



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-31862062- -APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2020-31862062-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. solicita se autorice la nueva forma farmacéutica CÁPSULA DURA DE LIBERACIÓN PROLONGADA, en las concentraciones: TACROLIMUS (COMO MONOHIDRATO) 0.5 mg, TACROLIMUS (COMO MONOHIDRATO) 1 mg, TACROLIMUS (COMO MONOHIDRATO) 2 mg, TACROLIMUS (COMO MONOHIDRATO) 3 mg, TACROLIMUS (COMO MONOHIDRATO) 5 mg, para la especialidad medicinal denominada TACROLIMUS SANDOZ, Certificado N° 56.411.

Que lo solicitado se encuadra en los términos de la Ley 16.463 y los Decretos Nros. 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios Nros. 1890/92 y 177/93.

Que como surge de la documentación aportada ha satisfecho los requisitos exigidos por la normativa aplicable.

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

Que el Instituto Nacional de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96 se encuentran establecidos en la disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la presente se dicta sobre la base de las atribuciones conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. para la especialidad medicinal que se denominará TACROLIMUS SANDOZ XL, la nueva forma farmacéutica: CÁPSULA DURA DE LIBERACIÓN PROLONGADA, en las concentraciones: TACROLIMUS (COMO MONOHIDRATO) 0.5 mg, TACROLIMUS (COMO MONOHIDRATO) 1 mg, TACROLIMUS (COMO MONOHIDRATO) 2 mg, TACROLIMUS (COMO MONOHIDRATO) 3 mg, TACROLIMUS (COMO MONOHIDRATO) 5 mg, según los datos característicos del producto que se detallan en el Anexo de Autorización de Modificaciones que constan en el GEDO N° IF-2021-22295231-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Establécese que el Anexo de autorización de modificaciones forma parte integrante de la presente disposición y deberá correr agregado al Certificado N° 56.411 en los términos de la Disposición N° 6077/97.

ARTICULO 3°.- Acéptanse los proyectos de rótulos obrantes en los documentos IF-2021-21212403-APN-DERM#ANMAT, IF-2021-21212140-APN-DERM#ANMAT, IF-2021-21211961-APN-DERM#ANMAT, IF-2021-21211677-APN-DERM#ANMAT, IF-2021-21212631-APN-DERM#ANMAT, IF-2021-21213585-APN-DERM#ANMAT, IF-2021-21213817-APN-DERM#ANMAT, IF-2021-21214148-APN-DERM#ANMAT, IF-2021-21215844-APN-DERM#ANMAT, IF-2021-21216096-APN-DERM#ANMAT; prospectos obrante en el documento IF-2021-21213044-APN-DERM#ANMAT; información para el paciente obrante en el documento IF-2021-21213361-APN-DERM#ANMAT;

ARTICULO 4°.- Con carácter previo a la comercialización de las nuevas concentraciones autorizadas por la presente Disposición, el titular de la misma deberá notificar a esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación en los términos de la Disposición ANMAT N° 5743/09.

ARTICULO 5°.- Inscríbase la nueva forma farmacéutica y concentraciones autorizadas en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 6°.- Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos, información para el paciente y anexo. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2020-31862062- -APN-DGA#ANMAT

mb

rl

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.05.31 11:16:41 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.05.31 11:16:52 -03:00

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autoriza a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. la modificación de los datos característicos, que figuran en tabla al pie, del producto inscripto en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) con Certificado N° 56.411:

NOMBRE COMERCIAL: TACROLIMUS SANDOZ XL

NOMBRE GENÉRICO / S: TACROLIMUS

FORMA FARMACEÚTICA: CÁPSULA DURA DE LIBERACIÓN PROLONGADA

CONCENTRACIÓN: TACROLIMUS (COMO MONOHIDRATO) 0.5 mg.

EXCIPIENTES: Etilcelulosa 0,1500 mg, Hipromelosa 2910 0,1500 mg, Lactosa monohidrato 53,6500 mg, Estearato de magnesio 0,5500 mg, Gelatina 27,6705 mg, Amarillo ocazo FCF 0,0054, Rojo Allura AC 0,0004 mg, Azul brillante FCF 0,0003 mg, Dióxido de titanio 0,3200 mg, Tartrazina 0,0034 mg.

CÓDIGO ATC: L04AD02.

INDICACIONES: PROFILAXIS DEL RECHAZO DE TRANSPLANTE EN RECEPTORES ADULTOS DE TRANSPLANTES DE RIÑÓN O HIGADO. TRATAMIENTO PARA EL RECHAZO DE TRANSPLANTES EN PACIENTES ADULTOS RESISTENTES A LA TERAPIA CON OTROS INMUNOSUPRESORES.

ENVASE Y CONTENIDO POR UNIDAD DE VENTA: BLISTER DE ALU/PVC/PVDC QUE CONTIENEN 50 CÁPSULAS ENVASADOS EN UNA BOLSA DE ALUMNIO CON UN DESECANTE.

PRESENTACIONES: ENVASES QUE CONTIENEN 50 CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

ENVASE PRIMARIO: BLÍSTER DE ALU/PVC/PVDC.

PERÍODO DE VIDA ÚTIL: 24 Meses.

FORMA DE CONSERVACIÓN: ALMACENAR A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 25° C Y EN EL ENVASE ORIGINAL PARA PROTEGERLO DE LA LUZ Y LA HUMEDAD.

CONDICIÓN DE EXPENDIO: BAJO RECETA ARCHIVADA.

PAÍS DE ORIGEN: ESLOVENIA.

LUGAR DE ELABORACIÓN: LEK PHARMACEUTICALS D.D.

DOMICILIO DE ELABORACIÓN: Verovskova 57, 1526 Ljubljana – Eslovenia.

ESTABLECIMIENTO ACONDIONADOR PRIMARIO Y SECUNDARIO: LEK PHARMACEUTICALS D.D.

DOMICILIO ESTABLECIMIENTO ACONDIONADOR PRIMARIO Y SECUNDARIO: Trimlini 2D, 9220 Lendava, Eslovenia.

País del ANEXO I del Decreto 150/92 donde el producto se encuentra autorizado para su consumo público: PAÍSES BAJOS.

NOMBRE COMERCIAL: TACROLIMUS SANDOZ XL

NOMBRE GENÉRICO / S: TACROLIMUS

FORMA FARMACEÚTICA: CÁPSULA DURA DE LIBERACIÓN PROLONGADA

CONCENTRACIÓN: TACROLIMUS (COMO MONOHIDRATO) 1 mg.

EXCIPIENTES: Etilcelulosa 0,3000 mg, Hipromelosa 2910 0,3000 mg, Lactosa monohidrato 107,3000 mg, Estearato de magnesio 1,1000 mg, Gelatina 37,4054 mg, Amarillo ocase FCF 0,0074, Rojo Allura AC 0,0006 mg, Azul brillante FCF 0,0004 mg, Dióxido de titanio 0,5862 mg.

INDICACIONES: PROFILAXIS DEL RECHAZO DE TRANSPLANTE EN RECEPTORES ADULTOS DE TRANSPLANTES DE RIÑÓN O HIGADO. TRATAMIENTO PARA EL RECHAZO DE TRANSPLANTES EN PACIENTES ADULTOS RESISTENTES A LA TERAPIA CON OTROS INMUNOSUPRESORES.

CÓDIGO ATC: L04AD02.

ENVASE Y CONTENIDO POR UNIDAD DE VENTA: BLISTER DE ALU/PVC/PVDC QUE CONTIENEN 50 CÁPSULAS ENVASADOS EN UNA BOLSA DE ALUMINIO CON UN DESECANTE.

PRESENTACIONES: ENVASES QUE CONTIENEN 50 CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

ENVASE PRIMARIO: BLÍSTER DE ALU/PVC/PVDC.

PERÍODO DE VIDA ÚTIL: 24 Meses.

FORMA DE CONSERVACIÓN: ALMACENAR A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 25° C Y EN EL ENVASE ORIGINAL PARA PROTEGERLO DE LA LUZ Y LA HUMEDAD.

CONDICIÓN DE EXPENDIO: BAJO RECETA ARCHIVADA.

PAÍS DE ORIGEN: ESLOVENIA.

LUGAR DE ELABORACIÓN: LEK PHARMACEUTICALS D.D.

DOMICILIO DE ELABORACIÓN: Verovskova 57, 1526 Ljubljana – Eslovenia.

ESTABLECIMIENTO ACONDIONADOR PRIMARIO Y SECUNDARIO: LEK PHARMACEUTICALS D.D.

DOMICILIO ESTABLECIMIENTO ACONDIONADOR PRIMARIO Y SECUNDARIO: Trimlini 2D, 9220 Lendava, Eslovenia.

País del ANEXO I del Decreto 150/92 donde el producto se encuentra autorizado para su consumo público: PAÍSES BAJOS.

NOMBRE COMERCIAL: TACROLIMUS SANDOZ XL

NOMBRE GENÉRICO / S: TACROLIMUS

FORMA FARMACEÚTICA: CÁPSULA DURA DE LIBERACIÓN PROLONGADA

CONCENTRACIÓN: TACROLIMUS (COMO MONOHIDRATO) 2 mg.

EXCIPIENTES: Etilcelulosa 0,6000 mg, Hipromelosa 2910 0,6000 mg, Lactosa monohidrato 214,6000 mg, Estearato de magnesio 2,2000 mg, Gelatina 47,4942 mg, Amarillo ocaso FCF 0,0093, Rojo Allura AC 0,0008 mg, Azul brillante FCF 0,0147 mg, Dióxido de titanio 0,6637 mg, Tartrazina 0,0174 mg.

INDICACIONES: PROFILAXIS DEL RECHAZO DE TRANSPLANTE EN RECEPTORES ADULTOS DE TRANSPLANTES DE RIÑÓN O HIGADO. TRATAMIENTO PARA EL RECHAZO DE TRANSPLANTES EN PACIENTES ADULTOS RESISTENTES A LA TERAPIA CON OTROS INMUNOSUPRESORES.

CÓDIGO ATC: L04AD02.

ENVASE Y CONTENIDO POR UNIDAD DE VENTA: BLISTER DE ALU/PVC/PVDC QUE CONTIENEN 50 CÁPSULAS ENVASADOS EN UNA BOLSA DE ALUMINIO CON UN DESECANTE.

PRESENTACIONES: ENVASES QUE CONTIENEN 50 CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

ENVASE PRIMARIO: BLÍSTER DE ALU/PVC/PVDC.

PERÍODO DE VIDA ÚTIL: 24 Meses.

FORMA DE CONSERVACIÓN: ALMACENAR A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 25° C Y EN EL ENVASE ORIGINAL PARA PROTEGERLO DE LA LUZ Y LA HUMEDAD.

CONDICIÓN DE EXPENDIO: BAJO RECETA ARCHIVADA.

PAÍS DE ORIGEN: ESLOVENIA.

LUGAR DE ELABORACIÓN: LEK PHARMACEUTICALS D.D.

DOMICILIO DE ELABORACIÓN: Verovskova 57, 1526 Ljubljana – Eslovenia.

ESTABLECIMIENTO ACONDICIONADOR PRIMARIO Y SECUNDARIO: LEK PHARMACEUTICALS D.D.

DOMICILIO ESTABLECIMIENTO ACONDIONADOR PRIMARIO Y SECUNDARIO:
Trimlini 2D, 9220 Lendava, Eslovenia.

País del ANEXO I del Decreto 150/92 donde el producto se encuentra autorizado para su consumo público: PAÍSES BAJOS.

NOMBRE COMERCIAL: TACROLIMUS SANDOZ XL

NOMBRE GENÉRICO / S: TACROLIMUS

FORMA FARMACEÚTICA: CÁPSULA DURA DE LIBERACIÓN PROLONGADA

CONCENTRACIÓN: TACROLIMUS (COMO MONOHIDRATO) 3 mg.

EXCIPIENTES: Etilcelulosa 0,9000 mg, Hipromelosa 2910 0,9000 mg, Lactosa monohidrato 321,900 mg, Estearato de magnesio 3,3000 mg, Gelatina 59,8484 mg, Amarillo ocase FCF 0,0519, Rojo Allura AC 0,0010 mg, Azul brillante FCF 0,0016 mg, Dióxido de titanio 1,0972 mg.

INDICACIONES: PROFILAXIS DEL RECHAZO DE TRANSPLANTE EN RECEPTORES ADULTOS DE TRANSPLANTES DE RIÑÓN O HIGADO. TRATAMIENTO PARA EL RECHAZO DE TRANSPLANTES EN PACIENTES ADULTOS RESISTENTES A LA TERAPIA CON OTROS INMUNOSUPRESORES.

CÓDIGO ATC: L04AD02.

ENVASE Y CONTENIDO POR UNIDAD DE VENTA: BLISTER DE ALU/PVC/PVDC QUE CONTIENEN 50 CÁPSULAS ENVASADOS EN UNA BOLSA DE ALUMINIO CON UN DESECANTE.

PRESENTACIONES: ENVASES QUE CONTIENEN 50 CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

ENVASE PRIMARIO: BLÍSTER DE ALU/PVC/PVDC.

PERÍODO DE VIDA ÚTIL: 24 Meses.

FORMA DE CONSERVACIÓN: ALMACENAR A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 25° C Y EN EL ENVASE ORIGINAL PARA PROTEGERLO DE LA LUZ Y LA HUMEDAD.

CONDICIÓN DE EXPENDIO: BAJO RECETA ARCHIVADA.

PAÍS DE ORIGEN: ESLOVENIA.

LUGAR DE ELABORACIÓN: LEK PHARMACEUTICALS D.D.

DOMICILIO DE ELABORACIÓN: Verovskova 57, 1526 Ljubljana – Eslovenia.

ESTABLECIMIENTO ACONDIONADOR PRIMARIO Y SECUNDARIO: LEK PHARMACEUTICALS D.D.

DOMICILIO ESTABLECIMIENTO ACONDIONADOR PRIMARIO Y SECUNDARIO: Trimlini 2D, 9220 Lendava, Eslovenia.

País del ANEXO I del Decreto 150/92 donde el producto se encuentra autorizado para su consumo público: PAÍSES BAJOS.

