positivo de la PCR del VEB puede manifestarse durante meses, lo cual, por sí mismo, no significa que exista un trastorno linfoproliferativo ni de linfoma.

Al igual que en el caso de otros agentes inmunosupresores, se desconoce qué tan alto es el riesgo de padecer algún tipo de cáncer secundario (ver sección 4.8).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIDIMUS XL 0,5 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25546)
CIDIMUS XL 1 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25547)
CIDIMUS XL 3 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25544)
CIDIMUS XL 5 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25545)

Al igual que con otros inmunosupresores, se debe limitar la exposición a la luz solar o los rayos ultravioleta mediante el uso de ropa adecuada y protector solar con un factor de protección alto debido al riesgo potencial de sufrir alteraciones cutáneas malignas.

Infecciones incluidas las infecciones oportunistas

Los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor, incluida la administración de Cidimus XL®, corren un mayor riesgo de sufrir infecciones oportunistas (bacterias, hongos, virus y protozoos), como la nefropatía asociada al virus BK y la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC. Además, estos pacientes corren un mayor riesgo de contraer infecciones por hepatitis (p. ej., reactivación y reinfección de la hepatitis B y C, e infecciones de novo, así como la infección por hepatitis E, que puede volverse crónica).

Estas infecciones suelen asociarse a un nivel alto de inmunosupresión total y pueden conducir a situaciones graves o mortales que los médicos deben tener en cuenta durante el diagnóstico diferencial de pacientes inmunosuprimidos con deterioro de la función renal hepática o síntomas neurológicos. La prevención y el tratamiento deben ser consistentes con las pautas clínicas apropiadas.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)

Se han observado casos de pacientes que han desarrollado el síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) durante el tratamiento con tacrolimus. Si los pacientes que toman tacrolimus presentan síntomas de PRES, como cefalea, alteración del estado de conciencia, convulsiones y problemas de visión, se les deberá realizar un examen radiológico (p. ej., una RM). Si el diagnóstico es PRES, se recomienda realizar un control terapéutico adecuado de la presión arterial y las convulsiones, así como interrumpir el tratamiento sistémico con tacrolimus de forma inmediata. La mayoría de los pacientes se recuperan por completo después de tomar las medidas adecuadas.

Enfermedades oculares

Se han informado casos de pacientes que han desarrollado enfermedades oculares, que a veces provocan la pérdida de la visión, durante el tratamiento con tacrolimus. En algunos casos, se ha observado que estos síntomas disminuyen después de cambiar a una terapia inmunosupresora alternativa. Se les debe indicar a los pacientes que deben informar si notan cambios en la agudeza visual o la visión del color, o si sufren de visión borrosa o pérdida del campo visual. En tales casos, se recomienda realizar una evaluación inmediata y, si es necesario, derivar al paciente a un oftalmólogo.

Aplasia pura de glóbulos rojos (PRCA, eritroblastopenia)

Se han observado casos de aplasia pura de glóbulos rojos (PRCA) en pacientes tratados con tacrolimus. Todos los pacientes informaron factores de riesgo de PRCA, como infección por parvovirus B19, así como enfermedades subyacentes o tratamiento concomitante de un medicamento, que se asocian con la PRCA.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIDIMUS XL 0,5 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25546)
CIDIMUS XL 1 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25547)
CIDIMUS XL 3 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25544)
CIDIMUS XL 5 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25545)

Pacientes especiales

Existe experiencia limitada con respecto a pacientes no caucásicos y pacientes con mayor riesgo inmunológico (p. ej., que hayan sufrido un trasplante o con presencia de anticuerpos reactivos a panel [PRA]).

Es posible que sea necesario reducir la dosis en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2).

Pacientes pediátricos y adolescentes

No se recomienda el uso de Cidimus XL® en niños menores de 18 años, ya que existe información limitada respecto de su seguridad o eficacia.

Excipientes

Cidimus XL® contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Cidimus XL 0,5 mg cápsulas de liberación prolongada

Cada capsula contiene:

Colorante FD&C amarillo N°6, colorante FD&C rojo N° 40, colorante FD&C azul N°1, colorante FD&C amarillo N°5 (tartrazina), que pueden causar reacciones alérgicas.

