



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2018-50866831-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-50866831-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma IVAX ARGENTINA S.A., solicita autorización para importar las nuevas concentraciones de TACROLIMUS 0,5 mg y TACROLIMUS 1 mg, en la forma farmacéutica: CÁPSULAS DURAS, para la especialidad medicinal denominada DEVEXUS, inscripto bajo el Certificado N° 58.819.

Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos Nros. 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios Nros. 1.890/92 y 177/93.

Que la presente solicitud se encuadra en los términos legales de los Artículos 4°, 14° y concordantes del Decreto N° 150/92.

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

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

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

Por ello;

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma IVAX ARGENTINA S.A. a importar, fraccionar, distribuir y comercializar las nuevas concentraciones de TACROLIMUS 0,5 mg y TACROLIMUS 1 mg, en la forma farmacéutica: CÁPSULAS DURAS, siendo las fórmulas cualicuantitativas: TACROLIMUS 0,5 mg, excipientes: Croscarmelosa sódica 25,0 mg, Estearato de Magnesio 1,4 mg, Lactosa Anhida 109,1 mg, Povidona K30 4,0 mg, Etanol anhidro 30,0 mg, Dióxido de titanio 1,3333 g%, Óxido de hierro amarillo 0,1000 g%, Gelatina Csp 100,000 g% y TACROLIMUS 1 mg, excipientes: Croscarmelosa Sódica 25,0 mg, Estearato de Magnesio 1,4 mg, Lactosa Anhidra 108,6 mg, Povidona K30 4,0 mg, Etanol Anhidro 30,0 mg, Dióxido de Titanio 2,000 g%, Gelatina Csp 100,000 g%; que serán importadas de ESPAÑA, siendo el establecimiento elaborador: Laboratorios Cinfa S.A., Avenida de Roncesvalles s/n, 31699 Olloki (Navarra), España; establecimiento acondicionador primario y secundario: Laboratorios Cinfa S.A., Avenida de Roncesvalles s/n, 31699 Olloki (Navarra), España – Laboratorios Cinfa S.A., Carretera Olaz – Chipi, 10 , Polígono Industrial Areta, 31620 Huarte (Navarra), España.

ARTICULO 2°.- Dispónese que la importación, distribución y comercialización de las nuevas concentraciones: TACROLIMUS 0,5 mg y TACROLIMUS 1 mg en la forma farmacéutica: CÁPSULAS DURAS, en las presentaciones de contenido por unidad de venta: Estuche conteniendo 20, 30, 50, 60, 90, 100 cápsulas duras y siendo su envase primario: Blister Alu/PVC-PVDC (para ambas concentraciones).

ARTICULO 3°.- Establécese que la condición de expendio de las nuevas concentraciones autorizadas por el Artículo 1° será de Venta Bajo Receta Archivada, que el período de vida útil es de: 24 meses a partir de la fecha de elaboración, siendo la forma de conservación: Almacenar a temperatura menor a 30° C en su empaque original para protegerlo de la humedad y la luz. Una vez abierto el envoltorio de aluminio la vida útil es de 12 meses.

ARTICULO 4°.- Acéptanse los proyectos de prospectos obrante en el documento IF-2019-57660664-APN-DERM#ANMAT; rótulos obrantes en los documentos IF-2019-57321721-APN-DERM#ANMAT, IF-2019-57321528-APN-DERM#ANMAT, IF-2019-57320595-APN-DERM#ANMAT, IF-2019-57320219-APN-DERM#ANMAT; información para el paciente obrante en el documento IF-2019-57660795-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 5°.- Practíquese la atestación correspondiente indicando las autorizaciones de los Artículos 1° a 4° inclusive en el Certificado N° 58.819, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 6°.- Inscríbanse las nuevas concentraciones autorizadas en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 7°- Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición conjuntamente con los rótulos, prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2018-50866831-APN-DGA#ANMAT

PROYECTO DE FOLLETO INTERNO

**DEVEXUS
TACROLIMUS
Cápsulas duras**

Industria española

Venta bajo receta archivada

FORMULA

Cada cápsula dura de 0,5 mg de DEVEXUS contiene:

Tacrolimus	0,5 mg
Croscarmelosa sódica	25,0 mg
Estearato de magnesio	1,4 mg
Lactosa anhidra	109,1 mg
Povidona K30	4,0 mg
Etanol anhidro	30,0 mg

Cuerpo y tapa de la cápsula

Dióxido de titanio	1,3333 g%
Óxido de hierro amarillo	0,1000 g%
Gelatina	Csp 100,000 g%

Cada cápsula dura de 1 mg de DEVEXUS contiene:

Tacrolimus	1,0 mg
Croscarmelosa sódica	25,0 mg
Estearato de magnesio	1,4 mg
Lactosa anhidra	108,6 mg
Povidona K30	4,0 mg
Etanol anhidro	30,0 mg

Cuerpo y tapa de la cápsula

Dióxido de titanio	2,000 g%
Gelatina	Csp 100,000 g%

ACCION TERAPEUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidor de la calcineurina
Código ATC: L04AD02

INDICACIONES

Profilaxis de rechazo de trasplante en receptores de aloinjerto de hígado, riñón o corazón.

Tratamiento de rechazo del aloinjerto resistente al tratamiento con otros productos medicinales inmunosupresores.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES

Farmacodinamia - Mecanismo de acción:

Mecanismo de Acción

A nivel molecular, los efectos de tacrolimus parecen mediados por unión a una proteína citosólica (FKBP12), que es responsable por la acumulación


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
R-2009517699-APN-DGA#ANMAT
Apoderado

intracelular del compuesto. El complejo FKBP12-tacrolimus se liga específica y competitivamente a la calcineurina y la inhibe, lo que resulta en una inhibición dependiente del calcio de las vías de transducción de señales de las células T, previniendo así la transcripción de un grupo discreto de genes de citosina.

El tacrolimus es un agente inmunosupresor muy potente, y tiene actividad comprobada tanto en experimentos *in vitro* como en experimentos *in vivo*.

En particular, el tacrolimus inhibe la formación de linfocitos citotóxicos, que son los principales responsables del rechazo de un injerto. El tacrolimus suprime la activación de células T y la proliferación de células B dependientes de células T ayudantes, así como la formación de linfocinas (como por ejemplo la interleucina-2, interleucina-3, y el γ -interferón) y la expresión del receptor de interleucina-2.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

En el hombre, se ha demostrado que el tacrolimus puede absorberse en todo el tracto gastrointestinal. Después de la administración oral de cápsulas de tacrolimus, los picos de concentración (C_{max}) de tacrolimus en sangre se alcanzan en aproximadamente entre 1 y 3 horas. En algunos pacientes, parece que el tacrolimus se absorbe durante un período prolongado, lo que brinda un perfil de absorción relativamente plano. La biodisponibilidad oral media de tacrolimus se encuentra en el rango del 20 % al 25 %.

Después de la administración oral (0,30 mg/kg/día) en pacientes con trasplante de hígado, las concentraciones en estado estable de tacrolimus se alcanzaron dentro de los 3 días en la mayoría de los pacientes.

En sujetos sanos, se ha demostrado que las cápsulas de 0,5 mg de tacrolimus, 1 mg de tacrolimus y 5 mg de tacrolimus son bioequivalentes cuando se administran como dosis equivalentes.

La tasa y extensión de absorción de tacrolimus es mayor en ayunas. La presencia de alimento disminuye la tasa y extensión de absorción de tacrolimus, siendo más pronunciado el efecto después de una comida rica en grasas. El efecto de una comida rica en carbohidratos es menos pronunciado.

En pacientes estables con trasplante de hígado, la biodisponibilidad oral de tacrolimus se redujo al administrarse después de una comida de contenido moderado de grasas (34 % de las calorías). Las disminuciones en AUC (27 %) y C_{max} (50 %), y un aumento de t_{max} (173 %) en sangre total fueron evidentes.

En un estudio en pacientes estables de trasplante renal que recibieron tacrolimus inmediatamente después de un desayuno continental estándar, el efecto sobre la biodisponibilidad oral fue menos pronunciado. Las disminuciones en AUC (2 al 12 %) y C_{max} (15 al 38 %), y un aumento de t_{max} (38 al 80 %) en sangre total fueron evidentes.

El flujo biliar no tiene influencia sobre la absorción de tacrolimus.

Existe una fuerte correlación entre el AUC y los niveles de concentración mínima en sangre en estado estable. Por lo tanto, el monitoreo de la concentración mínima en sangre total proporciona una buena estimación de la exposición sistémica.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
IF 2019/51176/99-APN-DGA#ANMAT
Apoderado

Distribución y eliminación

En los hombres, la distribución de tacrolimus después de una infusión endovenosa se puede describir como bifásica. En la circulación sistémica, tacrolimus se une fuertemente a los eritrocitos, lo que resulta en una tasa de distribución aproximada de 20:1 de concentraciones en sangre total/plasma. En el plasma, el tacrolimus se encuentra altamente unido (> 98,8 %) a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina sérica y a la α -1-glicoproteína ácida.

