



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2022-101227859-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2022-101227859-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 la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DEVEXUS / TACROLIMUS, Forma farmacéutica y Concentración: CÁPSULA DURA / TACROLIMUS 5 mg; aprobada por Certificado N° 58.819.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma IVAX Argentina S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada DEVEXUS / TACROLIMUS, Forma farmacéutica y Concentración: CÁPSULA DURA / TACROLIMUS 5 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2023-61680779-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2023-61680873-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.819, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2022-101227859-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa  
Date: 2023.06.27 17:33:53 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.06.27 17:33:57 -03:00

## PROYECTO DE PROSPECTO INTERNO

### DEVEXUS TACROLIMUS Cápsula dura

**Industria española**

**Venta bajo receta archivada**

#### **FORMULA**

DEVEXUS, cada cápsula dura contiene:

Tacrolimus	5,0 mg
Croscarmelosa sódica	25,0 mg
Estearato de magnesio	1,4 mg
Lactosa anhidra	104,6 mg
Povidona K30	4,0 mg
Etanol anhidro	30,0 mg

Cuerpo y tapa de la cápsula

Dióxido de titanio	0,300 g%
Óxido de hierro rojo	1,000 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 aloinjertos 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 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  $\gamma$ -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 área bajo la curva (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.

#### *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  $\alpha$ -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.

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.

#### *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*

Después de la administración endovenosa y oral de tacrolimus marcado con <sup>14</sup>C, la mayoría de la radioactividad se eliminó en la heces. Aproximadamente 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 trasplantados 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.

### **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 del 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 especiales”.

### **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/policionales 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 especiales”.

## **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 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/policionales 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”.

#### **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).

##### *Pacientes pediátricos*

En general, los pacientes pediátricos requieren dosis 1 ½ - 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 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 pueden 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.

### **Modo de 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).

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 del tratamiento**

Para evitar el rechazo del implante, es necesario mantener la inmunosupresión.

Por lo tanto, no es posible establecer un límite para la duración del tratamiento oral.

## **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a tacrolimus u otros macrólidos.

Hipersensibilidad a cualquiera de los excipientes.

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

Durante el periodo inicial posterior al trasplante, los siguientes parámetros se deben monitorear de manera rutinaria: presión arterial, ECG, estado neurológico y visual, niveles de glucosa en sangre en ayunas, electrolitos (en particular potasio), pruebas de función hepática y renal, parámetros hematológicos, valores de coagulación y determinaciones de proteínas plasmáticas. Si se observan cambios clínicamente relevantes, se debe considerar hacer ajustes al régimen inmunosupresor.

Se han observado errores de medicación, incluyendo la sustitución involuntaria, accidental o no supervisada de fórmulas de liberación inmediata o prolongada de Tacrolimus. Esto ha resultado en eventos adversos serios, incluyendo el rechazo del injerto u otros efectos secundarios que podrían ser una consecuencia de la sobreexposición o exposición insuficiente al Tacrolimus. Los pacientes deben mantenerse en una fórmula única de Tacrolimus con el régimen de dosis diaria correspondiente; cualquier alteración a la fórmula o régimen solo se podrá hacer bajo la supervisión de un especialista en trasplantes.

Sustancias con potencial de interacción

Los inhibidores o inductores del CYP3A4 solo se deben administrar de manera simultánea con tacrolimus después de consultar con un especialista en

trasplantes, debido a la posibilidad de interacciones medicamentosas que produzcan reacciones adversas graves, incluidos el rechazo o la toxicidad (ver sección Interacciones).

#### Inhibidores del CYP3A4

El uso simultáneo con inhibidores del CYP3A4 puede aumentar los niveles sanguíneos de tacrolimus, lo que podría provocar reacciones adversas graves, incluidas nefrotoxicidad, neurotoxicidad y prolongación del intervalo QT. Se recomienda evitar el uso simultáneo de inhibidores potentes del CYP3A4 (como ritonavir, cobicistat, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicina, claritromicina o josamicina) con tacrolimus. Si no se puede evitar, se debe monitorizar con frecuencia los niveles sanguíneos de tacrolimus desde los primeros días de administración simultánea, bajo la supervisión de un especialista en trasplantes, con el fin de, si procede, ajustar la dosis de tacrolimus, para mantener una exposición similar a tacrolimus. La función renal, el ECG incluido el intervalo QT y la situación clínica del paciente también se deben monitorizar estrechamente.

El ajuste de la dosis se debe basar en la situación individual de cada paciente. Es posible que se requiera una reducción inmediata de la dosis en el momento en que se inicie el tratamiento (ver sección Interacciones).

De manera similar, la suspensión de inhibidores del CYP3A4 puede afectar a la tasa de metabolismo de tacrolimus y, en consecuencia, provocar niveles sanguíneos subterapéuticos de este, lo que hace necesarias una monitorización estrecha y la supervisión de un especialista en trasplantes.

#### Inductores del CYP3A4

El uso simultáneo con inductores del CYP3A4 puede reducir los niveles sanguíneos de tacrolimus, lo que puede aumentar el riesgo de rechazo del trasplante. Se recomienda evitar el uso simultáneo de inductores potentes del CYP3A4 (como rifampicina, fenitoína o carbamazepina) con tacrolimus. Si no se puede evitar, se debe monitorizar con frecuencia los niveles sanguíneos de tacrolimus desde los primeros días de administración simultánea, bajo la supervisión de un especialista en trasplantes, con el fin de, si procede, ajustar la dosis de tacrolimus, para mantener una exposición similar a tacrolimus. La función del injerto también se debe monitorizar estrechamente (ver sección Interacciones).

De manera similar, la suspensión de inductores del CYP3A4 puede afectar a la tasa de metabolismo de tacrolimus y en consecuencia, provocar niveles sanguíneos supratrapéuticos de este, lo que hace necesarias una monitorización estrecha y la supervisión de un especialista en trasplantes.

#### Glicoproteína-P

Se debe tener precaución cuando se administre tacrolimus junto con medicamentos que inhiben la glicoproteína-P, ya que se podría producir un aumento de los niveles de tacrolimus. Se deben monitorizar estrechamente los niveles de tacrolimus en sangre total, así como el estado clínico del paciente. Puede ser necesario ajustar la dosis de tacrolimus (ver sección Interacciones).

#### Medicamentos a base de plantas

Cuando se toma Devexus se deben evitar los medicamentos a base de plantas que contienen la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) u otros medicamentos a base de plantas debido al riesgo de interacciones que conducen bien a una disminución de las concentraciones sanguíneas de tacrolimus y a una reducción del efecto clínico de tacrolimus, o bien a un



aumento de las concentraciones sanguíneas de tacrolimus y al riesgo de toxicidad de tacrolimus (ver sección Interacciones).

#### Otras interacciones

Se debe evitar la administración concomitante de ciclosporina y tacrolimus, y se debe tener precaución cuando se administra tacrolimus a pacientes que han recibido previamente ciclosporina (ver las secciones Posología – Dosificación/Modo de administración e Interacciones).

Se debe evitar la toma elevada de potasio o diuréticos ahorradores de potasio (ver sección Interacciones).