Cidimus XL 1 mg cápsulas de liberación prolongada

Cada capsula contiene:

Colorante FD&C amarillo N°6, colorante FD&C rojo N° 40, colorante FD&C azul N°1, que pueden causar reacciones alérgicas

Cidimus XL 3 mg cápsulas de liberación prolongada

Cada capsula contiene:

Excipientes: Colorante FD&C amarillo N°6, colorante FD&C rojo N° 40, colorante FD&C azul N°1, que pueden causar reacciones alérgicas

Cidimus XL 5 mg cápsulas de liberación prolongada

Cada capsula contiene:

Eritrosina, colorante FD&C amarillo N°6, colorante FD&C rojo N° 40, colorante FD&C azul N°1, que pueden causar reacciones alérgicas.

La tinta de impresión utilizada para marcar las cápsulas de Cidimus XL® contiene lecitina de soja. En pacientes hipersensibles al maní y la soja, se debe considerar el riesgo y la gravedad de la hipersensibilidad en comparación con los beneficios de usar Cidimus XL®.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIDIMUS XL 0,5 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25546)
CIDIMUS XL 1 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25547)
CIDIMUS XL 3 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25544)
CIDIMUS XL 5 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25545)

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El tacrolimus disponible de manera sistémica se metaboliza mediante CYP3A4 en el hígado. También existe evidencia de metabolismo gastrointestinal mediante CYP3A4 en la pared intestinal. El uso concomitante de sustancias conocidas como inhibidores o inductores de CYP3A4 puede afectar el metabolismo de tacrolimus y, en consecuencia, aumentar o disminuir los niveles de tacrolimus en sangre.

Se recomienda enfáticamente supervisar de cerca los niveles sanguíneos de tacrolimus, la prolongación del intervalo QT (con un ECG), la función renal y otros efectos secundarios durante el uso concomitante de sustancias que alteran el metabolismo del CYP3A4 o que puedan afectar los niveles en sangre de tacrolimus, así como ajustar o suspender la dosis de tacrolimus según corresponda para mantener una exposición similar a tacrolimus (ver secciones 4.2 y 4.4).

Inhibidores de CYP3A4 que pueden aumentar los niveles de tacrolimus en sangre

Clínicamente, se ha comprobado un aumento de los niveles en sangre de tacrolimus con las siguientes sustancias:

Se ha observado una clara interacción con antifúngicos, como ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol e isavuconazol; el antibiótico macrólido eritromicina; inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., ritonavir, nelfinavir, saquinavir); inhibidores de la proteasa del VHC (p. ej., telaprevir, boceprevir y la combinación de ombistavir y paritaprevir con ritonavir [cuando se usa con o sin dasabuvir]); el potenciador farmacocinético cobicistat; y los inhibidores de la tirosina quinasa nilotinib e imatinib. Cuando se administra en conjunto con dichos agentes, la dosis de tacrolimus se debe reducir en prácticamente todos los pacientes.

Según estudios farmacocinéticos, el aumento en los niveles en sangre se debe principalmente al aumento de la biodisponibilidad oral de tacrolimus debido a la inhibición del metabolismo gastrointestinal. El efecto sobre el aclaramiento hepático es menos pronunciado.

Se han observado interacciones más débiles con clotrimazol, claritromicina, josamicina, nifedipina, nicardipina, diltiazem, verapamilo, amiodarona, danazol, etinilestradiol, omeprazol, nefazodona y remedios herbales (chinos) que contienen extractos de Schisandra sphenanthera.

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

Se ha informado que el jugo de toronja aumenta los niveles sanguíneos de tacrolimus y, por lo tanto, se debe evitar su ingesta.

El lansoprazol y la ciclosporina pueden inhibir potencialmente el metabolismo mediado por CYP3A4 de tacrolimus y, por lo tanto, aumentar la concentración de tacrolimus en sangre total.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIDIMUS XL 0,5 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25546)
CIDIMUS XL 1 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25547)
CIDIMUS XL 3 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25544)
CIDIMUS XL 5 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25545)

Otras interacciones que pueden aumentar los niveles de tacrolimus en sangre
Tacrolimus se une a las proteínas plasmáticas en gran medida. Se deben considerar las posibles interacciones con otras sustancias activas que tienen una alta afinidad con las proteínas plasmáticas **(p. ej., medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, anticoagulantes orales o antidiabéticos orales)**.

Otras interacciones que pueden aumentar la exposición sistémica a tacrolimus son los agentes procinéticos (como metoclopramida y cisaprida), la cimetidina, así como el hidróxido de magnesio y aluminio.