NOMBRE COMERCIAL: TACROLIMUS SANDOZ XL

NOMBRE GENÉRICO / S: TACROLIMUS

FORMA FARMACEÚTICA: CÁPSULA DURA DE LIBERACIÓN PROLONGADA

CONCENTRACIÓN: TACROLIMUS (COMO MONOHIDRATO) 5 mg.

EXCIPIENTES: Etilcelulosa 1,5000 mg, Hipromelosa 2910 1,5000 mg, Lactosa monohidrato 536,5000 mg, Estearato de magnesio 5,5000 mg, Gelatina 94,4940 mg, Amarillo ocaso FCF 0,0186, Rojo Allura AC 0,0015 mg, Azul brillante FCF 0,0010 mg, Dióxido de titanio 1,4810 mg, Eritrosina 0,0038 mg.

INDICACIONES: PROFILAXIS DEL RECHAZO DE TRANSPLANTE EN RECEPTORES ADULTOS DE TRANSPLANTES DE RIÑÓN O HIGADO. TRATAMIENTO PARA EL RECHAZO DE TRANSPLANTES EN PACIENTES ADULTOS RESISTENTES A LA TERAPIA CON OTROS INMUNOSUPRESORES.

CÓDIGO ATC: L04AD02.

ENVASE Y CONTENIDO POR UNIDAD DE VENTA: BLISTER DE ALU/PVC/PVDC QUE CONTIENEN 50 CÁPSULAS ENVASADOS EN UNA BOLSA DE ALUMINIO CON UN DESECANTE.

PRESENTACIONES: ENVASES QUE CONTIENEN 50 CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

ENVASE PRIMARIO: BLÍSTER DE ALU/PVC/PVDC.

PERÍODO DE VIDA ÚTIL: 24 Meses.

FORMA DE CONSERVACIÓN: ALMACENAR A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 25° C Y EN EL ENVASE ORIGINAL PARA PROTEGERLO DE LA LUZ Y LA HUMEDAD.

CONDICIÓN DE EXPENDIO: BAJO RECETA ARCHIVADA.

PAÍS DE ORIGEN: ESLOVENIA.

LUGAR DE ELABORACIÓN: LEK PHARMACEUTICALS D.D.

DOMICILIO DE ELABORACIÓN: Verovskova 57, 1526 Ljubljana – Eslovenia.

ESTABLECIMIENTO ACONDIONADOR PRIMARIO Y SECUNDARIO: LEK PHARMACEUTICALS D.D.

DOMICILIO ESTABLECIMIENTO ACONDIONADOR PRIMARIO Y SECUNDARIO: Trimlini 2D, 9220 Lendava, Eslovenia.

País del ANEXO I del Decreto 150/92 donde el producto se encuentra autorizado para su consumo público: PAÍSES BAJOS.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al Certificado de Autorización antes mencionado.

EX-2020-31862062- -APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Anexo de modificaciones EX-2020-31862062- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.03.12 18:35:33 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.03.12 18:35:34 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

Tacrolimus Sandoz XL

Tacrolimus

0,5 mg

Lote:

Vto.:

IF-2020-32131353-APN-DGA#ANMAT





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-31862062- -APN-DGA#ANMAT Rotulo primario prod. TACROLIMUS SANDOZ XL - tacrolimus 0,5 mg) capsula dura de liberación prolongada.

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.03.10 14:55:37 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.03.10 14:55:37 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

Tacrolimus Sandoz XL

Tacrolimus

1 mg

Lote:

Vto.:

IF-2020-32131353-APN-DGA#ANMAT





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-31862062- -APN-DGA#ANMAT Rotulo primario prod. TACROLIMUS SANDOZ XL -
tacrolimus 1 mg) capsula dura de liberación prolongada.

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.03.10 14:55:13 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.03.10 14:55:14 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

Tacrolimus Sandoz XL

Tacrolimus

2 mg

Lote:

Vto.:

IF-2020-32131353-APN-DGA#ANMAT





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-31862062- -APN-DGA#ANMAT Rotulo primario prod. TACROLIMUS SANDOZ XL -
tacrolimus 2 mg) capsula dura de liberación prolongada

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.03.10 14:54:53 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.03.10 14:54:53 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

Tacrolimus Sandoz XL

Tacrolimus

3 mg

Lote:

Vto.:

IF-2020-32131353-APN-DGA#ANMAT





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-31862062- -APN-DGA#ANMAT Rotulo primario prod. TACROLIMUS SANDOZ XL -
tacrolimus 3 mg) capsula dura de liberación prolongada.

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.03.10 14:54:18 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.03.10 14:54:19 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

Tacrolimus Sandoz XL

Tacrolimus

5 mg

Lote:

Vto.:

IF-2020-32131353-APN-DGA#ANMAT





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-31862062- -APN-DGA#ANMAT Rotulo primario prod. TACROLIMUS SANDOZ XL -
tacrolimus 5 mg) capsula dura de liberación prolongada.

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.03.10 14:56:02 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.03.10 14:56:02 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

Tacrolimus Sandoz XL
Tacrolimus 0,5 mg
Cápsulas duras de liberación prolongada

Industria eslovena

Venta bajo receta archivada

Contenido: 50 cápsulas duras de liberación prolongada**Fórmula:**

Cada cápsula dura de liberación prolongada de Tacrolimus Sandoz XL 0,5 mg contiene:

Tacrolimus (equivalente a tacrolimus monohidrato 0,511 mg)0,500 mg

Excipientes: etilcelulosa, hipromelosa 2910, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, gelatina, amarillo ocaso FCF, rojo Allura AC, azul brillante FCF, dióxido de titanio, tartrazina, c.s.

Posología: Ver prospecto adjunto.

Almacenar a temperatura ambiente menor a 25 °C y en el envase original para protegerlo de la luz y la humedad. Las capsulas están envasadas en blísteres con bolsa protectora de aluminio. Las cápsulas duras de liberación prolongada de Tacrolimus Sandoz XL deben usarse dentro de los 12 meses, una vez abierto el envase de aluminio.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Elaborado en:

Lek Pharmaceuticals d.d., Ljubljana, Eslovenia

Acondicionado en:

Lek Pharmaceuticals d.d., Lendava, Eslovenia

Importado por:

Novartis Argentina S.A., Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

www.novartis.com.ar

Lote:

Vto.:

IF-2020-32131353-APN-DGA#ANMAT





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-31862062- -APN-DGA#ANMAT Rótulo secundario prod. TACROLIMUS SANDOZ XL - tacrolimus 0,5 mg) capsula dura de liberación prolongada.

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.03.10 14:57:38 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.03.10 14:57:39 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

Tacrolimus Sandoz XL
Tacrolimus 1 mg
 Cápsulas duras de liberación prolongada

Industria eslovena

Venta bajo receta archivada

Contenido: 50 cápsulas duras de liberación prolongada**Fórmula:**

Cada cápsula dura de liberación prolongada de Tacrolimus Sandoz XL 1 mg contiene:

Tacrolimus (equivalente a tacrolimus monohidrato 1,022 mg)1,000 mg

Excipientes: etilcelulosa, hipromelosa 2910, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, gelatina, amarillo ocaso FCF, rojo Allura AC, azul brillante FCF, dióxido de titanio, c.s.

Posología: Ver prospecto adjunto.

Almacenar a temperatura ambiente menor a 25 °C y en el envase original para protegerlo de la luz y la humedad. Las capsulas están envasadas en blísteres con bolsa protectora de aluminio. Las cápsulas duras de liberación prolongada de Tacrolimus Sandoz XL deben usarse dentro de los 12 meses, una vez abierto el envase de aluminio.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Elaborado en:

Lek Pharmaceuticals d.d., Ljubljana, Eslovenia

Acondicionado en:

Lek Pharmaceuticals d.d., Lendava, Eslovenia

Importado por:

Novartis Argentina S.A., Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

www.novartis.com.ar

Lote:

Vto.:

IF-2020-32131353-APN-DGA#ANMAT





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-31862062- -APN-DGA#ANMAT Rótulo secundario prod. TACROLIMUS SANDOZ XL - tacrolimus 1 mg) capsula dura de liberación prolongada.

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.03.10 14:58:04 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.03.10 14:58:05 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

Tacrolimus Sandoz XL
Tacrolimus 2 mg
Cápsulas duras de liberación prolongada

Industria eslovena

Venta bajo receta archivada

Contenido: 50 cápsulas duras de liberación prolongada**Fórmula:**

Cada cápsula dura de liberación prolongada de Tacrolimus Sandoz XL 2 mg contiene:

Tacrolimus (equivalente a tacrolimus monohidrato 2,045 mg)2,000 mg

Excipientes: etilcelulosa, hipromelosa 2910, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, gelatina, amarillo ocaso FCF, rojo Allura AC, azul brillante FCF, dióxido de titanio, tartrazina, c.s.

Posología: Ver prospecto adjunto.

Almacenar a temperatura ambiente menor a 25 °C y en el envase original para protegerlo de la luz y la humedad. Las capsulas están envasadas en blísteres con bolsa protectora de aluminio. Las cápsulas duras de liberación prolongada de Tacrolimus Sandoz XL deben usarse dentro de los 12 meses, una vez abierto el envase de aluminio.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Elaborado en:

Lek Pharmaceuticals d.d., Ljubljana, Eslovenia

Acondicionado en:

Lek Pharmaceuticals d.d., Lendava, Eslovenia

Importado por:

Novartis Argentina S.A., Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

www.novartis.com.ar

Lote:

Vto.:

IF-2020-32131353-APN-DGA#ANMAT





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-31862062- -APN-DGA#ANMAT Rótulo secundario prod. TACROLIMUS SANDOZ XL - tacrolimus 2 mg) capsula dura de liberación prolongada.

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.03.10 14:58:42 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.03.10 14:58:42 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

Tacrolimus Sandoz XL
Tacrolimus 3 mg
Cápsulas duras de liberación prolongada

Industria eslovena

Venta bajo receta archivada

Contenido: 50 cápsulas duras de liberación prolongada**Fórmula:**

Cada cápsula dura de liberación prolongada de Tacrolimus Sandoz XL 3 mg contiene:

Tacrolimus (equivalente a tacrolimus monohidrato 3,067 mg)3,000 mg

Excipientes: etilcelulosa, hipromelosa 2910, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, gelatina, amarillo ocaso FCF, rojo Allura AC, azul brillante FCF, dióxido de titanio, c.s.

Posología: Ver prospecto adjunto.

Almacenar a temperatura ambiente menor a 25 °C y en el envase original para protegerlo de la luz y la humedad. Las capsulas están envasadas en blísteres con bolsa protectora de aluminio. Las cápsulas duras de liberación prolongada de Tacrolimus Sandoz XL deben usarse dentro de los 12 meses, una vez abierto el envase de aluminio.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°

Elaborado en:

Lek Pharmaceuticals d.d., Ljubljana, Eslovenia

Acondicionado en:

Lek Pharmaceuticals d.d., Lendava, Eslovenia

Importado por:

Novartis Argentina S.A., Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

www.novartis.com.ar

Lote:

Vto.:

IF-2020-32131353-APN-DGA#ANMAT





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-31862062- -APN-DGA#ANMAT Rótulo secundario prod. TACROLIMUS SANDOZ XL -
tacrolimus 3 mg) capsula dura de liberación prolongada

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.03.10 15:01:54 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.03.10 15:01:56 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

Tacrolimus Sandoz XL
Tacrolimus 5 mg
Cápsulas duras de liberación prolongada

Industria eslovena

Venta bajo receta archivada

Contenido: 50 cápsulas duras de liberación prolongada**Fórmula:**

Cada cápsula dura de liberación prolongada de Tacrolimus Sandoz XL 5 mg contiene:

Tacrolimus (equivalente a tacrolimus monohidrato 5,112 mg)5,000 mg

Excipientes: etilcelulosa, hipromelosa 2910, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, gelatina, amarillo ocaso FCF, rojo Allura AC, azul brillante FCF, dióxido de titanio, eritrosina, c.s.

Posología: Ver prospecto adjunto.

Almacenar a temperatura ambiente menor a 25 °C y en el envase original para protegerlo de la luz y la humedad. Las capsulas están envasadas en blísteres con bolsa protectora de aluminio. Las cápsulas duras de liberación prolongada de Tacrolimus Sandoz XL deben usarse dentro de los 12 meses, una vez abierto el envase de aluminio.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°

Elaborado en:

Lek Pharmaceuticals d.d., Ljubljana, Eslovenia

Acondicionado en:

Lek Pharmaceuticals d.d., Lendava, Eslovenia

Importado por:

Novartis Argentina S.A., Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

www.novartis.com.ar

Lote:

Vto.:

IF-2020-32131353-APN-DGA#ANMAT





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-31862062- -APN-DGA#ANMAT Rótulo secundario prod. TACROLIMUS SANDOZ XL - tacrolimus 5 mg) capsula dura de liberacion prolongada.

