



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número:

Referencia: 1-0047-0000-004609-18-8

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-004609-18-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GADOR S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada: PROGRAF XL / TACROLIMUS, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS DE ACCIÓN PROLONGADA, autorizado por el Certificado N° 45.589.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízanse los proyectos de prospectos obrantes en el documento IF-2019-21188122-APN-DERM#ANMAT e Información paciente obrante en el documento IF-2019-21188764-APN-DERM#ANMAT; para la Especialidad Medicinal denominada: PROGRAF XL / TACROLIMUS, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS DE ACCIÓN

PROLONGADA, propiedad de la firma GADOR S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 45.589, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-004609-18-8

mb

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.07.03 09:11:23 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.03 09:11:34 -0300'

ORIGINAL



Digitally signed by William Kwak
Reason: I am approving this document for
submission
Date: 2019.02.11 17:02:48 -0500



PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DE ENVASE

PROGRAF® XL

TACROLIMUS 0,5; 1; 3 y 5 mg

Cápsulas de acción prolongada

Venta bajo receta archivada

Industria irlandesa

COMPOSICIÓN

Cada cápsula de **PROGRAF® XL 0,5 mg** contiene:

Tacrolimus	0,5 mg
Excipientes:	
Hipromelosa	0,15 mg
Etilcelulosa	0,15 mg
Lactosa monohidrato	53,64 mg
Estearato de magnesio	0,55 mg

Componentes de la cápsula de gelatina dura: gelatina, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo, lauril sulfato de sodio.

Tinta de impresión de la cápsula: Opacode S-1-15083.

Cada cápsula de **PROGRAF 1 mg** contiene:

Tacrolimus	1 mg
Excipientes:	
Hipromelosa	0,3 mg
Etilcelulosa	0,3 mg
Lactosa monohidrato	107,28 mg
Estearato de magnesio	1,1 mg

Componentes de la cápsula de gelatina dura: gelatina, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo, lauril sulfato de sodio.

Tinta de impresión de la cápsula: Opacode S-1-15083.

Cada cápsula de **PROGRAF 3 mg** contiene:

Tacrolimus	3 mg
Excipientes:	
Hipromelosa	0,9 mg
Etilcelulosa	0,9 mg
Lactosa monohidrato	321,84 mg
Estearato de magnesio	3,3 mg

Componentes de la cápsula de gelatina dura: gelatina, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo, lauril sulfato de sodio.

Tinta de impresión de la cápsula: Opacode S-1-15083.

Cada cápsula **PROGRAF 5 mg** contiene:

Tacrolimus	5 mg
Excipientes:	

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 5957



Hipromelosa	1,5 mg
Etilcelulosa	1,5 mg
Lactosa monohidrato	536,4 mg
Estearato de magnesio	5,5 mg

Componentes de la cápsula de gelatina dura: gelatina, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo, lauril sulfato de sodio.

Tinta de impresión de la cápsula: Opacode S-1-15083.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inmunosupresor del grupo de los macrólidos.

CÓDIGO ATC

L04AD02

INDICACIONES

- Profilaxis del rechazo de aloinjertos en adultos receptores de aloinjertos renales y hepáticos. Tratamiento del rechazo de aloinjertos resistente al tratamiento con otros medicamentos inmunosupresores en pacientes adultos.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción


El ingrediente activo de PROGRAF XL es el tacrolimus, un macrólido con potente actividad inmunosupresora *in vitro* e *in vivo*. La evidencia experimental demuestra que el tacrolimus inhibe la formación de linfocitos citotóxicos, que son los principales responsables del rechazo del injerto. El tacrolimus suprime la activación de los linfocitos T y la proliferación de los linfocitos B dependientes de linfocitos T cooperadores, además la formación de linfocinas (como la interleucina 2, la interleucina 3 y el interferón γ) y la expresión del receptor de la interleucina 2. La evidencia experimental sugiere que el tacrolimus se une a la proteína intracelular FKBP-12. Se forma, entonces, un complejo de tacrolimus-FKBP12, calcio, calmodulina y calcineurina y se inhibe la actividad fosfatasa de la calcineurina. El complejo tacrolimus-FKBP-12 se une a la calcineurina en forma específica y competitiva y la inhibe, lo que conduce a la inhibición dependiente del calcio de las vías de transducción de señales de los linfocitos T, y el posterior impedimento de la transcripción de un conjunto diferenciado de genes para linfocinas.

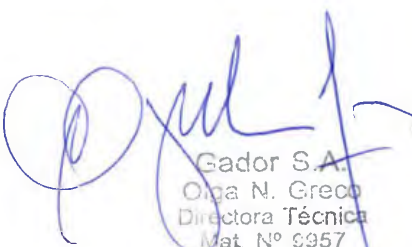
PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorción

En el hombre se ha demostrado que el tacrolimus puede ser absorbido a través del tracto gastrointestinal. Por lo general, el tacrolimus disponible se absorbe rápido. PROGRAF XL es una formulación de acción prolongada del tacrolimus que produce un perfil de absorción oral prolongado, con un tiempo promedio hasta la máxima concentración sanguínea ($C_{\text{máx}}$) de aproximadamente 2 horas.

La absorción es variable, y la media de la biodisponibilidad oral del tacrolimus (investigada con la formulación PROGRAF) se encuentra en el intervalo del 20% al 25% (intervalo individual en pacientes adultos: 6% - 43%). La biodisponibilidad oral de PROGRAF XL disminuyó cuando éste fue administrado después de una comida. Tanto la tasa como el grado de absorción de PROGRAF XL se redujeron al administrarlo junto con alimentos.


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

El flujo biliar no influye en la absorción del tacrolimus; por lo tanto, el tratamiento con PROGRAF XL puede iniciarse por vía oral. Existe una fuerte correlación entre el ABC y los niveles mínimos sanguíneos de PROGRAF XL en estado de equilibrio. Por este motivo, el monitoreo de los niveles mínimos sanguíneos ofrece una buena estimación de la exposición sistémica.

Distribución

El tacrolimus es una sustancia de baja tasa de aclaramiento. En personas sanas, la tasa promedio del aclaramiento corporal total calculado a partir de concentraciones sanguíneas fue de 2,25 L/h. En pacientes adultos trasplantados de hígado, riñón y corazón se han observado valores de aclaramiento corporal total de 4,1 L/h, 6,7 L/h y 3,9 L/h, respectivamente. Se considera que las mayores tasas de aclaramiento observadas después de trasplantes son consecuencia de ciertos factores, como bajos valores de hematocrito y proteínas (que dan lugar al aumento de la fracción libre del tacrolimus) o los aumentos del metabolismo provocados por los corticoesteroides.

En la circulación sistémica, el tacrolimus se une firmemente a los eritrocitos en grado considerable y produce un cociente de distribución de sangre entera/plasma de aproximadamente 20:1. En el plasma, el tacrolimus se une con alta afinidad (> 98,8%) preferentemente a las proteínas plasmáticas, en especial a la α -1-glicoproteína ácida y la albúmina sérica.

El tacrolimus se distribuye ampliamente en el cuerpo. A partir de las concentraciones plasmáticas, el volumen de distribución en estado de equilibrio es de aproximadamente 1,300 L (en personas sanas). Los resultados correspondientes basados en determinaciones en sangre entera mostraron un promedio de 47,6 L.

Metabolismo

El tacrolimus sufre un metabolismo extenso en el hígado, principalmente por el citocromo P450-3A4; también es metabolizado considerablemente en la pared intestinal. Se han identificado varios metabolitos. Se ha demostrado *in vitro* que solo uno de estos metabolitos presenta actividad inmunosupresora parecida a la del tacrolimus. Los demás metabolitos muestran actividad inmunosupresora débil o nula. En la circulación sistémica solo uno de los metabolitos inactivos está presente en bajas concentraciones. Por lo tanto, los metabolitos no contribuyen a la actividad farmacológica del tacrolimus.


Eliminación

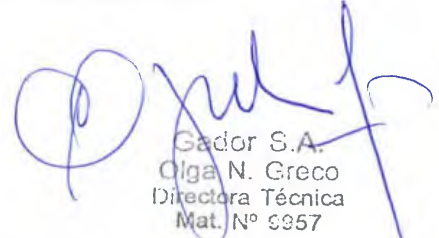
Tras la administración oral e intravenosa de tacrolimus marcado con C^{14} , la mayor parte del marcador radioactivo se eliminó en las heces. Aproximadamente el 2% de la radioactividad se eliminó en la orina. Se detectó menos del 1% de tacrolimus no metabolizado en la orina y las heces, lo que indica que el fármaco se metaboliza casi totalmente antes de ser eliminado; la bilis es la principal vía de eliminación. La semivida del tacrolimus es prolongada y variable. En individuos sanos, la semivida promedio en sangre completa es de aproximadamente 43 horas.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Consideraciones generales

El tratamiento con PROGRAF XL requiere un monitoreo minucioso realizado por personal debidamente certificado y equipado. La prescripción de este medicamento y cualquier cambio en el tratamiento


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957



inmunosupresor deberán estar a cargo exclusivamente de médicos experimentados en dichos tratamientos el manejo de pacientes trasplantados.

Las dosis iniciales recomendadas que se presentan más abajo están destinadas a servir únicamente como guía. El tratamiento con PROGRAF XL deberá basarse principalmente en evaluaciones clínicas individuales de rechazo y tolerabilidad en cada paciente, con ayuda del monitoreo de los niveles sanguíneos. Si se observan signos clínicos de rechazo, debe considerarse la posibilidad de modificar el tratamiento inmunosupresor.

Los riesgos relativos de toxicidad y ausencia de eficacia están relacionados con las concentraciones mínimas de tacrolimus en sangre entera. Por lo tanto, se recomienda monitorear las concentraciones mínimas en sangre entera para facilitar la evaluación clínica de toxicidad y ausencia de eficacia.