Tacrolimus se distribuye extensivamente en el cuerpo. El volumen de distribución en estado estable basado en las concentraciones plasmáticas es de aproximadamente 1300 l (sujetos sanos). La información correspondiente en la sangre total dio un promedio de 47,6 l.

Metabolismo y biotransformación

Tacrolimus se metaboliza en gran parte en el hígado, principalmente por el citocromo P450-3A4. Tacrolimus también se metaboliza considerablemente en la pared intestinal. Se identificaron varios metabolitos. Solo uno de estos ha demostrado *in vitro* que tiene una actividad inmunosupresora similar a la del tacrolimus.

Los demás metabolitos solamente tienen una actividad inmunodepresora débil, o no tienen actividad inmunosupresora.

En la circulación sistémica, solamente uno de los metabolitos inactivos se encuentra presente en bajas concentraciones. Por lo tanto, los metabolitos no contribuyen a la actividad farmacológica de tacrolimus.

Excreción

Tacrolimus es una sustancia de baja eliminación. En sujetos sanos, la eliminación promedio corporal total (TBC, por sus siglas en inglés) estimada a partir de las concentraciones en sangre total fue del 2,25 l/h. En pacientes adultos de trasplante de hígado, riñón y corazón, se han observado valores de 4,1 l/h, 6,7 l/h y 3,9 l/h, respectivamente. Los receptores pediátricos de un trasplante de hígado tienen un TBC que es aproximadamente el doble que el observado en pacientes adultos de trasplante de hígado. Se considera que factores tales como niveles bajos de hematocritos y proteínas, que resultan en un aumento de la fracción no ligada de tacrolimus, o un aumento en el metabolismo inducido por corticosteroides, son responsables de las tasas de eliminación más altas observadas después del trasplante.

La vida media del tacrolimus es larga y variable. En sujetos sanos, la vida media promedio en sangre total es de 43 horas. En pacientes adultos y pediátricos de trasplante de hígado, el promedio fue de 11,7 horas y 12,4 horas, respectivamente, en comparación con 15,6 horas en receptores adultos de trasplante de riñón. Una mayor tasa de eliminación contribuye a la vida media más corta observada en los receptores de un trasplante.

Después de la administración endovenosa y oral de tacrolimus marcado con ^{14}C , la mayoría de la radioactividad se eliminó en la heces. Aproximadamente


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
IF-261951176771-APN-DGA#ANMAT
Aprobado

el 2 % de la radioactividad fue eliminada en la orina. Se detectó menos de un 1 % de tacrolimus sin cambios en la orina y en las heces, lo que indica que el tacrolimus se metaboliza casi por completo antes de su eliminación, la principal ruta de eliminación siendo la bilis.

POSOLOGIA-DOSIFICACION / MODO DE ADMINISTRACION

La terapia con tacrolimus requiere un cuidadoso monitoreo por parte de personal adecuadamente equipado y calificado.

Solo médicos experimentados en terapia inmunosupresora y manejo de pacientes que recibieron un trasplante podrán recetar el producto medicinal y hacer cambios a la terapia inmunosupresora iniciada.

El cambio involuntario, accidental o sin supervisión de fórmulas de liberación inmediata o liberación prolongada de tacrolimus no es seguro. Esto puede resultar en el rechazo del injerto o una mayor incidencia de efectos secundarios, incluyendo sobre-inmunosupresión o inmunosupresión de menos, debido a diferencias clínicamente relevantes en la exposición sistémica al tacrolimus. Los pacientes deben mantenerse en una sola fórmula de tacrolimus con su régimen de dosis diaria correspondiente; cualquier alteración en la fórmula o régimen solamente podrá suceder bajo la supervisión de cerca de un especialista en trasplantes (consultar secciones "Advertencias y Precauciones" y "Reacciones adversas"). Después del pasaje a cualquier fórmula alternativa, se debe llevar a cabo una monitorización farmacoterapéutica y se deben hacer ajustes a la dosis para garantizar que se mantenga la exposición sistémica al tacrolimus.

Consideraciones generales

Las dosis iniciales recomendadas que se presentan a continuación tienen la intención de actuar únicamente como guía.

Las dosis de tacrolimus deben basarse principalmente en las evaluaciones clínicas del rechazo y tolerabilidad en cada paciente, con la ayuda individual del monitoreo del nivel de sangre (consultar más adelante, bajo "Monitorización farmacoterapéutica"). Si los signos clínicos de rechazo son aparentes, se debe considerar alterar el régimen inmunosupresor.

Se puede administrar tacrolimus de manera endovenosa o por vía oral. En general, las dosis pueden comenzar a administrarse por vía oral, de ser necesario, administrando los contenidos de la cápsula suspendidos en agua, por medio de una sonda nasogástrica.

El tacrolimus se administra de manera rutinaria junto con otros agentes inmunosupresores en el período inicial posterior a la operación.

La dosis de tacrolimus puede variar según el régimen inmunosupresor elegido.

Administración

Se recomienda administrar la dosis diaria por vía oral en dos dosis divididas (por ejemplo, por la mañana y por la noche). Las cápsulas deben tomarse inmediatamente después de sacarlas del blíster. Las cápsulas deben tragarse acompañadas por un líquido (preferiblemente agua).

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOS
IF-2019/31176771-APN-DGA#ANMAT
Apoderado

Generalmente, las cápsulas deben administrarse con el estómago vacío, o por lo menos 1 hora antes o 2 o 3 horas después de una comida, para lograr la absorción máxima.

Se debe advertir a los pacientes que no se traguen el desecante.

Duración de la dosis

Para suprimir el rechazo del injerto, se debe mantener la inmunosupresión; en consecuencia, no se puede brindar un límite a la duración de la terapia oral.

Recomendaciones de dosis – Trasplante de hígado

Profilaxis de rechazo del trasplante - adultos

La terapia oral con tacrolimus debería comenzar en 0,10 – 0,20 mg/kg/día administrados como dos dosis divididas (por ejemplo, por la mañana y por la noche). La administración debe comenzar aproximadamente 12 horas después de terminada la cirugía.

Si la dosis no se puede administrar por vía oral como resultado de la condición clínica del paciente, se debe iniciar una terapia endovenosa de 0,01 – 0,05 mg/kg/día de tacrolimus como infusión continua las 24 horas.

Profilaxis de rechazo del trasplante - niños

Se recomienda administrar una dosis oral inicial de 0.30 mg/kg/día en dos dosis divididas (por ejemplo, por la mañana y por la noche).

Si la condición clínica del paciente impide la administración oral de la dosis, se debe administrar una dosis endovenosa inicial de 0,05 mg/kg/día de tacrolimus como infusión continua las 24 horas.

Ajuste de la dosis durante el período posterior al trasplante en adultos y niños

Normalmente, las dosis de tacrolimus se reducen en el período posterior al trasplante. En algunos casos es posible retirar la terapia inmunosupresora concomitante, lo que resulta en monoterapia con tacrolimus. Una mejora post-trasplante en la condición del paciente podría alterar la farmacocinética de tacrolimus, y quizás requiera mayores ajustes a la dosis.

Terapia de rechazo – adultos y niños

Se han utilizado dosis mayores de tacrolimus, terapia complementaria con corticosteroides, y la introducción de cursos cortos de anticuerpos mono/policlonales para manejar episodios de rechazo.

Si se observan signos de toxicidad (por ejemplo, reacciones adversas pronunciadas – consultar sección Reacciones adversas), es posible que sea necesario reducir la dosis de tacrolimus.

Para hacer el pasaje a tacrolimus, el tratamiento debe comenzar con la dosis oral inicial recomendada para la inmunosupresión primaria.

Para obtener información sobre el pasaje de ciclosporina a tacrolimus, consulte más adelante, bajo "Ajustes de dosis en poblaciones específicas de pacientes".


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado
IF-2619-E-31176771-APN-DGA#ANMAT

Recomendaciones de dosis – Trasplante de riñón*Profilaxis de rechazo del trasplante - adultos*

La terapia oral con tacrolimus debería comenzar en 0,20 – 0,30 mg/kg/día administrados como dos dosis divididas (por ejemplo, por la mañana y por la noche). La administración debe comenzar dentro de las 24 horas después de terminada la cirugía.

Si la dosis no se puede administrar por vía oral como resultado de la condición clínica del paciente, se debe iniciar una terapia endovenosa de 0,05 – 0,10 mg/kg/día de tacrolimus como infusión continua las 24 horas.

Profilaxis de rechazo del trasplante - niños

Se recomienda administrar una dosis oral inicial de 0.30 mg/kg/día en dos dosis divididas (por ejemplo, por la mañana y por la noche).

Si la condición clínica del paciente impide la administración oral de la dosis, se debe administrar una dosis endovenosa inicial de 0,075 - 0,100 mg/kg/día de tacrolimus como infusión continua las 24 horas.

Ajuste de la dosis durante el período posterior al trasplante en adultos y niños

Normalmente, las dosis de tacrolimus se reducen en el período posterior al trasplante. En algunos casos es posible retirar la terapia inmunosupresora concomitante, lo que resulta en una terapia doble a base de tacrolimus. Una mejora post-trasplante en la condición del paciente podría alterar la farmacocinética de tacrolimus, y quizás requiera mayores ajustes a la dosis.