Algunas combinaciones de tacrolimus con determinados medicamentos con conocidos efectos neurotóxicos pueden aumentar el riesgo de estos efectos (ver sección Interacciones).

#### Vacunación

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

#### Nefrotoxicidad

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

#### Trastornos gastrointestinales

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

Debido a que las concentraciones sanguíneas 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.

#### Trastornos cardiovasculares

En raras ocasiones, se han observado hipertrofia ventricular o hipertrofia del tabique, reportados como cardiomiopatías, en pacientes tratados con tacrolimus. La mayoría de los casos han sido reversibles, y ocurrieron principalmente en niños con concentraciones de tacrolimus en sangre mucho mayores que los niveles máximos recomendados.

Otros factores que se ha observado que aumentan el riesgo de estas condiciones clínicas incluyeron enfermedad cardíaca pre-existente, uso de

corticosteroides, hipertensión, disfunción renal o hepática, infecciones, sobrecarga de fluidos y edema.

En consecuencia, se debe monitorear a aquellos pacientes de alto riesgo, en particular niños pequeños y pacientes que reciben una importante terapia inmunosupresora, utilizando procedimientos tales como ecocardiograma o ECG previo y posterior al trasplante (por ejemplo, inicialmente a los tres meses y después a los 9-12 meses).

Si se desarrollan anormalidades, se debe considerar reducir la dosis de tacrolimus, o cambiar el tratamiento a otro agente inmunosupresor.

El tacrolimus podría prolongar el intervalo de QT, y puede causar taquicardia ventricular Torsades de Pointes. Debe tenerse precaución en pacientes con factores de riesgo para prolongar el intervalo QT, incluyendo los pacientes con historia clínica personal o familiar de prolongación del intervalo QT, insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias y desequilibrios electrolíticos. Se debe tener precaución en pacientes en los que se ha diagnosticado o se sospecha el Síndrome congénito de intervalo QT prolongado o prolongación del intervalo QT adquirido o pacientes con medicación concomitante que se sabe que prolonga el intervalo QT, induce desequilibrios electrolíticos o que se sabe que aumenta la exposición a tacrolimus ( Ver Interacciones).

#### *Afecciones malignas y trastornos linfáticos proliferativos*

Se han reportado casos de pacientes tratados con tacrolimus que desarrollaron trastornos linfoproliferativos asociados con el virus Epstein Barr VEB.

Los pacientes que se pasaron a terapia con tacrolimus no deben recibir tratamiento concomitante anti-linfocitos. Se han reportado casos en que niños muy pequeños (< 2 años) con VEB-ACV negativo tienen un mayor riesgo de desarrollar trastornos linfoproliferativos. Por lo tanto, en este grupo de pacientes, se debe comprobar la serología de VEB-ACV antes de iniciar el tratamiento con tacrolimus. Se recomienda monitorear con atención a pacientes con VEB-PCR durante el tratamiento. Un VEB-PCR positivo podría persistir durante meses y no es, por sí mismo, indicativo de una enfermedad linfoproliferativa o linfoma.

Como sucede con otros agentes inmunosupresores, debido al riesgo potencial de cambios malignos en la piel, se debe limitar la exposición a la luz del sol y la luz UV usando vestimenta de protección y protector solar con un alto factor de protección.

Al igual que con otros potentes agentes inmunosupresores, el riesgo de cáncer secundario es desconocido (ver sección Reacciones Adversas).

#### **Infecciones, incluidas infecciones oportunistas**

Los pacientes tratados con inmunosupresores, incluyendo tacrolimus, se encuentran en mayor riesgo de contraer infecciones, incluidas infecciones oportunistas (bacteriales, fúngicas, virales y protozoarias). Entre estas afecciones, se encuentra la infección por CMV, la nefropatía asociada con el virus BK y la leucoencefalopatía multifocal progresiva asociada con el virus JC (LMP). Los pacientes también corren un mayor riesgo de contraer infecciones con hepatitis vírica (por ejemplo, la reactivación de la hepatitis B y C y la infección de novo, así como la hepatitis E, que puede llegar a ser crónica). A menudo, estas infecciones están relacionadas con una carga inmunosupresora total alta, y puede resultar en condiciones serias o fatales incluyendo el rechazo

del injerto que los médicos deben tener en cuenta en el diagnóstico diferencial en pacientes con inmunosupresión cuya función renal se está deteriorando o que presentan síntomas neurológicos (realizar consulta con neurólogo si estuviera clínicamente indicado). La prevención y el tratamiento se deben hacer de acuerdo con las guías clínicas apropiadas.

#### Trastornos neurológicos

Se han reportado casos de pacientes tratados con tacrolimus que desarrollaron síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES, por sus siglas en inglés), delirio, coma. Si los pacientes que están tomando tacrolimus presentan síntomas que indican PRES, como por ejemplo dolor de cabeza, alteración del estado mental, convulsiones, trastornos visuales e hipertensión, se debe llevar a cabo un procedimiento radiológico (por ejemplo, una resonancia magnética). En caso de que se diagnostique PRES, se recomienda un control adecuado de la presión arterial y convulsiones y la suspensión inmediata del tacrolimus sistémico. La mayoría de los pacientes se recuperan completamente una vez adoptadas las medidas apropiadas.

#### Trastornos oculares

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

#### Aplasia pura de glóbulos rojos

Se han reportado casos de aplasia pura de glóbulos rojos (PRCA, por sus siglas en inglés) en pacientes tratados con Tacrolimus. Todos los pacientes reportaron factores de riesgo tales como infección por parvovirus B19, infección subyacente o medicación asociada con PRCA. Si se diagnostica esta aplasia, se debe considerar la suspensión de Tacrolimus

DEVEXUS contiene lactosa. Aquellos pacientes que tengan problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este producto medicinal.

#### Interacciones

#### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción**

##### Interacciones metabólicas

El tacrolimus disponible sistémicamente es metabolizado por el CYP3A4 hepática. También existe evidencia de metabolismo gastrointestinal por el CYP3A4 en la pared intestinal. El uso concomitante de sustancias que se sabe que inhiben o inducen el CYP3A4 puede afectar el metabolismo del tacrolimus y, por lo tanto, aumentar o disminuir los niveles de tacrolimus en sangre. De manera similar, la suspensión de tales medicamentos o preparados a base de

plantas puede afectar a la tasa de metabolismo de tacrolimus y en consecuencia, a los niveles sanguíneos de tacrolimus.

Los estudios farmacocinéticos han indicado que el aumento de los niveles sanguíneos de tacrolimus cuando se administra de manera simultánea con inhibidores del CYP3A4 es principalmente un resultado del aumento de la biodisponibilidad oral de tacrolimus debida a la inhibición del metabolismo gastrointestinal. El efecto sobre el aclaramiento hepático es menos pronunciado.