PROGRAF XL suele administrarse junto con otros inmunosupresores en las primeras etapas del período postrasplante. La dosis de tacrolimus podría variar en función del tratamiento inmunosupresor que se elija así como del tipo de trasplante de órgano.

Conversión a otra formulación


En pacientes estables convertidos de PROGRAF cápsulas (dos veces al día) a PROGRAF XL (una vez al día) con una proporción 1:1 (mg:mg) respecto a la dosis diaria total, la exposición sistémica al tacrolimus con (ABC₀₋₂₄) PROGRAF XL fue aproximadamente un 10% menor que con PROGRAF. La relación entre los niveles mínimos de tacrolimus (C₂₄) y la exposición sistémica (ABC₀₋₂₄) de las dos formulaciones (PROGRAF XL y PROGRAF) es similar. Al realizar la conversión de PROGRAF cápsulas a PROGRAF XL, deberán determinarse los niveles mínimos de tacrolimus antes de la conversión y, en las dos semanas siguientes a la conversión deberán ajustarse las dosis para garantizar que se mantengan unas exposiciones sistémicas similares.

En pacientes con trasplante de riñón e hígado *de novo*, los valores del ABC₀₋₂₄ de tacrolimus para PROGRAF XL el día 1 fueron 30% y 50% inferiores, respectivamente, en comparación con las cápsulas de liberación inmediata (PROGRAF) en dosis equivalentes. El día 4, la exposición sistémica (determinada en función de los niveles mínimos) en los pacientes con trasplante de hígado y riñón es similar entre las dos formulaciones. Se recomienda monitorear minuciosamente y con frecuencia los niveles mínimos de tacrolimus durante las primeras dos semanas postrasplante de tratamiento con PROGRAF XL, para garantizar una exposición suficiente al fármaco en el período inmediatamente posterior al trasplante. Dado que tacrolimus es una sustancia con baja tasa de aclaramiento, puede que transcurran varios días antes de que se alcance el estado de equilibrio después de hacer ajustes de dosis en el tratamiento con PROGRAF XL.

En los pacientes que no puedan tomar medicación oral durante el período inmediatamente posterior al trasplante, el tratamiento con tacrolimus se puede iniciar por vía intravenosa (PROGRAF 5 mg/mL en concentrado para solución para infusión) a una dosis aproximada de 1/5 de la dosis oral recomendada para esa indicación.

Pautas para la correcta administración

Se recomienda administrar la dosis oral diaria de PROGRAF XL una vez al día por las mañanas. Las cápsulas duras de acción prolongada de PROGRAF XL deben tomarse inmediatamente después de sacarlas del envase blíster. Debe indicarse a los pacientes que no ingieran el desecante. Las cápsulas deben tragarse enteras con líquido (preferiblemente agua).


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957



Para maximizar la absorción, PROGRAF XL por lo general deberá administrarse con el estómago vacío, o al menos 1 hora antes o 2-3 horas después de ingerir alimentos (consulte Propiedades farmacocinéticas). Toda dosis omitida por la mañana deberá tomarse lo antes posible ese mismo día. No deberá tomarse una dosis doble la mañana siguiente.

Duración de los tratamientos

Es imprescindible mantener la inmunosupresión para prevenir el rechazo del trasplante. Por este motivo, no es posible establecer un límite en cuanto a la duración del tratamiento por vía oral.

Recomendaciones de administración: trasplante de riñón

Profilaxis para rechazo del trasplante

El tratamiento oral con PROGRAF XL debe iniciarse con una dosis de 0,20-0,30 mg/kg/día administrada una vez al día por las mañanas. La administración debe iniciarse dentro de las 24 horas posteriores a la finalización de la intervención quirúrgica.

Ajuste de la dosis durante el período postrasplante

Durante el período postrasplante es habitual ajustar la dosis de PROGRAF XL. En algunos casos es posible suspender el tratamiento inmunosupresor concomitante y administrar solo PROGRAF XL en monoterapia.

Recomendaciones de administración: trasplante de hígado

Profilaxis para rechazo del trasplante

El tratamiento oral con PROGRAF XL debe iniciarse con una dosis de 0,10-0,20 mg/kg/día administrada una vez al día por las mañanas. La administración debe iniciarse aproximadamente 12-18 horas después de finalizada la intervención quirúrgica.

Ajuste de la dosis durante el período postrasplante


Durante el período postrasplante es habitual reducir la dosis de PROGRAF XL. En algunos casos es posible suspender el tratamiento inmunosupresor concomitante y administrar solo PROGRAF XL en monoterapia. Los cambios en el estado del paciente después del trasplante podrían influir en la farmacocinética del tacrolimus y requerir ajustes ulteriores de la dosis.

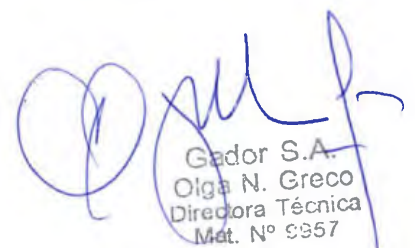
Recomendaciones sobre posología: conversión de pacientes tratados con PROGRAF a PROGRAF XL

Los pacientes con aloinjertos que reciban tratamiento de mantenimiento con PROGRAF cápsulas dos veces al día y que requieran conversión a PROGRAF XL una vez al día deberán ser convertidos en una proporción 1:1 (mg:mg) respecto a la dosis diaria total. PROGRAF XL debe administrarse por las mañanas.

Tratamiento del rechazo de aloinjertos después de un trasplante de riñón o hígado en pacientes en fase de mantenimiento con tacrolimus

Para manejar los episodios de rechazo se ha recurrido al aumento de las dosis de tacrolimus y al agregado de tratamientos inmunosupresores concomitantes. Si se observan signos de toxicidad (tales como reacciones adversas graves), puede que sea necesario reducir la dosis de PROGRAF XL.


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9357

Tratamiento del rechazo de aloinjertos después de un trasplante de riñón o hígado en pacientes en fase de mantenimiento con otros inmunosupresores

Para realizar la conversión de otros inmunosupresores a PROGRAF XL una vez al día, debe iniciarse el tratamiento con las respectivas dosis orales iniciales recomendadas en trasplantes de riñón e hígado como profilaxis del rechazo del trasplante.

Tratamiento del rechazo de aloinjertos después de un trasplante de corazón en pacientes en fase de mantenimiento con otros inmunosupresores

Los pacientes adultos convertidos a PROGRAF XL deberán recibir una dosis oral inicial de 0,15 mg/kg/día una vez al día por las mañanas.

Tratamiento del rechazo de aloinjertos después del trasplante de otros aloinjertos

Aunque no se dispone de experiencia en estudios clínicos con PROGRAF XL en pacientes con trasplante de pulmón, páncreas o intestinos, PROGRAF se ha administrado a pacientes con trasplante de pulmón en dosis orales iniciales de 0,10 - 0,15 mg/kg/día; en pacientes con trasplante de páncreas en dosis orales iniciales de 0,2 mg/kg/día, y en trasplantes intestinales en dosis orales iniciales de 0,3 mg/kg/día.

Ajustes de la dosis en poblaciones específicas de pacientes

Pacientes con insuficiencia hepática

Puede que sea necesario reducir la dosis en pacientes que sufran disfunción hepática grave, para mantener los niveles sanguíneos mínimos dentro de los límites recomendados.

Pacientes con insuficiencia renal

La función renal no afecta la farmacocinética del tacrolimus, por lo que normalmente no es necesario hacer ajustes de la dosis. Sin embargo, debido a la capacidad nefrotóxica del tacrolimus, se recomienda monitorear meticulosamente la función renal (con determinaciones seriadas de la creatinina sérica, cálculo del aclaramiento de creatinina y monitoreo de la diuresis).

Raza

En comparación con los pacientes de raza caucásica, los pacientes de raza negra podrían requerir dosis más altas de tacrolimus para poder lograr niveles mínimos similares.

Sexo


No existen pruebas de que los hombres y las mujeres requieran dosis distintas para poder lograr niveles mínimos similares.

Pacientes pediátricos

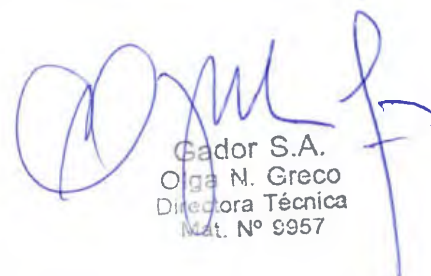
No se ha confirmado aún la seguridad ni la eficacia de PROGRAF XL en niños menores de 18 años. Se cuenta con algunos datos, pero no se pueden formular recomendaciones posológicas.

Pacientes de edad avanzada

En la actualidad no hay datos disponibles que indiquen que haya que ajustar las dosis en pacientes de edad avanzada.



Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713



Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

Conversión de ciclosporina a PROGRAF XL

Debe procederse con cuidado al cambiar a los pacientes de un tratamiento con ciclosporina a un tratamiento con tacrolimus (consulte Reacciones adversas y advertencias). El tratamiento con PROGRAF XL deberá iniciarse después de evaluar las concentraciones sanguíneas de ciclosporina y el estado clínico del paciente. En presencia de altos niveles sanguíneos de ciclosporina deberá demorarse el tratamiento. En la práctica, el tratamiento con tacrolimus se inicia 12-24 horas después de suspender el tratamiento con ciclosporina. Dado que puede haberse visto afectado el aclaramiento de la ciclosporina, se deberán seguir monitoreando sus niveles sanguíneos después de la conversión. Comúnmente se ha dejado un intervalo de 24 horas entre la suspensión de la ciclosporina y el inicio del tacrolimus.

