



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

TACROLIMUS

## 2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

## 3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

**Grupo farmacoterapéutico:** Inhibidores de la calcineurina.

**Código ATC:** L04AD02.

### 3.1. Farmacodinamia

Los efectos de tacrolimus, a nivel molecular, están mediados por su unión a una proteína citosólica (FKBP12), formando el complejo FKBP12-tacrolimus, el cual se une de forma específica y competitiva a la calcineurina, inhibiéndola. Esto produce una inhibición dependiente de calcio de las vías de transducción de señales en las células T, lo que impide la transcripción de un grupo concreto de genes de linfocinas. Tacrolimus es un potente agente inmunosupresor cuya actividad se ha demostrado en experimentos *in vivo* e *in vitro*.

Además, tacrolimus tiene una serie de efectos particulares, entre ellos:

- Inhibe la formación de linfocitos citotóxicos, que son los principales responsables del rechazo del implante.
- Inhibe la activación de las células T y la proliferación de los linfocitos B dependiente de las células T auxiliares,
- Inhibe la formación de linfocinas (como las interleucinas 2,3 y  $\gamma$ -interferón y la expresión del receptor de la interleucina-2).

### 3.2. Farmacocinética

#### Absorción

Tacrolimus se absorbe a lo largo de todo el tracto gastrointestinal, las concentraciones máximas (C<sub>max</sub>) en sangre se alcanzan en aproximadamente 1 - 3 horas, después de una dosis oral. En algunos pacientes, tacrolimus parece absorberse continuamente durante un periodo prolongado, lo que produce un perfil de absorción relativamente lineal.

La biodisponibilidad oral media de tacrolimus se encuentra en el rango 20% - 25%.

## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

En pacientes con trasplante hepático, con la una dosis oral de 0,30 mg/kg/día, se alcanzaron concentraciones en estado estacionario en un plazo de 3 días en la mayoría de los pacientes tratados.

En individuos sanos, se ha demostrado que las cápsulas duras de tacrolimus de 0,5 mg, 1 mg y 5 mg son bioequivalentes cuando se administraron en dosis equivalentes.

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

En pacientes con trasplante hepático en condiciones estables, la biodisponibilidad oral de tacrolimus disminuyó cuando se administró después de alimentos con un contenido moderado de grasas (34% de calorías). Se observó una disminución en el AUC (27%) y la C<sub>max</sub> (50%) y un aumento en la t<sub>max</sub> (173%) en sangre.

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

### **Distribución**

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  $\alpha$ -1. Tacrolimus se distribuye ampliamente en el organismo. El volumen de distribución en estado estacionario basado en las concentraciones en plasma es de aproximadamente 1.300 L (en individuos sanos). Los resultados correspondientes basados en determinaciones en sangre mostraron una media de 47,6 L. Tacrolimus es una sustancia de aclaramiento bajo. En individuos sanos, la media del aclaramiento total del organismo (TBC), calculada a partir de las concentraciones en sangre fue de 2,25 L/h. En pacientes adultos con trasplante hepático, renal y cardíaco, se ha observado un TBC de 4,1 L/h, 6,7 L/h y 3,9 L/h, respectivamente. En pacientes pediátricos con trasplante hepático, el TBC es de aproximadamente el doble que en los pacientes adultos con trasplante hepático. Ciertos factores, como los valores bajos de hematocritos y proteínas, que producen un aumento en la fracción libre de tacrolimus o los aumentos del metabolismo inducidos por el uso de corticosteroides, se consideran responsables de las tasas elevadas de aclaramiento observadas después del trasplante.

La vida media de tacrolimus es larga y variable. En individuos sanos, la vida media en sangre es de aproximadamente 43 horas. En pacientes adultos y pediátricos con trasplante hepático, media esta entre 11,7 y 12,4 horas, respectivamente, en comparación con las 15,6 horas observadas en pacientes adultos con trasplante

# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

renal. El aumento en las tasas de aclaramiento contribuye a la menor vida media observada en los pacientes con trasplante.

## **Biotransformación**

Tacrolimus se metaboliza ampliamente en el hígado, a través del citocromo P450-3A4. También se metaboliza considerablemente en la pared intestinal. Se han identificado varios metabolitos, pero solamente uno de ellos presenta una actividad inmunosupresora similar a la de tacrolimus, los demás metabolitos no tienen actividad inmunosupresora o la poseen en forma leve. 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.