Se recomienda monitorizar estrechamente las concentraciones sanguíneas de tacrolimus bajo la supervisión de un especialista en trasplantes, así como monitorizar la función del injerto, la prolongación del intervalo QT (con ECG), la función renal y otras reacciones adversas, incluida la neurotoxicidad, cuando se utilizan de forma concomitante sustancias con potencial de alterar el metabolismo del CYP3A4 y, si procede, ajustar o interrumpir la dosis de tacrolimus, para mantener una exposición similar de tacrolimus (ver las secciones Posología-Dosificación/Modo de administración y Advertencias y Precauciones). De manera similar, se debe monitorizar estrechamente a los pacientes cuando se utilice tacrolimus de manera simultánea con múltiples sustancias que afecten al CYP3A4, dado que los efectos sobre la exposición de tacrolimus se pueden potenciar o contrarrestar.

En la tabla siguiente se muestran medicamentos que tienen efectos sobre tacrolimus. Los ejemplos de interacciones medicamentosas no pretenden ser completos o exhaustivos y, en consecuencia, se debe consultar el prospecto de cada medicamento que se administre de manera simultánea con tacrolimus para ver la información relativa a la ruta metabólica, vías de interacción, riesgos potenciales y medidas específicas que tomar respecto a la administración simultánea.

Clase o nombre del medicamento/sustancia	Efecto de la interacción medicamentosa	Recomendaciones relativas a la administración simultánea
Pomelo o zumo de pomelo	Puede aumentar las concentraciones mínimas en sangre de tacrolimus y aumentar el riesgo de reacciones adversas graves (p ej., neurotoxicidad ,prolongación del intervalo QT [Ver Advertencias y Precauciones.]	Evitar el pomelo y el zumo de pomelo.
Ciclosporina	Puede aumentar las concentraciones mínimas en sangre de tacrolimus. Además, pueden producirse efectos nefrotóxicos sinérgicos/aditivos.	Se debe evitar el uso simultaneo de ciclosporina y [Ver Advertencias y Precauciones.]

<p>Productos con efectos nefrotóxicos o neurotóxicos conocidos: aminoglicósidos, inhibidores de girasa, vancomicina, sulfametoxazol + trimetoprima, AINE, ganciclovir, aciclovir, anfotericina B, ibuprofeno, cidofovir, foscarnet</p>	<p>potenciar los efectos nefrotóxicos o neurotóxicos de tacrolimus.</p>	<p>Se recomienda evitar el uso simultáneo de tacrolimus con medicamentos con efectos nefrotóxicos conocidos. Si no se puede evitar la administración simultánea monitorizar la función renal y otros efectos adversos y ajustar la dosis de tacrolimus si es necesario.</p>
<p>Inhibidores potentes del CYP3A4: Agentes antifúngicos. (p.ej., ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol), antibióticos macrólidos (p.ej., telitromicina, troleandomicina, claritromicina, josamicina), inhibidores de la proteasa del VIH (p.j., ritonavir, nelfinavir, saquinavir), inhibidores de la proteasa del VHC (p.ej., telaprevir, boceprevir y la combinación de ombitasvir y paritaprevir con ritonavir, cuando se utiliza con y sin dasabuvir), nefazodona, el potenciador farmacocinético cobicistat y los inhibidores de quinasas idelalisib, ceritinib. También se han observado potentes interacciones con el antibiótico macrólido eritromicina.</p>	<p>Puede aumentar las concentraciones mínimas en sangre de tacrolimus y aumentar el riesgo de reacciones adversas graves (p.ej., neurotoxicidad, nefrotoxicidad, prolongación del intervalo QT, lo que requiere monitorización estrecha (Ver Advertencias y Precauciones). Se pueden producir aumentos rápidos y pronunciados en los niveles de tacrolimus, en un plazo de tan solo 1-3 días tras la administración simultánea, a pesar de la reducción inmediata de la dosis de tacrolimus. La exposición global de tacrolimus puede aumentar &gt; 5 veces. Cuando se administran simultáneamente combinaciones de ritonavir la exposición de tacrolimus puede aumentar &gt; 50 veces. Casi todos los pacientes pueden requerir una reducción de la dosis de tacrolimus y también puede ser necesaria una interrupción temporal de tacrolimus. El efecto sobre las concentraciones sanguíneas de tacrolimus puede permanecer durante varios días una vez que se complete la administración simultánea.</p>	<p>Se recomienda evitar el uso simultáneo. Si no se puede evitar la administración simultánea de un inhibidor potente del CYP3A4, evaluar omitir la dosis de tacrolimus el día que se inicia el inhibidor potente del CYP3A4. Reiniciar tacrolimus al día siguiente a una dosis reducida según las concentraciones en sangre de tacrolimus. Los cambios en la dosis y en la frecuencia de administración de tacrolimus se deben individualizar y ajustar, si es necesario, en función de las concentraciones mínimas de tacrolimus, que se deben evaluar al inicio, monitorizar con frecuencia en el transcurso (desde los primeros días) y reevaluar cuando se complete el inhibidor del CYP3A4 y después. Una vez finalizado, la dosis y la frecuencia de administración apropiadas de tacrolimus deben guiarse por las concentraciones en sangre de tacrolimus. Monitorizar estrechamente la función renal, el ECG para detectar prolongación del intervalo QT y otros efectos adversos.</p>



<p>Inhibidores del CYP3A4 moderados o débiles: agentes antifúngicos (p.ej., fluconazol, isavuconazol, clotrimazol, miconazol), antibióticos macrólidos (p.ej., azitromicina), bloqueadores de los canales de calcio (p.ej., nifedipino, nicardipino, diltiazem, verapamilo), amiodarona, danazol, etinilestradiol, lansoprazol, omeprazol, los antivirales VHC elbasvir/grazoprevir y glecaprevir/pibrentastavir, el antiviral CMV, letermovir, y los inhibidores de la tirosina quinasa nilotinib, crizotinib e imatinib y preparados a base de plantas (chinos) que contienen extracto de Schisandra sphenanthera</p>	<p>Pueden aumentar las concentraciones mínimas en la sangre de tacrolimus y aumentar el riesgo de reacciones adversas graves (p.ej: neurotoxicidad, prolongación del intervalo QT [ver Advertencias y Precauciones] Puede producirse un aumento rápido del nivel de tacrolimus.</p>	<p>Monitorizar frecuentemente las concentraciones mínimas en sangre de tacrolimus desde los primeros días de administración simultánea. Reducir la dosis de tacrolimus si es necesario (Ver Posología-Dosificación/Modo de administración) Monitorizar estrechamente la función renal , el ECG para detectar prolongación del intervalo QT y otros efectos adversos.</p>
<p>In vitro, se ha demostrado que las siguientes sustancias son potenciales inhibidores del metabolismo de tacrolimus.: bromocriptina, cortisona, dapsona, ergotamina, gestodeno, lidocaína, mefenitoína, midazolam, nilvadipino, noretiserona, quinidina, tamoxifeno</p>	<p>Pueden aumentar las concentraciones mínimas en la sangre de tacrolimus y aumentar el riesgo de reacciones adversas graves (p.ej: neurotoxicidad, prolongación del intervalo QT [Ver Advertencias y Precauciones]</p>	<p>Monitorizar las concentraciones mínimas en sangre de tacrolimus y reducir la dosis de tacrolimus si es necesario [Ver Posología-Dosificación / Modo de Administración]. Monitorizar estrechamente la función renal , el ECG para detectar prolongación del intervalo QT y otros efectos adversos.</p>