Inductores de CYP3A4 que pueden disminuir los niveles de tacrolimus en sangre Clínicamente, se ha comprobado una reducción de los niveles en sangre de tacrolimus con las siguientes sustancias:

Se ha observado una clara interacción con rifampicina, fenitoína y hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*). En prácticamente todos los casos, es necesario aumentar la dosis de tacrolimus.

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

Una dosis alta de prednisolona o metilprednisolona, como en el caso de las reacciones de rechazo agudo, puede aumentar o disminuir los niveles de tacrolimus en sangre.

La carbamazepina, el metamizol y la isoniacida pueden reducir las concentraciones de tacrolimus.

Efecto de tacrolimus en el metabolismo de otros medicamentos

Tacrolimus es conocido por ser un inhibidor de CYP3A4; por lo tanto, la administración conjunta de tacrolimus con medicamentos metabolizados mediante CYP3A4 puede afectar el metabolismo de dichos fármacos.

La vida media de la ciclosporina se prolonga cuando se administra en conjunto con tacrolimus. Además, se pueden producir efectos nefrotóxicos sinérgicos/aditivos. Por estas razones, no se recomienda la administración concomitante de ciclosporina y tacrolimus. También se debe tener precaución cuando se administre tacrolimus a pacientes que hayan recibido tratamiento con ciclosporina (ver secciones 4.2 y 4.4).

Se ha demostrado que tacrolimus aumenta el nivel de fenitoína en sangre.

Debido a que tacrolimus puede disminuir el aclaramiento de los anticonceptivos esteroides y aumentar la exposición hormonal, se debe tener especial cuidado cuando se seleccione el método anticonceptivo.

Los datos clínicos disponibles sobre las interacciones entre tacrolimus y estatinas son limitados. De acuerdo con esta información, la farmacocinética de las estatinas no suele verse afectada por la administración concomitante de tacrolimus.

Según resultados de estudios en animales, el tacrolimus puede reducir potencialmente el aclaramiento y prolongar la vida media del pentobarbital y la fenazona.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIDIMUS XL 0,5 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25546)
CIDIMUS XL 1 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25547)
CIDIMUS XL 3 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25544)
CIDIMUS XL 5 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25545)

Ácido micofenólico

Se debe tener precaución cuando se cambia la terapia combinada con ciclosporina, que afecta la circulación enterohepática del ácido micofenólico, a tacrolimus, que no ejerce este efecto, ya que esto puede provocar cambios en la exposición al ácido micofenólico. Los medicamentos que afectan la circulación enterohepática del ácido micofenólico pueden reducir los niveles plasmáticos y la efectividad del ácido micofenólico. Un control terapéutico del ácido micofenólico puede ser apropiado cuando se cambia de ciclosporina a tacrolimus o viceversa.

Otras interacciones que producen efectos clínicamente perjudiciales

El uso concomitante de tacrolimus y otros medicamentos con efectos nefrotóxicos o neurotóxicos puede aumentar dichos efectos (p. ej., aminoglucósidos, inhibidores de la girasa, vancomicina, cotrimoxazol, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, ganciclovir o aciclovir).

Se ha observado un aumento de la nefrotoxicidad después de la administración de anfotericina B e ibuprofeno en combinación con tacrolimus.

Dado que el tacrolimus puede causar hipercalemia o potenciar una hipercalemia preexistente, se debe evitar la ingesta elevada de potasio o el uso de diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., amilorida, triamtereno o espironolactona) (ver sección 4.4).

Es posible que los inmunosupresores afecten la respuesta a la vacunación, por lo que las vacunas administradas durante el tratamiento con tacrolimus pueden ser menos eficaces. Se debe evitar el uso de vacunas vivas atenuadas (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Según resultados de estudios en humanos, tacrolimus atraviesa la barrera placentaria. De acuerdo con los resultados de una pequeña cantidad de estudios en pacientes trasplantados, tacrolimus no está asociado a un mayor riesgo de efectos secundarios durante el embarazo ni después de este en comparación con otros inmunosupresores. Sin embargo, se han informado casos de aborto espontáneo. Hasta la fecha, no existen otros datos epidemiológicos relevantes disponibles. El uso de tacrolimus en mujeres embarazadas se puede considerar cuando no exista una alternativa más segura y cuando los beneficios percibidos de dicho tratamiento justifiquen el riesgo potencial para el feto. En caso de exposición durante el embarazo, se recomienda supervisar al bebé con respecto a los posibles efectos adversos del tacrolimus (especialmente en los riñones). Existen riesgos de parto prematuro (< semana 37) (incidencia de 66 de 123 nacimientos, es decir, 53,7 %; sin embargo, de acuerdo con los datos, la mayoría de los recién nacidos tuvieron un peso normal al nacer en relación con la edad gestacional), así como de hipercalemia del bebé (incidencia de 8 de 111 recién nacidos, es decir, 7,2 %), la cual suele normalizarse de manera espontánea.