Terapia de rechazo – adultos y niños

Se han utilizado dosis mayores de tacrolimus, terapia complementaria con corticosteroides, y la introducción de cursos cortos de anticuerpos mono/policonales para manejar episodios de rechazo. Si se observan signos de toxicidad (por ejemplo, reacciones adversas pronunciadas, es posible que sea necesario reducir la dosis de tacrolimus.

Para hacer el pasaje a tacrolimus, el tratamiento debe comenzar con la dosis oral inicial recomendada para la inmunosupresión primaria.

Para obtener información sobre el pasaje de ciclosporina a tacrolimus, consulte más adelante, bajo "Ajustes de dosis en poblaciones específicas de pacientes".

Recomendaciones de dosis – Trasplante de corazón*Profilaxis de rechazo del trasplante - adultos*

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

Después de la inducción de anticuerpos, la terapia oral con tacrolimus debería comenzar con una dosis de 0,075 mg/kg/día administrados como dos dosis divididas (por ejemplo, por la mañana y por la noche). La administración debería comenzar dentro de los 5 días después de haber completado la cirugía, y tan pronto como se haya estabilizado la condición clínica del

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
JF-20-GRANDOSO-APN-DGA#ANMAT
Apoderado

paciente. Si la dosis no se puede administrar por vía oral como resultado de la condición clínica del paciente, se debe iniciar una terapia endovenosa de 0,01 – 0,02 mg/kg/día de tacrolimus como infusión continua las 24 horas.

Se publicó una estrategia alternativa en donde se administró tacrolimus por vía oral dentro de las 12 horas después de trasplante. Este enfoque se reservó para pacientes sin insuficiencia orgánica (por ejemplo, insuficiencia renal). En ese caso, se utilizó una dosis inicial de tacrolimus por vía oral de 2 a 4 mg por día en combinación con micofenolato mofetil y corticosteroides, o en combinación con sirolimus y corticosteroides.

Profilaxis de rechazo del trasplante - niños

Se ha utilizado tacrolimus con o sin inducción de anticuerpos en trasplantes de corazón pediátricos. En pacientes sin inducción de anticuerpos, si la terapia de tacrolimus se inició de manera endovenosa, la dosis inicial recomendada es de 0,03 – 0,05 mg/kg/día como una infusión continua de 24 horas con el objetivo de alcanzar una concentración de tacrolimus en sangre de 15 – 25 ng/ml.

Se debe pasar a los pacientes a terapia oral tan pronto como sea clínicamente posible. La primera dosis de terapia oral debe ser de 0,30 mg/kg/día, empezando entre 8 y 12 horas después de la suspensión de la terapia endovenosa.

Después de la inducción de anticuerpos, si la terapia con tacrolimus se inicia por vía oral, la dosis inicial recomendada es de 0,10 - 0,30 mg/kg/día administrados como dos dosis divididas (por ejemplo, por la mañana y por la noche).

Ajuste de la dosis durante el período posterior al trasplante en adultos y niños

Normalmente, las dosis de tacrolimus se reducen en el período posterior al trasplante. Una mejora post-trasplante en la condición del paciente podría alterar la farmacocinética de tacrolimus, y quizás requiera mayores ajustes a la dosis.

Terapia de rechazo – adultos y niños

Se han utilizado dosis mayores de tacrolimus, terapia complementaria con corticosteroides, y la introducción de cursos cortos de anticuerpos mono/policlonales para manejar episodios de rechazo. En pacientes adultos que se pasaron a tacrolimus, se debe administrar una dosis oral inicial de 0,15 mg/kg/día en dos dosis divididas (por ejemplo, por la mañana y por la noche).

En pacientes pediátricos que se pasaron a tacrolimus, se debe administrar una dosis oral inicial de 0,20 - 0,30 mg/kg/día en dos dosis divididas (por ejemplo, por la mañana y por la noche).

Para obtener información sobre el pasaje de ciclosporina a tacrolimus, consulte más adelante, bajo "Ajustes de dosis en poblaciones específicas de pacientes".



IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica



IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE BRANDOSO
IF-2010-3117679-APN-DGA#ANMAT
Apoderado

Recomendaciones de dosis – Terapia de rechazo, otros aloinjertos

Las recomendaciones de dosis para trasplantes de pulmón, páncreas e intestinales se basan en información limitada de estudios clínicos prospectivos. En pacientes que recibieron un trasplante de pulmón, se ha usado tacrolimus a una dosis inicial por vía oral de 0,10—0,15 mg/kg/día; en pacientes que recibieron un trasplante de páncreas, una dosis oral inicial de 0,2 mg/kg/día; y en pacientes que recibieron un trasplante intestinal, una dosis oral inicial de 0,3 mg/kg/día.

Ajustes de dosis en poblaciones especiales*Insuficiencia hepática*

Es posible que resulte necesario reducir la dosis en pacientes con insuficiencia hepática grave para mantener los niveles de concentración mínima de tacrolimus dentro del rango recomendado.

Insuficiencia renal

Dado que la farmacocinética de tacrolimus no se ve afectada por la función renal, no es necesario hacer ajustes de dosis. Sin embargo, debido al potencial nefrotóxico de tacrolimus, se recomienda el monitoreo cuidadoso de la función renal (incluyendo las concentraciones séricas seriales de creatinina, el cálculo de eliminación de creatinina y el monitoreo de la diuresis).

Raza: En comparación con pacientes caucásicos, es posible que los pacientes negros necesiten dosis más altas de tacrolimus para lograr niveles de concentración mínima similares.

Género: No existe evidencia de que pacientes mujeres y hombres requieran dosis diferentes para lograr niveles de concentración mínima similares.

Pacientes pediátricos

En general, los pacientes pediátricos requieren dosis 1 vez y media o 2 veces más alta que las dosis para adultos para lograr niveles de concentración en sangre similares.

Pacientes de edad avanzada

Actualmente, no hay evidencia disponible que indique que se debe ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Pasaje desde ciclosporina

Se debe tener cuidado al pasar a un paciente de una terapia a base de ciclosporina a una terapia a base de tacrolimus.

No se recomienda la administración combinada de ciclosporina y tacrolimus.

La terapia con tacrolimus debe iniciarse después de considerar las concentraciones en sangre de ciclosporina y la condición clínica del paciente.

En presencia de niveles elevados de ciclosporina en sangre, se debe retrasar la dosis. En la práctica, la terapia con tacrolimus se ha iniciado 12- 24 horas

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANADOS
IF-2019-51176771-APN-DGA#ANMAT
Apoderado

después de suspender la ciclosporina. Se debe continuar el monitoreo de los niveles de ciclosporina en sangre después de hacer el pasaje, debido a que la eliminación de ciclosporina podría verse afectada.

Monitorización farmacoterapéutica

La dosis debería basarse principalmente en la evaluación clínica del rechazo y tolerabilidad en cada paciente individual, con la ayuda del monitoreo del nivel de concentración mínima de tacrolimus en sangre total.

Como ayuda para optimizar la dosis, hay varios inmunoensayos disponibles para determinar las concentraciones de tacrolimus en sangre total, incluyendo inmunoensayos semi-automatizados de enzimas por micropartículas (MEIA, por sus siglas en inglés). Se deben evaluar las comparaciones de concentraciones de los documentos publicados con los valores individuales en la práctica clínica teniendo cuidado y conocimiento de los métodos empleados en el ensayo. En la práctica clínica actual, los niveles en sangre total se monitorean utilizando métodos de inmunoensayo.

Los niveles de concentración mínima de tacrolimus en sangre deben monitorearse durante el período posterior al trasplante. Al administrarse las dosis por vía oral, los niveles de concentración mínima en sangre deben tomarse aproximadamente 12 horas después de la dosis, justo antes de la dosis siguiente. La frecuencia con que se monitorea el nivel de concentración en sangre debe basarse en las necesidades clínicas. Debido a que tacrolimus es un producto medicinal con bajo índice de eliminación, es posible que se necesiten varios días para que se note un cambio aparente en los niveles en sangre después de un ajuste hecho al régimen de dosis. Los niveles de concentración mínima en sangre se deben monitorear aproximadamente dos veces por semana durante los primeros días del período posterior al trasplante, y después de manera periódica durante la terapia de mantenimiento. Los niveles de concentración mínima de tacrolimus en sangre también se deben monitorear después de un ajuste de dosis, cambios en el régimen inmunosupresor, o después de la administración concomitante de sustancias que podrían alterar las concentraciones de tacrolimus en sangre total.

El análisis de un estudio clínico sugiere que la mayoría de los pacientes se puede manejar con éxito si los niveles de concentración mínima de tacrolimus en sangre se mantienen por debajo de los 20 ng/ml. Es necesario tener en cuenta la condición clínica del paciente al interpretar los niveles en sangre total. En la práctica clínica, los niveles de concentración mínima en sangre total se han encontrado, generalmente, en el rango de 5 – 20 ng/ml en receptores de un trasplante de hígado y 10 – 20 ng/ml en pacientes de trasplante de riñón y de corazón a principios del período posterior al trasplante. De manera subsiguiente, durante la terapia de mantenimiento, las concentraciones en sangre en general se encontraron en el rango de 5 – 15 ng/ml en receptores de trasplante de hígado, riñón y corazón.