<p>Inductores potentes del CYP3A4: rifampicina, fenitoína, carbamazepina, apalatumida, enzalutamida, mitotano o hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)</p>	<p>Pueden reducir las concentraciones mínimas en sangre de tacrolimus y aumentar el riesgo de [Ver Advertencias y Precauciones]. El efecto máximo sobre las concentraciones sanguíneas de tacrolimus puede alcanzarse 1-2 semanas después de la administración simultánea. El efecto puede permanecer 1-2 semanas después de la finalización del tratamiento.</p>	<p>Se recomienda evitar el uso simultáneo. Si no se puede evitar, los pacientes pueden requerir un aumento de la dosis de tacrolimus. Los cambios en la dosis de tacrolimus se deben individualizar y ajustar, si es necesario en función de las concentraciones mínimas de tacrolimus, que se deben evaluar al inicio, monitorizar con frecuencia en el transcurso (desde los primeros días) y reevaluar cuando se complete el inductor del CYP3A4 y después. Una vez finalizado el uso del inductor del CYP3A4, puede ser necesario ajustar gradualmente la dosis de tacrolimus. Monitorizar estrechamente la función del injerto.</p>
<p>Inductores moderados del CYP3A4: metamizol, fenobarbital, isoniazida, rifabutina, efavirenz, etravirina, nevirapina; inductores débiles del CYP3A4: flucloxacilina</p>	<p>Pueden reducir las concentraciones mínimas en sangre de tacrolimus y aumentar el riesgo de rechazo [Ver Advertencias y Precauciones]</p>	<p>Monitorizar las concentraciones mínimas en sangre de tacrolimus y aumentar la dosis de tacrolimus si es necesario [Ver Posología-Dosificación /Modo de Administración] .Monitorizar estrechamente la función del injerto.</p>
<p>Cannabidiol (inhibidor de la gp-P)</p>	<p>Se han notificado aumentos de los niveles sanguíneos de tacrolimus durante el uso simultáneo de tacrolimus y cannabidiol. Esto puede deberse a la inhibición de la glicoproteína -P intestinal, lo que provoca un aumento de la biodisponibilidad del tacrolimus</p>	<p>La administración simultánea de tacrolimus y cannabidiol debe realizarse con precaución vigilando estrechamente al paciente para detectar posibles efectos adversos. Es preciso monitorizar las concentraciones valle de tacrolimus en sangre total y ajustar la dosis de tacrolimus si fuera necesario [Ver Advertencias y Precauciones y Posología-Dosificación/Modo de Administración].</p>

<p>Productos con alta afinidad conocida por las proteínas plasmáticas, p.ej.: AINE, anticoagulantes orales, antidiabéticos orales</p>	<p>Tacrolimus se une ampliamente a las proteínas plasmáticas. Deben considerarse posibles interacciones con otros principios activos con alta afinidad conocida por las proteínas plasmáticas.</p>	<p>Monitorizar las concentraciones mínimas en sangre de tacrolimus y ajustar la dosis de tacrolimus si es necesario [Ver Posología-Dosificación/Modo de Administración].</p>
<p>Agentes procinéticos : metoclopramida, cimetidina e hidróxido de magnesio-aluminio</p>	<p>Pueden aumentar las concentraciones mínimas en sangre de tacrolimus y aumentar el riesgo de reacciones adversas graves (p.ej., neurotoxicidad, prolongación del intervalo QT).</p>	<p>Monitorizar las concentraciones mínimas en sangre de tacrolimus y reducir la dosis de tacrolimus si es necesario [Ver Posología-Dosificación/Modo de Administración]. Monitorizar estrechamente la función renal , la prolongación del intervalo QT mediante ECG y otros efectos adversos.</p>
<p>Dosis de mantenimiento de corticosteroides</p>	<p>Pueden reducir las concentraciones mínimas en sangre de tacrolimus y aumentar el riesgo de rechazo [Ver Advertencias y Precauciones]</p>	<p>Monitorizar las concentraciones mínimas en sangre de tacrolimus y aumentar la dosis de tacrolimus si es necesario. [Ver Posología-Dosificación/Modo de Administración] Monitorizar estrechamente la función del injerto.</p>
<p>Dosis elevadas de prednisolona o metilprednisolona</p>	<p>Pueden afectar a los niveles sanguíneos de tacrolimus (aumento o reducción) cuando se administra para el tratamiento del rechazo agudo.</p>	<p>Monitorizar las concentraciones mínimas en sangre de tacrolimus y ajustar la dosis de tacrolimus si es necesario.</p>
<p>Tratamiento antiviral de acción directa (AAD)</p>	<p>Puede tener impacto sobre la farmacocinética de tacrolimus mediante cambios en la función hepática durante el tratamiento de AAD, relacionado con el aclaramiento del virus de la hepatitis. Puede producirse una reducción de los niveles sanguíneos de tacrolimus. Sin embargo, el potencial inhibidor del CYP3A4 de algunos AAD puede contrarrestar el efecto o provocar un aumento de los</p>	<p>Monitorizar las concentraciones mínimas en sangre de tacrolimus y ajustar la dosis de tacrolimus si es necesario para garantizar la continuidad de la eficacia y la seguridad.</p>



	niveles sanguíneos de tacrolimus.	
--	-----------------------------------	--

Medicamentos que tienen efectos sobre tacrolimus.

Debido a que el tratamiento con tacrolimus se puede asociar con hiperkalemia o puede aumentar la hiperkalemia preexistente, se debe evitar un alto consumo de potasio o de diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., amilorida, triamtereno o espironolactona) (ver sección Advertencias y Precauciones). Se debe tener precaución cuando tacrolimus se administra de manera simultánea con otros agentes que aumentan el potasio sérico, como trimetoprima y cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol), ya que se sabe que trimetoprima actúa como un diurético ahorrador de potasio como amilorida. Se recomienda una monitorización estrecha del potasio sérico.

*Efecto de tacrolimus en el metabolismo de otros productos medicinales*

El tacrolimus es un inhibidor conocido del CYP3A4; por lo tanto, el uso concomitante de tacrolimus con productos medicinales que se sabe que son metabolizados por el CYP3A4 podría afectar el metabolismo de dichos productos medicinales.

La vida media de la ciclosporina se prolonga con la administración concomitante de tacrolimus.

Además, pueden ocurrir efectos sinérgicos/nefrotóxicos aditivos. Por estas razones, no se recomienda la administración concomitante de ciclosporina y tacrolimus, y se debe tener cuidado al administrar tacrolimus a pacientes que recibieron anteriormente ciclosporina.

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

Debido a que tacrolimus puede reducir la eliminación de anticonceptivos a base de esteroides, lo que resultaría en una mayor exposición a hormonas, se debe tener especial cuidado al decidir qué medidas anticonceptivas utilizar.

Los conocimientos disponibles sobre las interacciones entre tacrolimus y estatinas son limitados. La información disponible sugiere que la farmacocinética de las estatinas permanece ampliamente inalterada por la administración concomitante de tacrolimus.

La información recolectada en estudios en animales podría potencialmente disminuir la eliminación y aumentar la vida media del pentobarbital y la fenazona.