Recomendaciones respecto a la mediana de las concentraciones en los niveles mínimos en sangre entera

La dosis deberá basarse principalmente en evaluaciones clínicas individuales de rechazo y tolerancia en cada paciente, con ayuda del monitoreo de los niveles sanguíneos mínimos del tacrolimus en sangre entera. Para facilitar la optimización de la dosis hay varias técnicas de inmunoensayo que permiten determinar las concentraciones de tacrolimus en sangre entera. Deberá realizarse una comparación cuidadosa entre las concentraciones publicadas en la literatura y los valores individuales determinados en la práctica clínica, tomando en cuenta los métodos analíticos utilizados. En la práctica clínica actual se determinan los valores en sangre entera mediante métodos inmunoanalíticos.

La relación entre los niveles mínimos de tacrolimus (C_{24}) y la exposición sistémica (ABC_{0-24}) de las dos formulaciones (PROGRAF XL y PROGRAF) es similar.

Deben monitorearse los niveles sanguíneos mínimos de tacrolimus durante el período postrasplante. Los niveles sanguíneos mínimos de PROGRAF XL deberán determinarse aproximadamente 24 horas después de la administración de la dosis, justo antes de la dosis siguiente. En las primeras dos semanas postrasplante se recomienda monitorear el nivel mínimo con frecuencia, y luego monitorearlo periódicamente durante la fase de mantenimiento. También deberán monitorearse minuciosamente los niveles sanguíneos mínimos del tacrolimus en los siguientes casos: tras la conversión de PROGRAF a PROGRAF XL; después de hacer ajustes de la dosis; cuando haya cambios en el tratamiento inmunosupresor, o si se administran simultáneamente sustancias que podrían alterar las concentraciones del tacrolimus en sangre entera (consulte Interacciones farmacológicas). La frecuencia del monitoreo de los niveles sanguíneos deberá basarse en las necesidades clínicas. Dado que PROGRAF XL es un medicamento con una tasa de aclaramiento lento, puede que transcurran varios días hasta lograr el estado de equilibrio deseado después de hacer ajustes en la dosis.

El análisis de los estudios clínicos indica que puede manejarse eficazmente a la mayoría de los pacientes si los niveles sanguíneos mínimos del tacrolimus se mantienen por debajo de 20 ng/mL. Al interpretar niveles en sangre entera debe tomarse en cuenta el estado clínico del paciente. En la práctica clínica, durante las primeras etapas del período posoperatorio los niveles mínimos en sangre entera detectados suelen ser de 5-20 ng/mL en pacientes trasplantados de hígado y 10-20 ng/mL en pacientes trasplantados de riñón y corazón. Posteriormente, durante la fase de mantenimiento, las concentraciones sanguíneas de los pacientes trasplantados de hígado, riñón y corazón deben mantenerse entre 5-15 ng/mL.

CONTRAINDICACIONES

PROGRAF XL está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al tacrolimus u otros macrólidos o a cualquiera de los excipientes.


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 6957



ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES DE EMPLEO

Error de medicación

Se han producido errores de medicación consistentes en cambios involuntarios, accidentales o no supervisados entre las formulaciones de tacrolimus de acción inmediata y de liberación prolongada que han provocado reacciones adversas graves (incluso el rechazo del injerto) u otras reacciones adversas posiblemente derivadas de una exposición excesiva o subóptima al tacrolimus. Los pacientes deben recibir una única formulación de tacrolimus, con el esquema posológico diario correspondiente, y los cambios de formulación o de esquema solo deben hacerse bajo la estrecha supervisión de un especialista en trasplantes.

Aún no se dispone de datos clínicos sobre el uso de la formulación de liberación prolongada PROGRAF XL en el tratamiento del rechazo de aloinjertos resistente al tratamiento con otros inmunodepresores en pacientes adultos.

- ~ Aún no se dispone de datos clínicos sobre el uso de PROGRAF XL en la profilaxis del rechazo del trasplante en adultos receptores de un aloinjerto cardíaco.

Durante el período postrasplante inmediato, se deben vigilar en forma rutinaria los siguientes parámetros: presión arterial, ECG, estado neurológico y visual, glucemia en ayunas, electrolitos (sobre todo el potasio), pruebas de funcionamiento hepático y renal, parámetros hemáticos y de coagulación y valores de proteínas plasmáticas. Si se observan cambios de interés clínico, debe considerarse la conveniencia de ajustar el esquema inmunodepresor.

Uso con sustancias con potencial de interacción

Cuando se coadministre tacrolimus con fármacos capaces de causar interacciones, en especial con inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej., telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, telitromicina o claritromicina) o inductores de la CYP3A4 (p. ej., rifampicina o rifabutina), deben vigilarse las concentraciones sanguíneas del tacrolimus para ajustar su dosis si corresponde a fin de mantener una exposición similar al tacrolimus.


Los pacientes tratados con PROGRAF XL deben abstenerse de consumir productos de fitoterapia que contengan hipérico (hierba de San Juan, *Hypericum perforatum*) u otros productos de fitoterapia, debido a la posibilidad de que se produzcan interacciones que den lugar a una disminución de las concentraciones sanguíneas del tacrolimus y de su efecto clínico, o a un aumento de dichas concentraciones y del riesgo de toxicidad por tacrolimus.

Uso en pacientes que reciben ciclosporina

Debe evitarse la coadministración de ciclosporina y tacrolimus y debe tenerse precaución cuando se administre tacrolimus a pacientes que hayan estado tomando ciclosporina.

Hiperpotasemia

Se ha informado hiperpotasemia con el uso de tacrolimus. Se deben controlar los niveles de potasio en suero. Se debe evitar el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio o la ingesta elevada de potasio.


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga M. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

Nefrotoxicidad

El tacrolimus puede provocar insuficiencia renal postrasplante en los pacientes debido al efecto vasoconstrictor en la vasculatura renal. La insuficiencia renal aguda, que habitualmente se puede revertir, puede traducirse en niveles elevados de creatinina sérica, hiperpotasemia, disminución de la secreción de urea e hiperuricemia. Se debe controlar atentamente a los pacientes con insuficiencia renal ya que es posible que se deba reducir o suspender transitoriamente la dosis de tacrolimus. La insuficiencia renal aguda sin un tratamiento eficaz puede progresar y convertirse en insuficiencia renal crónica, que se caracteriza por disfunción renal progresiva, aumento de los niveles de urea en sangre y proteinuria.

La coadministración del tacrolimus con ciertos fármacos de efectos nefrotóxicos o neurotóxicos conocidos puede aumentar el riesgo de aparición de tales efectos.

Vacunas

Los inmunosupresores pueden afectar la respuesta a las vacunas. Durante el tratamiento con tacrolimus, la vacunación podría ser menos eficaz. Se debe evitar el uso de vacunas con organismos vivos atenuados.


Trastornos gastrointestinales

Se han comunicado casos de perforación gastrointestinal en pacientes tratados con tacrolimus. Debido a que la perforación gastrointestinal es un evento médico importante capaz de provocar una situación grave o potencialmente mortal, una vez que aparezcan síntomas o signos sospechosos debe contemplarse la instauración inmediata de los tratamientos pertinentes.

Las concentraciones sanguíneas del tacrolimus pueden cambiar significativamente durante los episodios de diarrea, por lo cual se recomienda una mayor vigilancia de las concentraciones de tacrolimus durante tales episodios.

Trastornos cardíacos

En pacientes tratados con PROGRAF se han observado casos poco frecuentes de hipertrofia ventricular o de hipertrofia septal (notificados como miocardiopatías) que podrían aparecer también con PROGRAF XL. En su mayoría se trató de casos reversibles que se produjeron con concentraciones sanguíneas valle de tacrolimus muy superiores a las concentraciones máximas recomendadas. Se ha observado que la preexistencia de cardiopatías, el uso de corticosteroides, la hipertensión arterial, la disfunción renal o hepática, las infecciones, la sobrecarga de líquidos y el edema son factores que aumentan el riesgo de aparición de estos trastornos clínicos. Por lo tanto, los pacientes de alto riesgo sometidos a una inmunosupresión importante deben ser supervisados con técnicas como la ecocardiografía o el ECG antes y después del trasplante (por ejemplo, primero a los 3 meses y después a los 9-12 meses). En caso de observarse anomalías, debe contemplarse la conveniencia de reducir la dosis de PROGRAF XL o de cambiar el tratamiento a otro inmunosupresor. El tacrolimus puede prolongar el intervalo QT y causar taquicardia ventricular helicoidal (*Torsade de pointes*). Debe tenerse precaución en los pacientes que presenten factores de riesgo de prolongación del intervalo QT, como por ejemplo aquellos con antecedentes personales o familiares de prolongación del intervalo QT, insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias y desequilibrios electrolíticos. También debe tenerse precaución en los pacientes con diagnóstico o sospecha de síndrome congénito de QT prolongado o de prolongación adquirida del QT, así como en los pacientes que estén recibiendo tratamientos concomitantes conocidos por prolongar el intervalo QT, por inducir desequilibrios electrolíticos o por aumentar la exposición al tacrolimus.



Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713



Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. Nº 6957

Trastornos linfoproliferativos y neoplasias malignas

En pacientes tratados con tacrolimus se ha descrito la aparición de trastornos linfoproliferativos asociados al virus de Epstein-Barr (EBV). La coadministración de ciertos inmunosupresores, como por ejemplo los anticuerpos antilinfocíticos (tales como el basiliximab o el daclizumab), aumenta el riesgo de aparición de trastornos linfoproliferativos asociados al EBV. Se ha descrito que los pacientes que no presentan el antígeno de la cápside viral (VCA) del EBV corren más riesgo de desarrollar trastornos linfoproliferativos, por lo que en este grupo de pacientes debe determinarse la presencia o ausencia del VCA del EBV antes de iniciar el tratamiento con PROGRAF XL. Se recomienda una vigilancia estrecha mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el EBV durante el tratamiento. La positividad al EBV por PCR puede persistir por varios meses y no es, por sí misma, indicativa de la existencia de un linfoma o un trastorno linfoproliferativo.

Como sucede con otros inmunosupresores, debido al riesgo de aparición de cambios cutáneos malignos, debe restringirse la exposición a la luz solar y a la luz ultravioleta mediante el uso de ropa protectora y de protectores solares con un factor de protección elevado.