## **Eliminación**

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

Tras la administración oral e intravenosa de tacrolimus marcado con C14, la mayor parte se eliminó en las heces. Aproximadamente el 2% de la radiactividad se eliminó en la orina. Menos del 1% de tacrolimus no metabolizado, se detectó en orina y heces, indicando que tacrolimus se metaboliza casi por completo antes de la eliminación, siendo la bilis la vía principal de eliminación.

### **3.3. Información preclínica sobre seguridad**

En ratas y monos, los estudios de toxicidad mostraron que los riñones y el páncreas fueron los primeros órganos afectados por tacrolimus. En ratas, Tacrolimus produjo efectos tóxicos sobre el sistema nervioso y los ojos. En conejos, tras la administración intravenosa de tacrolimus se observaron efectos cardiotoxicos reversibles.

En ratas, con dosis tóxicas se alteró la función reproductora femenina que incluyó el alumbramiento, y la descendencia presentó un menor crecimiento, viabilidad y pesos reducidos al nacer.

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

## **4. INDICACIONES**

### **Liberación convencional**

En combinación con otros agentes inmunosupresores, para la prevención del rechazo de trasplantes alogénicos de órganos: hígado, corazón, pulmón y riñón en adultos; y de hígado y riñón en edad pediátrica.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## **Liberación prolongada**

En combinación con otros agentes inmunosupresores para la prevención y tratamiento del rechazo del trasplante en receptores adultos de aloinjertos renales o hepáticos.

## **5. POSOLOGIA**

### **5.1. Dosis**

#### **Liberación convencional**

Adultos y niños: 0,15 - 0,30 mg/Kg/día vía oral, en dosis divididas cada 12 horas.

#### **Liberación prolongada**

##### **Adultos**

Tacrolimus de liberación prolongada debe ser administrado posterior a la fase de inducción de la terapia inmunosupresora con tacrolimus vía intravenosa o vía oral de liberación convencional.

**Trasplante Renal:** Vía oral de 0,20 - 0,30 mg/kg/día, administrada una vez al día por la mañana.

**Trasplante Hepático:** De 0,10 - 0,20 mg/kg/día, administrada una vez al día por la mañana.

### **5.2. Modo de empleo**

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. Después de cambiar 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.

#### **Consideraciones generales**

La dosis inicial recomendada indicada es con fines orientativos. La dosis de tacrolimus 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. En caso de que se observen síntomas clínicos de rechazo, debe considerarse la modificación del régimen inmunosupresor.

## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Tacrolimus puede administrarse por vía intravenosa u oral. En general, la administración puede iniciarse por vía oral. En caso necesario, puede administrarse el contenido de la cápsula en forma de suspensión en agua a través de una sonda nasogástrica.

Tacrolimus se administra habitualmente en combinación con otros inmunosupresores durante el periodo postoperatorio inicial. La dosis de tacrolimus puede variar dependiendo de la pauta inmunosupresora elegida.

### **Forma de administración**

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

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

### **Duración del tratamiento**

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

### **Recomendaciones de dosificación - trasplante de hígado**

#### Profilaxis del rechazo del trasplante-adultos

El tratamiento oral con tacrolimus debe comenzar a una dosis de 0,10 - 0,20 mg/kg/día, dividida en dos tomas. La administración debe iniciarse aproximadamente 12 horas después de que haya finalizado la cirugía.

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

#### Profilaxis del rechazo del trasplante - pacientes pediátricos

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

Ajuste de dosis durante el periodo post-trasplante en pacientes adultos y pediátricos La dosis de tacrolimus se reduce generalmente durante el periodo post-trasplante. En algunos casos, es posible retirar el tratamiento inmunosupresor concomitante, conduciendo a una monoterapia basada con tacrolimus.

La mejoría en el estado del paciente después del trasplante puede afectar la farmacocinética de tacrolimus y hacer necesarios posteriores ajustes de dosis.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## **Tratamiento del rechazo - pacientes adultos y pediátricos**

Se han utilizado dosis elevadas de tacrolimus, tratamiento concomitante con corticosteroides y la introducción de ciclos cortos de anticuerpos mono/policlonales para tratar los episodios de rechazo. Si se observan reacciones adversas graves, puede ser necesario reducir la dosis de tacrolimus. Para la conversión a tacrolimus, se debe iniciar el tratamiento con la dosis oral inicial recomendada en la inmunosupresión primaria.