CONTRAINDICACIONES

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
IF-2019-31176771-APN-DGA#ANMAT
Apoderado

Hipersensibilidad a tacrolimus u otros macrólidos.
Hipersensibilidad a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Durante el periodo post-trasplante inicial, debe realizarse un control de los siguientes parámetros de manera rutinaria: presión sanguínea, ECG, estado neurológico y visual, niveles de glucosa en sangre en ayunas, niveles de electrolitos (en particular de potasio), pruebas de funcionalidad hepática y renal, parámetros hematológicos, valores de coagulación y determinación de proteínas en plasma. En caso de que se observen variaciones clínicamente significativas, debe considerarse un ajuste del régimen inmunosupresor.

Se han observado errores de medicación incluyendo cambio involuntario, no intencionado o no supervisado entre las formulaciones de tacrolimus de liberación inmediata ó de liberación prolongada. Esto ha conducido a acontecimientos adversos graves, incluyendo rechazo del injerto u otros efectos adversos que pudieran ser consecuencia bien de una baja exposición o de una sobreexposición a tacrolimus. Se debe mantener a los pacientes en una única formulación de tacrolimus con la posología diaria correspondiente; solamente deben producirse modificaciones de la formulación o de la posología bajo una estrecha supervisión de un especialista en trasplantes.

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

Debido a que los niveles sanguíneos de tacrolimus pueden cambiar significativamente durante los episodios de diarrea, se recomienda una monitorización adicional de las concentraciones de tacrolimus durante los episodios de diarrea.

Debe evitarse la administración concomitante de ciclosporina y tacrolimus, y debe tenerse precaución cuando se administra tacrolimus a pacientes que han recibido previamente ciclosporina

La hipertrofia ventricular o la hipertrofia del septum, que aparecen en los informes como cardiomiopatías, se han observado en raras ocasiones. En la mayor parte de los casos han sido reversibles y han ocurrido principalmente en niños con concentraciones de tacrolimus en sangre mucho más elevadas que los niveles máximos recomendados. Otros factores que se ha observado que aumentan el riesgo de estas condiciones clínicas incluyen patología cardíaca previa, uso de corticosteroides, hipertensión, disfunción renal o hepática, infecciones, sobrecarga de líquidos y edema. Así, los pacientes de alto riesgo, en particular los niños pequeños y aquellos que reciben un tratamiento

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
II-2019-51176971-APN-DGA#ANMAT
Aprobado

inmunesupresor importante deben ser controlados, utilizando procedimientos tales como ecocardiografía o ECG antes y después del trasplante (por ejemplo inicialmente, a los tres meses y, posteriormente, a los 9-12 meses). En caso de que se observaran alteraciones, debe evaluarse una reducción de la dosis de Tacrolimus o el cambio de tratamiento a otro agente inmunosupresor. Tacrolimus puede prolongar el intervalo QT, sin embargo en este momento falta evidencia sustancial para demostrar si causa Torsade de Pointes. Debe tenerse precaución en pacientes en los que se ha diagnosticado o se sospecha el Síndrome congénito de intervalo QT prolongado.

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

Se ha notificado que pacientes tratados con tacrolimus han desarrollado el síndrome de encefalopatía posterior reversible (EPR). Si los pacientes tratados con tacrolimus presentan síntomas que indican EPR como dolor de cabeza, alteración del estado mental, convulsiones o alteraciones visuales, se debe llevar a cabo un procedimiento radiológico (por ej. RMN). Si se diagnostica EPR, se aconseja un control adecuado de la presión sanguínea y la suspensión inmediata del tacrolimus sistémico. La mayoría de los pacientes se recupera de forma completa una vez tomadas las medidas apropiadas.

Infecciones que incluyen infecciones oportunistas

Los pacientes en tratamiento con medicamentos inmunosupresores, incluido tacrolimus, presentan un mayor riesgo de sufrir infecciones incluyendo infecciones oportunistas (bacterianas, fúngicas, víricas y protozoarias) tales como la nefropatía asociada a virus BK y la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada a virus JC.

Los pacientes pueden presentar también un mayor riesgo de infecciones de hepatitis viral (por ejemplo, la reactivación de la hepatitis B y C y la infección de novo, así como la hepatitis E, que puede volverse crónica). Con frecuencia estas infecciones están asociadas a una elevada carga inmunosupresora total, y pueden conducir a situaciones graves o potencialmente mortales que los médicos deben de considerar en el diagnóstico diferencial de los pacientes inmunodeprimidos que presenten una función renal o hepática deteriorada o síntomas neurológicos.


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE SANDOVAL
APODERADO
APN-DGA#ANMAT

La prevención y el tratamiento deben estar de acuerdo con la orientación clínica adecuada.

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

Al igual que con otros agentes inmunosupresores, debido al riesgo potencial de alteraciones malignas de la piel, debe minimizarse la exposición a la luz solar y a los rayos UV utilizando ropa protectora adecuada y empleando una crema protectora con un elevado factor de protección.

Al igual que con otros potentes agentes inmunosupresores, el riesgo de cáncer secundario es desconocido.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Interacciones metabólicas

El tacrolimus disponible sistémicamente se metaboliza a través de la CYP3A4 hepática. También existe evidencia de metabolismo gastrointestinal a través del CYP3A4 de la pared intestinal. El uso concomitante de medicamentos o preparados de hierbas conocidas por inhibir o inducir CYP3A4 puede afectar al metabolismo de tacrolimus y, por lo tanto, elevar o disminuir el nivel sanguíneo de tacrolimus. Por lo tanto, se recomienda monitorizar los niveles sanguíneos de tacrolimus cuando se utilizan de forma concomitante sustancias con potencial de alterar el metabolismo de CYP3A, y ajustar de forma apropiada la dosis de tacrolimus para mantener una exposición similar de tacrolimus (ver POSOLOGIA-DOSIFICACION / MODO DE ADMINISTRACION)

Inhibidores del metabolismo

Se ha demostrado clínicamente que las siguientes sustancias aumentan los niveles sanguíneos de tacrolimus: Se han observado interacciones fuertes con agentes antifúngicos como ketoconazol, fluconazol, itraconazol y voriconazol, el antibiótico macrólido eritromicina o inhibidores de la proteasa VIH (por ejemplo, ritonavir). El uso concomitante de estas sustancias puede requerir menores dosis de tacrolimus en prácticamente todos los pacientes.

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

Se ha demostrado *in vitro* que las siguientes sustancias son inhibidores potenciales del metabolismo de tacrolimus: bromocriptina, cortisona, dapsona, ergotamina, gestodeno, lidocaína, mefenitoína, miconazol, midazolam, nilvadipino, noretisterona, quinidina, tamoxifeno, troleandomicina.

Se ha descrito que el jugo de pomelo eleva el nivel sanguíneo de tacrolimus, y por lo tanto debe evitarse.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
IF-2019-31176771-APN-DGA#ANMAT
Apoderado

Lansoprazol y ciclosporina pueden inhibir potencialmente el metabolismo de tacrolimus mediado por CYP3A4, y por lo tanto aumentar las concentraciones de tacrolimus en sangre total.

Inductores del metabolismo

Se ha demostrado clínicamente que las siguientes sustancias disminuyen los niveles sanguíneos de tacrolimus: Se han observado interacciones fuertes con rifampicina, fenitoína o Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) que pueden requerir mayores dosis de tacrolimus en prácticamente todos los pacientes. También se han observado interacciones clínicamente significativas con fenobarbital. Se ha demostrado que las dosis de mantenimiento de corticoesteroides reducen los niveles sanguíneos de tacrolimus.

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

Efecto de tacrolimus sobre el metabolismo de otros medicamentos

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

La semivida de ciclosporina se alarga cuando se administra simultáneamente con tacrolimus. Además, pueden producirse efectos nefrotóxicos aditivos/sinérgicos. Por este motivo, no se recomienda la asociación de ciclosporina y tacrolimus, y debe tenerse precaución cuando se administra tacrolimus a pacientes tratados previamente con ciclosporina (ver POSOLOGIA-DOSIFICACION / MODO DE ADMINISTRACION).

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

Debido a que tacrolimus puede reducir el aclaramiento de los anticonceptivos basados en esteroides conduciendo a un aumento de la exposición hormonal, se debe tener una especial precaución cuando se decidan los métodos anticonceptivos.

Existe un conocimiento limitado de las interacciones entre tacrolimus y las estatinas. Los datos disponibles sugieren ampliamente que la farmacocinética de las estatinas no se modifica por la administración concomitante de tacrolimus.

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

Otras interacciones que han producido efectos clínicos perjudiciales

El uso concurrente de tacrolimus con medicamentos con conocidos efectos nefrotóxicos o neurotóxicos puede elevar el nivel de toxicidad (por ejemplo, antibióticos aminoglucósidos, inhibidores de la girasa, vancomicina, sulfametoxazol+trimetoprim, AINEs, ganciclovir o aciclovir).