**Ácido micofenólico**

Se debe tener precaución al cambiar un tratamiento combinado de ciclosporina (que interfiere con la recirculación enterohepática del ácido micofenólico) a

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

Los inmunosupresores podrían afectar la respuesta a la vacunación, y es posible que la vacunación durante el tratamiento con tacrolimus sea menos efectiva. Se debe evitar el uso de vacunas vivas atenuadas.

### **Información de seguridad preclínica**

Los riñones y el páncreas fueron los órganos primarios afectados en estudios de toxicidad llevados a cabo en ratas y babuinos. En ratas, el tacrolimus causó efectos tóxicos en el sistema nervioso y los ojos. Se observaron efectos cardiopáticos reversibles en conejos después de la administración endovenosa de tacrolimus. Se ha observado prolongación del intervalo QTc en algunas especies de animales cuando se administra tacrolimus intravenoso como infusión rápida/inyección de bolo a una dosis de 0,1 a 1,0 mg/Kg. Las concentraciones en sangre máximas alcanzadas con estas dosis estaban por encima de 150 ng/ml, que es más de 6 veces la media de las concentraciones máximas observadas con tacrolimus en trasplante clínico. Se observó toxicidad embriofetal en ratas y conejos, limitada a dosis que causaron una importante toxicidad en animales preñados. En ratas, la función reproductiva en hembras, incluyendo parto, se vio afectada con dosis tóxicas, y las crías mostraron peso reducido al nacer, menor viabilidad y menor crecimiento.

Se observó un efecto negativo del tacrolimus en la fertilidad en ratas macho en forma de un conteo de espermatozoides y motilidad reducidos.

### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

La información recolectada de humanos demuestra que el tacrolimus se transfiere a la placenta. Los datos limitados recolectados de receptores de trasplantes de órganos no muestran evidencia de un mayor riesgo de desarrollar efectos adversos en el curso y resultado del embarazo durante el tratamiento con tacrolimus en comparación con otros productos medicinales inmunosupresores. Sin embargo, se han notificado casos de abortos espontáneos. Hasta la fecha, no hay más datos epidemiológicos relevantes disponibles. Se puede considerar el tratamiento con tacrolimus en mujeres embarazadas cuando no existe una alternativa más segura y cuando el beneficio percibido justifica el riesgo potencial para el feto.

En caso de exposición *in utero*, se recomienda monitorear al recién nacido, prestando atención a los potenciales efectos adversos del tacrolimus (en particular los efectos en los riñones). Existe el riesgo de parto prematuro (semana <37) así como de hiperkalemia en el recién nacido, que, sin embargo, se normaliza de manera espontánea.

En ratas y conejos, tacrolimus causó toxicidad embriofetal a dosis que demostraron toxicidad materna.

### Lactancia

Los datos recolectados de humanos demuestran que tacrolimus se excreta en la leche materna. Dado que no se pueden excluir posibles efectos perjudiciales en el recién nacido, las mujeres no deberían amamantar mientras reciben tacrolimus.

### Fertilidad

Se observó un efecto negativo del tacrolimus en la fertilidad en ratas macho en forma de un conteo de espermatozoides y motilidad reducidos.

### **Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria**

Tacrolimus puede tener una pequeña influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Tacrolimus podría causar trastornos visuales y neurológicos. Este efecto podría verse incrementado si tacrolimus se administra en asociación con alcohol.

## **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 administración oral parece estar asociada con una menor incidencia de efectos adversos en comparación con la administración intravenosa. 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.

### Trastornos cardíacos

Comunes: cardiopatía isquémica de las arterias coronarias, taquicardia

Poco comunes: arritmias ventriculares y paro cardíaco, insuficiencias cardíacas, cardiomiopatías, hipertrofia ventricular, arritmias supraventriculares, palpitaciones,

Raras: derrame pericárdico

Muy raras: *Torsades de Pointes*

### 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, microangiopatía trombótica

frecuencia no conocida: aplasia eritrocitaria pura, agranulocitosis, anemia hemolítica, neutropenia febril

### 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, anormalidades en el habla y el lenguaje, amnesia

Raras: hipertonía

Muy raras: miastenia

frecuencia no conocida: síndrome de encefalopatía posterior reversible

### Trastornos oculares

Comunes: visión borrosa, fotofobia, alteraciones oculares

Poco comunes: cataratas

Raras: ceguera

frecuencia no conocida: neuropatía óptica

### 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, enfermedad por reflujo gastroesofágico, problemas de vaciamiento gástrico
- Raras: sub-obstrucción intestinal, pseudoquiste pancreático

#### Trastornos renales y urinarios

- Muy comunes: deterioro renal
- Comunes: insuficiencia renal, insuficiencia 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

raras: disminución de la movilidad

#### 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, acidosis metabólica, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, otras anormalidades de los electrolitos

Poco comunes: deshidratación, hipoproteinemia, hiperfosfatemia, hipoglucemia

#### 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 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 infección por CMV, 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

### Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimiento terapéutico:

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, 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,

Raras: sed, caída, úlcera, opresión en el pecho,

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: 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

Exploraciones complementarias  
frecuentes:

anormalidades de las enzimas y de la función hepática, fosfatasa alcalina en sangre aumentada, peso aumentado

poco frecuentes:

amilasa elevada, ECG anormal, anomalías en los estudios de ritmo y pulso cardiaco, peso disminuido, lactato deshidrogenasa elevada en sangre

muy raras:

ecocardiograma anormal, intervalo QT del electrocardiograma prolongado

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

El dolor en una extremidad ha sido descrito en un número de informes de los casos publicados como parte del Síndrome Doloroso por Inhibición de Calcineurina (SDIC). Este se presenta usualmente como un dolor bilateral y simétrico, grave, ascendente en las extremidades inferiores y puede ser asociado a niveles de tacrolimus supratrapeúticos. Este síndrome puede responder a una reducción de la dosis. En algunos casos, fue necesario cambiar a una inmunosupresión alternativa.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento, ya que permite una supervisión continua de la relación beneficio-riesgo del mismo. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de efectos adversos al laboratorio IVAX Argentina S.A., miembro del Grupo Teva, a través del 0800-666-3342 o de [Safety.Argentina@teva.com.ar](mailto:Safety.Argentina@teva.com.ar). También pueden



comunicarse con el Sistema Nacional de Farmacovigilancia llamando al (+54-11) 4340-0866 o ingresando a <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia>.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT:  
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>  
ó llamar a ANMAT responde 0-800-333-1234

## **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.

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: (011) 4962-6666 / 2247; Hospital A. Posadas: (011) 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, 60, 90 y 100 cápsulas duras

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificados N° 58819

### **Elaborado en:**

Laboratorios Cinfa S.A., Avenida Roncesvalles X/N, Polígono de Ollokilanda, Olloki (Navarra), España (Reino de España)



**Acondicionado en:**

Laboratorios Cinfa S.A., Avenida Roncesvalles X/N, Polígono de Ollokilanda, Olloki (Navarra), España (Reino de España).