## **Recomendaciones de dosificación - trasplante de riñón**

### Profilaxis del rechazo del trasplante - adultos

El tratamiento con tacrolimus debe comenzar con una dosis de 0,20 - 0,30 mg/kg/día, dividida en dos tomas. La administración debe iniciarse dentro de las 24 horas después de que haya finalizado la cirugía.

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

### Profilaxis del rechazo del trasplante - pacientes pediátricos

Se debe administrar una dosis oral inicial de 0,30 mg/kg/día dividido en dos tomas. Si la situación clínica del paciente impide la administración oral debe administrarse una dosis intravenosa inicial de 0,075 - 0,100 mg/kg/día como perfusión continua durante 24 horas.

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

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

## **Tratamiento del rechazo - pacientes adultos y pediátricos**

Se han utilizado dosis elevadas de tacrolimus, tratamiento concomitante con corticosteroides y la introducción de ciclos cortos de anticuerpos mono/policlonales para tratar los episodios de rechazo. Si se observan signos de toxicidad (por ejemplo, reacciones adversas graves) puede ser necesario reducir la dosis de tacrolimus. Para la conversión a tacrolimus, se debe iniciar el tratamiento con la dosis oral inicial recomendada en la inmunosupresión primaria.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## **Recomendaciones de dosificación - trasplante de corazón**

### Profilaxis del rechazo del trasplante - adultos

Se puede utilizar tacrolimus con inducción con anticuerpos (permitiendo un comienzo retrasado de la terapia con tacrolimus) o de forma alternativa sin inducción con anticuerpos en pacientes clínicamente estables.

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

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

### Profilaxis del rechazo del trasplante - pacientes pediátricos

Se ha utilizado tacrolimus con o sin inducción con anticuerpos en trasplante de corazón en pediatría.

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

Tras inducción con anticuerpos, si se inicia la terapia oral con tacrolimus, la dosis de inicio recomendada es de 0,10 - 0,30 mg/kg/día dividido en dos tomas.

## **Ajuste de dosis durante el periodo post-trasplante en pacientes adultos y pediátricos**

La dosis de tacrolimus se reduce generalmente durante el periodo post-trasplante. La mejoría en el estado del paciente después del trasplante puede afectar la farmacocinética de tacrolimus, y hacer necesarios posteriores ajustes de dosis.

## **Tratamiento del rechazo - pacientes adultos y pediátricos**

Se han utilizado dosis elevadas de tacrolimus, tratamiento concomitante con corticoesteroides, y la introducción de ciclos cortos de anticuerpos mono/policonales para tratar los episodios de rechazo.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

En los pacientes adultos que se convierten a tacrolimus, se debe administrar una dosis oral inicial de 0,15 mg/kg/día dividido en dos tomas.

En los pacientes pediátricos que se convierten a tacrolimus, se debe administrar una dosis oral inicial de 0,20 - 0,30 mg/kg/día dividido en dos tomas.

## **Recomendaciones de dosificación - tratamiento del rechazo, otros aloinjertos**

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

## **5.2. Dosis máxima**

Las dosis señaladas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos

## **5.3. Dosis en poblaciones especiales**

### **Insuficiencia renal**

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

### **Insuficiencia hepática**

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

### **Edad avanzada ( $\geq 65$ años)**

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

### **Edad pediátrica ( $\leq 18$ años)**

En general, los pacientes pediátricos requieren dosis entre 1½ y 2 veces mayores, que las dosis para los adultos para alcanzar niveles similares en sangre.

## **Conversión de ciclosporina a tacrolimus**

Se debe tener precaución cuando se cambien a los pacientes de un tratamiento basado en ciclosporina a otro basado en tacrolimus. El tratamiento con tacrolimus debe iniciarse después de evaluar las concentraciones de ciclosporina en sangre y la situación clínica del paciente. Debe retrasarse la administración en presencia de niveles elevados de ciclosporina en sangre. En la práctica, el tratamiento con



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Tacrolimus se ha iniciado 12 - 24 horas después de la interrupción del tratamiento con ciclosporina. La monitorización de los niveles de ciclosporina en sangre continuará después de la conversión debido a que puede afectarse la eliminación de ciclosporina.