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.03.10 15:02:22 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.03.10 15:02:23 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO**Tacrolimus Sandoz XL**
Tacrolimus
0,5 – 1 – 2 – 3 – 5 mg
Cápsulas duras de liberación prolongada

Industria eslovena

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA

Cada cápsula dura de liberación prolongada de Tacrolimus Sandoz XL 0,5 mg contiene:

Tacrolimus (equivalente a tacrolimus monohidrato 0,511 mg)0,500 mg
Excipientes: etilcelulosa 0,150 mg; hipromelosa 2910 0,150 mg, lactosa monohidrato 53,650 mg, estearato de magnesio 0,550 mg, gelatina 27,6705 mg, amarillo ocaso FCF 0,0054 mg, rojo Allura AC 0,0004 mg, azul brillante FCF 0,0003 mg, dióxido de titanio 0,3200 mg, tartrazina 0,0034 mg

Cada cápsula dura de liberación prolongada de Tacrolimus Sandoz XL 1 mg contiene:

Tacrolimus (equivalente a tacrolimus monohidrato 1,022 mg)1,000 mg
Excipientes: etilcelulosa 0,300 mg; hipromelosa 2910 0,300 mg, lactosa monohidrato 107,300 mg, estearato de magnesio 1,100 mg, gelatina 37,4054 mg, amarillo ocaso FCF 0,0074 mg, rojo Allura AC 0,0006 mg, azul brillante FCF 0,0004 mg, dióxido de titanio 0,5862 mg

Cada cápsula dura de liberación prolongada de Tacrolimus Sandoz XL 2 mg contiene:

Tacrolimus (equivalente a tacrolimus monohidrato 2,045 mg)2,000 mg
Excipientes: etilcelulosa 0,600 mg; hipromelosa 2910 0,600 mg, lactosa monohidrato 214,600 mg, estearato de magnesio 2,200 mg, gelatina 47,4942 mg, amarillo ocaso FCF 0,0093 mg, rojo Allura AC 0,0008 mg, azul brillante FCF 0,0147 mg, dióxido de titanio 0,6637 mg tartrazina 0,0174 mg

Cada cápsula dura de liberación prolongada de Tacrolimus Sandoz XL 3 mg contiene:

Tacrolimus (equivalente a tacrolimus monohidrato 3,067 mg)3,000 mg
Excipientes: etilcelulosa 0,900 mg; hipromelosa 2910 0,900 mg, lactosa monohidrato 321,900 mg, estearato de magnesio 3,300 mg, gelatina 59,8484 mg, amarillo ocaso FCF 0,0519 mg, rojo Allura AC 0,0010 mg, azul brillante FCF 0,0016 mg, dióxido de titanio 1,0972 mg

Cada cápsula dura de liberación prolongada de Tacrolimus Sandoz XL 5 mg contiene:

Tacrolimus (equivalente a tacrolimus monohidrato 5,112 mg)5,000 mg
Excipientes: etilcelulosa 1,500 mg; hipromelosa 2910 1,500 mg, lactosa monohidrato 536,500 mg, estearato de magnesio 5,500 mg, gelatina 94,4940 mg, amarillo ocaso FCF 0,0186 mg, rojo Allura AC 0,0015 mg, azul brillante FCF 0,0010 mg, dióxido de titanio 1,4810 mg, eritrosina 0,0038 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inmunosupresor.

Código ATC: L04AD02.**INDICACIONES**

Profilaxis del rechazo de trasplante en receptores adultos de trasplantes de riñón o hígado.

Tratamiento para el rechazo de trasplantes en pacientes adultos resistentes a la terapia con otros inmunosupresores.

CARACTERÍSTICAS/PROPIEDADES FARMACOLÓGICASGrupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la calcineurina.

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

A nivel molecular, los efectos de tacrolimus podrían estar mediados por la unión a una proteína citosólica (FKBP12), que es responsable de la acumulación intracelular de la sustancia. El complejo de FKBP12 y tacrolimus se une a la calcineurina de manera específica y competitiva para inhibirla. Esto da como resultado la inhibición dependiente de calcio de las vías de transducción de señales en la célula T, lo que impide la transcripción de un conjunto específico de genes de citocina.

Efectos farmacodinámicos

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

Tacrolimus inhibe específicamente la formación de linfocitos citotóxicos, que son los principales responsables del rechazo de un trasplante. Tacrolimus suprime la activación de los linfocitos T y la proliferación de los linfocitos B dependientes de los linfocitos T colaboradores, así como la formación de las linfocinas (como interleucina-2, interleucina-3 e interferón γ) y la expresión del receptor de interleucina-2.

Eficacia clínica y seguridad

Resultados de estudios clínicos realizados con una dosis diaria de tacrolimus

- Trasplante de hígado

Se comparó la eficacia y seguridad de tacrolimus liberación prolongada y tacrolimus liberación inmediata, en combinación con corticosteroides, en 471 receptores de trasplante de hígado de novo. La tasa de rechazo agudo confirmado por biopsia fue del 32,6 % en el grupo que usó tacrolimus liberación prolongada (N = 237) y del 29,3 % en el grupo que usó tacrolimus liberación inmediata (N = 234) dentro de las primeras 24 semanas. La diferencia entre los tratamientos (liberación prolongada y liberación inmediata) fue del 3,3 % (intervalo de confianza del 95 % [de -5,7 % a 12,3 %]). La tasa de supervivencia de los pacientes a los 12 meses fue del 89,2 % para tacrolimus liberación prolongada y del 90,8 % para tacrolimus liberación inmediata. La cantidad de personas fallecidas fue de 25 (14 mujeres, 11 hombres) en el caso de tacrolimus liberación prolongada y 24 (5 mujeres, 19 hombres) en el caso de tacrolimus liberación inmediata. La supervivencia del trasplante a los 12 meses fue del 85,3 % para tacrolimus liberación prolongada y del 85,6 % para tacrolimus liberación inmediata.

- Trasplante de riñón

Se comparó la eficacia y seguridad de tacrolimus liberación prolongada y tacrolimus liberación inmediata, en combinación con micofenolato de mofetilo (MMF) y corticosteroides, en 667 receptores de trasplante renal de novo. La tasa de rechazo agudo confirmado por biopsia fue del 18,6 % en el grupo que usó tacrolimus liberación prolongada (N = 331) y del 14,9 % en el grupo que usó tacrolimus liberación inmediata (N = 336) dentro de las primeras 24 semanas. La diferencia entre los tratamientos (liberación prolongada y liberación inmediata) fue del 3,8 % (intervalo de confianza del 95 % [de -2,1 % a 9,6 %]). La tasa de supervivencia de los pacientes a los 12 meses fue del 96,9 % para tacrolimus liberación prolongada y del 97,5 % para tacrolimus liberación inmediata. La cantidad de personas fallecidas fue de 10 (3 mujeres, 7 hombres) en el caso de tacrolimus liberación prolongada y 8 (3 mujeres, 5 hombres) en el caso de tacrolimus liberación inmediata. La supervivencia del trasplante a los 12 meses fue del 91,5 % para tacrolimus liberación prolongada y del 92,8 % para tacrolimus liberación inmediata.

Se comparó la eficacia y seguridad de tacrolimus, ciclosporina y tacrolimus liberación prolongada en combinación con la inducción de anticuerpos basiliximab, MMF y corticosteroides, en 638 receptores de trasplante renal de novo. La incidencia de fracaso del tratamiento a los 12 meses (definido como muerte, pérdida del trasplante, rechazo agudo confirmado por biopsia o falta de datos de seguimiento) fue del 14 % en el grupo de tacrolimus liberación prolongada (N = 214), 15,1 % en el grupo de tacrolimus liberación inmediata (N = 212) y 17,0 % en el grupo de ciclosporina (N = 212). La

diferencia entre los tratamientos fue del -3 % (tacrolimus liberación prolongada y ciclosporina) (intervalo de confianza del 95,2 % [-9,9 %, 4 %]) en el caso de tacrolimus liberación prolongada en comparación la ciclosporina, y del -1.9 % (tacrolimus liberación inmediata y ciclosporina) (intervalo de confianza del 95,2 % [-8.9 %, 5,2 %]) en el caso de tacrolimus liberación inmediata en comparación con la ciclosporina. La tasa de supervivencia de los pacientes a los 12 meses fue del 98,6 % para tacrolimus liberación prolongada, del 95,7 % para tacrolimus liberación inmediata y del 97,6 % para la ciclosporina. La cantidad de personas fallecidas fue de 3 (hombres) en el caso de tacrolimus liberación prolongada, 10 (3 mujeres, 7 hombres) en el caso del tacrolimus liberación inmediata y 6 (3 mujeres, 3 hombres) en el caso de la ciclosporina. La supervivencia del trasplante a los 12 meses fue del 96,7 % para tacrolimus liberación prolongada, 92,9 % para tacrolimus liberación inmediata y 95,7 para la ciclosporina.

Eficacia clínica y seguridad de la dosis diaria de tacrolimus liberación inmediata en el trasplante primario de órganos

En estudios prospectivos, se usó tacrolimus liberación inmediata oral en aproximadamente 175 pacientes con trasplante de pulmón, 475 pacientes con trasplante de páncreas y 630 pacientes con trasplante de intestino como fármaco inmunosupresor básico. En general, el perfil de seguridad de tacrolimus liberación inmediata oral en estos estudios publicados fue consecuente con las observaciones de los estudios de gran envergadura, en los que se utilizó tacrolimus liberación inmediata en receptores de trasplante de hígado, riñón y corazón como inmunosupresión básica. A continuación, se presenta la efectividad de este tratamiento respecto de cada indicación en los estudios de mayor alcance.

- Trasplante de pulmón

En un análisis intermedio de un reciente estudio multicéntrico de tacrolimus liberación inmediata oral, más de 110 pacientes recibieron tacrolimus o ciclosporina como parte de un ensayo de aleatorización de 1:1. Al comienzo del tratamiento, se administró una infusión continua de tacrolimus en una dosis de 0,01 a 0,03 mg/kg al día. Tacrolimus oral se administró en una dosis de 0,05 a 0,3 mg/kg al día. En el primer año después del trasplante, el rechazo agudo fue menos común en pacientes tratados con tacrolimus que en pacientes tratados con ciclosporina (el 11,5 % en comparación con el 22,6 %). Además, el rechazo crónico de trasplante, el síndrome de bronquiolitis obliterante, fue menos común en el primer año después del trasplante (el 2,86 % en comparación con el 8,57 %). La supervivencia después de un año fue del 80,8 % en el grupo de tacrolimus y del 83 % en el grupo de ciclosporina.

En otro estudio aleatorio, 66 pacientes fueron tratados con tacrolimus y 67 con ciclosporina. Al comienzo del tratamiento, se administró una infusión continua de tacrolimus en una dosis de 0,025 mg/kg al día. Tacrolimus oral se administró en una dosis de 0,15 mg/kg al día.

Posteriormente, la dosis para lograr el nivel valle deseado (de 10 a 20 ng/ml) se ajustó de manera correspondiente. Después de un año, la tasa de supervivencia fue del 83 % para el grupo de tacrolimus y del 71 % para el grupo de ciclosporina, y del 76 % y del 66 % después de dos años, respectivamente. La cantidad de reacciones de rechazo agudo por 100 días de paciente fue menor en el grupo de tacrolimus que en el grupo de ciclosporina (0,85 y 1,09, respectivamente). La bronquiolitis obliterante se produjo en el 21,7 % de los pacientes tratados con tacrolimus y en un 38 % de los pacientes tratados con ciclosporina ($p = 0,025$). La cantidad de casos en los que se debió reemplazar la ciclosporina por tacrolimus ($n = 13$) fue significativamente mayor ($p = 0,02$) en comparación con la cantidad de pacientes que cambiaron de tacrolimus a ciclosporina ($n = 2$) (Keenan et al., Ann Thoracic Surg 1995; 60:580).

En otro estudio aleatorio, realizado en dos clínicas, 26 pacientes recibieron tacrolimus y 24 ciclosporina. Al comienzo del tratamiento, se administró una infusión continua de tacrolimus en una dosis de 0,05 mg/kg al día. Tacrolimus oral se administró en una dosis de 0,1 a 0,3 mg/kg al día. Posteriormente, la dosis para lograr el nivel valle deseado (de 12 a 15 ng/ml) se ajustó de manera correspondiente. Después de un año, la tasa de supervivencia fue del 73,1 % para el grupo de

tacrolimus y del 79,2 % para el grupo de ciclosporina. La cantidad de casos en los que no hubo rechazo agudo después de un trasplante de pulmón fue mayor en el grupo de tacrolimus a los 6 meses (el 57,7 % en comparación con el 45,8 %) y después de un año (el 50 % en comparación con el 33,3 %).

En los tres estudios, se registraron tasas de supervivencia comparables. La incidencia de rechazo agudo fue numéricamente menor en el caso de tacrolimus en comparación con el grupo de ciclosporina en los tres estudios. En un estudio, la aparición del síndrome de bronquiolitis obliterante fue significativamente menor en los pacientes tratados con tacrolimus.

- Trasplante de páncreas

Se realizó un estudio multicéntrico de tacrolimus liberación inmediata oral en 205 pacientes sometidos a trasplante de páncreas y de riñón de manera simultánea, que recibieron tacrolimus (n = 103) o ciclosporina (n = 102) después de un procedimiento de selección al azar. La dosis oral inicial de tacrolimus (de acuerdo con el protocolo) fue de 0,2 mg/kg al día y se ajustó en consecuencia para alcanzar el nivel valle objetivo de 8 a 15 ng/ml en el quinto día y de 5 a 10 ng/ml después de 6 meses. Tacrolimus tuvo una tasa de supervivencia pancreática significativamente más alta después de un año respecto de la ciclosporina (el 91,3 % en comparación con el 74,5 %, $p < 0,0005$), mientras que la tasa de supervivencia del trasplante renal fue aproximadamente igual en ambos grupos. Un total de 34 pacientes cambiaron de ciclosporina a tacrolimus, mientras que solo 6 pacientes con tacrolimus necesitaron una terapia diferente.

- Trasplante de intestino

Según los resultados clínicos publicados de un estudio monocéntrico de tacrolimus liberación inmediata oral como fármaco inmunosupresor básico después de un trasplante de intestino, la tasa de supervivencia actuarial fue del 75 % después de un año, 54 % a los 5 años y 42 % a los 10 años en 155 pacientes (65 casos de trasplante de colon, 75 casos de trasplante de hígado y colon, y 25 casos de trasplante multivisceral) tratados con tacrolimus y prednisona. En los primeros años, se administró una dosis inicial de 0,3 mg/kg al día de tacrolimus oral. A medida que la experiencia aumentó, se lograron mejores resultados en 11 años. Las mejoras logradas en esta indicación durante este período se atribuyen a una serie de técnicas nuevas, como métodos para la detección temprana de infecciones por Epstein-Barr (VEB) y CMV, el agrandamiento de la médula ósea, la administración adicional del antagonista de interleucina-2 daclizumab, dosis iniciales más bajas de tacrolimus que dan como resultado un nivel valle de 10 a 15 ng/ml y, más recientemente, la irradiación en el trasplante.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

En humanos, se ha demostrado que tacrolimus se absorbe en todo el tracto gastrointestinal. La cantidad de tacrolimus disponible suele absorberse rápidamente. Tacrolimus Sandoz XL es una formulación de tacrolimus de duración prolongada. Esto produce un perfil de absorción prolongado después de la administración oral, por lo que la concentración máxima en sangre ($C_{\text{máx}}$) se alcanza después de aproximadamente 2 horas ($T_{\text{máx}}$) en promedio.

