

Ref.:RF1779681/22

Reg.ISP.N°F-26951/22

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
CIDIMUS XL CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 2 mg  
(TACRÓLIMUS)**

---

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cidimus XL 0,5 mg cápsulas de liberación prolongada

Cidimus XL 1 mg cápsulas de liberación prolongada

Cidimus XL 2 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

**De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario**

Cidimus XL 1 mg cápsulas de liberación prolongada

**De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario**

Cidimus XL 2 mg cápsulas de liberación prolongada

**De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario**

Cidimus XL 3 mg cápsulas de liberación prolongada

**De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario**

Cidimus XL 5 mg cápsulas de liberación prolongada

**De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**CIDIMUS XL CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 2 mg**  
**(TACRÓLIMUS)**

---

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 tacrólimus 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 tacrólimus con liberación inmediata o prolongada. Debido a las variaciones clínicas pertinentes de la exposición sistémica a tacrólimus, 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 tacrólimus 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 tacrólimus.

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 AUC<sub>0-24</sub> de tacrólimus para tacrólimus liberación prolongada fue un 30 % y un 50 % menor en el día 1, respectivamente, en comparación con las cápsulas de liberación inmediata de tacrólimus 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 tacrólimus 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 tacrólimus 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**CIDIMUS XL CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 2 mg**  
**(TACRÓLIMUS)**

---

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 tacrólimus 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 tacrólimus puede cambiar a medida que el paciente se estabiliza después del trasplante.

Cambio en pacientes tratados con tacrólimus liberación inmediata a Cidimus XL

Si un paciente con trasplante recibe una dosis diaria de tacrólimus 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 tacrólimus 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 tacrólimus liberación inmediata (AUC<sub>0-24</sub>) con Cidimus XL fue aproximadamente un 10 % más baja en comparación con tacrólimus liberación inmediata. La correlación entre el nivel valle de tacrólimus (C<sub>24</sub>) y la exposición sistémica (AUC<sub>0-24</sub>) es similar entre Cidimus XL y tacrólimus liberación inmediata. Después de pasar de usar cápsulas de tacrólimus liberación inmediata a Cidimus XL, el nivel valle de tacrólimus debe controlarse antes del cambio y durante más de dos semanas después de este. Después del cambio, se debe controlar el nivel valle de tacrólimus 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.

Cambio de ciclosporina a tacrólimus

Se debe tener precaución cuando se cambie de ciclosporina a tacrólimus (ver secciones 4.4 y 4.5). No se recomienda la administración combinada de ciclosporina y tacrólimus. 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 tacrólimus 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 tacrólimus, una terapia suplementaria con corticosteroides y la administración a corto plazo de anticuerpos monoclonales/policlonales. 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**CIDIMUS XL CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 2 mg**  
**(TACRÓLIMUS)**

---

**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 tacrólimus liberación prolongada en pacientes con trasplante de intestino, páncreas y pulmón, la dosis oral inicial de tacrólimus 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 tacrólimus en sangre total.

Como ayuda para optimizar la dosificación, se pueden usar varios inmunoensayos a fin de determinar las concentraciones de tacrólimus 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 tacrólimus (C<sub>24</sub>) y la exposición sistémica (AUC 0-24) es similar entre tacrólimus cápsulas de liberación prolongada y tacrólimus cápsulas de liberación inmediata.

Después del trasplante, se debe controlar el nivel valle de tacrólimus. El nivel valle de tacrólimus 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 tacrólimus durante las primeras dos semanas después del trasplante y controles periódicos durante la terapia de mantenimiento. El nivel valle de tacrólimus en sangre también se debe controlar rigurosamente después del cambio de tacrólimus 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 tacrólimus 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 tacrólimus 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 tacrólimus 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 tacrólimus en sangre en el rango objetivo, es posible que sea necesario reducir la dosis en pacientes con insuficiencia hepática grave.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**CIDIMUS XL CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 2 mg**  
**(TACRÓLIMUS)**

---

**Función renal limitada**

Dado que la función renal no afecta la farmacocinética de tacrólimus, es posible suponer (ver sección 5.2) que no es necesario ajustar la dosis. Sin embargo, debido al potencial nefrotóxico de tacrólimus, 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 tacrólimus 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.

**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 tacrólimus. 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 tacrólimus 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 tacrólimus 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 tacrólimus. Los pacientes deben mantener siempre la misma formulación de tacrólimus 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 CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 2 mg**  
**(TACRÓLIMUS)**

---

No se recomienda el uso de tacrólimus 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 tacrólimus 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 tacrólimus 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 tacrólimus en sangre para ajustar la dosis, si es necesario, a fin de mantener la exposición adecuada a tacrólimus.