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

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

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

En la práctica clínica actual, los niveles en sangre total se determinan con métodos de inmunoensayo.

Los niveles valle de tacrolimus en sangre deben vigilarse durante el inicio del periodo post-trasplante.

Cuando se administra por vía oral, los niveles valle en sangre deben analizarse aproximadamente 12 horas después de la dosis, justo antes de la siguiente administración. La frecuencia del control de los niveles en sangre debe estar basada en las necesidades clínicas.

Tacrolimus es un medicamento de aclaramiento lento, por lo que pueden pasar varios días antes de que los ajustes en la dosis se reflejen en los niveles en sangre. Los niveles sanguíneos valle deben determinarse aproximadamente dos veces por semana durante el periodo post-trasplante inmediato y después en forma periódica durante la terapia de mantenimiento. Los niveles valle de tacrolimus en sangre deben monitorizarse también después de los ajustes de dosis, los cambios en el régimen inmunosupresor o después de la administración conjunta de sustancias que pudieran afectar las concentraciones de tacrolimus en sangre total.

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

En la práctica clínica, los niveles valle en sangre total detectados suelen estar entre 5 y 20 ng/mL en pacientes con trasplante hepático, y entre 10 y 20 ng/mL en pacientes con trasplante renal y cardiaco durante el periodo postoperatorio temprano. Posteriormente, durante la terapia de mantenimiento, se debe intentar mantener las concentraciones en sangre entre 5 y 15 ng/mL en los pacientes con trasplante hepático, renal y cardiaco. Durante la administración de este producto no realizar vacunación con virus vivos.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )
- Muy raras ( $< 1/10.000$ )
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

### **Infecciones e infestaciones**

Frecuentes: Elevado riesgo de infecciones generalizadas y localizadas (virales, bacterianas, fúngicas, protozoarias). Puede agravarse la evolución de las infecciones preexistentes.

### **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

Frecuentes: Anemia, leucopenia, trombocitopenia, leucocitosis, análisis de hematíes alterado.

Poco frecuentes: Coagulopatías, análisis de coagulación y hemorragia alterados, pancitopenia, neutropenia.

Raras: Púrpura trombocitopénica trombótica, hipoprotrombinemia, microangiopatía trombótica.

Frecuencia no conocida: Aplasia pura eritrocitaria, agranulocitosis, anemia hemolítica.

### **Trastornos del sistema inmunológico**

Frecuencia no conocida: Reacciones alérgicas y anafilactoides.

### **Trastornos endocrinos**

Raras: Hirsutismo.

### **Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

Muy frecuentes: Hiperglucemia, diabetes mellitus, Hiperpotasemia.

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

Poco frecuentes: Deshidratación, hipoproteinemia, hiperfosfatemia, hipoglucemia.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## **Trastornos del sistema nervioso**

Muy frecuentes: Insomnio temblor, dolor de cabeza.

Frecuentes: Síntomas de ansiedad, confusión y desorientación, depresión, alteraciones del humor, pesadillas, alucinaciones, alteraciones mentales, convulsiones, alteraciones de la conciencia, parestesias y disestesias, neuropatía periférica, mareo, dificultad para la escritura.

Poco frecuentes: Alteraciones psicóticas, coma, accidente cerebrovascular hemorrágico, parálisis y paresia, encefalopatía, alteraciones del habla y del lenguaje, amnesia.

Raras: Hipertonía.

Muy raras: Miastenia.

Frecuencia no conocida: Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada a virus JC.

## **Trastornos oculares**

Frecuentes: Visión borrosa, fotofobia, alteraciones oculares.

Poco frecuentes: Cataratas.

Raras: Ceguera.

Frecuencia, no conocida: Anormalidad del nervio óptico (Neuropatía óptica).

## **Trastornos del oído y del laberinto**

Frecuentes: Acúfenos.

Poco frecuentes: Hipoacusia.

Raras: Sordera neurosensorial.

Muy raras: Dificultad de audición.

## **Trastornos cardiacos**

Muy frecuentes: Hipertensión.

Frecuentes: Alteraciones isquémicas de las arterias coronarias, taquicardia, hemorragias.

Poco frecuente: Arritmias ventriculares y paro cardiaco, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatías, hipertrofia ventricular, arritmias supraventriculares, palpitaciones, frecuencia cardiaca y pulso alterado, infarto, shock.