La absorción es variable y la biodisponibilidad promedio de tacrolimus oral (probado con la formulación de tacrolimus de liberación inmediata) se encuentra en el rango de un 20 % a un 25 % (rango de variación individual en pacientes adultos: de un 6 % a un 43 %). La biodisponibilidad oral de tacrolimus liberación prolongada se redujo cuando se administró el medicamento después de una comida. La velocidad y el alcance de la absorción de tacrolimus liberación prolongada se vieron afectados cuando se administró el medicamento con alimentos.

El flujo de bilis no afecta la absorción de tacrolimus, por lo que se puede iniciar el tratamiento con Tacrolimus Sandoz XL oral.

En estado estacionario, existe una correlación considerable entre el AUC y el nivel valle de tacrolimus liberación prolongada en sangre total. Por esta razón, el monitoreo del nivel valle en sangre total permite obtener buenas estimaciones respecto de la exposición sistémica.

Distribución

En humanos, la disposición de tacrolimus después de una infusión intravenosa se puede describir mediante un modelo de dos fases. En la circulación sistémica, el tacrolimus se une en gran medida a los eritrocitos, por lo que la relación de concentración en sangre total y plasma es de aproximadamente 20:1. En el plasma, el tacrolimus se une en gran parte (> 98,8 %) a proteínas plasmáticas, principalmente la albúmina sérica y la glucoproteína ácida α -1.

Tacrolimus se distribuye ampliamente en el organismo. En estado estacionario, el volumen de distribución del volumen plasmático es de aproximadamente 1300 l (en sujetos de prueba sanos).

El volumen de distribución calculado sobre la base de las concentraciones en sangre total es de 47,6 l en promedio.

Biotransformación

Tacrolimus se metaboliza en gran parte en el hígado, principalmente mediante el citocromo P450-3A4. Además, tacrolimus se metaboliza de manera significativa en la pared intestinal. Se han detectado varios metabolitos, de los cuales solo uno tiene una actividad inmunosupresora in vitro similar a la de tacrolimus. Los demás metabolitos tienen un nivel de inmunosupresión bajo o nulo.

Solo uno de los metabolitos inactivos está presente en bajas concentraciones en la circulación sistémica. Por lo tanto, los metabolitos no contribuyen al efecto farmacológico de tacrolimus.

Eliminación

Tacrolimus es una sustancia con un índice de aclaramiento bajo. En individuos sanos, el aclaramiento corporal total promedio medido a partir de las concentraciones en sangre total fue de 2,25 l/h. Los valores determinados en pacientes adultos con trasplante de hígado, riñón y corazón fueron de 4,1 l/h, 6,7 l/h y 3,9 l/h, respectivamente. Se considera que los factores como los niveles bajos de hematocrito y proteínas, que generan un aumento en la fracción libre de tacrolimus, o un incremento del metabolismo inducido por el tratamiento con corticosteroides, son responsables de las mayores tasas de eliminación observadas después de un trasplante.

La semivida de tacrolimus es larga y varía según el caso. En voluntarios sanos, la vida media en sangre total es de aproximadamente 43 horas.

Después de la administración intravenosa u oral de tacrolimus marcado con C_{14} , la mayor parte de la radiactividad se eliminó a través de las heces. Cerca del 2 % de la radiactividad se eliminó por la orina. La cantidad de tacrolimus inalterado en orina y heces fue inferior al 1 %. Esto indica que tacrolimus se metaboliza casi por completo antes de su eliminación y se secreta principalmente a través de la bilis.

Datos preclínicos sobre seguridad

Según estudios de toxicidad realizados en ratas y babuinos, los riñones y el páncreas son los órganos diana más afectados en términos toxicológicos debido al uso de tacrolimus. En el caso de las ratas, el tacrolimus tuvo efectos tóxicos sobre el sistema nervioso y los ojos. En el caso de los conejos, la administración intravenosa de tacrolimus produjo efectos cardiotoxicos reversibles.

En algunas especies, se han observado prolongaciones de QTc cuando tacrolimus se administra por vía intravenosa como una inyección rápida de infusión/bolo en una dosis de 0,1 a 1 mg/kg. Las concentraciones sanguíneas máximas alcanzadas con estas dosis fueron superiores a 150 ng/ml, lo cual es más de 6 veces mayor que los niveles máximos medios observados con tacrolimus liberación prolongada en el trasplante clínico.

La toxicidad embriofetal en ratas y conejos se observó solo después de administrar una dosis que causa un nivel de toxicidad significativo en la madre. En el caso de las ratas, la función reproductora

de las hembras, incluido el parto, se vio afectada después de la administración de dosis tóxicas. Las crías presentaron un peso reducido al nacer, así como un menor nivel de viabilidad y desarrollo después de la administración de dosis tóxicas. En las ratas, se han observado efectos negativos en la fertilidad masculina, como la disminución de la movilidad y cantidad de espermatozoides.

POSOLOGÍA - DOSIFICACIÓN / FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Tacrolimus Sandoz XL es una formulación oral de tacrolimus que se administra en una dosis única diaria. Para el tratamiento con Tacrolimus Sandoz XL, es necesario realizar un control riguroso del paciente con personal debidamente calificado y equipado. Solo médicos familiarizados con la terapia inmunosupresora y el tratamiento de pacientes trasplantados deben recetar este medicamento o hacer modificaciones en la terapia inmunosupresora.

Es peligroso realizar cambios de manera descuidada, accidental o sin supervisión entre las formulaciones de tacrolimus con liberación inmediata o prolongada. Debido a las variaciones clínicas pertinentes de la exposición sistémica a tacrolimus, es posible que se produzca un rechazo del trasplante o una mayor cantidad de efectos secundarios, incluido un menor o mayor nivel de inmunosupresión. Los pacientes deben mantener siempre la misma formulación de tacrolimus y la dosis diaria correspondiente. Los cambios en la formulación o el régimen deben realizarse solo bajo la estricta supervisión de un médico con experiencia en trasplantes (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS).

Después de cambiar a una formulación alternativa, se debe realizar un control terapéutico del medicamento y ajustar la dosis de manera apropiada a fin de garantizar que se mantenga la exposición sistémica a tacrolimus.

Posología

Las dosis iniciales recomendadas a continuación son solo orientativas. Por lo general, en la primera etapa postoperatoria, Tacrolimus Sandoz XL se administra en combinación con otros inmunosupresores. La dosis depende del régimen inmunosupresor seleccionado. La posología de Tacrolimus Sandoz XL se debe basar principalmente en la evaluación clínica del rechazo y de la tolerancia de cada caso particular, así como en los análisis de los niveles en sangre (ver "Control terapéutico del medicamento" más abajo). Si se presentan signos clínicos de un rechazo del trasplante, se debe considerar realizar cambios en la terapia inmunosupresora.

En pacientes con trasplante de riñón y de hígado de novo, el AUC_{0-24} de tacrolimus para la formulación de cápsulas de liberación prolongada fue un 30 % y un 50 % menor en el día 1, respectivamente, en comparación con las cápsulas de liberación inmediata de tacrolimus en dosis equivalentes. En el día 4, la exposición sistémica, medida como nivel valle, resultó ser similar en ambas formulaciones tanto en los pacientes con trasplante de riñón como en los pacientes con trasplante de hígado. Se recomienda realizar controles exhaustivos y reiterados del nivel valle de tacrolimus durante las primeras dos semanas después del trasplante con Tacrolimus Sandoz XL, con el fin de garantizar una exposición adecuada al medicamento en la etapa inmediata posterior al trasplante. Dado que tacrolimus es una sustancia con un bajo nivel de aclaramiento, la adaptación del esquema de dosificación de Tacrolimus Sandoz XL puede tardar varios días hasta alcanzar un estado estacionario.

Para suprimir el rechazo del trasplante, se debe mantener el tratamiento de inmunosupresión.

Por lo tanto, no se puede especificar una duración máxima de la terapia oral.

Profilaxis del rechazo del trasplante de riñón

El tratamiento con Tacrolimus Sandoz XL debe comenzar con una dosis única diaria de entre 0,20 y 0,30 mg/kg al día por la mañana. La primera dosis se debe administrar dentro de las primeras 24 horas posteriores a la operación.

La dosis de Tacrolimus Sandoz XL suele reducirse después del trasplante. En algunos casos, se pueden suspender los medicamentos inmunosupresores administrados de manera conjunta a fin de que el paciente reciba Tacrolimus Sandoz XL como monoterapia. Es posible que sea necesario volver a ajustar la dosis más adelante, ya que la farmacocinética de tacrolimus puede cambiar a medida que el paciente se estabiliza después del trasplante.

Profilaxis del rechazo del trasplante de hígado

El tratamiento con Tacrolimus Sandoz XL debe comenzar con una dosis única diaria de entre 0,10 y 0,20 mg/kg al día por la mañana. La primera dosis se debe administrar dentro de las primeras 12 a 18 horas posteriores a la operación.

La dosis de Tacrolimus Sandoz XL suele reducirse después del trasplante. En algunos casos, se pueden suspender los medicamentos inmunosupresores administrados de manera conjunta a fin de que el paciente reciba Tacrolimus Sandoz XL como monoterapia. Es posible que sea necesario volver a ajustar la dosis más adelante, ya que la farmacocinética de tacrolimus puede cambiar a medida que el paciente se estabiliza después del trasplante.

Cambio en pacientes tratados con tacrolimus liberación inmediata (Tacrolimus Sandoz) a Tacrolimus Sandoz XL

Si un paciente con trasplante recibe una dosis diaria de tacrolimus liberación inmediata (Tacrolimus Sandoz) dos veces al día y debe cambiar a una dosis diaria de Tacrolimus Sandoz XL una vez al día, el cambio se debe realizar en una proporción de 1:1 (mg:mg) en función de la dosis diaria total. Tacrolimus Sandoz XL se debe tomar por la mañana.

En el caso de los pacientes estables que pasaron de usar cápsulas de tacrolimus liberación inmediata -Tacrolimus Sandoz- (dos veces al día) a Tacrolimus Sandoz XL (una vez al día) en una proporción de 1:1 (mg:mg), según la dosis diaria total, la exposición sistémica a tacrolimus (AUC_{0-24}) con Tacrolimus Sandoz XL fue aproximadamente un 10 % más baja en comparación con tacrolimus liberación inmediata. La correlación entre el nivel valle de tacrolimus (C_{24}) y la exposición sistémica (AUC_{0-24}) es similar entre Tacrolimus Sandoz XL y Tacrolimus Sandoz (liberación inmediata). Después de pasar de usar cápsulas de tacrolimus liberación inmediata a Tacrolimus Sandoz XL, el nivel valle de tacrolimus debe controlarse antes del cambio y durante más de dos semanas después de éste. Después del cambio, se debe controlar el nivel valle de tacrolimus y, si es necesario, se debe ajustar la dosis para lograr una exposición sistémica idéntica. Se debe ajustar la dosis para garantizar que se mantenga una exposición sistémica similar.

Cambio de ciclosporina a tacrolimus

Se debe tener precaución cuando se cambie de ciclosporina a tacrolimus (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES e Interacciones con otros medicamentos).

No se recomienda la administración combinada de ciclosporina y tacrolimus. El tratamiento con Tacrolimus Sandoz XL debe iniciarse después de haber evaluado los niveles de ciclosporina en sangre y el estado clínico del paciente. La administración de Tacrolimus Sandoz XL se debe postergar si los niveles de ciclosporina en sangre son altos. En la práctica, la terapia basada en tacrolimus debería comenzar entre 12 y 24 horas después de interrumpir el tratamiento con ciclosporina. La supervisión de los niveles de ciclosporina debe continuarse luego de la conversión, ya que el aclaramiento de ciclosporina puede verse afectado.

Tratamiento del rechazo del trasplante

Para tratar los episodios de rechazo, se utilizaron dosis más altas de tacrolimus, una terapia suplementaria con corticosteroides y la administración a corto plazo de anticuerpos

monoclonales/policlonales. Si se presentan signos de toxicidad, como efectos secundarios graves (ver REACCIONES ADVERSAS), es posible que se deba reducir la dosis de Tacrolimus Sandoz XL.

- Tratamiento del rechazo de un trasplante de riñón o de hígado

Después de pasar de otros inmunosupresores a una dosis diaria única de Tacrolimus Sandoz XL, se debe iniciar el tratamiento con la dosis oral inicial recomendada para trasplantes de hígado y riñón a fin de llevar a cabo la profilaxis del rechazo de trasplante.

- Tratamiento del rechazo de un trasplante de corazón

Los pacientes adultos que se cambiaron a Tacrolimus Sandoz XL deben tomar una dosis oral inicial de 0,15 mg/kg al día por la mañana.

- Tratamiento del rechazo de un trasplante de otro órgano

Aunque no existe experiencia clínica con tacrolimus liberación prolongada (Tacrolimus Sandoz XL) en pacientes con trasplante de intestino, páncreas y pulmón, la dosis oral inicial de tacrolimus de liberación inmediata utilizada es de entre 0,10 y 0,15 mg/kg al día en el caso de pacientes con trasplante de pulmón; 0,2 mg/kg al día en el caso de pacientes con trasplante de páncreas; y 0,3 mg/kg al día en el caso de pacientes con trasplante de intestino.

Control terapéutico del medicamento

La dosis se debe basar principalmente en la evaluación clínica del rechazo y de la tolerancia de cada caso particular mediante el control del nivel valle de tacrolimus en sangre total.

Como ayuda para optimizar la dosificación, se pueden usar varios inmunoensayos a fin de determinar las concentraciones de tacrolimus en sangre total. Las concentraciones incluidas en la literatura se deben comparar con los resultados individuales de manera cuidadosa y teniendo en cuenta los métodos utilizados. En la práctica clínica actual, las concentraciones en sangre total se controlan mediante métodos de inmunoensayo. La correlación entre el nivel valle de tacrolimus (C_{24}) y la exposición sistémica (AUC_{0-24}) es similar entre tacrolimus cápsulas de liberación prolongada y tacrolimus cápsulas de liberación inmediata.