Debido al riesgo de posibles interacciones que pueden dar lugar a una disminución de los niveles en sangre y del efecto clínico de tacrólimus, o a un aumento de los niveles en sangre de tacrólimus y una posible intoxicación con tacrólimus, 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 tacrólimus. Se debe tener precaución cuando se administre tacrólimus 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 tacrólimus 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 tacrólimus pueden ser menos eficaces. Se debe evitar el uso de vacunas vivas atenuadas.

#### Trastornos gastrointestinales

Se han informado casos de perforación gastrointestinal en pacientes tratados con tacrólimus. 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 tacrólimus en sangre, ya que estas pueden variar de manera significativa en tales circunstancias.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**CIDIMUS XL CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 2 mg**  
**(TACRÓLIMUS)**

---

Enfermedades coronarias

En casos poco frecuentes, se han observado casos de hipertrofia ventricular o septal, denominados como cardiomiopatía, en pacientes tratados con tacrólimus, 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 tacrólimus 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.

Tacrólimus 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 tacrólimus (ver sección 4.5).

Trastornos linfoproliferativos y tumores malignos

Existen informes de pacientes en tratamiento con tacrólimus 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).

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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**CIDIMUS XL CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 2 mg**  
**(TACRÓLIMUS)**

---

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 tacrólimus. Si los pacientes que toman tacrólimus 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 tacrólimus 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 tacrólimus. 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 tacrólimus. 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.

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:

**De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario**

Cidimus XL 1 mg cápsulas de liberación prolongada

Cada capsula contiene:

**De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario**

Cidimus XL 2 mg cápsulas de liberación prolongada

Cada capsula contiene:

**De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario**



Ref.:RF1779681/22

Reg.I SP.N° F-26951/22

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**CIDIMUS XL CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 2 mg**  
**(TACRÓLIMUS)**

---

Cidimus XL 3 mg cápsulas de liberación prolongada

Cada capsula contiene:

**De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario**

Cidimus XL 5 mg cápsulas de liberación prolongada

Cada capsula contiene:

**De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario**

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.

#### 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El tacrólimus 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 tacrólimus y, en consecuencia, aumentar o disminuir los niveles de tacrólimus en sangre.

Se recomienda enfáticamente supervisar de cerca los niveles sanguíneos de tacrólimus, 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 tacrólimus, así como ajustar o suspender la dosis de tacrólimus según corresponda para mantener una exposición similar a tacrólimus (ver secciones 4.2 y 4.4).

Inhibidores de CYP3A4 que pueden aumentar los niveles de tacrólimus en sangre Clínicamente, se ha comprobado un aumento de los niveles en sangre de tacrólimus 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 tacrólimus 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 tacrólimus 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 tacrólimus: 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 tacrólimus y, por lo tanto, se debe evitar su ingesta.

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**CIDIMUS XL CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 2**  
**mg (TACRÓLIMUS)**

---

Otras interacciones que pueden aumentar los niveles de tacrólimus en sangre  
Tacrólimus 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 tacrólimus 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 tacrólimus en sangre Clínicamente, se ha comprobado una reducción de los niveles en sangre de tacrólimus 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 tacrólimus.

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

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

La carbamazepina, el metamizol y la isoniacida pueden reducir las concentraciones de tacrólimus. Efecto de tacrólimus en el metabolismo de otros medicamentos

Tacrólimus es conocido por ser un inhibidor de CYP3A4; por lo tanto, la administración conjunta de tacrólimus 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 tacrólimus. Además, se pueden producir efectos nefrotóxicos sinérgicos/aditivos. Por estas razones, no se recomienda la administración concomitante de ciclosporina y tacrólimus. También se debe tener precaución cuando se administre tacrólimus a pacientes que hayan recibido tratamiento con ciclosporina (ver secciones 4.2 y 4.4).

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

Debido a que tacrólimus 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 tacrólimus y estatinas son limitados. De acuerdo con esta información, la farmacocinética de las estatinas no suele verse afectada por la administración concomitante de tacrólimus.

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

#### Ácido micofenólico

Se debe tener precaución cuando se cambia la terapia combinada con ciclosporina, que afecta la circulación enterohepática del ácido micofenólico, a tacrólimus, 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 tacrólimus o viceversa.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**CIDIMUS XL CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 2**  
**mg (TACRÓLIMUS)**

---

Otras interacciones que producen efectos clínicamente perjudiciales

El uso concomitante de tacrólimus 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 tacrólimus.

Dado que el tacrólimus puede causar hipercalcemia o potenciar una hipercalcemia 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 tacrólimus 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, tacrólimus atraviesa la barrera placentaria. De acuerdo con los resultados de una pequeña cantidad de estudios en pacientes trasplantados, tacrólimus 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 tacrólimus 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 tacrólimus (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 hipercalcemia del bebé (incidencia de 8 de 111 recién nacidos, es decir, 7,2 %), la cual suele normalizarse de manera espontánea.