Como sucede con otros inmunosupresores potentes, se desconoce cuál es el riesgo de aparición de neoplasias malignas secundarias.

Neurotoxicidad

En pacientes tratados con tacrolimus se han descrito casos de aparición del síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR). Si un paciente tratado con tacrolimus presenta síntomas indicadores de SEPR (p. ej., dolor de cabeza, alteración del estado mental, convulsiones y alteraciones visuales), deberá hacerse un estudio radiológico (p. ej., una resonancia magnética). Si se diagnostica el SEPR, se aconseja instaurar medidas suficientes de control de la presión arterial y de las convulsiones, así como suspender de inmediato la administración sistémica de tacrolimus. La mayoría de los pacientes se recupera por completo una vez tomadas las medidas pertinentes.

Infecciones oportunistas

Los pacientes tratados con inmunosupresores, entre ellos PROGRAF XL, corren más riesgo de contraer infecciones oportunistas (bacterianas, fúngicas, virales y protozoarias), entre las cuales figuran la nefropatía asociada al virus BK y la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC. Estas infecciones se deben a menudo a un elevado grado total de inmunosupresión y pueden provocar problemas médicos graves o mortales que los médicos deben tener en cuenta al efectuar el diagnóstico diferencial en los pacientes inmunosuprimidos que presenten deterioro del funcionamiento renal o síntomas neurológicos.

Eritroblastopenia

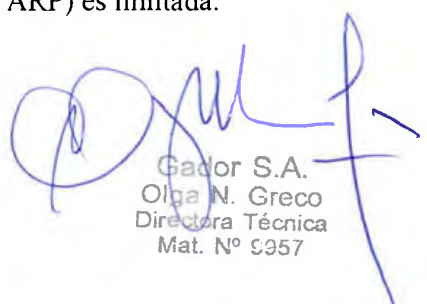
En pacientes tratados con tacrolimus se han notificado casos de eritroblastopenia. Todos los pacientes presentaban factores de riesgo para ella, como por ejemplo infección por el parvovirus B19, enfermedades subyacentes o tratamiento concomitante con medicamentos asociados a la eritroblastopenia.

Poblaciones especiales

La experiencia en pacientes de raza diferente a la blanca y en pacientes con riesgo inmunitario elevado (p. ej., pacientes trasplantados o evidencia de anticuerpos reactivos contra el panel, ARP) es limitada.



Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713



Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957



Pacientes pediátricos

Dada la escasez de los datos de seguridad y/o eficacia disponibles, no está recomendado el uso de PROGRAF XL en niños menores de 18 años.

Pacientes con insuficiencia hepática

En los pacientes con insuficiencia hepática grave puede ser necesario reducir la dosis de PROGRAF XL.

Excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. La tinta que se emplea para las leyendas marcadas en las cápsulas de PROGRAF XL contiene lecitina de soja. En los pacientes hipersensibles al maní o a la soja, el riesgo y la gravedad de tal hipersensibilidad deberán sopesarse frente al beneficio que conlleve el uso de PROGRAF XL.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

El tacrolimus presente en la circulación sistémica se metaboliza a través de la CYP3A4 hepática, y también hay pruebas de su metabolismo gastrointestinal a través de la CYP3A4 de la pared intestinal. El uso concomitante de sustancias de efecto inhibidor o inductor de la CYP3A4 conocido puede afectar el metabolismo del tacrolimus y de ese modo aumentar o disminuir la concentración sanguínea del tacrolimus.


Siempre que se coadministren sustancias capaces de alterar el metabolismo mediado por la CYP3A4 o influir de alguna manera en las concentraciones sanguíneas del tacrolimus, es muy recomendable vigilar estrechamente las concentraciones sanguíneas de tacrolimus, la posible prolongación del intervalo QT (mediante un ECG), el funcionamiento renal y otros efectos secundarios, así como interrumpir o ajustar según corresponda la dosis del tacrolimus para mantener exposiciones similares de este.

Inhibidores de la CYP3A4 capaces de provocar aumentos en la concentración sanguínea del tacrolimus

Se ha demostrado clínicamente que las sustancias citadas a continuación aumentan las concentraciones sanguíneas de tacrolimus.

Se han observado fuertes interacciones con antimicóticos (p. ej., ketoconazol, fluconazol, itraconazol y voriconazol), con el antibiótico macrólido eritromicina, con inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., ritonavir, nelfinavir, saquinavir), con inhibidores de la proteasa del VHC (p. ej., telaprevir, boceprevir), o letermovir como antiviral para la infección por citomegalovirus (CMV). El uso concomitante de estas sustancias puede requerir la reducción de la dosis de tacrolimus en casi la totalidad de los pacientes. En los estudios farmacocinéticos se ha observado que el aumento de las concentraciones sanguíneas se debe sobre todo al aumento de la biodisponibilidad oral del tacrolimus provocado por la inhibición del metabolismo gastrointestinal, mientras que el efecto sobre la depuración hepática es menos marcado.

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


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

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

Se ha descrito que el jugo de pomelo aumenta la concentración sanguínea de tacrolimus y, por lo tanto, debe evitarse.

El lansoprazol y la ciclosporina pueden inhibir el metabolismo del tacrolimus mediado por la CYP3A4, y aumentar de ese modo las concentraciones sanguíneas del tacrolimus.

Otras interacciones que podrían aumentar la concentración sanguínea del tacrolimus

El tacrolimus se une en elevado porcentaje a las proteínas plasmáticas. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de interacciones con otros principios activos de gran afinidad conocida por las proteínas plasmáticas (por ejemplo, los AINE, los anticoagulantes orales o los antidiabéticos orales).

Otros fármacos cuya interacción podría aumentar la exposición sistémica al tacrolimus son los procinéticos (p. ej., metoclopramida y cisaprida), la cimetidina y el hidróxido de magnesio-aluminio.

Inductores de la CYP3A4 que podrían disminuir la concentración sanguínea del tacrolimus

Se ha demostrado clínicamente que las sustancias citadas a continuación disminuyen las concentraciones sanguíneas de tacrolimus. Se han observado fuertes interacciones con rifampicina, fenitoína e hipérico (hierba de San Juan, *Hypericum perforatum*) que requieren el aumento de la dosis de tacrolimus en casi todos los pacientes. También se han observado interacciones clínicamente importantes con fenobarbital, y se ha demostrado que las dosis de mantenimiento de los corticosteroides reducen las concentraciones sanguíneas del tacrolimus.

Las dosis elevadas de prednisolona o metilprednisolona que se administran para el tratamiento del rechazo agudo podrían aumentar o disminuir las concentraciones sanguíneas del tacrolimus. La carbamazepina, el metamizol y la isoniazida podrían disminuir las concentraciones del tacrolimus.

Efecto del tacrolimus sobre el metabolismo de otros medicamentos

El tacrolimus es un inhibidor conocido de la CYP3A4; por lo tanto, su uso concomitante con medicamentos que se metabolizan a través de CYP3A4 puede afectar el metabolismo de dichos medicamentos.

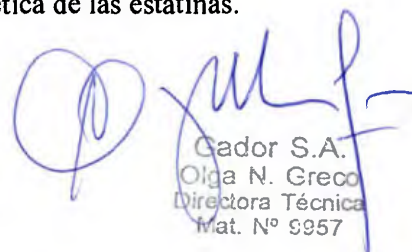
La semivida de la ciclosporina se prolonga cuando se coadministra tacrolimus, y pueden presentarse efectos nefrotóxicos sinérgicos o aditivos. Por ello, no se recomienda la coadministración de ciclosporina y tacrolimus y debe tenerse precaución al administrar tacrolimus a pacientes que hayan estado tomando ciclosporina.

Se ha demostrado que el tacrolimus aumenta la concentración sanguínea de la fenitoína. Dado que el tacrolimus puede disminuir la depuración de los anticonceptivos esteroideos y provocar así una mayor exposición a las hormonas, se debe tener especial cuidado al decidir métodos anticonceptivos.

Se tiene poca información sobre las interacciones entre el tacrolimus y las estatinas. Los datos clínicos indican que la coadministración del tacrolimus no altera en lo esencial la farmacocinética de las estatinas.



Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713



Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

Los datos obtenidos en animales indican que el tacrolimus podría disminuir la depuración del pentobarbital y la antipirina y aumentar la semivida de estos fármacos.

Otras interacciones causantes de efectos clínicos perjudiciales

La coadministración de tacrolimus con medicamentos de efectos nefrotóxicos o neurotóxicos conocidos (por ejemplo, antibióticos aminoglucósidos, inhibidores de la girasa, vancomicina, cotrimoxazol, AINE, ganciclovir o aciclovir) puede aumentar tales efectos.

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

El tratamiento con tacrolimus puede causar hiperpotasemia o agravar la hiperpotasemia existente, por lo que se debe evitar la ingesta elevada de potasio y el uso de diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., amilorida, triamtereno o espironolactona).

Los inmunosupresores pueden afectar la respuesta a las vacunas. Durante el tratamiento con tacrolimus, la vacunación podría ser menos eficaz. Se debe evitar el uso con vacunas de organismos vivos atenuados.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos obtenidos en seres humanos indican que el tacrolimus atraviesa la placenta y los infantes expuestos al tacrolimus en el útero pueden correr el riesgo de nacer prematuros, tener defectos de nacimiento/anomalías congénitas, bajo peso al nacer y sufrimiento fetal. Sin embargo, se han descrito casos de aborto espontáneo. A fecha de hoy, no se dispone de datos epidemiológicos pertinentes adicionales.

El tacrolimus puede aumentar la hiperglicemia en las mujeres embarazadas que tienen diabetes (lo cual incluye diabetes gestacional). Se deben vigilar los niveles de glucemia de la madre periódicamente. El tacrolimus puede exacerbar la hipertensión en las mujeres embarazadas y aumentar la preeclampsia. Se debe vigilar y controlar la presión arterial. Las mujeres y los hombres con capacidad reproductora deben tener en cuenta el uso de métodos anticonceptivos apropiados antes de iniciar el tratamiento con tacrolimus.