Laboratorios Cinfa S.A., Carretera Olaz Chipi, 10, Polígono Areta, 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)

**MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**Fecha de la última revisión:**



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2022-101227859 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 28 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.05.30 17:42:54 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.05.30 17:42:55 -03:00

## PROSPECTO PARA EL PACIENTE

### DEVEXUS TACROLIMUS

**Lea todo este prospecto atentamente antes de comenzar a tomar este medicamento.**

- Guarde este prospecto. Puede necesitar leerlo nuevamente.
- Si tiene más preguntas, hable con su médico.
- Este medicamento fue recetado para usted. No lo comparta con otras personas ya que este medicamento puede dañarlas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted.
- Si cualquiera de los efectos secundarios son serios, o si nota efectos secundarios que no están enumerados en este prospecto, por favor consulte su médico.

**En este prospecto:**

1. Qué es **DEVEXUS** y para qué se usa
2. Antes de tomar **DEVEXUS**
3. Cómo tomar **DEVEXUS**
4. Posibles eventos adversos
5. Cómo almacenar **DEVEXUS**
6. Más información

#### **1. QUÉ ES DEVEXUS Y PARA QUÉ SE USA**

**DEVEXUS** -es un inmunosupresor. Después de su trasplante de un órgano (por ejemplo, hígado, riñón, corazón), el sistema inmune de su cuerpo intentará rechazar el órgano nuevo.

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

A menudo, **DEVEXUS** -se utiliza en combinación con otros medicamentos que también suprimen el sistema inmune.

Es posible que también le den **DEVEXUS** -para un rechazo en curso de su hígado, riñón, corazón u otro órgano trasplantado, cuando cualquier otro tratamiento que haya tomado anteriormente no haya podido controlar esta respuesta inmune después de su trasplante.

#### **2. ANTES DE TOMAR DEVEXUS.**

**No tomar DEVEXUS si:**

- Usted es alérgico (hipersensible) al tacrolimus o a cualquier otro ingrediente de **DEVEXUS**
- Usted es alérgico (hipersensible) a cualquier antibiótico macrólido (por ejemplo eritromicina, claritromicina, josamicina).

#### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico antes de empezar a tomar **DEVEXUS**.

Necesitará tomar **DEVEXUS** todos los días, siempre que precise inmunosupresión para prevenir el rechazo de su órgano trasplantado. Debe mantenerse en contacto con su médico de forma regular.

Mientras esté tomando DEVEXUS, es posible que su médico desee realizar de vez en cuando una serie de pruebas (incluyendo análisis de sangre y orina, pruebas de función cardíaca, análisis visuales y neurológicos). Esto es completamente normal y ayudará a su médico a decidir la dosis más adecuada de DEVEXUS para usted.

Por favor evite tomar cualquier preparado a base de plantas, por ej. la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) o cualquier otro producto a base de plantas, ya que esto puede afectar la efectividad y la dosis de DEVEXUS que necesita recibir. Si tiene alguna duda, por favor consulte a su médico antes de tomar cualquier producto o preparado a base de plantas.

Si tiene problemas de hígado o ha padecido alguna enfermedad que ha podido afectar a su hígado, por favor indíquelo a su médico ya que esto puede afectar a la dosis de DEVEXUS que recibe.

Si siente fuerte dolor abdominal acompañado o no de otros síntomas, como escalofríos, fiebre, náuseas o vómitos.

Si tiene diarrea durante más de un día, por favor indíquelo a su médico ya que puede ser necesario adaptar la dosis de DEVEXUS que recibe.

Si tiene una alteración de la actividad eléctrica del corazón llamada “prolongación del intervalo QT”.

Limite su exposición a la luz solar y luz UV mientras esté tomando DEVEXUS utilizando ropa protectora adecuada, y utilizando crema protectora con un elevado factor de protección solar. Esto se debe al riesgo potencial de cambios malignos de la piel con la terapia inmunosupresora.

Si necesita vacunarse, por favor informe antes a su médico. Él le aconsejará sobre la mejor forma de proceder.

Se ha comunicado que algunos pacientes tratados con DEVEXUS han aumentado el riesgo de desarrollar trastornos linfoproliferativos (ver sección 4). Pregunte a su médico para más información sobre estos trastornos.

Precauciones de manipulación:

Durante la preparación se debe evitar el contacto de cualquier parte del cuerpo como la piel o los ojos, así como respirar cerca de las soluciones para inyección, polvo o granulado contenidos en los productos tacrolimus. Si tal contacto se produce, lave la piel y los ojos.

Otros medicamentos y DEVEXUS

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta y los preparados a base de plantas.

DEVEXUS no se debe tomar con ciclosporina.

Si necesita visitar a un médico diferente de su especialista en trasplantes, diga al médico que está tomando tacrolimus. Es posible que su médico necesite consultar a su especialista en trasplantes si usted debe usar otro medicamento que pudiera aumentar o reducir su nivel sanguíneo de tacrolimus.

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 la interrupción, aumento o disminución de la dosis de DEVEXUS.

Algunos pacientes han experimentado aumentos en los niveles sanguíneos de tacrolimus mientras tomaban otros medicamentos. Esto podría provocar efectos adversos graves, tales como problemas de riñón, problemas del sistema nervioso y trastornos del ritmo cardíaco (ver sección 4).

El efecto sobre los niveles sanguíneos de DEVEXUS se puede producir muy pronto tras empezar a usar otro medicamento, así que puede que sea necesario monitorizar el nivel sanguíneo de DEVEXUS de manera frecuente y continuada durante los primeros días de uso de otro medicamento y con frecuencia mientras continúe su uso.

Algunos otros medicamentos pueden provocar que los niveles sanguíneos de tacrolimus se reduzcan, lo que puede aumentar el riesgo de rechazo del órgano trasplantado. En particular, debe informar a su médico si está tomando o ha tomado recientemente medicamentos con principios activos como:

- antifúngicos y antibióticos, especialmente los llamados antibióticos macrólidos empleados para el tratamiento de infecciones, por ej. ketoconazol, fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, clotrimazol, isavuconazol, miconazol, telitromicina, eritromicina, claritromicina, josamicina, azitromicina, rifampicina, rifabutina, isoniazida y flucloxacilina
- letermovir, utilizado para prevenir enfermedades causadas por el CMV (citomegalovirus humano)
- inhibidores de la proteasa del Virus de Inmunodeficiencia Humano (VIH)VIH\_(por ej. ritonavir, nelfinavir, saquinavir), el fármaco potenciador cobicistat y los comprimidos combinados o inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósidos para VIH (efavirenz, etravirina, nevirapina) utilizados para tratar infecciones por el VIH
- inhibidores de la proteasa del Virus de Hepatitis C (por ej. telaprevir, boceprevir, la combinación ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, con o sin dasabuvir, elbasvir/grazoprevir y glecaprevir/pibrentasvir), utilizados para tratar la infección por hepatitis C
- nilotinib e imatinib, idelalisib, ceritinib, crizotinib, apalutamida, enzalutamida o mitotano (usados para tratar algunos tipos de cáncer)
- ácido micofenólico, utilizado para suprimir el sistema inmunitario como prevención del rechazo de trasplante
- medicamentos para úlcera de estómago y reflujo ácido (por ej. omeprazol, lansoprazol o cimetidina)
- antieméticos, utilizados para tratar náuseas y vómitos (por ej. metoclopramida)
- hidróxido de magnesio-aluminio (antiácido), utilizado para tratar la acidez
- tratamientos hormonales con etinilestradiol (por ej. la “píldora” anticonceptiva oral) o danazol
- medicamentos que se utilizan para tratar la hipertensión o problemas cardiacos, como nifedipino, nicardipino, diltiazem y verapamilo
- medicamentos antiarrítmicos (amiodarona) utilizados para controlar la arritmia (latido irregular del corazón)
- los medicamentos conocidos como “estatinas” que se utilizan para tratar el colesterol y los triglicéridos elevados
- los medicamentos antiepilépticos carbamazepina, fenitoína o fenobarbital
- metamizol, empleado para tratar el dolor y la fiebre
- los corticosteroides prednisona y metilprednisolona
- el antidepresivo nefazodona
- medicamentos a base de plantas que contengan Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) o extractos de *Schisandra sphenanthera*
- cannabidiol (su uso incluye, entre otros, el tratamiento de las crisis epilépticas).