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

Debido a que el tratamiento con tacrolimus puede asociarse con hiperpotasemia, o puede elevar la hiperpotasemia previa, debe evitarse la toma elevada de potasio o diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, amilorida, triamterene o espironolactona).

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

Consideraciones respecto a la unión a proteínas

Tacrolimus se une extensamente a las proteínas plasmáticas. Deben considerarse posibles interacciones con otros medicamentos con alta afinidad conocida por las

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
IF 201931176791-APN-DGA#ANMAT
Apoderado

proteínas plasmáticas (por ejemplo, AINE, anticoagulantes orales o antidiabéticos orales).

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Datos en humanos demuestran que tacrolimus es capaz de atravesar la placenta. Los datos disponibles limitados de receptores de trasplante de órganos no muestran ninguna evidencia de un aumento del riesgo de efectos adversos a lo largo y al finalizar el embarazo con tacrolimus comparado con otros fármacos inmunosupresores. Sin embargo se han notificado casos de aborto espontáneo. Hasta el momento no existen disponibles otros datos epidemiológicos relevantes. Debido a la necesidad del tratamiento, se puede considerar tacrolimus en mujeres embarazadas cuando no existe ninguna alternativa más segura y cuando los beneficios potenciales justifican el riesgo para el feto.

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

En ratas y conejos, tacrolimus causó toxicidad embriofetal a dosis que demostraron toxicidad en la madre.

Lactancia

Los datos en humanos demuestran que tacrolimus se excreta en la leche materna. Como no es posible descartar los efectos perjudiciales sobre el recién nacido, las pacientes no deben amamantar a sus hijos mientras estén bajo tratamiento con tacrolimus.

Fertilidad

En las ratas tacrolimus afecta a la fertilidad de los machos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Tacrolimus puede tener una pequeña influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Tacrolimus puede producir trastornos visuales y neurológicos. Este efecto puede potenciarse si se ingiere alcohol junto con tacrolimus.

REACCIONES ADVERSAS

A menudo, resulta difícil establecer el perfil de reacciones medicamentosas adversas asociado con agentes inmunosupresores, debido a la enfermedad subyacente y el uso concomitante de varios medicamentos.

Muchas de las reacciones medicamentosas adversas que aparecen a continuación son reversibles y/o responden a una reducción de la dosis. La frecuencia de reacciones adversas se define de la siguiente manera: muy comunes ($\geq 1/10$); comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco comunes ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); muy raras ($< 1/10,000$); se desconoce (no se puede estimar a partir de la información disponible). Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos no deseados se presentan en orden de gravedad descendiente.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Aprobado
IF-2019-51176771-APN-DGA#ANMAT

Trastornos cardíacos

Comunes: cardiopatía isquémica, taquicardia

Poco comunes: arritmias ventriculares y paro cardíaco, insuficiencias cardíacas, cardiomiopatías, hipertrofia ventricular, arritmias supraventriculares, palpitaciones, ECG anormal, anomalías del ritmo cardíaco y pulso

Raras: derrame pericárdico

Muy raras: ecocardiograma anormal

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Comunes: anemia, leucopenia, trombocitopenia, leucocitosis, análisis anormal de glóbulos rojos,

Poco comunes: coagulopatías, análisis de coagulación y sangrado anormales, pancitopenia, neutropenia,

Raras: púrpura trombótica trombocitopénica, hipoprotrombinemia

Trastornos del sistema nervioso

Muy comunes: cefalea, temblores

Comunes: convulsiones, trastornos de la conciencia, parestesias y disestesias, neuropatías periféricas, mareos, discapacidades para escribir, trastornos del sistema nervioso

Poco comunes: coma, hemorragias del sistema nervioso central y accidentes cerebrovasculares, parálisis y paresia, encefalopatía, anomalías en el habla y el lenguaje, amnesia

Raras: hipertensión

Muy raras: miastenia

Trastornos oculares

Comunes: visión borrosa, fotofobia, trastornos oculares

Poco comunes: cataratas

IVAX ARGENTINA S.A.
 ROSANA B. COLOMBO
 FARMACÉUTICA
 Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
 JORGE GRANDOSO
 Apoderado
 IF-2619-51176771-APN-DGA#ANMAT

Raras: ceguera

Trastornos del oído y laberinto

Comunes: tinnitus

Poco comunes: hipoacusia

Raras: sordera neurosensorial

Muy raras: trastornos de la audición

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Comunes: disnea, trastornos de parénquima pulmonar, derrame pleural, faringitis, tos, congestión nasal e inflamaciones

Poco comunes: fallos respiratorios, trastornos del tracto respiratorio, asma

Raras: síndrome de distrés respiratorio agudo

Trastornos gastrointestinales

Muy comunes: diarrea, náuseas

Comunes: inflamación gastrointestinal, úlcera y perforación gastrointestinal, hemorragias gastrointestinales, estomatitis y ulceración, ascitis, vómitos, dolor abdominal, signos y síntomas dispépticos, constipación, flatulencia, hinchazón y distensión, heces blandas, signos y síntomas gastrointestinales

Poco comunes: íleo paralítico, peritonitis, pancreatitis aguda y crónica, aumento de la amilasa en sangre, enfermedad por reflujo gastroesofágico, problemas de vaciamiento gástrico

Raras: sub-obstrucción intestinal, pseudoquiste pancreático

Trastornos renales y urinarios

Muy comunes: Insuficiencia renal


 IVAX ARGENTINA S.A.
 ROSANA B. COLOMBO
 FARMACÉUTICA
 Directora Técnica


 IVAX ARGENTINA S.A.
 JORGE GRANDOSO-APN-DGA#ANMAT
 Apoderado

Comunes: falla renal, falla renal aguda, oliguria, necrosis tubular renal, nefropatía tóxica, anormalidades urinarias, síntomas de la vejiga y uretra

Poco comunes: anuria, síndrome urémico hemolítico

Muy raros: nefropatía, cistitis hemorrágica

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Comunes: prurito, sarpullido, alopecias, acné, aumento de la transpiración

Poco comunes: dermatitis, fotosensibilidad

Raras: necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell)

Muy raras: síndrome de Stevens Johnson

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Comunes: artralgia, calambres musculares, dolor en las extremidades, dolor de espalda

Poco comunes: problemas en las articulaciones

Trastornos endócrinos

Raras: hirsutismo

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy comunes: hiperglucemia, diabetes mellitus, hiperkalemia

Comunes: hipomagnesemia, hipofosfatemia, hipokalemia, hipocalcemia, hiponatremia, sobrecarga de fluidos, hiperuricemia, disminución del apetito, anorexia, acidosis metabólica, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, otras anormalidades de los electrolitos

Poco comunes: deshidratación, hipoproteinemia, hiperfosfatemia, hipoglicemia

Infecciones e infestaciones

Como es bien sabido en el caso de otros potentes agentes inmunosupresores, los pacientes que reciben tacrolimus se encuentran en un mayor riesgo de

IVAX ARGENTINA S.A.
 ROSANA B. COLOMBO
 FARMACÉUTICA
 Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
 JORGE GRANDOSO
 IF-2619-511/0771-APN-DGA#ANMAT
 Apoderado

contraer infecciones (virales, bacteriales, fúngicas, protozoarias). El curso de infecciones preexistentes podría verse agravado. Pueden ocurrir infecciones tanto generalizadas como localizadas. Se han reportado casos de nefropatía asociada con el virus BK, así como también casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada con el virus JC, en pacientes tratados con inmunosupresores, incluyendo tacrolimus

Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimiento

Comunes: disfunción primaria del injerto

Se han observado errores de medicación, incluyendo la sustitución involuntaria, accidental o no supervisada de fórmulas de liberación inmediata o prolongada de tacrolimus. Se han reportado algunos casos asociados de rechazo del trasplante (no se puede estimar la frecuencia a partir de la información disponible).

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)

Los pacientes que reciben terapia inmunosupresora se encuentran en mayor riesgo de desarrollar afecciones malignas. Se han reportado neoplasias tanto benignas como malignas en asociación con el tratamiento con tacrolimus, incluyendo trastornos linfoproliferativos asociados con el VEB y afecciones malignas de la piel.

Trastornos vasculares

Muy comunes: hipertensión

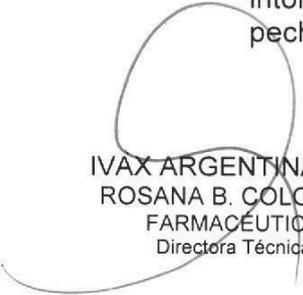
Comunes: hemorragia, eventos tromboembólicos e isquémicos, trastornos vasculares periféricos, hipotensión

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Comunes: astenia, trastornos febriles, edema, dolor y molestia, aumento en la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de peso, alteración en la percepción de la temperatura corporal

Poco comunes: Fallo multiorgánico, enfermedad parecida a la gripe, intolerancia a la temperatura, sensación de presión en el pecho, nerviosismo, sentimiento de anormalidad, aumento


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
IF-2019-51176771-APN-DGA#ANMAT
Aprobado

del lactato deshidrogenasa en sangre, disminución de peso.