Después del trasplante, se debe controlar el nivel valle de tacrolimus en sangre. El nivel valle de tacrolimus se debe determinar alrededor de 24 horas después de la administración de Tacrolimus Sandoz XL e inmediatamente antes de la siguiente dosis. Se recomienda realizar controles frecuentes del nivel valle de tacrolimus durante las primeras dos semanas después del trasplante y controles periódicos durante la terapia de mantenimiento. El nivel valle de tacrolimus en sangre también se debe controlar rigurosamente después del cambio de Tacrolimus Sandoz a Tacrolimus Sandoz XL, ajustes de la dosis, modificaciones de la terapia inmunosupresora o si, de manera simultánea, se administran sustancias que puedan alterar la concentración de tacrolimus en sangre total (ver Interacciones con otros medicamentos). La frecuencia de los análisis de los niveles en sangre depende de los requisitos clínicos. Debido a que tacrolimus es una sustancia con un bajo nivel de aclaramiento, es posible que los cambios en la dosis de Tacrolimus Sandoz XL requieran varios días para alcanzar el estado estacionario deseado.

Según datos de estudios clínicos, un tratamiento correcto es posible en la mayoría de los casos si el nivel valle en sangre no supera los 20 ng/ml. Cuando se evalúan los niveles en sangre total, se debe considerar la situación clínica del paciente. En la práctica clínica, el nivel valle de tacrolimus en sangre total suele estar en el rango de 5 a 20 ng/ml en el período inicial después del trasplante de hígado, y en el rango de 10 a 20 ng/ml en pacientes con trasplante de riñón y corazón. Durante la terapia de mantenimiento posterior en los pacientes con trasplante de hígado, riñón y corazón, los niveles en sangre suelen estar en el rango de 5 a 15 ng/ml.

Forma de administración

Tacrolimus Sandoz XL es una formulación oral de tacrolimus. Se recomienda que la dosis diaria oral de Tacrolimus Sandoz XL sea administrada en una dosis única diaria por la mañana.

Las cápsulas duras de liberación prolongada de Tacrolimus Sandoz XL se deben administrar inmediatamente después de sacarlas del blíster. Se debe informar a los pacientes que el desecante no se debe tomar. Las cápsulas se tragan enteras con líquido (de preferencia, con agua). Para una máxima absorción, Tacrolimus Sandoz XL se debe tomar en ayunas, o al menos 1 hora antes o 2 a 3 horas después de la comida (ver Propiedades farmacocinéticas). En caso de olvido de la dosis matutina, esta se debe tomar el mismo día lo antes posible. No se debe tomar una dosis diaria doble a la mañana siguiente.

En el caso de los pacientes que no puedan tomar medicamentos orales durante el período posterior al trasplante, el tratamiento con tacrolimus puede iniciarse por vía intravenosa con una dosis de aproximadamente 1/5 de la dosis oral recomendada según la indicación correspondiente. Las formulaciones de tacrolimus IV están disponibles para este propósito.

Poblaciones especiales

Función hepática limitada

Para mantener los niveles de tacrolimus en sangre en el rango objetivo, es posible que sea necesario reducir la dosis en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Función renal limitada

Dado que la función renal no afecta la farmacocinética de tacrolimus, es posible suponer (ver Propiedades farmacocinéticas) que no es necesario ajustar la dosis. Sin embargo, debido al potencial nefrotóxico de tacrolimus, se recomienda realizar un seguimiento riguroso de la función renal (incluidos el análisis periódico de los niveles de creatinina sérica, el cálculo del aclaramiento de creatinina y el control del volumen de orina).

Origen étnico

En comparación con las personas caucásicas, los pacientes de raza negra necesitan dosis más altas de tacrolimus para alcanzar un nivel valle similar.

Sexo

No existe evidencia que indique que los pacientes masculinos y femeninos necesiten dosis diferentes para alcanzar un nivel valle similar.

Pacientes de edad avanzada

Hasta ahora, no hay indicios de que sea necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes pediátricos

La seguridad y la eficacia de Tacrolimus Sandoz XL en niños menores de 18 años aún no están comprobadas. Los datos disponibles son limitados, por lo que aún no se puede dar una recomendación sobre la dosificación.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes de la fórmula.
- Hipersensibilidad a otros macrólidos.
- Hipersensibilidad al maní o la soja.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Se han observado errores de uso, incluidos cambios descuidados, involuntarios o sin supervisión entre formulaciones de tacrolimus de liberación inmediata o prolongada. Esto ha producido efectos secundarios graves, incluidos rechazos de trasplante u otros efectos secundarios, que pueden ocurrir como consecuencia de la exposición excesiva o escasa a tacrolimus. Los pacientes deben mantener

siempre la misma formulación de tacrolimus y la dosis diaria correspondiente. Los cambios en la formulación o el régimen deben realizarse solo bajo la estricta supervisión de un médico con experiencia en trasplantes (ver POSOLOGÍA - DOSIFICACIÓN / FORMA DE ADMINISTRACIÓN y REACCIONES ADVERSAS).

No existen datos clínicos disponibles sobre tacrolimus de liberación prolongada respecto del tratamiento de pacientes adultos con rechazo de trasplante, que hayan demostrado ser resistentes a la terapia con otros inmunosupresores.

No existen datos clínicos disponibles sobre tacrolimus de liberación prolongada con respecto a la profilaxis del rechazo de un trasplante en receptores adultos de trasplante de corazón.

En la primera fase después del trasplante, se deben supervisar de forma rutinaria los siguientes parámetros: Presión arterial, ECG, estado neurológico, capacidad visual, niveles de azúcar en sangre en ayunas, electrolitos (especialmente potasio), función hepática y renal, parámetros hematológicos, niveles de coagulación sanguínea y proteínas plasmáticas. En caso de cambios clínicamente importantes, se deben considerar ajustes en el régimen inmunosupresor.

Si se combina tacrolimus con sustancias con potencial de interacción (ver Interacciones con otros medicamentos), especialmente inhibidores de CYP3A4 potentes (como telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, telitromicina o claritromicina) o inductores de CYP3A4 (como rifampicina, rifabutina), se deben controlar los niveles de tacrolimus en sangre para ajustar la dosis, si es necesario, a fin de mantener la exposición adecuada a tacrolimus.

Debido al riesgo de posibles interacciones que pueden dar lugar a una disminución de los niveles en sangre y del efecto clínico de tacrolimus, o a un aumento de los niveles en sangre de tacrolimus y una posible intoxicación con tacrolimus, se deben evitar las preparaciones herbales que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) u otros suplementos herbales durante el tratamiento con Tacrolimus Sandoz XL (ver Interacciones con otros medicamentos).

Se debe evitar la administración simultánea de ciclosporina y tacrolimus. Se debe tener precaución cuando se administre tacrolimus a pacientes que hayan recibido tratamiento con ciclosporina (ver secciones POSOLOGÍA - DOSIFICACIÓN / FORMA DE ADMINISTRACIÓN e Interacciones con otros medicamentos).

Se debe evitar la ingesta elevada de potasio o diuréticos ahorradores de potasio (ver sección Interacciones con otros medicamentos).

Ciertas combinaciones de tacrolimus con medicamentos que se sabe que tienen efectos nefrotóxicos o neurotóxicos pueden aumentar el riesgo de que ocurran estos efectos (ver Interacciones con otros medicamentos).

Es posible que los inmunosupresores afecten la respuesta a la vacunación, por lo que las vacunas administradas durante el tratamiento con tacrolimus pueden ser menos eficaces. Se debe evitar el uso de vacunas vivas atenuadas.

Trastornos gastrointestinales

Se han informado casos de perforación gastrointestinal en pacientes tratados con tacrolimus. Dado que la perforación gastrointestinal es un acontecimiento médico importante que puede tener consecuencias graves o mortales para la salud, se debe considerar un tratamiento adecuado inmediatamente después del inicio de los síntomas o signos correspondientes.

En el caso de pacientes con diarrea, es necesario realizar un control riguroso de las concentraciones de tacrolimus en sangre, ya que estas pueden variar de manera significativa en tales circunstancias.

Trastornos Cardíacos

En casos poco frecuentes, se han observado casos de hipertrofia ventricular o septal, reportados como cardiomiopatías, en pacientes tratados con tacrolimus de liberación inmediata, lo cual también puede ocurrir con Tacrolimus Sandoz XL. Este trastorno se pudo revertir en la mayoría de los casos y se produjo debido a que el nivel valle de tacrolimus en sangre era mucho más alto que los límites superiores recomendados. Otros factores que aumentan el riesgo de tales trastornos clínicos son las enfermedades cardíacas preexistentes, la administración de corticosteroides, presión arterial alta,

disfunción renal o hepática, infecciones, la sobrecarga de líquidos y edema. Por lo tanto, se debe supervisar a los pacientes de alto riesgo que reciban un nivel importante de inmunosupresión con procedimientos como una ecocardiografía o un ECG antes y después del trasplante (p. ej., primero a los 3 meses y, después, a los 9 o 12 meses). En caso de hallazgos anormales, se debe considerar la opción de disminuir la dosis de Tacrolimus Sandoz XL o cambiar a otro medicamento inmunosupresor.

Tacrolimus puede prolongar el intervalo QT y causar una taquicardia ventricular específica, conocida como Torsades de pointes. Se recomienda tener precaución en pacientes con factores de riesgo de prolongación de intervalo QT, incluidos los pacientes con antecedentes personales o familiares de prolongación de QT, insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias y trastornos electrolíticos.

También se debe tener precaución en pacientes con diagnóstico existente o sospecha de síndrome de intervalo QT largo congénito, prolongación de QT adquirida o uso concomitante de medicamentos que prolonguen el intervalo de QT, que causen trastornos electrolíticos o que aumenten la exposición a tacrolimus (ver Interacciones con otros medicamentos).

Trastornos linfoproliferativos y tumores malignos

Existen informes de pacientes en tratamiento con tacrolimus que han desarrollado trastornos linfoproliferativos asociados al virus de Epstein-Barr (VEB) (ver REACCIONES ADVERSAS). La combinación con inmunosupresores concomitantes, como los anticuerpos antilinfocitos (es decir, basiliximab, daclizumab), aumenta el riesgo de sufrir trastornos linfoproliferativos asociados al VEB. Se ha observado que los pacientes negativos para el antígeno de la cápside vírica (VCA) del VEB corren un mayor riesgo de desarrollar trastornos linfoproliferativos. Por esta razón, se debe analizar la serología para el VCA del VEB en este grupo de pacientes antes de iniciar el tratamiento con Tacrolimus Sandoz XL. Durante el tratamiento, se recomienda una supervisión exhaustiva mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del VEB. Un resultado positivo de la PCR del VEB puede manifestarse durante meses, lo cual, por sí mismo, no significa que exista un trastorno linfoproliferativo ni de linfoma.

Al igual que en el caso de otros agentes inmunosupresores, se desconoce qué tan alto es el riesgo de padecer algún tipo de cáncer secundario (ver sección REACCIONES ADVERSAS).

Al igual que con otros inmunosupresores, se debe limitar la exposición a la luz solar o los rayos ultravioleta mediante el uso de ropa adecuada y protector solar con un factor de protección alto debido al riesgo potencial de sufrir alteraciones cutáneas malignas.

Infecciones incluidas las infecciones oportunistas

Los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor, incluida la administración de Tacrolimus Sandoz XL, corren un mayor riesgo de sufrir infecciones oportunistas (bacterias, hongos, virus y protozoos), como la nefropatía asociada al virus BK y la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC. Además, estos pacientes corren un mayor riesgo de contraer infecciones por hepatitis (p. ej., reactivación y reinfección de la hepatitis B y C, e infecciones de novo, así como la infección por hepatitis E, que puede volverse crónica).

Estas infecciones suelen asociarse a un nivel alto de inmunosupresión total y pueden conducir a situaciones graves o mortales que los médicos deben tener en cuenta durante el diagnóstico diferencial de pacientes inmunosuprimidos con deterioro de la función renal hepática o síntomas neurológicos. La prevención y el tratamiento deben ser consistentes con las pautas clínicas apropiadas.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)

Se han observado casos de pacientes que han desarrollado el síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) durante el tratamiento con tacrolimus. Si los pacientes que toman tacrolimus presentan síntomas de PRES, como cefalea, alteración del estado de conciencia, convulsiones y problemas de visión, se les deberá realizar un examen radiológico (p. ej., una RM). Si el diagnóstico de PRES es confirmado, se recomienda realizar un control terapéutico adecuado de la presión arterial

y las convulsiones, así como interrumpir el tratamiento sistémico con tacrolimus de forma inmediata. La mayoría de los pacientes se recuperan por completo después de tomar las medidas adecuadas.

Enfermedades oculares

Se han informado casos de pacientes que han desarrollado enfermedades oculares, que a veces provocan la pérdida de la visión, durante el tratamiento con tacrolimus. En algunos casos, se ha observado que estos síntomas disminuyen después de cambiar a una terapia inmunosupresora alternativa. Se les debe indicar a los pacientes que deben informar si notan cambios en la agudeza visual o la visión del color, o si sufren de visión borrosa o pérdida del campo visual. En tales casos, se recomienda realizar una evaluación inmediata y, si es necesario, derivar al paciente a un oftalmólogo.

Aplasia pura de glóbulos rojos (PRCA, eritroblastopenia)

Se han observado casos de aplasia pura de glóbulos rojos (PRCA) en pacientes tratados con tacrolimus. Todos los pacientes informaron factores de riesgo de PRCA, como infección por parvovirus B19, así como enfermedades subyacentes o tratamiento concomitante de un medicamento, que se asocian con la PRCA.

Poblaciones especiales

Existe experiencia limitada con respecto a pacientes no caucásicos y pacientes con mayor riesgo inmunológico (p. ej., que hayan sufrido un retrasplante o evidencia de panel reactivo de anticuerpos [PRA]).