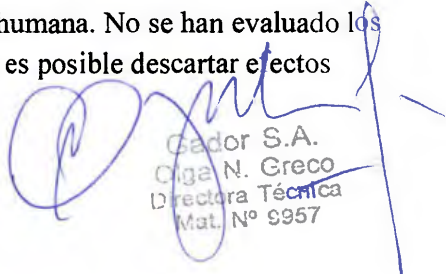
El tratamiento con tacrolimus de mujeres embarazadas debe considerarse cuando no haya opciones más seguras y los beneficios previstos justifiquen el posible riesgo que conlleva para el feto. En caso de exposición en el útero, se recomienda vigilar al recién nacido para descartar posibles eventos adversos derivados del tacrolimus (sobre todo los de tipo renal). Existe riesgo de parto prematuro (< 37 semanas), que se observó con una incidencia de 66 de 123 nacimientos, es decir, 53,7% (aunque los datos indican que la mayoría de los recién nacidos tenían un peso normal para su edad gestacional), y de hiperpotasemia en el recién nacido (que se observó con una incidencia de 8 de 111 recién nacidos, es decir, 7,2%) y que se normaliza de forma espontánea.

En ratas y conejos, el tacrolimus causó toxicidad embriofetal en dosis que dieron lugar a toxicidad en las madres.

Lactancia

Sobre la base de los informes, el tacrolimus se excreta en la leche materna humana. No se han evaluado los efectos del tacrolimus en el lactante ni en la producción de leche. Como no es posible descartar efectos


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

perjudiciales para el recién nacido, las mujeres que estén tomando PROGRAF XL no deben amamantar durante el tratamiento.

Fertilidad

Se ha observado en ratas un efecto negativo del tacrolimus sobre la fertilidad de los machos en forma de reducción de las cifras y la movilidad de los espermatozoides.

Efectos sobre la capacidad para manejar vehículos y maquinarias

El tacrolimus puede causar perturbaciones visuales y neurológicas. No se han realizado estudios sobre los efectos del tacrolimus en la capacidad para manejar vehículos y máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

El perfil de reacciones adversas de los inmunosupresores suele ser difícil de precisar debido a la enfermedad subyacente y al uso conjunto de muchos medicamentos.

Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia (aparecidas en > 10% de los pacientes) son temblor, insuficiencia renal, estados hiperglucémicos, diabetes *mellitus*, hiperpotasemia, infecciones, hipertensión arterial e insomnio.

La frecuencia de las reacciones adversas se define de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras (de $\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10,000$), frecuencia desconocida (no puede calcularse con los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de mayor a menor gravedad.

Infecciones e infestaciones

Como es bien conocido para otros inmunodepresores potentes, los pacientes tratados con tacrolimus suelen correr mayor riesgo de infecciones (virales, bacterianas, fúngicas o protozoarias). El curso de las infecciones preexistentes puede empeorar, y pueden presentarse infecciones tanto generalizadas como locales. En pacientes tratados con inmunodepresores, entre ellos PROGRAF XL, se han descrito casos de nefropatía asociada al virus BK y de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas

Los pacientes tratados con inmunodepresores tienen mayor riesgo de contraer cáncer. En asociación con el tratamiento con tacrolimus se han comunicado neoplasias benignas y malignas, como por ejemplo trastornos linfoproliferativos asociados al EBV y cáncer de piel.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: anemia, trombocitopenia, leucocitopenia, análisis de glóbulos rojos anormal, leucocitosis

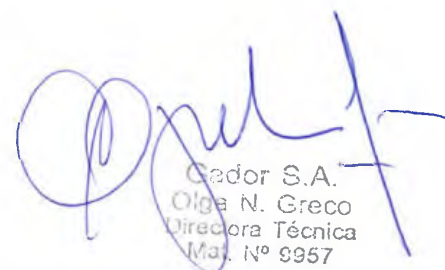
Poco frecuentes: coagulopatías, pancitopenia, neutropenia, análisis de coagulación y hemorragia anormales

Raros: púrpura trombocitopénica trombótica, hipoprotrombinemia

Desconocidos: eritroblastopenia, agranulocitosis, anemia hemolítica, neutropenia febril



Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713



Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957



Trastornos del sistema inmunitario

En pacientes tratados con tacrolimus se han observado reacciones alérgicas y anafilactoides.

Trastornos endocrinos

Raros: hirsutismo

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: diabetes mellitus, estados hiperglucémicos, hiperpotasemia

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

Poco frecuentes: deshidratación, hipoglucemia, hipoproteinemia, hiperfosfatemia

Trastornos psiquiátricos

Muy frecuentes: insomnio

Frecuentes: confusión y desorientación, depresión, síntomas de ansiedad, alucinaciones, trastornos mentales, ánimo deprimido, trastornos y alteraciones del estado de ánimo, pesadillas

Poco frecuentes: trastorno psicótico

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: cefalea, temblor

Frecuentes: trastornos del sistema nervioso, convulsiones, alteraciones de la consciencia, neuropatías periféricas, mareo, parestesias y disestesias, dificultad para la escritura

Poco frecuentes: encefalopatía, hemorragias del sistema nervioso central y accidentes cerebrovasculares, coma, alteraciones del habla y del lenguaje, parálisis y paresia, amnesia

Raros: hipertonía

Muy raros: miastenia

Trastornos oculares

Frecuentes: trastornos oculares, visión borrosa, fotofobia

Poco frecuentes: cataratas

Raros: ceguera

Desconocida: neuropatía óptica

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes: acúfenos

Poco frecuentes: hipoacusia

Raros: sordera neurosensorial

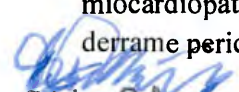
Muy raros: deficiencia auditiva

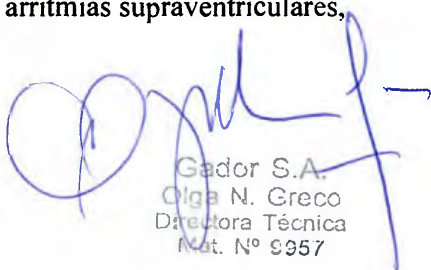
Trastornos cardíacos

Frecuentes: trastornos isquémicos de las arterias coronarias, taquicardia

Poco frecuentes: insuficiencia cardíaca, arritmias ventriculares y paro cardíaco, arritmias supraventriculares, miocardiopatías, hipertrofia ventricular, palpitaciones

Raros: derrame pericárdico


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957



Muy raros: *Torsade de pointes*

Trastornos vasculares

Muy frecuentes: hipertensión

Frecuentes: eventos tromboembólicos e isquémicos, trastornos vasculares hipotensores, hemorragias, vasculopatías periféricas

Poco frecuentes: trombosis venosa profunda en extremidades, shock, infarto

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: alteraciones del parénquima pulmonar, disnea, derrame pleural, tos, faringitis, congestión e inflamación nasal

Poco frecuentes: insuficiencia respiratoria, trastornos del aparato respiratorio, asma

Raros: síndrome de dificultad respiratoria aguda

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: diarrea, náuseas

Frecuentes: signos y síntomas gastrointestinales, vómitos, dolores gastrointestinales y abdominales, trastornos inflamatorios gastrointestinales, hemorragias gastrointestinales, perforación y úlcera gastrointestinal, ascitis, estomatitis y úlceras, estreñimiento, signos y síntomas dispépticos, flatulencia, hinchazón y distensión abdominal, heces blandas

Poco frecuentes: pancreatitis aguda y crónica, íleo paralítico, enfermedad por reflujo gastroesofágico, alteración del vaciamiento gástrico

Raros: pseudoquiste pancreático, subíleo

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: trastornos de las vías biliares, daño hepatocelular y hepatitis, colestasis e ictericia

Raros: enfermedad hepática venooclusiva, trombosis de la arteria hepática

Muy raros: insuficiencia hepática

Trastornos de la piel y del tejido celular subcutáneo

Frecuentes: erupción, prurito, alopecia, acné, diaforesis

Poco frecuentes: dermatitis, fotosensibilidad

Raros: necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell)

Muy raros: síndrome de Stevens-Johnson

Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo

Frecuentes: artralgia, lumbalgia, espasmos musculares, dolor en las extremidades*

Poco frecuentes: artropatías


Raros: disminución de la movilidad

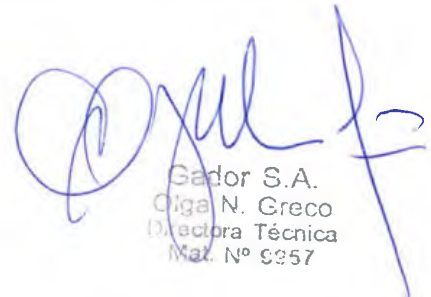
Trastornos renales y urinarios

Muy frecuentes: disfunción renal

Frecuentes: insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda, nefropatía tóxica, necrosis tubular renal, alteraciones urinarias, oliguria, síntomas vesicouretrales

Poco frecuentes: síndrome urémico hemolítico, anuria


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

Muy raros: nefropatía, cistitis hemorrágica

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes: dismenorrea y hemorragia uterina

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: alteraciones febriles, dolor y malestar, estados asténicos, edema, alteración de la percepción de la temperatura corporal

Poco frecuentes: afección seudogripal, nerviosismo, sensación de anomalía, insuficiencia multiorgánica, sensación de opresión en el pecho, intolerancia a la temperatura

Raros: caída, úlcera, tensión torácica, sed

Muy raros: aumento del tejido adiposo

Exploraciones complementarias

Muy frecuentes: pruebas de funcionamiento hepático anormales

Frecuentes: aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea, aumento de peso

Poco frecuentes: aumento de la amilasa, parámetros electrocardiográficos anormales, parámetros de frecuencia cardíaca y pulso anormales, disminución de peso, aumento de la lactato-deshidrogenasa sanguínea

Muy raros: ecocardiograma anormal, prolongación del QT en el electrocardiograma

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Frecuentes: disfunción primaria del injerto

Se han producido errores de medicación consistentes en cambios involuntarios, accidentales o no supervisados entre las formulaciones de tacrolimus de liberación inmediata y de acción prolongada, y se han comunicado algunos casos de rechazo del trasplante asociados con esos errores (no es posible calcular la frecuencia con los datos disponibles).