En ratas y conejos, tacrolimus produjo toxicidad embriofetal en dosis tóxicas para la madre (ver sección 5.3).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIDIMUS XL 0,5 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25546)
CIDIMUS XL 1 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25547)
CIDIMUS XL 3 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25544)
CIDIMUS XL 5 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25545)

Lactancia

Según resultados de estudios en humanos, tacrolimus pasa a través de la leche materna. Ya que no se puede descartar la posibilidad de que se produzcan efectos adversos en el bebé, las mujeres no deben amamantar mientras toman Cidimus XL®.

Fertilidad

En las ratas, se ha observado un efecto negativo de tacrolimus en relación con la fertilidad masculina, manifestado en una reducción de la cantidad espermatozoides y su movilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Tacrolimus puede causar trastornos visuales y neurológicos. Tales efectos pueden ser más intensos si se administra tacrolimus junto con alcohol.

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

4.8 Efectos secundarios

Resumen de las características de seguridad

El perfil de los efectos secundarios de los agentes inmunosupresores suele ser difícil de determinar con precisión debido a las enfermedades subyacentes del paciente y al uso concomitante de una variedad de otros medicamentos.

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia (observadas en > 10 % de los pacientes) son temblor, insuficiencia renal, estados hiperglucémicos, diabetes mellitus, hipercalemia, infecciones, hipertensión y trastornos del sueño.

Lista de efectos secundarios

La frecuencia de las reacciones adversas se define de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $\leq 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $\leq 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $\leq 1/1000$), muy raras ($\leq 1/10\ 000$), desconocidas (no es posible estimar la frecuencia en función de los datos disponibles). En cada grupo de frecuencia, los efectos secundarios se presentan en orden de mayor a menor gravedad.

Infecciones y enfermedades parasitarias

Los pacientes tratados con tacrolimus suelen ser más susceptibles a infecciones (virales, bacterianas, micóticas, protozoarias), al igual que con otros inmunosupresores altamente efectivos. Las infecciones ya existentes pueden empeorar. Las infecciones se pueden manifestar de manera local o sistémica.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIDIMUS XL 0,5 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25546)
CIDIMUS XL 1 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25547)
CIDIMUS XL 3 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25544)
CIDIMUS XL 5 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25545)

Se han observado casos de nefropatía asociada al virus BK y leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC en pacientes que reciben terapia inmunosupresora, incluido el tratamiento con tacrolimus.

Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas

Los pacientes tratados con inmunosupresores corren un mayor riesgo de desarrollar tumores. Se han observado neoplasias benignas y malignas, incluidos trastornos linfoproliferativos asociados al VEB y tumores cutáneos, durante el tratamiento con tacrolimus.

Trastornos del sistema inmunitario

Se han informado reacciones alérgicas y anafilactoides durante el uso de tacrolimus (ver sección 4.4).

Efectos secundarios		
Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Enfermedades de la sangre y del sistema linfático	Frecuente	Anemia, trombocitopenia, leucocitopenia, niveles anormales de glóbulos rojos, leucocitosis
	Poco frecuente	Coagulopatias, pancitopenia, neutropenia, niveles anormales de coagulación y hemorragia
	Rara	Púrpura trombocitopénica trombótica, hipoprotrombinemia, microangiopatía trombótica
	Desconocida	Aplasia pura de glóbulos rojos (eritroblastopenia), agranulocitosis, anemia hemolítica
Trastornos endocrinos	Rara	Hirsutismo
Trastornos metabólicos y nutricionales	Muy frecuente	Diabetes mellitus, estados hiperglucémicos, hipercalcemia
	Frecuente	Acidosis metabólica, otros trastornos electrolíticos, hiponatremia, hipervolemia, hiperuricemia, hipomagnesemia, hipocalemia, hipocalcemia, disminución del apetito, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipofosfatemia
	Poco frecuente	Deshidratación, hipoglucemia, hipoproteinemia, hiperfosfatemia
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuente	Insomnio
	Frecuente	Confusión y desorientación, depresión, ansiedad, alucinaciones, trastornos mentales, estado de ánimo depresivo, trastornos afectivos y del estado de ánimo, pesadillas
	Poco frecuente	Trastornos psicóticos