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

Lactancia

Según resultados de estudios en humanos, tacrólimus 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 tacrólimus 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

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**CIDIMUS XL CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 2**  
**mg (TACRÓLIMUS)**

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, hipercalcemia, 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 tacrólimus 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.

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 tacrólimus.

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 tacrólimus.

Trastornos del sistema inmunitario

Se han informado reacciones alérgicas y anafilactoides durante el uso de tacrólimus (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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
CIDIMUS XL CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 2  
mg (TACRÓLIMUS)**

	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, hipocalcemia, hipocalcemia, disminución del apetito, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipofosfatemia
	Poco frecuente	Deshidratación, hipoglucemia, hipoproteïnemia, 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
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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
CIDIMUS XL CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 2  
mg (TACRÓLIMUS)**

	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
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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**CIDIMUS XL CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 2**  
**mg (TACRÓLIMUS)**

	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 administración	Frecuente	Trastornos febriles, dolor y malestar, afecciones asténicas, edema, alteraciones en la percepción de la temperatura corporal
	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
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 tacrólimus 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 supratherapéuticos de tacrólimus. Es posible que el síndrome ceda si se disminuye la dosis de tacrólimus. 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**CIDIMUS XL CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 2**  
**mg (TACRÓLIMUS)**

---

4.9 Sobredosis

Hasta ahora, la experiencia en relación con sobredosis es limitada. Se han descrito varios casos de sobredosis accidental con tacrólimus. 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 tacrólimus. En caso de sobredosis, se deben tomar las medidas generales de ayuda y tratamiento sintomático.

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 tacrólimus no es dializable. Han existido casos aislados de pacientes con niveles muy altos de tacrólimus en plasma, en los que el uso de la hemofiltración o la hemodiafiltración ha reducido los niveles tóxicos de tacrólimus. 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 tacrólimus 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 tacrólimus 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

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

Tacrólimus inhibe específicamente la formación de linfocitos citotóxicos, que son los principales responsables del rechazo de un trasplante. Tacrólimus 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  $\gamma$ ) y la expresión del receptor de interleucina-2.

5.5 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

En humanos, se ha demostrado que tacrólimus se absorbe en todo el tracto gastrointestinal. La cantidad de tacrólimus disponible suele absorberse rápidamente. Cidimus XL es una formulación de tacrólimus 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.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**CIDIMUS XL CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 2**  
**mg (TACRÓLIMUS)**

---

La absorción es diferente y la biodisponibilidad promedio de tacrólimus oral (probado con la formulación de tacrólimus) 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 tacrólimus liberación prolongada se redujo cuando se administró el medicamento después de una comida. La velocidad y el alcance de la absorción de tacrólimus liberación prolongada se vieron afectados cuando se administró el medicamento con alimentos.

El flujo de bilis no afecta la absorción de tacrólimus, 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 tacrólimus 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 tacrólimus después de una infusión intravenosa se puede describir mediante un modelo de dos fases. En la circulación sistémica, el tacrólimus 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 tacrólimus se une en gran parte (> 98,8 %) a proteínas plasmáticas, principalmente la albúmina sérica y la glucoproteína ácida  $\alpha$ -1.

Tacrólimus 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

Tacrólimus se metaboliza en gran parte en el hígado, principalmente mediante el citocromo P450- 3A4. Además, tacrólimus 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 tacrólimus. 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 tacrólimus.

#### Eliminación

Tacrólimus 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 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 tacrólimus, 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 tacrólimus 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 tacrólimus marcado con C<sup>14</sup>, 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 tacrólimus inalterado en orina y heces fue inferior al 1 %. Esto indica que tacrólimus se metaboliza casi por completo antes de su eliminación y se secreta principalmente a través de la bilis.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**CIDIMUS XL CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 2**  
**mg (TACRÓLIMUS)**

---

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 tacrólimus. En el caso de las ratas, el tacrólimus tuvo efectos tóxicos sobre el sistema nervioso y los ojos. En el caso de los conejos, la administración intravenosa de tacrólimus produjo efectos cardiotóxicos reversibles.

En algunas especies, se han observado prolongaciones de QTc cuando tacrólimus 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 tacrólimus 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: **De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario**

Cidimus XL 0,5 mg: **De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario**

Cidimus XL 1 mg **De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario**

Cidimus XL 2 mg: **De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario**

Cidimus XL 3 mg: **De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario**

Cidimus XL 5 mg: **De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario**

6.5 Incompatibilidades

El tacrólimus 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

Ref.:RF1779681/22

Reg.ISP.N°F-26951/22

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
CIDIMUS XL CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 2  
mg (TACRÓLIMUS)**

---

6.8 Naturaleza y contenido del envase

**De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario**

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](mailto:consultas.medicas@sandoz.com)

CDS\_Tacrólimus\_v05\_03\_2020