Informe a su médico si está recibiendo tratamiento para la hepatitis C. El tratamiento farmacológico para la hepatitis C puede hacer que cambie su función hepática y puede afectar a los niveles sanguíneos de tacrolimus. Los niveles sanguíneos de tacrolimus pueden reducirse o aumentar dependiendo de los medicamentos recetados para la hepatitis C. Es posible que su médico necesite monitorizar estrechamente los niveles sanguíneos de tacrolimus y hacer los ajustes necesarios de la dosis de DEVEXUS después de iniciar el tratamiento para la hepatitis C.

Informe a su médico si está tomando o necesita tomar ibuprofeno, anfotericina B, antibióticos (cotrimoxazol, vancomicina o antibióticos aminoglucósidos como gentamicina), o antivirales (p. ej. aciclovir, ganciclovir, cidofovir, foscarnet). Estos

medicamentos pueden empeorar los problemas del riñón o del sistema nervioso cuando se toman conjuntamente con DEVEXUS.

Su médico también necesita saber si está tomando suplementos de potasio o diuréticos ahorradores de potasio (por ej. amilorida, triamtereno o espironolactona), o los antibióticos trimetoprima y cotrimoxazol que pueden aumentar los niveles de potasio en su sangre, algunos analgésicos (los llamados AINEs, por ej. ibuprofeno), anticoagulantes, o medicación oral para el tratamiento diabético, mientras está tomando DEVEXUS.

Si necesita vacunarse, por favor informe antes a su médico.

Toma de DEVEXUS con alimentos y bebidas

Generalmente debe tomar DEVEXUS con el estómago vacío o al menos 1 hora antes de la comida o 2-3 horas después de ella. Se debe evitar el pomelo o el jugo de pomelo mientras tome DEVEXUS.

#### 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.

DEVEXUS pasa a la leche materna. Por lo tanto, no debe dar de mamar mientras recibe DEVEXUS.

#### Conducción y uso de 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 DEVEXUS. Estos efectos se observan con mayor frecuencia si DEVEXUS se toma junto con alcohol.

DEVEXUS contiene lactosa y sodio.

Este medicamento contiene lactosa (azúcar de leche). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares usted tiene intolerancia a la lactosa severa, intolerancia a la galactosa o mala absorción de glucosa-galactosa, consulte con él informe a su médico antes de tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por cápsula; esto es, esencialmente "exento de sodio".

### 3. CÓMO TOMAR DEVEXUS

Siempre debe tomar DEVEXUS exactamente como se lo dijo su médico. Debe preguntarle a su médico si tiene dudas.

Asegúrese de recibir el mismo medicamento de tacrolimus cada vez que vaya a buscar su receta, a menos que su especialista en trasplantes haya aceptado cambiar a otro medicamento de tacrolimus.

Este medicamento debe tomarse dos veces al día. Si la apariencia de este medicamento no es la misma de siempre, o si cambiaron las instrucciones de dosis, hable con su médico lo antes posible para asegurarse de que tiene el medicamento adecuado.

La dosis inicial para prevenir el rechazo de su órgano trasplantado será determinada por su médico, calculada según su peso corporal. Normalmente, las dosis iniciales justo después del trasplante se encontrarán en el rango de 0,075 a 0,30 mg por kilogramo de peso corporal y por día, dependiendo del órgano trasplantado.



Su dosis depende de su estado general y de qué otros medicamentos inmunosupresores está tomando. Su médico deberá hacer análisis de sangre regulares para definir la dosis correcta y ajustar la dosis de vez en cuando. Normalmente, su médico reducirá su dosis de cápsulas de tacrolimus cuando su estado se haya estabilizado. Su médico le dirá exactamente cuántas cápsulas debe tomar y con qué frecuencia.

DEVEXUS se toma por vía oral dos veces al día, normalmente por la mañana y por la noche. Generalmente, debe tomar las cápsulas de Tacrolimus con el estómago vacío, o por lo menos 1 hora antes o 2 o 3 horas después de la comida. Las cápsulas se deben tragar enteras, acompañadas con un vaso de agua. Evite comer pomelo y tomar jugo de pomelo mientras toma cápsulas de Tacrolimus. No se trague el desecante que contiene el envoltorio de aluminio.

Si toma más DEVEXUS de lo que debería  
Si ha tomado, accidentalmente, más DEVEXUS del que debiera, consulte a su médico o pónganse inmediatamente en contacto con el departamento de emergencias del hospital más cercano.

Si se olvida de tomar DEVEXUS  
No tome una dosis doble para compensar la dosis individual que se olvidó de tomar. Si se olvidó de tomar sus cápsulas, espere al momento de la próxima dosis, y después siga como antes.

Si deja de tomar DEVEXUS  
Suspender el tratamiento podría aumentar el riesgo de rechazo de su órgano trasplantado. No suspenda su tratamiento a menos que su médico le diga que lo haga.

Si tiene más preguntas acerca del uso de este producto, consulte a su médico.

#### 4. POSIBLES EVENTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, DEVEXUS puede causar efectos secundarios, aunque no todas las personas lo sufran, incluyendo:

DEVEXUS reduce el mecanismo de defensa propio de su cuerpo para que no rechace su órgano trasplantado. En consecuencia, su cuerpo no será tan bueno como de costumbre en la lucha contra infecciones. Por lo tanto, si está tomando DEVEXUS, es posible que contraiga más infecciones que de costumbre, como por ejemplo infecciones en la piel, boca, estómago e intestinos, pulmones y tracto urinario.

Algunas infecciones pueden ser graves o fatales y pueden incluir infecciones provocadas por bacterias, virus, hongos, parásitos u otras infecciones. Informe a su médico inmediatamente si tiene síntomas de una infección, incluyendo:

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

Pueden aparecer efectos adversos severos, incluyendo los que se detallan en la lista inferior.

Informe a su médico inmediatamente si tiene sospechas de sufrir alguno de los siguientes efectos adversos graves:

Efectos adversos graves frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):



Perforación gastrointestinal: fuerte dolor abdominal acompañado o no con otros síntomas como pueden ser escalofríos, fiebre, náuseas o vómitos.

Función insuficiente de su órgano trasplantado.

Visión borrosa.