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIDIMUS XL 0,5 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25546)
CIDIMUS XL 1 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25547)
CIDIMUS XL 3 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25544)
CIDIMUS XL 5 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25545)

Enfermedades del sistema nervioso	Muy frecuente	Cefalea, temblores
	Frecuente	Trastornos del sistema nervioso, convulsiones, trastornos de la conciencia, neuropatías periféricas, mareos, parestesias y disestesias, alteración de la capacidad para escribir
	Poco frecuente	Encefalopatía, hemorragia en el sistema nervioso central y apoplejía, coma, trastornos del habla y del lenguaje, parálisis y paresia, amnesia
	Rara	Hipertonía
	Muy rara	Miastenia
Enfermedades oculares	Frecuente	Enfermedades oculares, visión borrosa, fotofobia
	Poco frecuente	Cataratas
	Rara	Ceguera
	Desconocida	Neuropatía óptica
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuente	Tinnitus
	Poco frecuente	Pérdida de la audición
	Rara	Sordera neurosensorial
	Muy rara	Capacidad auditiva limitada
Enfermedades coronarias	Frecuente	Trastornos isquémicos de las arterias coronarias, taquicardia
	Poco frecuente	Insuficiencia cardíaca, arritmias ventriculares y paro cardíaco, arritmias supraventriculares, cardiomiopatía, hipertrofia ventricular, palpitaciones
	Rara	Derrame pericárdico
	Muy rara	Torsades de Pointes
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Hipertensión
	Frecuente	Trastornos tromboembólicos e isquémicos, trastornos vasculares hipotensivos, hemorragia, trastornos vasculares periféricos
	Poco frecuente	Trombosis venosa profunda, conmoción, infarto
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Alteraciones del parénquima pulmonar, disnea, derrame pleural, tos, faringitis, aumento e inflamación de la mucosa nasal
	Poco frecuente	Insuficiencia respiratoria, enfermedades de las vías respiratorias, asma
	Rara	Síndrome de dificultad respiratoria aguda

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIDIMUS XL 0,5 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25546)
CIDIMUS XL 1 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25547)
CIDIMUS XL 3 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25544)
CIDIMUS XL 5 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25545)

Trastornos del tracto gastrointestinal	Muy frecuente	Diarrea, náuseas
	Frecuente	Signos y síntomas gastrointestinales, vómitos, dolor abdominal y gastrointestinal, trastornos inflamatorios gastrointestinales, sangrado del tracto gastrointestinal, úlceras y perforaciones gastrointestinales, ascitis, estomatitis y ulceración, estreñimiento, signos y síntomas dispépticos, flatulencia, meteorismo, distensión abdominal, heces blandas
	Poco frecuente	Pancreatitis aguda y crónica, íleo paralítico, reflujo gastroesofágico, alteración del vaciamiento gástrico
	Rara	Pseudoquiste pancreático, subíleo
Trastornos hepatobiliares	Frecuente	Trastornos de las vías biliares, daño hepatocelular y hepatitis, colestasis e ictericia
	Rara	Enfermedad hepática veno oclusiva, trombosis de arteria hepática.
	Muy rara	Falla hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Exantema, prurito, alopecia, acné, aumento de la sudoración
	Poco frecuente	Dermatitis, fotosensibilidad
	Rara	Necrosis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell)
	Muy rara	Síndrome de Stevens-Johnson
Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conectivo	Frecuente	Artralgia, dolor de espalda, calambres musculares, dolor en las extremidades
	Poco frecuente	Artrosis
	Rara	Movilidad reducida
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuente	Insuficiencia renal
	Frecuente	Insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda, nefropatía tóxica, necrosis tubular, alteraciones urinarias, oliguria, síntomas relacionados con la vejiga y la uretra
	Poco frecuente	Síndrome urémico hemolítico, anuria
	Muy rara	Nefropatía, cistitis hemorrágica
Trastornos del aparato reproductor y de la glándula mamaria	Poco frecuente	Dismenorrea y hemorragia uterina
Trastornos generales y malestares en el lugar de	Frecuente	Trastornos febriles, dolor y malestar, afecciones asténicas, edema, alteraciones en la percepción de la temperatura corporal