Raras: Derrame pericárdico.

Muy raras: Torsade de Pointes.

## **Trastornos vasculares**

Frecuentes: Alteraciones isquémicas de las arterias coronarias, sucesos tromboembólicos e isquémicos, alteraciones vasculares periféricas, alteraciones vasculares hipotensoras.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Poco frecuente: Trombosis venosa profunda de las extremidades.

## **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Frecuentes: Disnea, alteraciones del parénquima pulmonar, derrame pleural, faringitis, resfriado, congestión nasal e inflamaciones.

Poco frecuentes: Insuficiencia respiratoria, alteraciones del tracto respiratorio, asma.

Raras: Síndrome disneico agudo respiratorio.

Frecuencia desconocida: Hipertensión arterial pulmonar.

## **Trastornos gastrointestinales**

Muy frecuentes: Diarrea, náusea.

Frecuentes: Trastornos inflamatorios, perforación y úlceras, hemorragias gastrointestinales, estomatitis y úlceras, ascitis, vómitos, dolores gastrointestinales y abdominales, signos y síntomas dispépticos, estreñimiento, flatulencia, distensión.

Poco frecuentes: Íleo paralítico, peritonitis, pancreatitis aguda y crónica, enfermedad del reflujo gastroesofágico, alteración del vaciado gástrico.

Raras: "Subileus", pseudoquistes pancreáticos.

## **Trastornos hepatobiliares**

Frecuentes: Alteraciones de la función y enzimas hepáticas, colestasis e ictericia, daño hepatocelular y hepatitis, colangitis.

Raras: Trombosis arterial hepática, enfermedad hepática venoclusiva.

Muy raras: Insuficiencia hepática, estenosis del conducto biliar.

## **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Frecuentes: Prurito, rash, alopecia, acné, aumento de la sudoración.

Poco frecuentes: Dermatitis, fotosensibilidad.

Raras: Necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell).

Muy raras: Síndrome de Stevens-Johnson.

## **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

Frecuentes: Artralgia, calambres musculares, dolor en las extremidades, dolor de espalda.

Poco frecuentes: Alteraciones de las articulaciones.

## **Trastornos renales y urinarios**

Muy frecuentes: Insuficiencia renal.

Frecuentes: Fallo renal, insuficiencia renal aguda, oliguria, necrosis tubular renal, nefropatía tóxica, alteraciones urinarias, síntomas de la vejiga y de la uretra.

Poco frecuentes: Anuria, síndrome urémico hemolítico.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Muy raras: Nefropatía, cistitis hemorrágica.

Frecuencia no conocida: Se han notificado casos de nefropatía asociada a virus BK.

## **Trastornos del aparato reproductor y de la mama**

Raras: Dismenorrea y hemorragia uterina.

## **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Frecuentes: Astenia, alteraciones febriles, edema, dolor y malestar, aumento de peso, alteración de la percepción de la temperatura corporal.

Poco frecuentes: Falla multiorgánica, enfermedad semejante a la gripe, intolerancia a la temperatura, sensación de presión en el pecho, nerviosismo, disminución de peso.

Raras: Sed, caídas, opresión del pecho, disminución de la movilidad.

Muy raras: Incremento del tejido graso.

Frecuencia no conocida: Neoplasias benignas y malignas, incluyendo trastornos linfoproliferativos asociados con VEB y neoplasias de piel asociadas al tratamiento con tacrolimus.

## **Exploraciones complementarias**

Poco frecuente: Aumento de amilasa sanguínea, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la enzima lactato deshidrogenasa sanguínea, ECG alterado.

Muy raras: Ecocardiograma alterado.

## **Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos**

Frecuentes: Disfunción primaria del injerto.

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: [http://inhrr.gob.ve/?page\\_id=4493](http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493)".

## **7. INTERACCIONES**

### **7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas**

#### **Interacciones metabólicas**

El uso concomitante de medicamentos o preparados de hierbas conocidas por inhibir o inducir CYP3A4 puede afectar al metabolismo de tacrolimus y, por lo tanto, elevar o



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

disminuir su nivel sanguíneo. Por ello, se recomienda monitorizar los niveles sanguíneos de tacrolimus cuando se utilizan de forma concomitante sustancias con potencial de alterar el metabolismo de CYP3A y ajustar de forma apropiada la dosis de tacrolimus para mantener una exposición similar de tacrolimus.