Raras: sed, caída, úlcera, opresión en el pecho, disminución de la movilidad

Muy raras: aumento del tejido graso

Trastornos del sistema inmunitario

Se han observado reacciones alérgicas y anafilactoides en pacientes que reciben tacrolimus.

Trastornos hepatobiliares

Comunes: anomalías en la función y enzimas hepáticas, colestasis e ictericia, daños hepatocelulares y hepatitis, colangitis

Raras: trombosis arterial hepática, enfermedad venooclusiva hepática

Muy raras: falla hepática, estenosis de la vía biliar

Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas

Poco comunes: dismenorrea y sangrado uterino

Trastornos psiquiátricos

Muy comunes: insomnio

Comunes: síntomas de ansiedad, confusión y desorientación, depresión, humor deprimido, trastornos y alteraciones del humor, pesadillas, alucinaciones, trastornos mentales

Poco comunes: trastorno psicótico

SOBREDOSIFICACION

La experiencia con sobredosis es limitada. Se han reportado varios casos de sobredosis accidental; los síntomas incluyeron temblores, dolor de cabeza, náuseas y vómitos, infecciones, urticaria, letargo y aumento en la creatinina sérica y nitrógeno ureico en sangre, y un aumento en los niveles de alanina aminotransferasa.


 IVAX ARGENTINA S.A.
 ROSANA B. COLOMBO
 FARMACÉUTICA
 Directora Técnica


 IVAX ARGENTINA S.A.
 JORGE GRANDOSO
 IF-2016-31176771-APN-DGA#ANMAT
 Apoderado

No hay disponible una terapia específica como antídoto para tacrolimus. En caso de que ocurra una sobredosis, se deben tomar medidas generales de soporte y llevar a cabo un tratamiento sintomático.

Debido a su alto peso molecular, baja solubilidad acuosa, y elevada unión a eritrocitos y proteínas plasmáticas, se anticipa que tacrolimus no se podrá dializar. En pacientes aislados con niveles plasmáticos muy altos, la hemofiltración o diafiltración han resultado efectivas en la reducción de concentraciones tóxicas. En casos de intoxicación oral, un lavado gástrico y/o el uso de adsorbentes (como por ejemplo carbón activado) podrían ser de ayuda, si se utilizan poco tiempo después de la ingesta.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 4962-6666/2247;
Hospital Posadas: (01) 4654-6648 / 4658-7777".

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Almacenar a temperaturas por debajo de los 30°C, en su empaque original, para protegerlo de la luz y la humedad.
Una vez abierto el envoltorio de aluminio el producto deberá utilizarse dentro de los 12 meses subsiguientes.

PRESENTACIONES

Estuches conteniendo 20, 30, 50, 90, 60 y 100 cápsulas duras.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
DE LA NACION

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN
MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN MEDIAR UNA NUEVA RECETA
MÉDICA

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°

Fabricado por: Laboratorios Cinfa S.A., Avenida Roncesvalles s/n, 31699 Olloki (Navarra), España.

Acondicionado por: Laboratorios Cinfa S.A., Avenida Roncesvalles s/n, 31699 Olloki (Navarra), España y/o Laboratorios Cinfa S.A., Carretera Olaz-Chipi, 10, Poligono Industrial Areta, 31620 Huarte (Navarra), España.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
IP-2019-51176771-APN-DGA#ANMAT
Apoderado

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)
IVAX ARGENTINA S.A.
Suipacha 1111 – Piso 18 – (1008) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Fecha última revisión:



IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica



IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
IF-2012-51176771-APN-DGA#ANMAT
Apoderado



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2018-50866831-APN-DGA#ANMAT prospecto (hoja 2-22) DEVEXUS

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 21 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.26 19:14:09 -0300'

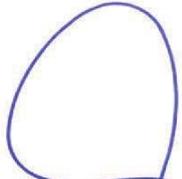
Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.26 19:14:13 -0300'

PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO

**DEVEXUS
TACROLIMUS 1 mg**

Lote N°:
Vencimiento:

[Logo]



**IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica**



**IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Aprobado**

IF-2018-51056341-APN-DGA#ANMAT



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2018-50866831-APN-DGA#ANMAT rotulo primario (hoja14) DEVEXUS (1 mg)

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 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: 2019.06.25 17:54:55 -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: 2019.06.25 17:54:56 -0300'

PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO

**DEVEXUS
TACROLIMUS 0.5 mg**

Lote N°:
Vencimiento:

[Logo]



**IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica**



**IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado**

IF-2018-51056341-APN-DGA#ANMAT



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2018-50866831-APN-DGA#ANMAT rotulo primario (hoja 11) DEVEXUS (0.5 mg)

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.25 17:54:15 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.25 17:54:15 -03'00'

PROYECTO DE ROTULO Y/O ETIQUETA

Industria Española

Contenido: 20 cápsulas duras (*)

**DEVEXUS
TACROLIMUS
Cápsulas duras**

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA

Cada cápsula dura de 1 mg de DEVEXUS contiene:

Tacrolimus	1,0 mg
Croscarmelosa sódica	25,0 mg
Estearato de magnesio	1,4 mg
Lactosa anhidra	108,6 mg
Povidona K30	4,0 mg
Etanol anhidro	30,0 mg
<u>Cuerpo y tapa de la cápsula</u>	
Dióxido de titanio	2,000 g%
Gelatina	Csp 100.000 g%

Posología: Ver prospecto interior.

Lote N°:

Vencimiento:

Modo de conservación: Almacenar a temperaturas por debajo de los 30°C, en su empaque original, para protegerlo de la luz y la humedad.
Una vez abierto el envoltorio de aluminio el producto deberá utilizarse dentro de los 12 meses subsiguientes.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°

Elaborado en:

Laboratorios Cinfa S.A., Avenida Roncesvalles s/n, 31699 Olloki (Navarra), España

Acondicionado en:

Laboratorios Cinfa S.A., Avenida Roncesvalles s/n, 31699 Olloki (Navarra), España

Laboratorios Cinfa S.A., Carretera Olaz-Chipi, 10, Poligono Industrial Areta, 31620 Huarte (Navarra), España

Importado por:

IVAX ARGENTINA S.A.- Suipacha 1111 -Piso 18 (C1008) Ciudad Autónoma de Bs.As.

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

Informes: Dpto. Médico (0800-6663342)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

(*) Este proyecto de rótulo y/o etiqueta será aplicable al envase conteniendo 30, 50, 60, 90 y 100 cápsulas duras.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
IF-2018-51056341-APN-DGA#ANMAT



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2018-50866831-APN-DGA#ANMAT rotulo secundario (hoja 75) DEVEXUS (1 mg)

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.25 17:51:08 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.25 17:51:08 -0300'

PROYECTO DE ROTULO Y/O ETIQUETA

Industria Española

Contenido: 20 cápsulas duras (*)

**DEVEXUS
TACROLIMUS
Cápsulas duras
VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA**

FORMULACada cápsula dura de 0,5 mg de DEVEXUS contiene:

Tacrolimus	0,5 mg
Croscarmelosa sódica	25,0 mg
Estearato de magnesio	1,4 mg
Lactosa anhidra	109,1 mg
Povidona K30	4,0 mg
Etanol anhidro	30,0 mg

Cuerpo y tapa de la cápsula

Dióxido de titanio	1,3333 g%
Óxido de hierro amarillo	0,1000 g%
Gelatina	Csp 100.000 g%

Posología: Ver prospecto interior.

Lote N°:

Vencimiento:

Modo de conservación: Almacenar a temperaturas por debajo de los 30°C, en su empaque original, para protegerlo de la luz y la humedad.

Una vez abierto el envoltorio de aluminio el producto deberá utilizarse dentro de los 12 meses subsiguientes.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Elaborado en:

Laboratorios Cinfa S.A., Avenida Roncesvalles s/n, 31699 Olloki (Navarra), España

Acondicionado en:

Laboratorios Cinfa S.A., Avenida Roncesvalles s/n, 31699 Olloki (Navarra), España

Laboratorios Cinfa S.A., Carretera Olaz-Chipi, 10, Poligono Industrial Areta, 31620

Huarte (Navarra), España

Importado por:

IVAX ARGENTINA S.A.- Suipacha 1111 -Piso 18 (C1008) Ciudad Autónoma de Bs.As.

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

Informes: Dpto. Médico (0800-6663342)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

(*) Este proyecto de rótulo y/o etiqueta será aplicable al envase conteniendo 30, 50, 60, 90 y 100 cápsulas duras.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
IF-2018-096341-APN-DGA#ANMAT



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2018-50866831-APN-DGA#ANMAT rotulo secundario (hoja 72) DEVEXUS (0.5 mg)

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.25 17:49:56 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.25 17:49:57 -03'00'

PROSPECTO PARA EL PACIENTE

**DEVEXUS
TACROLIMUS**

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo. Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Devexus y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Devexus
3. Cómo tomar Devexus
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Devexus
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Devexus y para qué se utiliza

Devexus es un inmunosupresor. Tras su trasplante de órgano (por ej. hígado, riñón, corazón), el sistema inmunitario de su cuerpo intentará rechazar el nuevo órgano.