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIDIMUS XL 0,5 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25546)
CIDIMUS XL 1 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25547)
CIDIMUS XL 3 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25544)
CIDIMUS XL 5 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25545)

administración	Poco frecuente	Enfermedad similar a la gripe, inestabilidad, malestar general, disfunción multiorgánica, sensación de presión en el pecho, intolerancia a la temperatura
	Rara	Caídas, úlcera, opresión en el pecho, sed
	Muy rara	Aumento del tejido adiposo
	Frecuencia no conocida	Neutropenia Febril

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIDIMUS XL 0,5 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25546)
CIDIMUS XL 1 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25547)
CIDIMUS XL 3 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25544)
CIDIMUS XL 5 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25545)

Exámenes	Muy frecuente	Pruebas de función hepática anormales
	Frecuente	Aumento de los niveles sanguíneos de fosfatasa alcalina, aumento de peso
	Poco frecuente	Aumento de los niveles de amilasa, ECG anormal, frecuencia cardíaca y pulso anormales, pérdida de peso, aumento de los niveles de lactato deshidrogenasa en sangre
	Muy rara	Ecocardiograma anormal, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones por procedimientos	Frecuente	Disfunción primaria del trasplante

Se han observado errores de uso, incluidos cambios descuidados, involuntarios o sin supervisión entre formulaciones de tacrolimus de liberación inmediata o prolongada. Se han informado varios casos asociados de rechazo del trasplante (no es posible estimar la frecuencia en función de los datos disponibles).

Descripción de efectos secundarios seleccionados

El dolor en las extremidades se ha descrito como parte del síndrome doloroso por inhibidores de la calcineurina (CIPS) en una serie de informes de casos publicados. Esto suele presentarse como dolor ascendente intenso, bilateral y simétrico, en las extremidades inferiores y puede estar asociado a niveles supratrapéuticos de tacrolimus. Es posible que el síndrome ceda si se disminuye la dosis de tacrolimus. En algunos casos, fue necesario cambiar a una terapia de inmunosupresión alternativa.

Aviso sobre sospechas de efectos secundarios

Es muy importante dar aviso en caso de sospechas de efectos secundarios al medicamento después de la autorización. Esto permite realizar una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

4.9 Sobredosis

Hasta ahora, la experiencia en relación con sobredosis es limitada. Se han descrito varios casos de sobredosis accidental con tacrolimus. Entre los síntomas, se han observado los siguientes: temblores, cefalea, náuseas y vómitos, infecciones, urticaria, letargo y aumento de los niveles de nitrógeno ureico en sangre, creatinina sérica y alanina aminotransferasa. No existe un antídoto específico para tacrolimus. En caso de sobredosis, se deben tomar las medidas generales de ayuda y tratamiento sintomático.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIDIMUS XL 0,5 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25546)
CIDIMUS XL 1 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25547)
CIDIMUS XL 3 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25544)
CIDIMUS XL 5 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25545)

Debido a su alto peso molecular, su baja solubilidad en agua y el alto nivel de unión a los eritrocitos y las proteínas plasmáticas, se cree que tacrolimus no es dializable. Han existido casos aislados de pacientes con niveles muy altos de tacrolimus en plasma, en los que el uso de la hemofiltración o la hemodiafiltración ha reducido los niveles tóxicos de tacrolimus. En caso de intoxicación oral, el lavado gástrico o el uso de adsorbentes (como el carbón activado) pueden ser útiles si se aplican poco después de la sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.4 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inmunosupresores, inhibidores de la calcineurina; código ATC: L04AD02

Mecanismo de acción

A nivel molecular, los efectos de tacrolimus podrían estar mediados por la unión a una proteína citosólica (FKBP12), que es responsable de la acumulación intracelular de la sustancia. El complejo de FKBP12 y tacrolimus se une a la calcineurina de manera específica y competitiva para inhibirla. Esto da como resultado la inhibición dependiente de calcio de las vías de transducción de señales en la célula T, lo que impide la transcripción de un conjunto específico de genes de citocina.