Se han observado fuertes interacciones con agentes antifúngico como ketoconazol, fluconazol, itraconazol y voriconazole isavuconazol, el antibiótico macrólido eritromicina, inhibidores de la proteasa del VIH (p. Ej. ritonavir, nelfinavir, saquinavir) o inhibidores de la proteasa del VHC (p. Ej. telaprevir, combinación de boceprevir, boceprevir de ombitasvir y paritaprevir con ritonavir, cuando se usa con y sin dasabuvir), el potenciador farmacocinético cobicistat y los inhibidores de tirosina quinasa nilotinib e imatinib. El uso concomitante de estas sustancias puede requerir una disminución de las dosis de tacrolimus en casi todos los pacientes.

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

Los niveles sanguíneos de tacrolimus pueden verse afectados por otros medicamentos que toma, y los niveles sanguíneos de otros medicamentos pueden verse afectados por tomar tacrolimus, lo que puede requerir la interrupción, un aumento o disminución de la dosis de tacrolimus.

En particular, debe informar a su médico si está tomando o ha tomado recientemente medicamentos como: antimicóticos y antibióticos, particularmente los llamados antibióticos macrólidos, utilizados para tratar infecciones (ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol, clotrimazol e isavuconazol, eritromicina, claritromicina, josamicina y rifampicina).

Inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo, ritonavir, nelfinavir, saquinavir), el medicamento de refuerzo cobicistat y tabletas combinadas, que se usan para tratar la infección por VIH.

Inhibidores de la proteasa del VHC (por ejemplo, telaprevir, boceprevir y la combinación de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir), utilizados para tratar la infección por hepatitis C.

Nilotinib e imatinib (utilizado para tratar ciertos tipos de cáncer).

Ácido micofenólico, utilizado para suprimir el sistema inmune para prevenir el rechazo de trasplantes.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Vacunas.

## **Inhibidores del metabolismo**

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, oleandomicina.

Se ha descrito 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.

## **Inductores del metabolismo**

Se ha demostrado clínicamente que las siguientes sustancias disminuyen los niveles sanguíneos de tacrolimus: rifampicina, fenitoína o hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) que pueden requerir mayores dosis de tacrolimus en prácticamente todos los pacientes.

También se han observado interacciones clínicamente significativas con fenobarbital.

Se ha demostrado que las dosis de mantenimiento de corticoesteroides reducen los niveles sanguíneos de tacrolimus.

Dosis elevadas de prednisona o metilprednisolona administradas para el tratamiento del rechazo agudo pueden aumentar o disminuir los niveles sanguíneos de tacrolimus. Carbamacepina, metamizol e isoniazida pueden disminuir las concentraciones de tacrolimus.

## **Efecto de tacrolimus sobre el metabolismo de otros medicamentos:**

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

La vida media de ciclosporina se alarga cuando se administra simultáneamente con tacrolimus y pueden producirse efectos nefrotóxicos aditivos/sinérgicos.

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



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Tacrolimus puede reducir el aclaramiento de los anticonceptivos que contengan esteroides conduciendo a un aumento de la exposición hormonal, se debe tener una especial precaución al decidirse los métodos anticonceptivos.

Datos preclínicos han mostrado que tacrolimus puede disminuir potencialmente el aclaramiento y aumentar la vida media de pentobarbital y fenazona.

El uso concurrente de tacrolimus con aquellos medicamentos que se saben poseen efectos nefrotóxicos o neurotóxicos puede elevar el nivel de toxicidad como: antibióticos aminoglucósidos, inhibidores de la girasa, vancomicina, sulfametoxazol - trimetoprim, AINEs, ganciclovir o aciclovir.

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

Debido a que el tratamiento con tacrolimus puede asociarse con hiperpotasemia o puede elevar la hiperpotasemia previa, se debe evitar la toma elevada de potasio o diuréticos ahorradores de potasio, entre ellos: amilorida, triamtereno o espironolactona.

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

Tacrolimus se une en gran porcentaje a las proteínas plasmáticas, por lo que es posible que ocurran interacciones con otros medicamentos con alta afinidad conocida por las proteínas plasmáticas como son los AINES, anticoagulantes orales o antidiabéticos orales.