* En casos aislados, se ha comunicado dolor en las extremidades como parte del síndrome del dolor inducido por inhibidores de la calcineurina (CIPS, por sus siglas en inglés), que normalmente presenta dolor bilateral y simétrico, intenso y ascendente en las extremidades inferiores.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento, para permitir un monitoreo continuo de su relación beneficio/riesgo.

Se invita a los profesionales de la salud a notificar sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html y/o al Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A., por correo electrónico: farmacovigilancia@gador.com o por teléfono: 0800-220-2273 (CARE).



Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.712



Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 6357



SOBREDOSIS

La experiencia respecto a las sobredosis es escasa. Se han notificado varios casos de sobredosis accidental de tacrolimus; los síntomas observados concuerdan con los mencionados en la sección Reacciones adversas (a saber: temblor; cefalea; náuseas y vómitos; infecciones; urticaria; letargo; aumento del nivel sanguíneo de nitrógeno ureico; elevación de las concentraciones séricas de creatinina, y aumento de los niveles de alanina-aminotransferasa).

No existe un antídoto específico para el tacrolimus. Si se produce una sobredosis, deben instaurarse las medidas de apoyo habituales junto con un tratamiento sintomático. Debido a su alto peso molecular, baja solubilidad en agua y alta afinidad por las proteínas plasmáticas y los eritrocitos, debe suponerse que el tacrolimus no será dializable. Se han comunicado casos de uso oral de carbón activado en el tratamiento de sobredosis agudas, pero la experiencia no ha sido suficiente como para justificar una recomendación de empleo.

“Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247.

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.

Optativamente, otros Centros de Intoxicaciones”.

PRESENTACIONES

Envases que contienen:

- PROGRAF XL 0,5 mg, 1 mg y 5 mg se presenta en envases conteniendo 30 y 50 cápsulas de acción prolongada.
- PROGRAF XL 3 mg se presenta en envases conteniendo 30, 50 y 100 cápsulas de acción prolongada.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

PROGRAF XL cápsulas: mantener en su envase original, a temperatura ambiente (entre 15°C y 30°C), en un lugar seco. Las cápsulas están envasadas en blísteres con cubierta protectora de aluminio.

Importante:


Las cápsulas de PROGRAF XL deben usarse dentro de los 12 meses, una vez abierto el envase de aluminio.

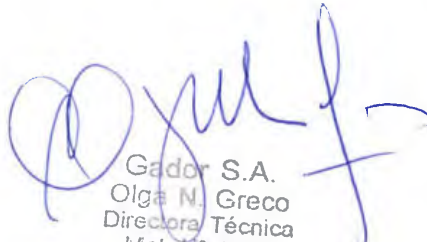
Las cápsulas deben ser ingeridas inmediatamente una vez retiradas del blíster.

NO INGERIR EL DESECANTE QUE SE ENCUENTRA EN EL INTERIOR DEL ENVOLTORIO DE ALUMINIO.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.”

“MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”.


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957



Fabricado por: Astellas Ireland Co. Ltd, Killorglin, Condado Kerry, Irlanda

GADOR S.A.

Representado, Comercializado y Distribuido por Gador S.A.

Darwin 429, C.A.B.A. (C1414CUI) Tel.: 4858-9000


E.M.A.M.S. Certificado N° 45.589


Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

PROGRAF® es una marca registrada de Astellas Pharma Inc.

222301-PXL-ARG

Fecha de la última revisión: ____/____.


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 5957



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: 4609-18-8 PROSPECTO prod PROGRAF

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 19 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.08 15:51:39 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.08 15:51:41 -0300'

ORIGINAL



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

PROGRAF® XL
TACROLIMUS 0,5; 1; 3 y 5 mg
Cápsulas de acción prolongada

Venta bajo receta archivada

Industria irlandesa

LEA ATENTAMENTE ESTE PROSPECTO EN SU TOTALIDAD ANTES DE COMENZAR A TOMAR EL MEDICAMENTO YA QUE CONTIENE INFORMACIÓN IMPORTANTE PARA USTED.

- Conserve este prospecto. Tal vez necesite volver a leerlo.
- Si tiene preguntas, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento ha sido recetado únicamente para usted. No lo comparta con otras personas. Podría hacerles daño, incluso si presentan los mismos signos de enfermedad que usted.
- Si presenta efectos secundarios, hable con su médico, farmacéutico o enfermero. Esto incluye cualquier efecto secundario posible que no haya sido enumerado en este prospecto. Consulte la sección 4.

CONTENIDO DE ESTE FOLLETO


- 1. QUÉ ES PROGRAF XL Y PARA QUÉ SE USA**
- 2. QUÉ DEBE SABER ANTES DE TOMAR PROGRAF XL**
- 3. CÓMO TOMAR PROGRAF XL**
- 4. POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS**
- 5. CÓMO ALMACENAR PROGRAF XL**
- 6. CONTENIDO DEL ENVASE Y OTRA INFORMACIÓN**

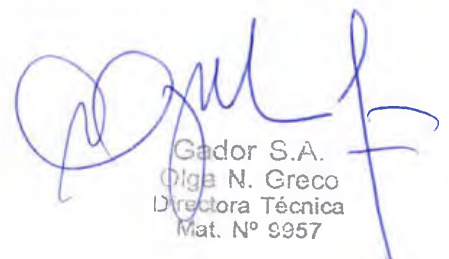
1. QUÉ ES PROGRAF XL Y PARA QUÉ SE USA

PROGRAF® XL es un inmunosupresor que contiene el principio activo tacrolimus. Después de su trasplante de órgano (hígado, riñón), el sistema inmunitario de su cuerpo tratará de rechazar el nuevo órgano. PROGRAF XL está indicado para controlar la respuesta del sistema inmunitario a fin de permitir que su cuerpo acepte el órgano trasplantado.

También podrían indicarle PROGRAF XL en caso de que su cuerpo esté rechazando el hígado, riñón, corazón u otro órgano trasplantado, si los tratamientos que usted recibió no pudieron controlar esta respuesta inmunitaria después de su trasplante.

PROGRAF XL está indicado para adultos.


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957



2. QUÉ DEBE SABER ANTES DE TOMAR PROGRAF XL

No tome PROGRAF XL:

- si tiene alergia (hipersensibilidad) al tacrolimus o a alguno de los demás componentes de PROGRAF XL (mencionados en la sección 6);
- si es alérgico (hipersensible) a cualquier antibiótico que pertenezca al subgrupo de antibióticos macrólidos (por ejemplo, eritromicina, claritromicina, josamicina).

Advertencias y precauciones

PROGRAF y PROGRAF XL contienen un principio activo llamado tacrolimus. La diferencia entre ellos es que PROGRAF se toma dos veces al día mientras que PROGRAF XL se toma una vez al día; las cápsulas de PROGRAF XL permiten que el tacrolimus se libere de forma prolongada (liberación más lenta a lo largo de más tiempo). PROGRAF y PROGRAF XL no son intercambiables.

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si alguna de las siguientes situaciones se aplica a usted:

- si usa cualquiera de los medicamentos mencionados más adelante, en la sección “PROGRAF XL y otros medicamentos”;
- si tiene o ha tenido problemas del hígado;
- si tiene diarrea durante más de un día;
- si tiene fuertes dolores abdominales acompañados o no de otros síntomas, como escalofríos, fiebre, náuseas o vómitos;
- si sufre una alteración de la actividad eléctrica del corazón llamada “prolongación del QT”.

Puede que el médico tenga que ajustarle la dosis de PROGRAF XL.

Usted debe mantener contacto regular con su médico. Ocasionalmente, puede que su médico tenga que solicitar análisis de sangre y orina así como pruebas del corazón y los ojos, para establecer la dosis correcta de PROGRAF XL.

Los inmunosupresores podrían aumentar el riesgo de cáncer de la piel, por lo que usted deberá limitar su exposición a la luz solar y los rayos ultravioleta (UV) mientras tome PROGRAF XL.

Póngase ropa protectora adecuada y aplíquese un filtro solar con factor de protección alto.

Niños y adolescentes

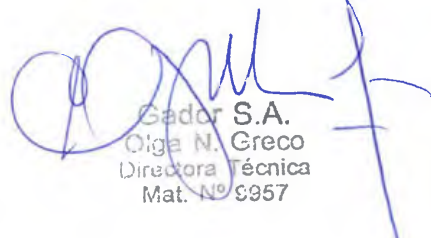
No se recomienda el uso de PROGRAF XL en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

PROGRAF XL y otros medicamentos

Informe al médico, farmacéutico o enfermero si usa o ha usado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los que se obtienen sin necesidad de receta médica y los preparados de hierbas.

No se recomienda tomar PROGRAF XL junto con ciclosporina (otro medicamento indicado para la prevención del rechazo de órganos trasplantados).