Devexus se utiliza para controlar la respuesta inmune de su cuerpo, permitiéndole aceptar el órgano trasplantado.

Devexus se utiliza con frecuencia en combinación con otros medicamentos que también suprimen el sistema inmunitario.

También puede recibir Devexus para tratar un rechazo que se esté produciendo de su hígado, riñón, corazón u otro órgano trasplantado, o si cualquier tratamiento previo que estuviera siguiendo, no consigue controlar esta respuesta inmunitaria después de su trasplante.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Devexus

No tome Devexus

- Si es alérgico a tacrolimus o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si es alérgico a sirolimus o a cualquier antibiótico macrólido (p.ej. eritromicina, claritromicina, josamicina).



IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica



IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
IF-2019-51176771-APN-DGA#ANMAT

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Devexus

- Si está tomando cualquiera de los medicamentos mencionados en "Toma de Devexus con otros medicamentos".
- Si tiene o ha tenido problemas de hígado.
- Si tiene diarrea durante más de un día.
- Si necesita vacunarse.

Su médico puede tener que ajustarle la dosis de Devexus.

Debe mantenerse en contacto con su médico de forma regular. Es posible que su médico desee realizar de vez en cuando análisis de sangre, orina, corazón, vista para ajustar a la dosis más adecuada de Devexus

Debe limitar su exposición a la luz solar y luz UV (ultravioleta) mientras esté tomando Devexus. Esto se debe a que los inmunosupresores pueden aumentar el riesgo de cáncer de piel. Debe utilizar ropa protectora adecuada y crema protectora con un elevado factor de protección solar.

Toma de Devexus con otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Devexus no se debe tomar con ciclosporina.

Los niveles sanguíneos de Devexus pueden modificarse debido a otros medicamentos que esté tomando, y los niveles sanguíneos de otros medicamentos pueden modificarse por la administración de Devexus lo que puede requerir un aumento o disminución de la dosis de Devexus. En particular, debe informar a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente medicamentos como:

- antifúngicos y antibióticos, especialmente los llamados antibióticos macrólidos empleados
- para el tratamiento de infecciones, por ej. ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol, clotrimazol, eritromicina, claritromicina, josamicina y rifampicina
- medicamentos VIH (por ej. ritonavir), utilizados para tratar la infección por VIH
- medicamentos para la úlcera de estómago y reflujo ácido (por ej. omeprazol, lansoprazol o cimetidina)
- antieméticos, utilizados para tratar las náuseas y los vómitos (por ej. metoclopramida)
- cisaprida o el antiácido hidróxido de magnesio-aluminio, utilizado para tratar la acidez
- la píldora anticonceptiva u otros tratamientos hormonales con etinilestradiol, tratamientos hormonales con danazol
- medicamentos que se utilizan para tratar la tensión alta o problemas del corazón (por ej. nifedipino, nicardipino, diltiazem y verapamilo)
- los medicamentos conocidos como "estatinas" que se utilizan para tratar el colesterol y los triglicéridos elevados
- fenitoína o fenobarbital, utilizados para tratar la epilepsia



IVAX ARGENTINA S.A.
 ROSANA B. COLOMBO
 FARMACÉUTICA
 Directora Técnica



IVAX ARGENTINA S.A.
 JORGE GRANDOSO
 IF-2019-51176771-APN-DGA#ANMAT

- los corticosteroides prednisona y metilprednisolona, que pertenecen a la clase corticosteroides que se utilizan para tratar inflamaciones o suprimir el sistema inmune (por ejemplo en rechazo a un trasplante)
- nefazodona, utilizado para tratar la depresión
- remedios de herbolario que contienen hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) u otros preparados a base de hierbas.

Dígale a su médico si está tomando o necesita tomar ibuprofeno, anfotericina B o antivirales (p.ej. aciclovir). Estos pueden empeorar los problemas renales o del sistema nervioso cuando se administran simultáneamente con Devexus

Su médico también necesita saber si está tomando suplementos de potasio o ciertos diuréticos que se utilizan para insuficiencia cardíaca, hipertensión y enfermedad en el riñón (por ej. amilorida, triamtereno o espironolactona), antiinflamatorios no esteroideos (AINEs, por ej. ibuprofeno) que se utilizan para fiebre, inflamación y dolor, anticoagulantes, o medicación oral para el tratamiento diabético, mientras está tomando Devexus

Si necesita vacunarse, por favor diga antes a su médico que está tomando este medicamento.

Toma de Devexus con los alimentos y bebidas

Tome Devexus con el estómago vacío o al menos 2-3 horas después de una comida. Espere al menos una hora para comer. Evite el pomelo (también el jugo de pomelo) mientras esté en tratamiento con Devexus, ya que puede afectar a sus niveles.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Tacrolimus pasa a la leche materna. Por lo tanto, no debe amamantar mientras recibe Devexus.

Conducción y uso de máquinas

Tacrolimus puede tener una pequeña influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No conduzca y no maneje herramientas o máquinas si se siente mareado o somnoliento, o tiene problemas para ver con claridad después de tomar este medicamento. Estos efectos se observan con mayor frecuencia si se toma junto con alcohol.

Devexus contiene lactosa:

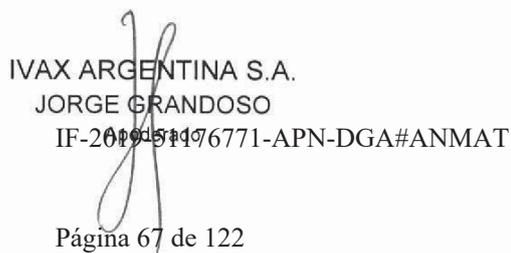
Este medicamento contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar Devexus

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. Consulte a su médico si tiene dudas.



IVAX ARGENTINA S.A.
 ROSANA B. COLOMBO
 FARMACÉUTICA
 Directora Técnica



IVAX ARGENTINA S.A.
 JORGE GRANDOSO
 IF-2019-51176771-APN-DGA#ANMAT

Asegúrese de que recibe el mismo medicamento con tacrolimus cada vez que recoja su prescripción médica, a menos que su especialista en trasplante haya acordado cambiar a otro medicamento diferente con tacrolimus.

Este medicamento debe tomarse dos veces al día. Si el aspecto de este medicamento no es el mismo de siempre, o si las instrucciones de dosificación han cambiado, consulte a su médico lo antes posible para asegurarse de que tiene el medicamento correcto.

La dosis inicial para prevenir el rechazo de su órgano trasplantado será fijada por su médico calculándola según su peso corporal. Las dosis iniciales justo después del trasplante estarán generalmente dentro del intervalo de 0,075-0,30 mg por kg de peso corporal y por día dependiendo de su órgano trasplantado.

Su dosis depende de sus condiciones generales, y de otra medicación inmunosupresora que pueda estar tomando. Su médico necesitará realizarle análisis sanguíneos de manera regular para definir la dosis correcta, y para ajustar la dosis de vez en cuando. Su médico disminuirá habitualmente su dosis de tacrolimus una vez que sus condiciones se hayan estabilizado. Su médico le dirá exactamente cuántas cápsulas debe tomar, y su frecuencia.

Devexus se toma por vía oral dos veces al día, habitualmente por la mañana y por la noche. En general debe tomar tacrolimus cápsulas con el estómago vacío o por lo menos una hora antes, ó de 2 a 3 horas después de la comida. Se deben ingerir las cápsulas completas con un vaso de agua. Evite el pomelo y el jugo de pomelo mientras esté tomando tacrolimus cápsulas. No ingiera el desecante incluido en la bolsa de aluminio.

Si usted toma más Devexus del que debiera

Si ha tomado demasiado accidentalmente, vea a su médico o pónganse inmediatamente en contacto con el departamento de emergencias del hospital más cercano.

Si olvidó tomar Devexus No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si olvida tomar sus cápsulas, espere al momento de la siguiente dosis y luego continúe como antes.

Si interrumpe el tratamiento con Devexus La suspensión de su tratamiento puede aumentar el riesgo de rechazo de su órgano trasplantado. No suspenda el tratamiento a no ser que su médico se lo diga.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Devexus reduce el mecanismo de defensa de su propio cuerpo que le permite rechazar su órgano trasplantado. De manera consecuente, su cuerpo no funcionará tan bien como habitualmente a la hora de luchar contra las infecciones.

Por lo tanto, si usted está tomando Devexus, será más propenso que habitualmente a sufrir infecciones de la piel, boca, estómago e intestinos, pulmones y tracto urinario.



IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica



IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
IF-2019-51176771-APN-DGA#ANMAT

Se han notificado efectos graves, incluyendo reacciones alérgicas y anafilácticas (puede experimentar: una erupción repentina con picor (urticaria), hinchazón de las manos, pies, tobillos, cara, labios, boca o garganta (que puede causar dificultad al tragar o respirar), y puede sentir que va a desmayarse). Esto puede ser mortal. Un efecto adverso poco frecuente es el Síndrome hemolítico urémico, una enfermedad que se caracteriza por insuficiencia renal aguda (baja producción de orina/ o nula producción de orina), anemia hemolítica microangiopática (descenso en el número de glóbulos rojos con extremado cansancio, coloración amarillenta de la piel o los ojos (ictericia) y recuento bajo de plaquetas con hematomas o sangrado anormales y signos de infección. Esto puede ser mortal. Un efecto adverso raro es la Púrpura trombótica trombocitopénica (o PTT) que se caracteriza por fiebre y hematomas en la piel que pueden aparecer como puntos rojos, con o sin cansancio extremo inexplicable, confusión, coloración amarillenta de la piel o de los ojos (ictericia), con síntomas de insuficiencia renal aguda (baja producción de orina/ o nula producción de orina). Esto puede ser mortal. Se han notificado tumores benignos y malignos tras el tratamiento como resultado de la inmunosupresión.

Los posibles efectos adversos se enumeran según las siguientes categorías:

Efectos adversos muy frecuentes: estos pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes.

Efectos adversos frecuentes: estos pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes.

Efectos adversos poco frecuentes: estos pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes.

Efectos adversos raros: estos pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes.

Efectos adversos muy raros: estos pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes.

Efectos adversos muy frecuentes: afectan a más de 1 de cada 10 pacientes

- Aumento del azúcar en sangre, diabetes mellitus, aumento de potasio en sangre
- Dificultad para dormir
- Temblor, dolor de cabeza
- Aumento de la presión sanguínea
- Diarrea, náuseas
- Problemas de riñón

Efectos adversos frecuentes: afectan hasta 1 de cada 10 pacientes

- Disminución del recuento de células sanguíneas (plaquetas, glóbulos rojos o glóbulos blancos), aumento en el recuento de glóbulos blancos, cambios en el recuento de glóbulos rojos.
- Disminución de magnesio, fosfato, potasio, calcio o sodio en sangre, sobrecarga de fluidos, aumento de ácido úrico o lípidos en sangre, disminución del apetito, aumento de acidez en la sangre, otros cambios de las sales sanguíneas (observados en los análisis de sangre).
- Síntomas de ansiedad, confusión y desorientación, depresión, cambios del humor, pesadillas, alucinaciones, trastornos mentales.



IVAX ARGENTINA S.A.
 ROSANA B. COLOMBO
 FARMACÉUTICA
 Directora Técnica



IVAX ARGENTINA S.A.
 JORGE GRANDOSO
 IF-2010-51676771-APN-DGA#ANMAT

- Ataques epilépticos, alteraciones de la conciencia, hormigueo y entumecimiento (algunas veces doloroso) de manos y pies, mareo, dificultad para la escritura, alteraciones del sistema nervioso.
- Visión borrosa, aumento de la sensibilidad a la luz, alteraciones oculares.
- Oír sonidos en sus oídos.
- Disminución del flujo sanguíneo en los vasos cardíacos, latido cardíaco más rápido.
- Hemorragias, bloqueo parcial o completo de los vasos sanguíneos, disminución de la presión sanguínea.
- Dificultad en la respiración, cambios en el tejido pulmonar, acumulación de líquido alrededor del pulmón, inflamación de la garganta, tos, síntomas semejantes a la gripe.
- Inflamaciones o úlceras que provocan dolor abdominal o diarrea, hemorragias del estómago, inflamaciones o úlceras de la boca, acumulación de líquido del abdomen, vómitos, dolores abdominales, indigestión, estreñimiento, flatulencia, hinchazón, heces sueltas, problemas estomacales.
- Cambios en la función y enzimas hepáticas, ictericia de la piel debido a problemas hepáticos, daño del tejido hepático e inflamación del hígado.
- Picor, erupción, pérdida de pelo, acné, aumento de la sudoración.
- Dolor en articulaciones, extremidades o espalda, calambres musculares.
- Función insuficiente de los riñones, menor producción de orina, dificultad o dolor al orinar.
- Debilidad general, fiebre, retención de líquidos, dolor y malestar, aumento de la enzima fosfatasa alcalina en sangre, aumento de peso, sensación de temperatura alterada.
- Función insuficiente de su órgano trasplantado.

Efectos adversos poco frecuentes: afectan hasta 1 de cada 100 pacientes

- Cambios en la coagulación de la sangre, disminución del recuento de todas las células sanguíneas.
- Deshidratación, disminución de proteínas ó azúcar en sangre, aumento de fosfato en sangre.
- Coma, hemorragias cerebrales, derrame cerebral, parálisis, trastorno cerebral, alteraciones del habla y del lenguaje, problemas de memoria.
- Opacidad del cristalino del ojo.
- Dificultad en la audición.
- Latido cardíaco irregular, parada del latido cardíaco, disminución de la función cardíaca, alteración del músculo cardíaco, aumento del músculo cardíaco, latido cardíaco más fuerte, electrocardiograma anormal, frecuencia cardíaca y pulso anormales.
- Coágulos sanguíneos en una vena de una extremidad, shock.
- Dificultades en la respiración, alteraciones del tracto respiratorio, asma.
- Obstrucciones del intestino, aumento del nivel sanguíneo de la enzima amilasa, reflujo del contenido estomacal en la garganta, retraso del vaciado del estómago.
- Dermatitis, sensación de quemazón bajo la luz del sol.

IVAX ARGENTINA S.A.
 ROSANA B. COLOMBO
 FARMACÉUTICA
 Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
 JORGE GRANDOSO
 IF-2019-01176771-APN-DGA#ANMAT

- Trastornos de las articulaciones.
- Dificultad para orinar, menstruación dolorosa y hemorragia menstrual anormal.
- Fallo de algunos órganos, enfermedad semejante a la gripe, aumento de la sensibilidad al calor y al frío, sensación de presión en el pecho, nerviosismo o sensación rara, aumento de la enzima lactatodeshidrogenasa en sangre, pérdida de peso.

Efectos adversos raros: afectan hasta 1 de cada 1.000 pacientes

- Aumento de la rigidez muscular.
- Ceguera.
- Sordera.
- Recogida de líquido alrededor del corazón.
- Dificultad en la respiración aguda.
- Formación de quistes en el páncreas.
- Problemas con el flujo sanguíneo en el hígado.
- Enfermedad grave con ampollas en la piel, boca, ojos y genitales, aumento del vello.
- Sed, caída, sensación de opresión en el pecho, disminución de la movilidad, úlcera.

Efectos adversos muy raros: afectan hasta 1 de cada 10.000 pacientes

- Debilidad muscular.
- Ecocardiograma anormal.
- Insuficiencia hepática, estrechamiento del vaso biliar.
- Dolor al orinar con sangre en la orina.
- Aumento del tejido graso.

Se han comunicado casos de aplasia eritrocitaria pura (una reducción muy grave del recuento de glóbulos rojos), agranulocitosis (una disminución grave de los glóbulos blancos) y anemia hemolítica (una disminución del número de glóbulos rojos debido a una rotura anormal).

Comunicación de efectos adversos:

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

5. Conservación de Devexus

- Mantener fuera del alcance y vista de los niños.
- Almacenar a una temperatura inferior a 30°C
- Almacenar en su empaque original (con el sobre de aluminio) para protegerlo de la humedad y la luz.
- No utilice **DEVEXUS** después de la fecha de vencimiento que aparece en la caja y blíster. Una vez abierto el sobre de aluminio, el producto debe usarse antes de que pase 1 año. La fecha de vencimiento se refiere al último día de ese mes.



IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica



IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
IF-2019-54476771-APN-DGA#ANMAT

- No debe desechar los medicamentos en aguas residuales o con la basura del hogar. Pregúntele a su farmacéutico cómo deshacerse de cualquier medicamento que ya no necesite. Estas medidas ayudarán a proteger el medioambiente.

6. Contenido del envase e información Adicional

DEVEXUS 0.5 mg, cápsulas duras

La sustancia activa es tacrolimus. Cada cápsula contiene 0.5 mg de tacrolimus.

Otros ingredientes son: Povidona K-30, croscarmelosa de sodio, lactosa anhidra, estearato de magnesio, etanol anhidro, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, gelatina.

DEVEXUS 1 mg, cápsulas duras

La sustancia activa es tacrolimus. Cada cápsula contiene 1 mg de tacrolimus.

Otros ingredientes son: Povidona K-30, croscarmelosa de sodio, lactosa anhidra, estearato de magnesio, etanol anhidro, dióxido de titanio, gelatina.

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

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234"

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Fabricado por: Laboratorios Cinfa S.A., Avenida Roncesvalles s/n, 31699 Olloki (Navarra), España.

Acondicionado por: Laboratorios Cinfa S.A., Avenida Roncesvalles s/n, 31699 Olloki (Navarra), España y/o Laboratorios Cinfa S.A., Carretera Olaz-Chipi, 10, Poligono Industrial Areta, 31620 Huarte (Navarra), España.

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

IVAX ARGENTINA S.A.

Suipacha 1111 – Piso 18 – (1008) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Fecha última revisión:

[LOGO]

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
IF-2009-541-76771-APN-DGA#ANMAT



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2018-50866831-APN-DGA#ANMAT informacion paciente (hoja 65-72) DEVEXUS

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 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: 2019.06.26 19:14:56 -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: 2019.06.26 19:14:57 -0300'