### Acido micofenólico

Se debe tener precaución al cambiar un tratamiento combinado de ciclosporina (que interfiere con la recirculación enterohepática del ácido micofenólico) a tacrolimus (que carece de este efecto), ya que esto podría generar cambios en la exposición al ácido micofenólico. Los fármacos que interfieren con el ciclo enterohepático del ácido micofenólico pueden reducir la concentración plasmática y la eficacia del ácido micofenólico. Cuando se cambie de ciclosporina a tacrolimus o viceversa puede ser necesario realizar un seguimiento farmacológico del ácido micofenólico.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## **Otras posibles interacciones que conducen a un aumento de las concentraciones de tacrolimus en sangre:**

Tacrolimus se une ampliamente a las proteínas plasmáticas. Se deben considerar posibles interacciones con otros medicamentos con alta afinidad conocida por las proteínas plasmáticas (por ejemplo, AINEs, anticoagulantes orales o antidiabéticos orales).

Otras posibles interacciones que pueden aumentar la exposición sistémica de tacrolimus incluyen el agente procinético metoclopramida, cimetidina e hidróxido de magnesio-aluminio.

## **8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### **8.1. Generales**

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Se han observado reacciones alérgicas y anafilactoides en pacientes tratados con tacrolimus.

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 función 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.

Se han observado errores de medicación incluyendo cambio involuntario, no intencionado o no supervisado entre las formulaciones de tacrolimus de liberación inmediata o de liberación prolongada. Esto ha conducido a acontecimientos adversos graves, incluyendo rechazo del injerto u otras reacciones adversas 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.

Durante el tratamiento con tacrolimus, se deben evitar las preparaciones de herbolario que contienen la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) u otras preparaciones de herbolario debido al riesgo de interacciones que conducen a una disminución de las concentraciones sanguíneas de tacrolimus y a un menor efecto clínico de tacrolimus.



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Si el paciente presenta un episodio de diarrea, se recomienda una monitorización adicional de las concentraciones de tacrolimus, debido a que los niveles sanguíneos de tacrolimus pueden variar significativamente durante los mismos.

Se debe tener precaución cuando se administra tacrolimus a pacientes que han recibido previamente ciclosporina.

La patología cardíaca previa, uso de corticosteroides, hipertensión, disfunción renal o hepática, infecciones, sobrecarga de líquidos y edema aumentan el riesgo de que se presenten cardiomiopatías como hipertrofia ventricular o la hipertrofia del septum. Los pacientes de alto riesgo, en particular los niños pequeños y aquellos que reciben un tratamiento inmunosupresor importante deben ser controlados, utilizando procedimientos tales como ecocardiografía o ECG antes y después del trasplante (por ejemplo, inicialmente, a los tres meses y posteriormente, a los 9 - 12 meses). En caso de que se observaran alteraciones, debe evaluarse una reducción de la dosis de tacrolimus o el cambio de tratamiento a otro agente inmunosupresor.

Tacrolimus puede prolongar el intervalo QT, sin embargo, en este momento hay falta de pruebas sustanciales para demostrar que causa (Torsade de Pointes) taquicardia ventricular poliforma en entorchado. Se debe tener precaución en pacientes en los que se ha diagnosticado o se sospecha el Síndrome congénito de intervalo QT prolongado.

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

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 o alteraciones visuales, se debe llevar a cabo un procedimiento radiológico (RMN). Si se diagnostica PRES, se aconseja un control adecuado de la presión sanguínea y la suspensión inmediata de tacrolimus sistémico. La mayoría de



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

los pacientes se recupera de forma completa una vez tomadas las medidas apropiadas.

Los pacientes en tratamiento con medicamentos inmunosupresores, incluido tacrolimus 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 considerar en el diagnóstico diferencial de los pacientes inmunodeprimidos que presenten una función renal deteriorada o síntomas neurológicos.

En pacientes tratados con tacrolimus se han notificado casos de aplasia eritrocitaria pura (APE). En todos estos pacientes se notificaron factores de riesgo para APE tales como infección parvovirus B19, enfermedad subyacente o medicaciones concomitantes asociadas con APE.

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.

Se ha notificado perforación gastrointestinal en pacientes tratados con tacrolimus. Debido a que la perforación gastrointestinal es un evento médico importante que puede ser potencialmente mortal o una condición grave, se deben considerar los tratamientos adecuados inmediatamente después de que ocurran sospechas de síntomas o signos.