Efectos farmacodinámicos

Tacrolimus es un inmunosupresor altamente eficaz, cuya actividad se ha demostrado tanto in vitro como in vivo.

Tacrolimus inhibe específicamente la formación de linfocitos citotóxicos, que son los principales responsables del rechazo de un trasplante. Tacrolimus suprime la activación de los linfocitos T y la proliferación de los linfocitos B dependientes de los linfocitos T colaboradores, así como la formación de las linfocinas (como interleucina-2, interleucina-3 e interferón γ) y la expresión del receptor de interleucina-2.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIDIMUS XL 0,5 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25546)
CIDIMUS XL 1 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25547)
CIDIMUS XL 3 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25544)
CIDIMUS XL 5 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25545)

5.5 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

En humanos, se ha demostrado que tacrolimus se absorbe en todo el tracto gastrointestinal. La cantidad de tacrolimus disponible suele absorberse rápidamente. Cidimus XL® es una formulación de tacrolimus de duración prolongada. Esto produce un perfil de absorción prolongado después de la administración oral, por lo que la concentración máxima en sangre ($C_{m\acute{a}x}$) se alcanza después de aproximadamente 2 horas ($T_{m\acute{a}x}$) en promedio.

La absorción es diferente y la biodisponibilidad promedio de tacrolimus oral (probado con la formulación de tacrolimus) se encuentra en el rango de un 20 % a un 25 % (rango de variación individual en pacientes adultos: de un 6 % a un 43 %). La biodisponibilidad oral de tacrolimus liberación prolongada se redujo cuando se administró el medicamento después de una comida. La velocidad y el alcance de la absorción de tacrolimus liberación prolongada se vieron afectados cuando se administró el medicamento con alimentos.

El flujo de bilis no afecta la absorción de tacrolimus, por lo que se puede iniciar el tratamiento con Cidimus XL® oral.

En estado estacionario, existe una correlación considerable entre el AUC y el nivel valle de tacrolimus liberación prolongada en sangre total. Por esta razón, el monitoreo del nivel valle en sangre total permite obtener buenas estimaciones respecto de la exposición sistémica.

Distribución

En humanos, la disposición de tacrolimus después de una infusión intravenosa se puede describir mediante un modelo de dos fases. En la circulación sistémica, el tacrolimus se une en gran medida a los eritrocitos, por lo que la relación de concentración en sangre total y plasma es de aproximadamente 20:1. En el plasma, el tacrolimus se une en gran parte (> 98,8 %) a proteínas plasmáticas, principalmente la albúmina sérica y la glucoproteína ácida α_2 -1.

Tacrolimus se distribuye ampliamente en el organismo. En estado estacionario, el volumen de distribución del volumen plasmático es de aproximadamente 1300 l (en sujetos de prueba sanos). El volumen de distribución calculado sobre la base de las concentraciones en sangre total es de 47,6 l en promedio.

Biotransformación

Tacrolimus se metaboliza en gran parte en el hígado, principalmente mediante el citocromo P450-3A4. Además, tacrolimus se metaboliza de manera significativa en la pared intestinal. Se han detectado varios metabolitos, de los cuales solo uno tiene una actividad inmunosupresora in vitro similar a la de tacrolimus. Los demás metabolitos tienen un nivel de inmunosupresión bajo o nulo. Solo uno de los metabolitos inactivos está presente en bajas concentraciones en la circulación sistémica. Por lo tanto, los metabolitos no contribuyen al efecto farmacológico de tacrolimus.

Eliminación

Tacrolimus es una sustancia con un índice de aclaramiento bajo. En individuos sanos, el aclaramiento corporal total promedio medido a partir de las concentraciones en sangre total fue de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIDIMUS XL 0,5 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25546)
CIDIMUS XL 1 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25547)
CIDIMUS XL 3 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25544)
CIDIMUS XL 5 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25545)

2,25 l/h. Los valores determinados en pacientes adultos con trasplante de hígado, riñón y corazón fueron de 4,1 l/h, 6,7 l/h y 3,9 l/h, respectivamente. Se considera que los factores como los niveles bajos de hematocrito y proteínas que generan un aumento en la fracción libre de tacrolimus, o un incremento del metabolismo inducido por el tratamiento con corticosteroides, son responsables de las mayores tasas de eliminación observadas después de un trasplante.