Es posible que sea necesario reducir la dosis en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección POSOLOGÍA - DOSIFICACIÓN / FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

Pacientes pediátricos y adolescentes

No se recomienda el uso de Tacrolimus Sandoz XL en niños menores de 18 años, ya que existe información limitada respecto de su seguridad o eficacia.

Excipientes

Tacrolimus Sandoz XL contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Tacrolimus Sandoz XL contiene colorante amarillo oca, colorante rojo allura AC y tartrazina, que pueden causar reacciones alérgicas.

La tinta de impresión utilizada para marcar las cápsulas de Tacrolimus Sandoz XL contiene lecitina de soja. En pacientes hipersensibles al maní y la soja, se debe considerar el riesgo y la gravedad de la hipersensibilidad en comparación con los beneficios de usar Tacrolimus Sandoz XL.

Interacciones con otros medicamentos

El tacrolimus disponible de manera sistémica se metaboliza mediante CYP3A4 en el hígado.

También existe evidencia de metabolismo gastrointestinal mediante CYP3A4 en la pared intestinal.

El uso concomitante de sustancias conocidas como inhibidores o inductores de CYP3A4 puede afectar el metabolismo de tacrolimus y, en consecuencia, aumentar o disminuir los niveles de tacrolimus en sangre.

Se recomienda enfáticamente supervisar de cerca los niveles sanguíneos de tacrolimus, la prolongación del intervalo QT (con un ECG), la función renal y otros efectos secundarios durante el uso concomitante de sustancias que alteran el metabolismo del CYP3A4 o que puedan afectar los niveles en sangre de tacrolimus, así como ajustar o suspender la dosis de tacrolimus según corresponda para mantener una exposición similar a tacrolimus (ver POSOLOGÍA - DOSIFICACIÓN / FORMA DE ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Inhibidores de CYP3A4 que pueden aumentar los niveles de tacrolimus en sangre

Clínicamente, se ha comprobado un aumento de los niveles en sangre de tacrolimus con las siguientes sustancias:

Se ha observado una clara interacción con antifúngicos, como ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol e isavuconazol; el antibiótico macrólido eritromicina; inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., ritonavir, nelfinavir, saquinavir); inhibidores de la proteasa del VHC (p. ej., telaprevir, boceprevir y la combinación de ombistavir y paritaprevir con ritonavir [cuando se usa con o sin dasabuvir]); el potenciador farmacocinético cobicistat; y los inhibidores de la tirosina quinasa nilotinib e imatinib. Cuando se administra en conjunto con dichos agentes, la dosis de tacrolimus se debe reducir en prácticamente todos los pacientes. Según estudios farmacocinéticos, el aumento en los niveles en sangre se debe principalmente al aumento de la biodisponibilidad oral de tacrolimus debido a la inhibición del metabolismo gastrointestinal. El efecto sobre el aclaramiento hepático es menos pronunciado.

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

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

Se ha informado que el jugo de pomelo aumenta los niveles sanguíneos de tacrolimus y, por lo tanto, se debe evitar su ingesta.

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

Otras interacciones que pueden aumentar los niveles de tacrolimus en sangre

Tacrolimus se une a las proteínas plasmáticas en gran medida. Se deben considerar las posibles interacciones con otras sustancias activas que tienen una alta afinidad con las proteínas plasmáticas (p. ej., medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, anticoagulantes orales o antidiabéticos orales).

Otras interacciones que pueden aumentar la exposición sistémica a tacrolimus son los agentes procinéticos (como metoclopramida y cisaprida), la cimetidina, así como el hidróxido de magnesio y aluminio.

Inductores de CYP3A4 que pueden disminuir los niveles de tacrolimus en sangre

Clínicamente, se ha comprobado una reducción de los niveles en sangre de tacrolimus con las siguientes sustancias:

Se ha observado una clara interacción con rifampicina, fenitoína y hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*). En prácticamente todos los casos, es necesario aumentar la dosis de tacrolimus.

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

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

La carbamazepina, el metamizol y la isoniacida pueden reducir las concentraciones de tacrolimus.

Efecto de tacrolimus en el metabolismo de otros medicamentos

Tacrolimus es conocido por ser un inhibidor de CYP3A4; por lo tanto, la administración conjunta de tacrolimus con medicamentos metabolizados mediante CYP3A4 puede afectar el metabolismo de dichos fármacos.

La vida media de la ciclosporina se prolonga cuando se administra en conjunto con tacrolimus.

Además, se pueden producir efectos nefrotóxicos sinérgicos/aditivos. Por estas razones, no se recomienda la administración concomitante de ciclosporina y tacrolimus. También se debe tener precaución cuando se administre tacrolimus a pacientes que hayan recibido tratamiento con ciclosporina (ver secciones POSOLOGÍA - DOSIFICACIÓN / FORMA DE ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

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

Debido a que tacrolimus puede disminuir el aclaramiento de los anticonceptivos esteroides y aumentar la exposición hormonal, se debe tener especial cuidado cuando se seleccione el método anticonceptivo.

Los datos clínicos disponibles sobre las interacciones entre tacrolimus y estatinas son limitados. De acuerdo con esta información, la farmacocinética de las estatinas no suele verse afectada por la administración concomitante de tacrolimus.

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

- Ácido micofenólico

Se debe tener precaución cuando se cambia la terapia combinada con ciclosporina, que afecta la circulación enterohepática del ácido micofenólico, a tacrolimus, que no ejerce este efecto, ya que esto puede provocar cambios en la exposición al ácido micofenólico. Los medicamentos que afectan la circulación enterohepática del ácido micofenólico pueden reducir los niveles plasmáticos y la efectividad del ácido micofenólico. Un control terapéutico del ácido micofenólico puede ser apropiado cuando se cambia de ciclosporina a tacrolimus o viceversa.

Otras interacciones que producen efectos clínicamente perjudiciales

El uso concomitante de tacrolimus y otros medicamentos con efectos nefrotóxicos o neurotóxicos puede aumentar dichos efectos (p. ej., aminoglucósidos, inhibidores de la girasa, vancomicina, cotrimoxazol, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, ganciclovir o aciclovir).

Se ha observado un aumento de la nefrotoxicidad después de la administración de anfotericina B e ibuprofeno en combinación con tacrolimus.

Dado que el tacrolimus puede causar hipercalcemia o potenciar una hipercalcemia preexistente, se debe evitar la ingesta elevada de potasio o el uso de diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., amilorida, triamtereno o espironolactona) (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Es posible que los inmunosupresores afecten la respuesta a la vacunación, por lo que las vacunas administradas durante el tratamiento con tacrolimus pueden ser menos eficaces. Se debe evitar el uso de vacunas vivas atenuadas (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Embarazo, fertilidad y lactancia

Embarazo

Según resultados de estudios en humanos, tacrolimus atraviesa la barrera placentaria. De acuerdo con los resultados de una pequeña cantidad de estudios en pacientes trasplantados, tacrolimus no está asociado a un mayor riesgo de efectos secundarios durante el embarazo ni después de este en comparación con otros inmunosupresores. Sin embargo, se han informado casos de aborto espontáneo. Hasta la fecha, no existen otros datos epidemiológicos relevantes disponibles. El uso de tacrolimus en mujeres embarazadas se puede considerar cuando no exista una alternativa más segura y cuando los beneficios percibidos de dicho tratamiento justifiquen el riesgo potencial para el feto. En caso de exposición durante el embarazo, se recomienda supervisar al bebé con respecto a los posibles efectos adversos del tacrolimus (especialmente en los riñones). Existen riesgos de parto prematuro (< semana 37) (incidencia de 66 de 123 nacimientos, es decir, 53,7 %; sin embargo, de acuerdo con los datos, la mayoría de los recién nacidos tuvieron un peso normal al nacer en relación con la edad gestacional), así como de hipercalcemia del bebé (incidencia de 8 de 111 recién nacidos, es decir, 7,2 %), la cual suele normalizarse de manera espontánea.

En ratas y conejos, tacrolimus produjo toxicidad embriofetal en dosis tóxicas para la madre (ver Datos preclínicos sobre seguridad).

Lactancia

Según resultados de estudios en humanos, tacrolimus pasa a través de la leche materna. Ya que no se puede descartar la posibilidad de que se produzcan efectos adversos en el bebé, las mujeres no deben amamantar mientras toman Tacrolimus Sandoz XL.

Fertilidad

En las ratas, se ha observado un efecto negativo de tacrolimus en relación con la fertilidad masculina, manifestado en una reducción de la cantidad espermatozoides y su movilidad (ver Datos preclínicos sobre seguridad).

Efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen de las características de seguridad

El perfil de los efectos secundarios de los agentes inmunosupresores suele ser difícil de determinar con precisión debido a las enfermedades subyacentes del paciente y al uso concomitante de una variedad de otros medicamentos.

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia (observadas en > 10 % de los pacientes) son temblor, insuficiencia renal, estados hiperglucémicos, diabetes mellitus, hipercalemia, infecciones, hipertensión y trastornos del sueño.

Lista de reacciones adversas

La frecuencia de las reacciones adversas se define de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $\leq 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $\leq 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $\leq 1/1000$), muy raras ($\leq 1/10\ 000$), desconocidas (no es posible estimar la frecuencia en función de los datos disponibles). En cada grupo de frecuencia, los efectos secundarios se presentan en orden de mayor a menor gravedad.

Infecciones y enfermedades parasitarias

Los pacientes tratados con tacrolimus suelen ser más susceptibles a infecciones (virales, bacterianas, micóticas, protozoarias), al igual que con otros inmunosupresores altamente efectivos.

Las infecciones ya existentes pueden empeorarse. Las infecciones se pueden manifestar de manera local o sistémica.

Se han observado casos de nefropatía asociada al virus BK y leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC en pacientes que reciben terapia inmunosupresora, incluido el tratamiento con tacrolimus.

Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas

Los pacientes tratados con inmunosupresores corren un mayor riesgo de desarrollar tumores. Se han observado neoplasias benignas y malignas, incluidos trastornos linfoproliferativos asociados al VEB y tumores cutáneos, durante el tratamiento con tacrolimus.

Trastornos del sistema inmunitario

Se han informado reacciones alérgicas y anafilactoides durante el uso de tacrolimus (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Reacciones adversas

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Enfermedades de la sangre y del sistema linfático	Frecuente	Anemia, trombocitopenia, leucocitopenia, niveles anormales de glóbulos rojos, leucocitosis
	Poco frecuente	Coagulopatías, pancitopenia, neutropenia, niveles anormales de coagulación y hemorragia
	Rara	Púrpura trombocitopénica trombótica, hipoprotrombinemia, microangiopatía trombótica
	Desconocida	Aplasia pura de glóbulos rojos (eritroblastopenia), agranulocitosis, anemia hemolítica
Trastornos endocrinos	Rara	Hirsutismo
Trastornos metabólicos y nutricionales	Muy frecuente	Diabetes mellitus, estados hiperglucémicos, hipercalemia
	Frecuente	Acidosis metabólica, otros trastornos electrolíticos, hiponatremia, hipervolemia, hiperuricemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hipocalcemia, disminución del apetito, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipofosfatemia
	Poco frecuente	Deshidratación, hipoglucemia, hipoproteinemia, hiperfosfatemia
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuente	Insomnio
	Frecuente	Confusión y desorientación, depresión, ansiedad, alucinaciones, trastornos mentales, estado de ánimo depresivo, trastornos afectivos y del estado de ánimo, pesadillas
	Poco frecuente	Trastornos psicóticos
Enfermedades del sistema nervioso	Muy frecuente	Cefalea, temblores
	Frecuente	Trastornos del sistema nervioso, convulsiones, trastornos de la conciencia, neuropatías periféricas, mareos, parestesias y disestesias, alteración de la capacidad para escribir
	Poco frecuente	Encefalopatía, hemorragia en el sistema nervioso central y apoplejía, coma, trastornos del habla y del lenguaje, parálisis y paresia, amnesia
	Rara	Hipertonía
	Muy rara	Miastenia
Enfermedades oculares	Frecuente	Enfermedades oculares, visión borrosa, fotofobia
	Poco frecuente	Cataratas
	Rara	Ceguera
	Desconocida	Neuropatía óptica
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuente	Tinnitus
	Poco frecuente	Pérdida de la audición
	Rara	Sordera neurosensorial

	Muy rara	Capacidad auditiva limitada
Trastornos Cardíacos	Frecuente	Trastornos isquémicos de las arterias coronarias, taquicardia
	Poco frecuente	Insuficiencia cardíaca, arritmias ventriculares y paro cardíaco, arritmias supraventriculares, cardiomiopatía, hipertrofia ventricular, palpitaciones
	Rara	Derrame pericárdico
	Muy rara	<i>Torsades de Pointes</i>
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Hipertensión
	Frecuente	Trastornos tromboembólicos e isquémicos, trastornos vasculares hipotensivos, hemorragia, trastornos vasculares periféricos
	Poco frecuente	Trombosis venosa profunda, conmoción, infarto
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Alteraciones del parénquima pulmonar, disnea, derrame pleural, tos, faringitis, aumento e inflamación de la mucosa nasal
	Poco frecuente	Insuficiencia respiratoria, enfermedades de las vías respiratorias, asma
	Rara	Síndrome de dificultad respiratoria aguda
Trastornos del tracto gastrointestinal	Muy frecuente	Diarrea, náuseas
	Frecuente	Signos y síntomas gastrointestinales, vómitos, dolor abdominal y gastrointestinal, trastornos inflamatorios gastrointestinales, sangrado del tracto gastrointestinal, úlceras y perforaciones gastrointestinales, ascitis, estomatitis y ulceración, estreñimiento, signos y síntomas dispépticos, flatulencia, meteorismo, distensión abdominal, heces blandas
	Poco frecuente	Pancreatitis aguda y crónica, íleo paralítico, reflujo gastroesofágico, alteración del vaciamiento gástrico
	Rara	Pseudoquiste pancreático, subíleo
Trastornos hepato biliares	Frecuente	Trastornos de las vías biliares, daño hepatocelular y hepatitis, colestasis e ictericia
	Rara	Enfermedad hepática veno oclusiva, trombosis de arteria hepática.
	Muy rara	Falla hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Exantema, prurito, alopecia, acné, aumento de la sudoración
	Poco frecuente	Dermatitis, fotosensibilidad
	Rara	Necrosis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell)
	Muy rara	Síndrome de Stevens-Johnson
Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conectivo	Frecuente	Artralgia, dolor de espalda, calambres musculares, dolor en las extremidades
	Poco frecuente	Artrosis
	Rara	Movilidad reducida
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuente	Insuficiencia renal

	Frecuente	Insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda, nefropatía tóxica, necrosis tubular, alteraciones urinarias, oliguria, síntomas relacionados con la vejiga y la uretra
	Poco frecuente	Síndrome urémico hemolítico, anuria
	Muy rara	Nefropatía, cistitis hemorrágica
Trastornos del aparato reproductor y de la glándula mamaria	Poco frecuente	Dismenorrea y hemorragia uterina
Trastornos generales y malestares en el lugar de administración	Frecuente	Trastornos febriles, dolor y malestar, afecciones asténicas, edema, alteraciones en la percepción de la temperatura corporal
	Poco frecuente	Enfermedad similar a la gripe, inestabilidad, malestar general, disfunción multiorgánica, sensación de presión en el pecho, intolerancia a la temperatura
	Rara	Caídas, úlcera, opresión en el pecho, sed
	Muy rara	Aumento del tejido adiposo
	No conocida	Neutropenia febril
Exámenes	Muy frecuente	Función hepática alterada
	Frecuente	Aumento de los niveles sanguíneos de fosfatasa alcalina, aumento de peso
	Poco frecuente	Aumento de los niveles de amilasa, ECG anormal, frecuencia cardíaca y pulso anormales, pérdida de peso, aumento de los niveles de lactato deshidrogenasa en sangre
	Muy rara	Ecocardiograma anormal, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones por procedimientos	Frecuente	Disfunción primaria del trasplante

Se han observado errores de uso, incluidos cambios descuidados, involuntarios o sin supervisión entre formulaciones de tacrolimus de liberación inmediata o prolongada. Se han informado varios casos asociados de rechazo del trasplante (no es posible estimar la frecuencia en función de los datos disponibles).