### **Trastornos oculares**

Se han informado trastornos oculares, que a veces progresan a pérdida de la visión, en pacientes tratados con tacrolimus. Algunos casos han informado resolución sobre el cambio a inmunosupresión alternativa. Se debe aconsejar a los pacientes que informen cambios en la agudeza visual, cambios en la visión de color, visión borrosa o defectos del campo visual, y en tales casos, se recomienda una evaluación rápida con la derivación a un oftalmólogo según corresponda.

Informe a su médico de inmediato si durante el tratamiento sufre de:



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Problemas con su visión, como visión borrosa, cambios de la visión de color, dificultad para ver detalles o si su campo de visión se ve restringido.

Se debe investigar la presencia de linfadenopatía persistente durante el uso de este producto para determinar su etiología.

Evitar el contacto de este medicamento con los ojos y las membranas mucosas.

Este producto no debe utilizarse en parches oclusivos.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática, hipertensión, hiperpotasemia e hipertrofia miocárdica.

Es poco probable que se produzcan interacciones de la pomada de Tacrolimus junto con los medicamentos administrados sistemáticamente debido a su mínima extensión de absorción.

Se debe tener precaución al administrar este medicamento con vacunas, conocidos inhibidores del CYP3A4 como eritromicina, itraconazol, ketoconazol, fluconazol bloqueadores de los canales de calcio y cimetidina, en pacientes con enfermedad eritrodérmica y/o diseminada.

Se han notificado trastornos oculares, en ocasiones con progresión a pérdida de la visión, en pacientes tratados con tacrolimus. En algunos casos se ha notificado su resolución al cambiar a otro tratamiento inmunosupresor. Se debe advertir a los pacientes que comuniquen la aparición de cambios de agudeza visual, cambios en la visión de los colores, visión borrosa o defectos del campo visual; en todos estos casos se recomienda una evaluación inmediata, con derivación al oftalmólogo si procede.

Tacrolimus puede producir trastornos visuales y neurológicos. Este efecto puede potenciarse si se ingiere alcohol junto con tacrolimus.

Durante la administración de este producto no realizar vacunación con virus vivos.

### 8.2. Embarazo

Datos en humanos demuestran que tacrolimus es capaz de atravesar la placenta. Los datos disponibles limitados de receptores de trasplante de órganos no muestran ninguna evidencia de un aumento del riesgo de reacciones adversas durante y al finalizar el embarazo con tacrolimus comparado con otros inmunosupresores. Sin embargo, se han notificado casos de abortos espontáneos. Hasta el momento no se dispone de otros datos epidemiológicos relevantes.

Debido a la necesidad de tratamiento, se puede considerar tacrolimus en mujeres embarazadas cuando no existe ninguna alternativa más segura y cuando los beneficios potenciales justifican el riesgo para el feto.

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



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, a menos que a criterio médico el balance riesgo beneficio sea favorable.

## 8.3. 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 tacrolimus. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

## 9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al tacrolimus o a los componentes de la fórmula.

Hipersensibilidad a otros macrólidos.

La formulación liberación prolongada está contraindicada en menores de 18 años.

## 10. SOBREDOSIS

### 10.1. Signos y síntomas

La experiencia en relación con la sobredosis es limitada.

Se han descrito varios casos de sobredosis accidental; entre los síntomas observados están los siguientes: temblor, cefaleas, náusea y vómitos, infecciones, urticaria, letargo, aumento en los niveles de nitrógeno ureico en sangre y concentraciones elevadas de creatinina en suero y aumento de los niveles de alaninaaminotransferasa.

### 10.2. Tratamiento

No existe un antídoto específico para tacrolimus.

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.

En algunos pacientes con niveles en plasma muy elevados, la hemofiltración o la hemodiafiltración han resultado eficaces para reducir las concentraciones tóxicas.

Deben implementarse los métodos habituales de soporte 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.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

### **Liberación convencional**

VIA DE ADMINISTRACION: Oral

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A Juicio del Facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia a menos que el médico lo indique. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

El paciente debe informar inmediatamente al médico tratante cualquier efecto indeseable.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula y a otros macrólidos.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

### **Liberación prolongada**

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, a menos que el médico lo indique. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

El paciente debe informar inmediatamente al médico tratante cualquier efecto indeseable.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula y a otros macrólidos.

Menores de 18 años.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Agosto de 2020