La semivida de tacrolimus es larga y varía según el caso. En voluntarios sanos, la vida media en sangre total es de aproximadamente 43 horas.

Después de la administración intravenosa u oral de tacrolimus marcado con C₁₄, la mayor parte de la radiactividad se eliminó a través de las heces. Cerca del 2 % de la radiactividad se eliminó por la orina. La cantidad de tacrolimus inalterado en orina y heces fue inferior al 1 %. Esto indica que tacrolimus se metaboliza casi por completo antes de su eliminación y se secreta principalmente a través de la bilis.

5.6 Datos preclínicos de seguridad

Según estudios de toxicidad realizados en ratas y babuinos, los riñones y el páncreas son los órganos diana más afectados en términos toxicológicos debido al uso de tacrolimus. En el caso de las ratas, el tacrolimus tuvo efectos tóxicos sobre el sistema nervioso y los ojos. En el caso de los conejos, la administración intravenosa de tacrolimus produjo efectos cardiotoxicos reversibles. En algunas especies, se han observado prolongaciones de QTc cuando tacrolimus se administra por vía intravenosa como una inyección rápida de infusión/bolo en una dosis de 0,1 a 1 mg/kg. Las concentraciones sanguíneas máximas alcanzadas con estas dosis fueron superiores a 150 ml, lo cual es más de 6 veces mayor que los niveles máximos medios observados con tacrolimus liberación prolongada en el trasplante clínico.

La toxicidad embriofetal en ratas y conejos se observó solo después de administrar una dosis que causa un nivel de toxicidad significativo en la madre. En el caso de las ratas, la función reproductora de las hembras, incluido el parto, se vio afectada después de la administración de dosis tóxicas. Las crías presentaron un peso reducido al nacer, así como un menor nivel de viabilidad y desarrollo después de la administración de dosis tóxicas. En las ratas, se han observado efectos negativos en la fertilidad masculina, como la disminución de la movilidad y cantidad de espermatozoides.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.4 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula Etilcelulosa, Hipromelosa 2910, Estearato de magnesio, Lactosa monohidrato.

Cidimus XL® 0,5 mg: gelatina, dióxido de titanio, colorante FD&C amarillo N°6, colorante FD&C rojo N° 40, colorante FD&C azul N°1, colorante FD&C amarillo N°5, goma laca, propilenglicol, lecitina, simeticona.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIDIMUS XL 0,5 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25546)
CIDIMUS XL 1 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25547)
CIDIMUS XL 3 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25544)
CIDIMUS XL 5 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25545)

Cidimus XL® 1 mg: gelatina, dióxido de titanio, colorante FD&C amarillo N°6, colorante FD&C rojo N° 40, colorante FD&C azul N°1, goma laca, propilenglicol, lecitina y simeticona.

Cidimus XL® 3 mg: gelatina, dióxido de titanio, colorante FD&C amarillo N°6, colorante FD&C rojo N° 40, colorante FD&C azul N°1, goma laca, propilenglicol, lecitina y simeticona.

Cidimus XL® 5 mg: gelatina, dióxido de titanio, colorante FD&C amarillo N°6, colorante FD&C rojo N° 40, colorante FD&C azul N°1, eritrosina, goma laca, propilenglicol, lecitina y simeticona.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIDIMUS XL 0,5 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25546)
CIDIMUS XL 1 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25547)
CIDIMUS XL 3 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25544)
CIDIMUS XL 5 mg cápsulas de liberación prolongada (TACROLIMUS)
(Reg. ISP N° F-25545)

6.5 Incompatibilidades

El tacrolimus no es compatible con el policloruro de vinilo (PVC). Las sondas, las jeringas y los demás dispositivos utilizados para preparar una suspensión del contenido de las cápsulas de Cidimus XL® no deben contener PVC.

6.6 Período de conservación

24 meses

6.7 Precauciones especiales de conservación

Almacenar a menos de 25°C

6.8 Naturaleza y contenido del envase

Envases tipo blíster de aluminio de PVC/PVDC en bolsas de aluminio selladas con desecante.

6.9 Precauciones especiales de eliminación y otras instrucciones de manipulación

El medicamento o los materiales de desecho no utilizados se deben eliminar de acuerdo con los requisitos nacionales.

Para mayor información dirigirse al área médica de Sandoz: consultas.medicas@sandoz.com

Resolución Exenta RW N° 22879 de 11-09-2020