Efectos adversos graves poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

Síndrome urémico hemolítico con los siguientes síntomas: diuresis baja o nula (fallo renal agudo), cansancio extremo, coloración amarillenta de la piel o los ojos (ictericia) y hematomas o sangrado anormal y signos de infección.

Efectos adversos graves raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

Púrpura trombocitopénica trombótica (o PTT), caracterizada por fiebre y hematomas debajo de la piel que pueden aparecer como puntos rojos, con o sin un cansancio extremo inexplicable, confusión, coloración amarillenta de la piel o los ojos (ictericia), con síntomas de fallo renal agudo (diuresis baja o nula).

Necrólisis epidérmica tóxica: erosión y aparición de ampollas en la piel o en las membranas mucosas, piel enrojecida e hinchada que puede descamarse en amplias partes del cuerpo.

Ceguera.

Efectos adversos graves muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

Síndrome de Stevens-Johnson: inexplicable dolor de piel generalizado, hinchazón facial, enfermedad grave con formación de ampollas en la piel, boca, ojos y genitales, ronchas, hinchazón de la lengua, erupción cutánea roja o púrpura que se propaga, descamación de la piel.

Torsades de Pointes: cambio en la frecuencia cardíaca que puede venir o no acompañado de síntomas como dolor de pecho (angina de pecho), desmayos, vértigos o náuseas, palpitaciones (sintiendo los latidos cardíacos) y dificultad para respirar.

Efectos adversos graves de frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Infecciones oportunistas (bacterianas, fúngicas, víricas y protozoarias): diarrea prolongada, fiebre y dolor de garganta.

- Se han comunicado tumores benignos y malignos tras el tratamiento como resultado de la inmunosupresión.

- Se han comunicado casos de aplasia eritrocitaria pura (una reducción muy severa del recuento de glóbulos rojos), anemia hemolítica (disminución del número de glóbulos rojos debido a una rotura anormal de éstos acompañado de cansancio) y neutropenia febril (una disminución en el tipo de glóbulos blancos que combaten las infecciones, acompañada de fiebre). No se conoce la frecuencia exacta con la que ocurren estos efectos adversos. Puede no tener síntomas o dependiendo de las condiciones de gravedad usted puede sentir: fatiga, apatía, palidez anormal de la piel (palidez), dificultad para respirar, mareo, dolor de cabeza, dolor de pecho y sensación de frío en manos y pies.

- Casos de agranulocitosis (una disminución considerable en el número de glóbulos blancos acompañado de llagas en la boca, fiebre e infección(es)). Puede no tener síntomas o puede sentir fiebre, escalofríos y dolor de garganta de forma repentina.

- Reacciones alérgicas y anafilácticas con los síntomas siguientes: erupción cutánea con picazón repentina (ronchas), hinchazón de manos, pies, tobillos, cara, labios, boca o garganta (que pueden causar dificultad para tragar o respirar) y puede sentir que se va a desmayar.

- Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR): dolor de cabeza, confusión, cambios de estado de ánimo, ataques y alteraciones de la visión. Estos podrían ser signos de un trastorno conocido como síndrome de encefalopatía posterior reversible, que se ha comunicado en algunos pacientes tratados con tacrolimus.
- Neuropatía óptica (alteración del nervio óptico): problemas de visión como visión borrosa, cambios en la visión de los colores, dificultad para ver detalles o reducción del campo visual.

Los siguientes efectos adversos pueden aparecer también después de haber recibido DEVEXUS y pueden ser graves:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de una de cada 10 personas):

- 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 (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Reducción en el número de células sanguíneas (plaquetas, glóbulos rojos o glóbulos blancos), aumento del recuento de glóbulos blancos, cambios en los recuentos 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
- Síntomas de ansiedad, confusión y desorientación, depresión, cambios del humor, pesadillas, alucinaciones, trastornos mentales
- Ataques, alteraciones de la conciencia, hormigueo y entumecimiento (algunas veces doloroso) de manos y pies, mareo, dificultad para la escritura, alteraciones del sistema nervioso
- Aumento de la sensibilidad a la luz, alteraciones oculares
- Oír sonidos en sus oídos
- Disminución del flujo sanguíneo en los vasos cardiacos, latido cardiaco 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, recogida de líquido alrededor del pulmón, inflamación de la faringe, resfriado, síntomas semejantes a la gripe
- Inflamaciones o úlceras que provocan dolor abdominal o diarrea, hemorragias del estómago, inflamaciones o úlceras de la boca, recogida 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, rash, pérdida de pelo, acné, aumento de la sudoración
- Dolor en articulaciones, extremidades, espalda y pies, espasmos 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

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Cambios en la coagulación de la sangre, disminución del recuento de todas las células sanguíneas
- Deshidratación
- Disminución de proteínas o 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
- Dificultad en la audición
- Latido cardiaco irregular, parada del latido cardiaco, disminución de la función cardiaca, alteración del músculo cardiaco, aumento del músculo cardiaco, latido cardiaco más fuerte, electrocardiograma anormal, frecuencia cardiaca 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
- 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 (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- Pequeñas hemorragias en su piel debido a coágulos sanguíneos
  - Aumento de la rigidez muscular
  - 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
  - Aumento del vello
  - Sed, caída, sensación de opresión en el pecho, disminución de la movilidad, úlcera
- Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):
- Debilidad muscular
  - Ecocardiograma anormal
  - Insuficiencia hepática, estrechamiento del vaso biliar
  - Dolor al orinar con sangre en la orina
  - Aumento del tejido graso

#### Comunicación de efectos adversos

Si experimentás cualquier posible efecto adverso, ya sea que aparezca o no en el prospecto, consultá a tu médico.

Te alentamos a comunicar las reacciones adversas al laboratorio IVAX Argentina S.A., miembro del Grupo Teva, a través del 0800-666-3342 o de [Safety.Argentina@teva.com.ar](mailto:Safety.Argentina@teva.com.ar). También, podés comunicarte con el Sistema Nacional de Farmacovigilancia llamando al (+54-11) 4340-0866 o ingresando a <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia>.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> ó llamar a ANMAT responde 0-800-333-1234

## 5. CÓMO ALMACENAR 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.
- 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. MÁS INFORMACIÓN

Qué contiene DEVEXUS

DEVEXUS 5 mg, cápsulas duras

- La sustancia activa es tacrolimus. Cada cápsula contiene 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 rojo, gelatina

## PRESENTACIONES

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud- Certificados N° 58819

Elaborado en:

Laboratorios Cinfa S.A., Avenida Roncesvalles X/N, Polígono de Ollokilanda, Olloki (Navarra), España (Reino de España)

Acondicionado en:

Laboratorios Cinfa S.A., Avenida Roncesvalles X/N, Polígono de Ollokilanda, Olloki (Navarra), España (Reino de España).

Laboratorios Cinfa S.A., Carretera Olaz Chipi, 10, Polígono Areta, 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)

**Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.**

**No lo recomiende a otras personas.**

## MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

“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”

Fecha de última revisión:



GRANDOSO Jorge Luis  
CUIL 20182339483



BIRNIE Debora Marina  
CUIL 27261238557



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2022-101227859 INF PTE

---

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.05.30 17:43:06 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.05.30 17:43:07 -03:00