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713



Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 6957

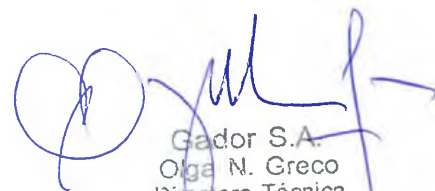
Los niveles sanguíneos de PROGRAF XL pueden verse afectados por otros medicamentos que usted use; asimismo, los niveles sanguíneos de otros medicamentos pueden verse afectados por el tratamiento con PROGRAF XL. Estas interacciones podrían requerir la interrupción del tratamiento con PROGRAF XL o el aumento o disminución de su dosis. En particular, informe a su médico si usa o ha usado recientemente medicamentos como los siguientes:

- antifúngicos y antibióticos (especialmente los denominados macrólidos) indicados para tratar infecciones (por ejemplo, ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol, clotrimazol, eritromicina, claritromicina, josamicina y rifampicina);
- inhibidores de la proteasa del VIH, indicados para tratar la infección por el VIH (por ejemplo, ritonavir, nelfinavir, saquinavir);
- inhibidores de la proteasa del VHC, indicados para tratar la infección por hepatitis C (por ejemplo, telaprevir, boceprevir);
- medicamentos para las úlceras gástricas y el reflujo ácido (por ejemplo, omeprazol, lansoprazol o cimetidina);
- antieméticos, indicados para tratar las náuseas y los vómitos (por ejemplo, metoclopramida);
- cisaprida o el antiácido hidróxido de magnesio-aluminio, indicados para tratar el ardor estomacal;
- la píldora anticonceptiva u otros tratamientos hormonales con etinilestradiol o con danazol;
- medicamentos indicados para tratar la presión arterial alta o problemas del corazón (por ejemplo, nifedipina, nicardipina, diltiazem y verapamilo);
- medicamentos antiarrítmicos indicados para controlar las arritmias (irregularidades de los latidos del corazón) (amiodarona);
- medicamentos conocidos como “estatinas”, indicados para tratar los altos niveles de colesterol y triglicéridos;
- fenitoína o fenobarbital, indicados para tratar la epilepsia;
- los corticoesteroides prednisolona y metilprednisolona, pertenecientes a la clase de corticoesteroides indicados para tratar inflamaciones o deprimir el sistema inmunitario (por ejemplo, en el rechazo de trasplantes);
- nefazodona, indicada para tratar la depresión;
- letermovir como antiviral para la infección por citomegalovirus (CMV);
- preparados herbarios que contengan la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) o extractos de *Schisandra sphenanthera*.

Dígale a su médico si toma o tiene que tomar ibuprofeno (indicado para tratar la fiebre, inflamaciones y dolor), anfotericina B (indicada para tratar infecciones bacterianas) o antivirales (indicados para tratar infecciones virales, por ejemplo, aciclovir). Si se toman junto con PROGRAF XL, estos medicamentos podrían empeorar problemas de los riñones o del sistema nervioso.

Mientras usted tome PROGRAF XL, informe a su médico si toma suplementos de potasio o ciertos diuréticos indicados para tratar la insuficiencia cardíaca, la hipertensión y enfermedades renales (por ejemplo, amilorida, triamtereno o espironolactona); antiinflamatorios no esteroides (AINE), indicados para tratar la fiebre, inflamaciones y dolor (por ejemplo, ibuprofeno); anticoagulantes (diluyentes de la sangre), o antidiabéticos de administración por vía oral.


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957



Si precisa recibir alguna vacuna, consulte con su médico antes de vacunarse.

PROGRAF XL con comidas y bebidas

Mientras reciba tratamiento con PROGRAF XL, evite comer pomelo (toronja) (y beber su jugo) porque esta fruta puede afectar los niveles sanguíneos del medicamento.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada, sospecha que lo está o está buscando el embarazo, pídale consejos a su médico antes de tomar PROGRAF XL.

PROGRAF XL pasa a la leche materna. Por lo tanto, usted no deberá amamantar mientras tome PROGRAF XL.

Manejo de vehículos y maquinarias

No maneje ni use ninguna herramienta o maquinaria si después de tomar PROGRAF XL siente mareos o sueño, o tiene problemas para ver con claridad. Estos efectos son más frecuentes al también beber alcohol.

PROGRAF XL contiene lactosa y lecitina (soja)

PROGRAF XL contiene lactosa (azúcar lácteo). Si usted tiene un diagnóstico médico de intolerancia a ciertos azúcares, consulte con su médico antes de tomar este medicamento.

La tinta de impresión empleada en las cápsulas de PROGRAF XL contiene lecitina de soja. Si usted le tiene alergia al maní o la soja, consulte con su médico para determinar si conviene que use este medicamento.

3. CÓMO TOMAR PROGRAF XL


Tome siempre PROGRAF XL exactamente según las indicaciones de su médico. Si tiene dudas, consulte con su médico, farmacéutico o enfermero. Este medicamento deberá recetárselo únicamente un médico que tenga experiencia en el tratamiento de pacientes trasplantados.

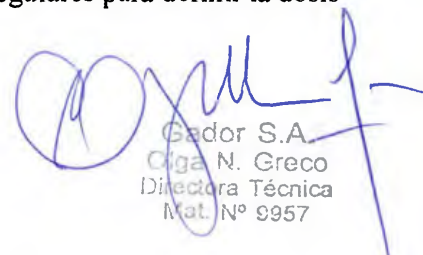
Asegúrese de recibir el mismo tipo de medicamento de tacrolimus cada vez que recoja su receta médica (a menos que el especialista en trasplantes haya decidido cambiarle a otro tipo de tacrolimus). Este medicamento debe tomarse una vez al día. Si el aspecto de este medicamento es distinto de lo habitual o si las instrucciones de administración han cambiado, consulte lo antes posible con el médico o farmacéutico para asegurarse de tener el medicamento correcto.

Su médico se basará en su peso corporal para calcular la dosis inicial que usted necesite para prevenir el rechazo de su órgano trasplantado. En general, las dosis diarias iniciales que se toman inmediatamente después del trasplante oscilan de 0,10 a 0,30 mg por kg de peso corporal al día, según el órgano trasplantado. Puede que se usen estas mismas dosis para el tratamiento del rechazo.

Su dosis dependerá de su estado general y de los demás inmunosupresores que usted esté tomando.

Una vez que se inicie su tratamiento con PROGRAF XL, el médico encargará análisis de sangre frecuentes para definir la dosis correcta. Posteriormente, el médico requerirá análisis de sangre regulares para definir la dosis


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957



correcta y para hacerle ajustes ocasionales. Por lo general, el médico le reducirá la dosis de PROGRAF XL una vez que su estado se haya estabilizado. El médico le dirá exactamente cuántas cápsulas debe tomar usted.

Tendrá que tomar PROGRAF XL todos los días mientras necesite tomar inmunosupresores para prevenir el rechazo de su órgano trasplantado. Es importante que usted se mantenga en contacto regular con su médico.

PROGRAF XL se toma por vía oral una vez al día, por las mañanas. Tome PROGRAF XL con el estómago vacío o entre 2 y 3 horas después de comer. Espere al menos 1 hora hasta la siguiente comida. Tome las cápsulas inmediatamente después de sacarlas del blíster. Las cápsulas deben tragarse enteras con un vaso de agua inmediatamente una vez retiradas del blíster. No se trague el desecante que está dentro de la envoltura metálica.

Si toma más PROGRAF XL de lo que debería

Si toma accidentalmente demasiado PROGRAF XL, comuníquese de inmediato con su médico o con el departamento de emergencias del hospital más cercano.

“Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247.

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.

Optativamente, otros centros de intoxicaciones”.

Si se olvida de tomar PROGRAF XL

Si se olvida de tomar las cápsulas de PROGRAF XL en la mañana, tómelas lo antes posible ese mismo día. No tome una dosis doble la mañana siguiente.

Si deja de tomar PROGRAF XL

La interrupción de su tratamiento con PROGRAF XL podría aumentar el riesgo de rechazo del órgano trasplantado.

No suspenda su tratamiento a menos que su médico le diga que lo haga.

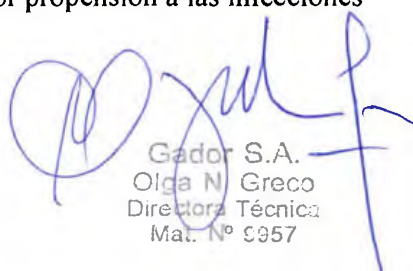
Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, consulte con su médico, farmacéutico o enfermero.

4. POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS

Al igual que todos los medicamentos, PROGRAF XL puede producir efectos secundarios (aunque no todas las personas los sufren).

PROGRAF XL disminuye la respuesta de defensa del cuerpo (el sistema inmunitario), que no será igual de eficaz para combatir las infecciones. Por lo tanto, puede que usted tenga una mayor propensión a las infecciones mientras tome PROGRAF XL.


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957



Pueden surgir efectos intensos, entre ellos reacciones alérgicas y anafilácticas. Se han notificado casos de tumores benignos y malignos después del tratamiento con PROGRAF XL.

Se han notificado casos de aplasia eritrocitaria pura (reducción muy fuerte del número de glóbulos rojos), agranulocitosis (reducción muy fuerte del número de glóbulos blancos) anemia hemolítica (reducción del número de glóbulos rojos a causa de anomalías de desintegración), una disminución en la parte principal de los glóbulos blancos llamados neutrófilos, acompañada de fiebre (neutropenia febril), y anomalía del nervio óptico que podría provocar la pérdida o el cambio de color o visión (neuropatía óptica).

