

**Modificaciones de la información de los medicamentos autorizados por
procedimiento nacional que contienen:**

**TACROLIMUS
(Uso sistémico)**

Fecha de publicación: 26.01.2022

Tipo de variación:

- **Procedimiento nacional/reconocimiento mutuo/descentralizado.-**
 - o **PSUSA: C.I.3.a (IAin)**
 - o **SEÑAL: C.I.z (IAin)**
 - o **PSUFU/otra información derivada de PSUSA: IB (C.I.3.z)**

NOTA:

En el caso en que los textos a modificar deban adaptarse y no sean de aplicación directa, o sean medicamentos autorizados por RM/DC para los que no se hayan publicado todavía las traducciones en todos los idiomas, la variación será tipo IB (C.I.3.z-PSUSA/C.I.z-SEÑALES).

Si el CMDh emite recomendaciones específicas a este respecto, *se seguirán las mismas*.

En caso de duda, para más información, consultar CMDh/132/2009/Rev.49, o futuras actualizaciones.

Fecha de implementación*: 31.03.2022

La variación deberá presentarse sobre la ficha técnica y prospecto actualmente autorizados y no podrán incluirse otras modificaciones de formato o contenido de la ficha técnica y prospecto que las indicadas a continuación.

Solo se admite adaptación a QRD en las variaciones tipo IB; en las variaciones IAin, no se admiten cambios por QRD salvo los indicados en la nota publicada por el CMDh REF: CMDh/345/2016 y sus futuras actualizaciones.

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del medicamento
(texto nuevo **subrayado y en negrita**, texto eliminado ~~tachado atravesado con barra~~)

Ficha Técnica ó Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.4

La advertencia debe modificarse de la siguiente manera:

Infecciones, incluidas las infecciones oportunistas

Los pacientes en tratamiento con medicamentos inmunosupresores, incluido Advagraf, presentan un mayor

riesgo de infecciones, incluidas infecciones oportunistas (bacterianas, fúngicas, víricas y protozoarias) como **la infección por CMV**, la nefropatía asociada al virus BK y la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC.

[...]

Con frecuencia estas infecciones están asociadas a una elevada carga inmunosupresora total, y pueden conducir a situaciones graves o potencialmente mortales **incluyendo el rechazo del injerto** que los médicos deben de considerar en el diagnóstico diferencial de los pacientes inmunodeprimidos que presenten una función hepática o renal deteriorada o síntomas neurológicos.

Nefrotoxicidad

Tacrolimus puede producir deterioro de la función renal en pacientes que han recibido un trasplante. La insuficiencia renal aguda sin intervención activa puede progresar a insuficiencia renal crónica. Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes con la función renal alterada, ya que puede ser necesario reducir la dosis de tacrolimus. El riesgo de nefrotoxicidad puede aumentar cuando tacrolimus se administra simultáneamente con medicamentos asociados a nefrotoxicidad (ver sección 4.5). Se debe evitar el uso simultáneo de tacrolimus con medicamentos con efectos conocidos de nefrotoxicidad. Cuando no se pueda evitar la administración simultánea, se deben monitorizar estrechamente la concentración mínima en sangre de tacrolimus y la función renal, y se debe considerar la reducción de la dosis si se produce nefrotoxicidad.

- Sección 4.5

[...]

Interacciones metabólicas

[...]

Medicamentos que tienen efectos sobre tacrolimus

Clase o nombre del medicamento/sustancia	Efecto de la interacción medicamentosa	Recomendaciones relativas a la administración simultánea
Inductores moderados del CYP3A4: metamizol, fenobarbital, isoniazida, rifabutina, efavirenz, etravirina, nevirapina; <u>inductores débiles del CYP3A4: flucloxacilina</u>	Pueden reducir las concentraciones mínimas en sangre de tacrolimus y aumentar el riesgo de rechazo [ver sección 4.4].	Monitorizar las concentraciones mínimas en sangre de tacrolimus y aumentar la dosis de tacrolimus si es necesario [ver sección 4.2]. Monitorizar estrechamente la función del injerto.

[...]

Debido a que el tratamiento con tacrolimus se puede asociar con hipercalemia o puede aumentar la hipercalemia preexistente, se debe evitar un alto consumo de potasio o de diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., amilorida, triamtereno o espironolactona) **(ver sección 4.4). Se debe tener precaución cuando**

tacrolimus se administra de manera simultánea con otros agentes que aumentan el potasio sérico, como trimetoprima y cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol), ya que se sabe que trimetoprima actúa como un diurético ahorrador de potasio como amilorida. Se recomienda una monitorización estrecha del potasio sérico.

- Sección 4.8

La advertencia debe modificarse de la siguiente manera:

Infecciones e infestaciones

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

PROSPECTO:

- Sección 2

Otros medicamentos y [...]

[...]

- antifúngicos y antibióticos, especialmente los llamados antibióticos macrólidos, empleados para el tratamiento de infecciones, por ej., ketoconazol, fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, clotrimazol, isavuconazol, miconazol, telitromicina, eritromicina, claritromicina, josamicina, azitromicina, rifampicina, rifabutina, isoniazida **y flucloxacilina**

[...]

Su médico también necesita saber si está tomando suplementos de potasio o ciertos diuréticos utilizados para insuficiencia cardíaca, hipertensión y nefropatía, (p. ej., amilorida, triamtereno o espironolactona), **o los antibióticos trimetoprima y cotrimoxazol que pueden aumentar los niveles de potasio en su sangre**, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs, p. ej., ibuprofeno) utilizados para fiebre, inflamación y dolor, anticoagulantes (que evitan la coagulación de la sangre), o medicamentos orales para el tratamiento de diabetes, mientras toma Advagraf.

- Sección 4

El prospecto debe modificarse de la siguiente manera:

[...]

... Por lo tanto, si usted está tomando Advagraf, será más propenso a sufrir infecciones. **Algunas infecciones pueden ser graves o fatales y pueden incluir infecciones provocadas por bacterias, virus, hongos, parásitos u otras infecciones.**

Informe a su médico inmediatamente si tiene síntomas de una infección, incluyendo:



- **Fiebre, tos, dolor de garganta, sensación de debilidad o malestar general**
- **Pérdida de memoria, problemas para pensar, dificultad para andar o pérdida de visión – estos síntomas pueden ser debidos a una infección del cerebro muy rara y grave que puede ser fatal (leucoencefalopatía multifocal progresiva o LMP)**

[...]

La información relativa a la última reunión del CMDh se encuentra en el siguiente link:

https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/CMDh_pressreleases/2021/12_2021_CMDh_press_release.pdf

La Información relativa a medicamentos centralizados se encuentra en el siguiente link:

http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/refh_others.htm

*: en caso de duda con respecto a la fecha de implementación de las recomendaciones derivadas de PSUSA, por favor consulten el apartado 3.3 del documento del CMDh “*Q&A - List for the submission of variations according to Commission Regulation (EC) 1234/2008*” en el siguiente link:

https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Questions_Answers/CMDh_132_20_09_Rev54_09_2019_clean_-_QA_on_Variations.pdf