Descripción de efectos secundarios seleccionados

El dolor en las extremidades se ha descrito como parte del síndrome doloroso por inhibidores de la calcineurina (CIPS) en una serie de informes de casos publicados. Esto suele presentarse como dolor ascendente intenso, bilateral y simétrico, en las extremidades inferiores y puede estar asociado a niveles supratrapéuticos de tacrolimus. Es posible que el síndrome ceda si se disminuye la dosis de tacrolimus. En algunos casos, fue necesario cambiar a una terapia de inmunosupresión alternativa.

SOBREDOSIFICACIÓN

Hasta ahora, la experiencia en relación con sobredosis es limitada. Se han descrito varios casos de sobredosis accidental con tacrolimus. Entre los síntomas, se han observado los siguientes: temblores, cefalea, náuseas y vómitos, infecciones, urticaria, letargo y aumento de los niveles de nitrógeno ureico en sangre, creatinina sérica y alanina aminotransferasa. No existe un antídoto específico para tacrolimus. En caso de sobredosis, se deben tomar las medidas generales de ayuda y tratamiento sintomático.

Debido a su alto peso molecular, su baja solubilidad en agua y el alto nivel de unión a los eritrocitos y las proteínas plasmáticas, se cree que tacrolimus no es dializable. Han existido casos aislados de pacientes con niveles muy altos de tacrolimus en plasma, en los que el uso de la hemofiltración o la hemodiafiltración ha reducido los niveles tóxicos de tacrolimus. En caso de intoxicación oral, el lavado gástrico o el uso de adsorbentes (como el carbón activado) pueden ser útiles si se aplican poco después de la sobredosis.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 50 cápsulas duras de liberación prolongada

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Almacenar a temperatura ambiente menor a 25 °C y en el envase original para protegerlo de la luz y la humedad. Las capsulas están envasadas en blísteres con bolsa protectora de aluminio.

Las cápsulas duras de liberación prolongada de Tacrolimus Sandoz XL deben usarse dentro de los 12 meses, una vez abierto el envase de aluminio.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° _____

Elaborado en:

Lek Pharmaceuticals d.d., Ljubljana, Eslovenia

Acondicionado en:

Lek Pharmaceuticals d.d., Lendava, Eslovenia

Importado por:

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

www.novartis.com.ar

Última revisión: abril de 2020 (CDS 03/2020). Aprobado por Disposición N° XXXX/XX



MAURICIO Paola Noemí
CUIL 27249944160





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-31862062- -APN-DGA#ANMAT Prospecto prod. TACROLIMUS SANDOZ XL (0,5 - 1 - 2 - 3 - 5 mg) capsula dura de liberación prolongada

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.03.10 14:56:43 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.03.10 14:56:44 -03:00

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Tacrolimus Sandoz XL

Tacrolimus

0,5 – 1 – 2 – 3 – 5 mg

Cápsulas duras de liberación prolongada

Industria eslovena

Venta bajo receta archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, **consulte a su médico o farmacéutico.**
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, **informe a su médico o farmacéutico.**
- Este medicamento se le ha recetado a usted y **no debe dárselo a otras personas**, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Tacrolimus Sandoz XL y para qué se utiliza
2. Antes de usar Tacrolimus Sandoz XL
3. Uso apropiado de Tacrolimus Sandoz XL
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Tacrolimus Sandoz XL
6. Información adicional

1. QUÉ ES TACROLIMUS SANDOZ XL Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Tacrolimus Sandoz XL contiene el principio activo tacrolimus. Se trata de un medicamento inmunosupresor. Después del trasplante de órganos (por ejemplo, trasplante de hígado o riñón), su sistema inmunitario intentará rechazar el nuevo órgano. Tacrolimus Sandoz XL es utilizado para controlar la respuesta de su sistema inmunitario y permitir que su cuerpo acepte el órgano trasplantado.

Es posible que también reciba Tacrolimus Sandoz XL para tratar el rechazo después de un trasplante de hígado, riñón o corazón, u otro órgano trasplantado, debido a que no fue posible controlar la respuesta inmunitaria de su cuerpo mediante un tratamiento previo.

Tacrolimus Sandoz XL se administra a pacientes adultos.

2. ANTES DE USAR TACROLIMUS SANDOZ XL

No usar Tacrolimus Sandoz XL si

- Si es alérgico (hipersensible) al tacrolimus o a cualquiera de los componentes de Tacrolimus Sandoz XL mencionados en la Fórmula.
- Si es alérgico al sirolimus o a cualquier otro antibiótico macrólido (por ejemplo, eritromicina, claritromicina, josamicina).
- Si es alérgico al maní o a la soja.

Precauciones y advertencias

Tacrolimus Sandoz (cápsulas duras de liberación inmediata) y Tacrolimus Sandoz XL, ambos contienen el principio activo de tacrolimus. Mientras que Tacrolimus Sandoz XL se debe tomar una vez al día, Tacrolimus Sandoz (cápsulas duras de liberación inmediata) debe ingerirse dos veces al día.

IF-2020-32131353-APN-DGA#ANMAT



Esto se debe a que las cápsulas de Tacrolimus Sandoz XL permiten una liberación prolongada (liberación más lenta por un período más largo) del tacrolimus. Tacrolimus Sandoz XL y Tacrolimus Sandoz (cápsulas duras de liberación inmediata) no son intercambiables.

Informe a su médico o farmacéutico antes de tomar Tacrolimus Sandoz XL:

- Si está tomando cualquiera de los medicamentos mencionados en "Uso de Tacrolimus Sandoz XL con otros medicamentos".
- Si ha padecido o padece de problemas hepáticos.
- Si ha presentado diarrea por más de un día.
- Si presenta fuertes dolores estomacales acompañados o no por síntomas de escalofríos, fiebre, náuseas o vómitos.
- Si presenta alteraciones en la actividad eléctrica de su corazón, es decir, prolongación del intervalo QT.

Informe de inmediato a su médico si presenta las siguientes molestias durante el tratamiento:

- Problemas con la capacidad visual, por ejemplo, visión borrosa, alteración de la percepción de colores, dificultades para apreciar detalles o limitación del campo visual.

Es posible que su médico considere necesario ajustar la dosis de Tacrolimus Sandoz XL.

Usted debe permanecer en contacto con su médico de forma regular. De vez en cuando, es posible que su médico le realice exámenes de sangre, orina, corazón o evaluaciones ópticas a fin de determinar la dosis correcta de Tacrolimus Sandoz XL.

Mientras esté en tratamiento con Tacrolimus Sandoz XL, debe limitar la exposición solar y a la luz ultravioleta (UV). Esto es porque los medicamentos inmunosupresores aumentan el riesgo de padecer cáncer de piel. Por lo tanto, deberá vestir ropa protectora adecuada y utilizar protector solar con un alto factor de protección.

Niños y adolescentes

No se recomienda la administración de Tacrolimus Sandoz XL en niños ni adolescentes menores de 18 años.

Uso de Tacrolimus Sandoz XL con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado cualquier otro medicamento, incluso medicamentos de venta libre, o preparados a base de hierbas.

No se recomienda la administración de Tacrolimus Sandoz XL junto con ciclosporina (otro medicamento para prevenir el rechazo a los trasplantes de órganos).

La concentración de Tacrolimus Sandoz XL en la sangre puede verse afectada por otros medicamentos, y Tacrolimus Sandoz XL puede alterar la concentración de otros medicamentos en la sangre. En consecuencia, es posible que se deba interrumpir, aumentar o reducir la dosis de Tacrolimus Sandoz XL. En particular, debe informar a su médico, en especial, si toma o ha tomado recientemente los siguientes medicamentos:

- Antimicóticos y antibióticos, especialmente los llamados antibióticos macrólidos, utilizados para tratar infecciones, por ejemplo, ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol, clotrimazol e isavuconazol, eritromicina, claritromicina, josamicina y rifampicina.
- Letemovir, utilizado para prevenir enfermedades causadas por el CMV (Citomegalovirus Humano).

IF-2020-32131353-APN-DGA#ANMAT



- Inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo, ritonavir, nelfinavir, saquinavir), el potenciador cobicistat y los comprimidos combinados utilizados como tratamiento contra las infecciones por el VIH.
- Inhibidores de la proteasa del VHC (por ejemplo, telaprevir, boceprevir y la combinación ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir) utilizados para tratar las infecciones por hepatitis C.
- Imatinib, nilotinib (que se utilizan para tratar ciertos cánceres).
- Ácido micofenólico, utilizado para suprimir el sistema inmunitario y prevenir el rechazo al trasplante.
- Medicamentos para tratar las úlceras pépticas y el reflujo de ácidos gástricos (por ejemplo, omeprazol, lansoprazol o cimetidina).
- Medicamentos antieméticos, que se utilizan para aliviar las náuseas y los vómitos (por ejemplo, metoclopramida).
- Cisaprida o antiácidos de hidróxido de aluminio y magnesio, que se utilizan para tratar la acidez estomacal.
- Píldoras anticonceptivas y otros tratamientos hormonales que contengan etinilestradiol, tratamientos hormonales con Danazol.
- Medicamentos que se emplean para tratar la hipertensión o los problemas cardíacos (por ejemplo, nifedipino, nicardipina, diltiazem y verapamilo).
- Medicamentos antiarrítmicos (amiodarona) para controlar la arritmia cardíaca (alteraciones de la frecuencia cardíaca).
- Los medicamentos denominados "estatinas" para tratar los niveles elevados de colesterol y triglicéridos.
- La fenitoína o fenobarbital, que se utilizan para el tratamiento contra la epilepsia.
- Los corticosteroides como prednisolona y metilprednisolona, que pertenecen al grupo de los corticosteroides, y que se utilizan para tratar las inflamaciones, o bien para suprimir el sistema inmunitario (por ejemplo, para evitar el rechazo al trasplante).
- Nefazodona, que se utiliza como tratamiento contra la depresión.
- Preparados a base de hierbas, que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) o extracto de *Schisandra sphenanthera*.

Informe a su médico en caso de que tome o deba tomar ibuprofeno (utilizado para tratar la fiebre, las inflamaciones y los dolores), anfotericina B (utilizada para tratar las infecciones bacterianas) o antivirales (que se emplean para tratar las infecciones virales, por ejemplo, aciclovir). Estos pueden empeorar los problemas renales o del sistema nervioso cuando se toman simultáneamente con Tacrolimus Sandoz XL.

Su médico también debe saber si está tomando algún suplemento alimentario de potasio o ciertos diuréticos utilizados para tratar la insuficiencia cardíaca, la hipertensión y enfermedades renales (por ejemplo, amilorida, triamtereno o espironolactona), medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE, como el ibuprofeno), que se emplean para tratar la fiebre, la inflamación y el dolor, anticoagulantes (inhibidores de la coagulación sanguínea) o medicamentos orales para tratar la diabetes mellitus, mientras toma Tacrolimus Sandoz XL.

Informe a su médico antes de la posible necesidad de recibir vacunas.

Tacrolimus Sandoz XL junto con alimentos y bebidas

Evite el consumo de pomelo (así como su jugo) mientras tome Tacrolimus Sandoz XL, ya que puede influir en las concentraciones en la sangre.

Embarazo y lactancia

IF-2020-32131353-APN-DGA#ANMAT



Si está embarazada o en período de lactancia, si piensa que podría estar embarazada o planea estarlo, consulte con su médico antes de tomar este medicamento.

Tacrolimus Sandoz XL se excreta en la leche materna. Por lo tanto, no debe amamantar mientras esté tomando Tacrolimus Sandoz XL.

Conducción y uso de máquinas

No debe conducir vehículos, utilizar herramientas o manejar maquinaria si se siente mareado, somnoliento o tiene la vista borrosa después de ingerir Tacrolimus Sandoz XL.

Dichos efectos se observan con mayor frecuencia cuando se consume alcohol.

Información importante sobre alguno de los componentes de Tacrolimus Sandoz XL

Tacrolimus Sandoz XL contiene lactosa. Si su médico le ha dicho que tiene intolerancia a algunos azúcares, consultar con su médico antes de tomar este medicamento.