Efectos secundarios **muy frecuentes** (podrían afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Aumento del nivel sanguíneo de azúcar; diabetes mellitus; aumento del nivel sanguíneo de potasio
- Dificultades para dormir
- Temblores, dolor de cabeza
- Aumento de la presión arterial
- Anomalías de las pruebas de función hepática
- Diarrea, náuseas
- Problemas de los riñones

Efectos secundarios **frecuentes** (podrían afectar a hasta 1 de cada 10 personas):

- Reducción de los recuentos de glóbulos sanguíneos (plaquetas, glóbulos rojos o blancos); aumento del número de glóbulos blancos; alteraciones de los números de glóbulos rojos (observados en los análisis de sangre)
- Reducción de los niveles sanguíneos de magnesio, fosfato, potasio, calcio o sodio; sobrecarga de líquidos; aumento de los niveles sanguíneos de ácido úrico o lípidos; disminución del apetito; aumento de la acidez de la sangre; otras alteraciones de las sales sanguíneas (observadas en los análisis de sangre)
- Síntomas de ansiedad; confusión y desorientación; depresión; fluctuaciones del estado de ánimo; pesadillas; alucinaciones; trastornos mentales
- Ataques; perturbaciones de la conciencia; hormigueo y entumecimiento (a veces con dolor) de las manos y los pies; mareos; disminución de la capacidad para escribir; trastornos del sistema nervioso
- Visión borrosa; mayor sensibilidad a la luz; trastornos oculares
- Zumbido en los oídos
- Reducción del flujo sanguíneo en los vasos cardíacos; aceleración de los latidos cardíacos
- Sangrado; obstrucción parcial o total de los vasos sanguíneos; reducción de la presión arterial
- Falta de aliento; alteraciones del tejido pulmonar; acumulación de líquido alrededor del pulmón; faringitis; tos; síntomas parecidos a los de la gripe
- Problemas estomacales, como inflamación o úlcera causantes de dolor abdominal o diarrea; sangrado en el estómago; inflamación o úlcera en la boca; acumulación de líquido en el abdomen; vómitos; dolor abdominal; indigestión; estreñimiento; flatulencia; distensión abdominal; heces sueltas
- Trastornos de las vías biliares; amarilleo de la piel a causa de problemas del hígado; daño del tejido hepático; inflamación del hígado
- Picazón; sarpullido; caída del pelo; acné; aumento de la transpiración
- Dolor en las articulaciones, extremidades o espalda; espasmos musculares
- Insuficiencia renal: reducción de la producción de orina; problemas o dolor al orinar

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
M.C. N° 9357

- Debilidad general; fiebre; acumulación de líquido en el cuerpo; dolor y molestias; aumento del nivel sanguíneo de la enzima fosfatasa alcalina; aumento de peso; alteración de la percepción de la temperatura
- Insuficiencia del órgano trasplantado

Efectos secundarios **poco frecuentes** (podrían afectar a hasta 1 de cada 100 personas):


- Alteraciones de la coagulación de la sangre; reducción del número de todos los tipos de glóbulos sanguíneos (observada en los análisis de sangre)
- Deshidratación; incapacidad para orinar
- Anomalías de los resultados de los análisis de sangre: reducción de las proteínas o azúcar; aumento del nivel de fosfato; aumento del nivel de la enzima lactato deshidrogenasa
- Coma; sangrado en el cerebro; accidente cerebrovascular; parálisis; trastorno cerebral; anomalías del habla y el lenguaje; problemas de la memoria
- Opacamiento del cristalino del ojo; problemas de la audición
- Irregularidades o interrupción de los latidos cardíacos; reducción del funcionamiento del corazón; trastorno o dilatación del músculo cardíaco; latidos cardíacos más fuertes; anomalías del electrocardiograma; anomalías de la frecuencia cardíaca y el pulso
- Coágulo de sangre en una vena de una extremidad; shock
- Dificultades para respirar; trastornos de las vías respiratorias; asma
- Obstrucción del intestino; aumento del nivel sanguíneo de la enzima amilasa; reflujo del contenido del estómago hacia la garganta; retraso del vaciado estomacal
- Inflamación de la piel; sensación de ardor en presencia de luz solar
- Trastornos de las articulaciones
- Menstruación dolorosa y anomalías del flujo menstrual
- Insuficiencia multiorgánica; enfermedad parecida a la gripe; aumento de la sensibilidad al frío y al calor; sensación de presión en el pecho; sensación de inquietud; sentirse raro; pérdida de peso

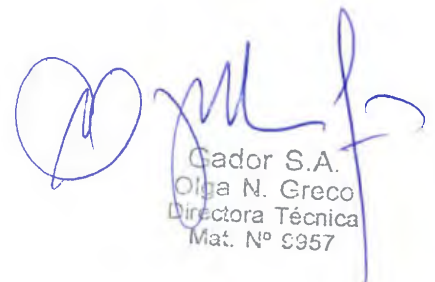
Efectos secundarios **raros** (podrían afectar a hasta 1 de cada 1000 personas):

- Pequeños sangrados en la piel causados por coágulos sanguíneos
- Aumento de la rigidez muscular
- Ceguera; sordera
- Acumulación de líquido alrededor del corazón
- Dificultad aguda para respirar
- Formación de quistes en el páncreas
- Problemas del flujo sanguíneo en el hígado
- Enfermedad grave con ampollas en la piel, la boca, los ojos y los genitales; aumento de la cantidad de vello
- Sed; caídas; sensación de opresión en el pecho; disminución de la movilidad; úlcera

Efectos secundarios **muy raros** (podrían afectar a hasta 1 de cada 10 000 personas):

- Debilidad muscular
- Exploración cardíaca anormal
- Insuficiencia hepática


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957



- Micción dolorosa con sangre en la orina
- Aumento del tejido graso

Notificación de efectos secundarios

Si sufre cualquier tipo de efecto secundario indeseable, infórmeselo a su médico (incluso si se trata de posibles efectos secundarios que no se mencionen en este folleto). También puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A. por teléfono: +54 (11) 4858-9000 o por correo electrónico: farmacovigilancia@gador.com.

"Si tiene algún problema con el producto, complete el formulario que aparece en el sitio web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>; o llame a ANMAT Responde al 0800-333-1234".

Al notificar los efectos indeseables, podrá ayudar a aportar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. CÓMO ALMACENAR PROGRAF XL

Mantenga PROGRAF XL fuera del alcance de los niños.

PROGRAF XL cápsulas: mantener en su envase original, a temperatura ambiente (entre 15°C y 30°C), en un lugar seco. Las capsulas están envasadas en blísteres con cubierta protectora de aluminio.

Importante:

Las capsulas de PROGRAF XL deben usarse dentro de los 12 meses, una vez abierto el envase de **aluminio**.

Las cápsulas deben ser ingeridas inmediatamente una vez retiradas del blíster.

NO INGERIR EL DESECANTE QUE SE ENCUENTRA EN EL INTERIOR DEL ENVOLTORIO DE ALUMINIO.

No use PROGRAF XL una vez transcurrida la fecha de vencimiento que figura en el envase y en el blíster como EXP. La fecha de expiración se refiere al último día del mes que figura en el envase.

No deseche ningún medicamento por los desagües ni en la basura doméstica. Pregúntele a su farmacéutico cómo debe desechar los medicamentos que ya no use. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. CONTENIDO DEL ENVASE Y OTRA INFORMACIÓN

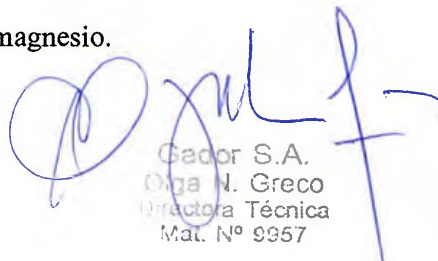
Contenido de PROGRAF XL

Cápsulas de PROGRAF XL 0,5 mg

- Cada cápsula de PROGRAF XL 0,5 mg contiene 0,5 mg de tacrolimus.
- Los excipientes son:

Hipromelosa, etilcelulosa, lactosa monohidrato y estearato de magnesio.


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957



- Cápsula de gelatina dura: gelatina, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo y laurilsulfato de sodio.
- Tinta de impresión de la cápsula: Opacode S-1-15083.

Cápsulas de PROGRAF XL 1 mg

- Cada cápsula de PROGRAF XL 1 mg contiene 1 mg de tacrolimus.
- Los excipientes son:
 - Hipromelosa, etilcelulosa, lactosa monohidrato y estearato de magnesio.
 - Cápsula de gelatina dura: gelatina, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo y laurilsulfato de sodio.
 - Tinta de impresión de la cápsula: Opacode S-1-15083.

Cápsulas de PROGRAF XL 3 mg

- Cada cápsula de PROGRAF XL 3 mg contiene 3 mg de tacrolimus.
- Los excipientes son:
 - Hipromelosa, etilcelulosa, lactosa monohidrato y estearato de magnesio.
 - Cápsula de gelatina dura: gelatina, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo y laurilsulfato de sodio.
 - Tinta de impresión de la cápsula: Opacode S-1-15083.

Cápsulas de PROGRAF XL 5 mg

- Cada cápsula de PROGRAF XL 5 mg contiene 5 mg de tacrolimus.
- Los excipientes son:
 - Hipromelosa, etilcelulosa, lactosa monohidrato y estearato de magnesio.
 - Cápsula de gelatina dura: gelatina, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo y laurilsulfato de sodio.
 - Tinta de impresión de la cápsula: Opacode S-1-15083.


Aspecto de PROGRAF XL y contenido del envase

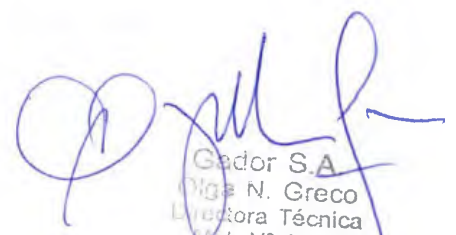
PROGRAF XL cápsulas de 0,5; 1; 3 y 5 mg se suministran en blísteres dentro de un envoltorio de aluminio protector, incluido un desecante que protege las capsulas de la humedad. No ingerir el desecante.

Recordatorio

“Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas”.

“MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.”


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Licenciada Técnica
Mat. N° 9357



Fabricado por: Astellas Ireland Ltd., Killorglin, Condado Kerry, Irlanda.

GADOR S.A.

Representado, Comercializado y Distribuido por Gador S.A.

Darwin 429, C.A.B.A. (C1414CUI) Tel.: 4858-9000.


E.M.A.M.S. Certificado N° 45.589.


Directora técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

PROGRAF® es una marca registrada de Astellas Pharma Inc.

222301-PXL-ARG

Fecha de la última revisión: ___/___


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: 4609-18-8 INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE prod PROGRAF

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.08 15:52:56 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.08 15:52:57 -0300'