Tacrolimus Sandoz XL contiene los colorantes Amarillo ocazo FCF y Rojo allura AC, que pueden provocar reacciones alérgicas.

La tinta de impresión en las cápsulas de Tacrolimus Sandoz XL contiene lecitina de soja. Si es alérgico al maní o a la soja, no debe tomar este medicamento.

Tacrolimus Sandoz XL 0,5 y 2 mg contienen Tartrazina (E 102), que puede provocar reacciones alérgicas.

3. USO APROPIADO DE TACROLIMUS SANDOZ XL

Tome siempre este medicamento exactamente como se lo indicó su médico. En caso de dudas, pregunte a su médico o farmacéutico. Solo un médico que cuente con la experiencia necesaria en el tratamiento de pacientes trasplantados puede prescribirle este medicamento.

Asegúrese de recibir siempre el mismo medicamento tacrolimus cuando compre su receta, a menos que su especialista haya acordado explícitamente cambiar a otro medicamento de tacrolimus. Este medicamento (Tacrolimus Sandoz XL) se debe tomar una vez al día. Si está recibiendo un medicamento cuya apariencia difiere de la habitual o cuyas instrucciones de dosificación han cambiado, hable con su médico o farmacéutico tratante tan pronto como sea posible para asegurarse de que recibió el medicamento correcto.

Su médico calculará la dosis inicial para prevenir el rechazo a su trasplante en función de su peso corporal. Las dosis iniciales inmediatamente después del trasplante suelen estar en el rango de entre 0,10 - 0,30 mg/kg de peso corporal/día, según el órgano trasplantado. Es posible administrar la misma dosis durante el tratamiento contra un rechazo al trasplante.

Su dosis depende de su estado general y del tipo de otros inmunosupresores administrados de manera conjunta.

Después de comenzar su tratamiento con Tacrolimus Sandoz XL, su médico le indicará que se realice análisis de sangre de manera frecuente para determinar la dosis correcta. Luego, su médico le requerirá análisis de sangre regulares para definir la dosis correcta y ajustes de dosis de vez en cuando. Una vez que su afección se haya estabilizado, por lo general, su médico reducirá la dosis de Tacrolimus Sandoz XL. Su médico le indicará exactamente cuántas cápsulas debe tomar.

Debe tomar Tacrolimus Sandoz XL todos los días mientras necesite inmunosupresión para prevenir el rechazo al órgano. Debe mantener una comunicación regular con su médico tratante.

IF-2020-32131353-APN-DGA#ANMAT



Se debe ingerir Tacrolimus Sandoz XL por la mañana una vez al día, todos los días con el estómago vacío o entre 2 y 3 horas después de comer. Espere al menos una hora antes de la próxima comida. Tome las cápsulas inmediatamente después de sacarlas del blíster. Las cápsulas deben tragarse enteras con un vaso de agua. No se debe ingerir el desecante que contiene la bolsa de aluminio.

Si olvidó tomar Tacrolimus Sandoz XL

Si olvidó tomar las cápsulas de Tacrolimus Sandoz XL por la mañana, tómelas el mismo día con la mayor brevedad posible. No duplique la dosis al día siguiente para compensar la cápsula olvidada.

No deje de tomar Tacrolimus Sandoz XL sin hablar antes con su médico

Si interrumpe el tratamiento con Tacrolimus Sandoz XL, el riesgo de rechazo al trasplante puede aumentar. El tratamiento solo se puede interrumpir si su médico se lo ha indicado. Si tiene más preguntas sobre el uso de este medicamento, comuníquese con su médico o farmacéutico.

Si toma más Tacrolimus Sandoz XL del que debe

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Como sucede con todos los medicamentos, este medicamento puede causar efectos secundarios, aunque no todos los padezcan.

Tacrolimus Sandoz XL reduce los mecanismos de defensa de su cuerpo (sistema inmunitario), lo que implica que las infecciones ya no se pueden combatir con tanta eficacia como antes. Por lo tanto, si toma Tacrolimus Sandoz XL, puede ser más susceptible a padecer infecciones. Pueden aparecer efectos severos, incluidas reacciones alérgicas y anafilácticas. Se ha informado el desarrollo de tumores benignos y malignos después del tratamiento con Tacrolimus XL.

Se han informado casos de aplasia pura de glóbulos rojos (una reducción muy grave de la cantidad de glóbulos rojos), agranulocitosis (una reducción grave de la cantidad de glóbulos blancos) y anemia hemolítica (disminución de los glóbulos rojos debido a la degradación anormal) y neutropenia febril (una disminución en el tipo de glóbulos blancos que combaten las infecciones, lo cual va acompañado de fiebre). No se sabe exactamente cuán frecuentes son estos efectos adversos.

Efectos secundarios muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Niveles elevados de azúcar en la sangre, diabetes mellitus, niveles elevados de potasio en la sangre.
- Trastornos del sueño.
- Temblores, dolores de cabeza.
- Aumento de la presión arterial.
- Resultados alterados en los exámenes de función hepática.
- Diarrea, náuseas.
- Molestias renales.

Efectos secundarios frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Menor cantidad de glóbulos rojos (plaquetas, glóbulos rojos y blancos), mayor cantidad de glóbulos blancos, alteración en la cantidad de glóbulos rojos (en análisis de sangre).
- Niveles reducidos de magnesio, fosfato, potasio, calcio o sodio en la sangre, retención de líquido, niveles elevados de ácido úrico o de colesterol en la sangre, disminución del apetito,

IF-2020-32131353-APN-DGA#ANMAT



aumento de la acidez de la sangre, otras alteraciones de la concentración de sodio en la sangre (en análisis de sangre).

- Ansiedad, confusión y desorientación, depresión, cambios de humor, pesadillas, alucinaciones, trastornos mentales.
- Convulsiones, trastornos de la conciencia, hormigueo y entumecimiento (a veces doloroso) en manos y pies, mareos, sensación de mareo, problemas para escribir, trastornos del sistema nervioso.
- Visión borrosa, aumento de la fotosensibilidad, enfermedades oculares.
- Zumbido en los oídos.
- Reducción de la circulación sanguínea hacia los vasos coronarios, función cardíaca acelerada.
- Sangrado, oclusión parcial o total de los vasos sanguíneos, presión arterial baja.
- Disnea, alteraciones en el tejido pulmonar, acumulación de líquido alrededor de los pulmones, faringitis, tos, síntomas similares a la gripe.
- Problemas estomacales como inflamación o úlceras asociadas con dolor abdominal o diarrea, hemorragia gástrica, inflamación o úlcera en la boca, acumulación de líquido en el abdomen, vómitos, dolor abdominal, indigestión, estreñimiento, gases intestinales, flatulencia, heces blandas.
- Enfermedades del tracto biliar, coloración amarillenta de la piel debido a enfermedad hepática, daño del tejido hepático e inflamación del hígado.
- Picazón, erupción cutánea, pérdida de cabello, acné, sudoración intensa.
- Dolor en las articulaciones, dolor en las extremidades, en la espalda y en los pies, espasmos musculares.
- Insuficiencia renal, disminución de la micción, micción insuficiente o dolorosa.
- Debilidad general, fiebre, acumulación de líquido en el cuerpo, dolor y molestias, aumento de la concentración de la enzima fosfatasa alcalina en la sangre, aumento de peso, alteraciones en la sensación térmica.
- Insuficiencia en la función del órgano trasplantado.

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

- Alteraciones en la coagulación de la sangre, reducción de la cantidad de todas las células sanguíneas (en análisis de sangre).
- Deshidratación, incapacidad para orinar.
- Resultados inusuales en los análisis de sangre: reducción de los niveles de proteínas o azúcar, aumento de los niveles de fosfato, aumento de la concentración de la enzima deshidrogenasa láctica.
- Coma, hemorragia cerebral, accidente cerebrovascular, parálisis, enfermedad cerebral, trastornos del habla y del lenguaje, pérdida de memoria.
- Opacidad del cristalino ocular, disminución de la audición.
- Latidos cardíacos irregulares, paro cardíaco, disminución del gasto cardíaco, enfermedad miocárdica, miocardiopatía, palpitaciones intensas, ECG anormal, frecuencia y pulso cardíacos anormales.
- Coágulos de sangre en la vena de un brazo o pierna, choque.
- Problemas respiratorios, enfermedades de las vías respiratorias, asma.
- Obstrucción intestinal, aumento de los niveles de la enzima amilasa en la sangre, reflujo del contenido gástrico hacia la garganta, vaciado gástrico lento.
- Dermatitis, sensación de ardor durante la exposición solar.
- Artrosis (dolor en las articulaciones).
- Dismenorrea y sangrados menstruales anormales.
- Disfunción multiorgánica, enfermedad similar a la gripe, aumento de la sensibilidad al calor y al frío, sensación de opresión en el pecho, temblores o malestar general, pérdida de peso.

IF-2020-32131353-APN-DGA#ANMAT



Efectos secundarios raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas)

- Sangrado escaso en la piel debido a los coágulos de sangre.
- Rigidez muscular intensa.
- Ceguera, sordera.
- Acumulación de líquido alrededor del corazón.
- Apnea aguda.
- Formación de quistes en el páncreas.
- Trastornos de la circulación en el hígado.
- Trastornos graves, que incluyen la formación de ampollas en la piel, la boca, los ojos y en los genitales, aumento del crecimiento del cabello.
- Sed, caídas, sensación de opresión en el área del pecho, movilidad reducida, úlceras.

Efectos secundarios muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas)

- Debilidad muscular.
- Hallazgos inusuales del ultrasonido cardíaco.
- Insuficiencia hepática.
- Micción dolorosa con presencia de sangre en la orina.
- Aumento del tejido adiposo.

Desconocidos (no es posible estimar la frecuencia en función de los datos disponibles)

- Trastornos del nervio ocular (neuropatía del nervio óptico).

5. CONSERVACIÓN DE TACROLIMUS SANDOZ XL

Almacenar a temperatura ambiente menor a 25 °C y en el envase original para protegerlo de la luz y la humedad. Las capsulas están envasadas en blísteres con bolsa protectora de aluminio.

Las cápsulas duras de liberación prolongada de Tacrolimus Sandoz XL deben usarse dentro de los 12 meses, una vez abierto el envase de aluminio.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL**Fórmula**

Cada cápsula dura de liberación prologada de Tacrolimus Sandoz XL 0,5 mg contiene:

Tacrolimus (equivalente a tacrolimus monohidrato 0,511 mg)0,500 mg
 Excipientes: etilcelulosa 0,150 mg; hipromelosa 2910 0,150 mg, lactosa monohidrato 53,650 mg, estearato de magnesio 0,550 mg, gelatina 27,6705 mg, amarillo ocase FCF 0,0054 mg, rojo Allura AC 0,0004 mg, azul brillante FCF 0,0003, dióxido de titanio 0,3200 mg, tartrazina 0,0034 mg.

Cada cápsula dura de liberación prologada de Tacrolimus Sandoz XL 1 mg contiene:

Tacrolimus (equivalente a tacrolimus monohidrato 1,022 mg)1,000 mg
 Excipientes: etilcelulosa 0,300 mg; hipromelosa 2910 0,300 mg, lactosa monohidrato 107,300 mg, estearato de magnesio 1,100 mg, gelatina 37,4054 mg, amarillo ocase FCF 0,0074 mg, rojo Allura AC 0,0006 mg, azul brillante FCF 0,0004, dióxido de titanio 0,5862 mg.

Cada cápsula dura de liberación prologada de Tacrolimus Sandoz XL 2 mg contiene:

Tacrolimus (equivalente a tacrolimus monohidrato 2,045 mg)2,000 mg
 Excipientes: etilcelulosa 0,600 mg; hipromelosa 2910 0,600 mg, lactosa monohidrato 214,600 mg, estearato de magnesio 2,200 mg, gelatina 47,4942 mg, amarillo ocase FCF 0,0093 mg, rojo Allura AC 0,0008 mg, azul brillante FCF 0,0147, dióxido de titanio 0,6637 mg tartrazina 0,0174 mg.

Cada cápsula dura de liberación prologada de Tacrolimus Sandoz XL 3 mg contiene:

Tacrolimus (equivalente a tacrolimus monohidrato 3,067 mg)3,000 mg

IF-2020-32131353-APN-DGA#ANMAT



Excipientes: etilcelulosa 0,900 mg; hipromelosa 2910 0,900 mg, lactosa monohidrato 321,900 mg, estearato de magnesio 3,300 mg, gelatina 59,8484 mg, amarillo ocazo FCF 0,0519 mg, rojo Allura AC 0,0010 mg, azul brillante FCF 0,0016 mg, dióxido de titanio 1,0972 mg.

Cada cápsula dura de liberación prologada de Tacrolimus Sandoz XL 5 mg contiene:

Tacrolimus (equivalente a tacrolimus monohidrato 5,112 mg)5,000 mg
 Excipientes: etilcelulosa 1,500 mg; hipromelosa 2910 1,500 mg, lactosa monohidrato 536,500 mg, estearato de magnesio 5,500 mg, gelatina 94,4940 mg, amarillo ocazo FCF 0,0186 mg, rojo Allura AC 0,0015 mg, dióxido de titanio 1,4810 mg, azul brillante FCF 0,0010 mg, eritrosina 0,0038 mg.

Presentaciones

Envases conteniendo 50 cápsulas duras de liberación prolongada

Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

"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"

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° _____

Elaborado en:

Lek Pharmaceuticals d.d., Ljubljana, Eslovenia

Acondicionado en:

Lek Pharmaceuticals d.d., Lendava, Eslovenia

Importado por:

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeronic – Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

www.novartis.com.ar

Última revisión: abril 2020 (CDS 03/2020). Aprobado por Disposición N° XXXX/XX



MAURICIO Paola Noemí
 CUIL 27249944160

IF-2020-32131353-APN-DGA#ANMAT





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-31862062- -APN-DGA#ANMAT Información para el paciente prod. TACROLIMUS SANDOZ XL (0,5 - 1 - 2 - 3 - 5 mg) capsula dura de liberación prolongada

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.03.10 14:57:16 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.03.10 14:57:17 -03:00