



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **10312**

BUENOS AIRES, **15 SEP 2016**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-009946-16-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SANDOZ S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TACROLIMUS SANDOZ / TACROLIMUS, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, TACROLIMUS 0,5 mg - 1 mg - 5 mg; aprobada por Certificado Nº 56.411.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

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

U

1

4p
ESN



"2016 – Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **10312**

N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada TACROLIMUS SANDOZ / TACROLIMUS, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, TACROLIMUS 0,5 mg - 1 mg - 5 mg; aprobada por Certificado N° 56.411 y Disposición N° 5745/11, propiedad de la firma SANDOZ S.A., cuyos textos constan de fojas 66 a 113, para lo prospectos y de fojas 114 a 140, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 5745/11 los prospectos autorizados por las fojas 66 a 81 y la

VP

ESV



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

- 10312

información para el paciente autorizada por las fojas 114 a 122 de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 56.411 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-009946-16-1

DISPOSICIÓN N°

Jfs

- 10312


Dr. ROBERTO LEDEZ
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

VP

ESV



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...**1.03.1.2**a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 56.411 y de acuerdo a lo solicitado por la firma SANDOZ S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: TACROLIMUS SANDOZ / TACROLIMUS,
Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, TACROLIMUS 0,5 mg - 1 mg - 5 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5745/11.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-017769-10-7.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 7228/15.	Prospectos de fs. 66 a 113, corresponde desglosar de fs. 66 a 81. Información para el paciente de fs. 114 a 140, corresponde desglosar de fs. 114 a 122.-

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

Handwritten notes: "ESV" and a signature.



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

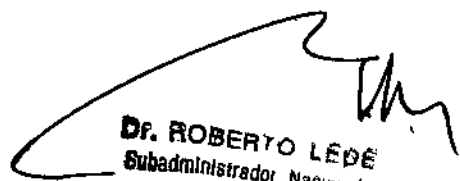
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM
a la firma SANDOZ S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 56.411
en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de.....

15 SEP 2016

Expediente N° 1-0047-0000-009946-16-1

DISPOSICIÓN N° 10312

Jfs


Dr. ROBERTO LEDÉ
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



VP

ESV

PROYECTO DE PROSPECTO

-10312

15 SEP 2016

Tacrolimus Sandoz
Tacrolimus
0,5 mg - 1 mg - 5 mg
Cápsulas duras

Industria India

Venta bajo receta archivada

FORMULA

Cada cápsula de 0,5 mg contiene:

Tacrolimus (equivalente a Tacrolimus monohidrato 0,511 mg)..... 0,5 mg

Excipientes: lactosa monohidrato 48,489 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 0,300 mg; croscarmelosa sódica 0,300 mg; estearato de magnesio 0,400 mg.

Cada cápsula de 1 mg contiene:

Tacrolimus (equivalente a Tacrolimus monohidrato 1,022 mg)..... 1 mg

Excipientes: lactosa monohidrato 47,378 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 0,600 mg; croscarmelosa sódica 0,600 mg; estearato de magnesio 0,400 mg.

Cada cápsula de 5 mg contiene:

Tacrolimus (equivalente a Tacrolimus monohidrato 5,110 mg)..... 5 mg

Excipientes: lactosa monohidrato 236,890 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 3,000 mg; croscarmelosa sódica 3,000 mg; estearato de magnesio 2,000 mg.

ACCION TERAPEUTICA

Inmunosupresor.

INDICACIONES

Inmunosupresión primaria en individuos receptores de trasplantes alogénicos de hígado, corazón y riñón.

Rechazo del injerto alogénico de hígado, riñón o corazón, resistente al tratamiento inmunosupresor convencional.

Tratamiento de la enfermedad injerto vs. huésped post-trasplante de médula ósea.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la calcineurina.

Código ATC: L04AD02

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

A nivel molecular, los efectos de tacrolimus parecen estar mediados por su unión a una proteína citosólica (FKBP12), que es la responsable de la acumulación intracelular del compuesto. El complejo FKBP12-tacrolimus se une de forma específica y competitiva a la calcineurina, inhibiéndola. Esto produce una inhibición dependiente de calcio de las vías de transducción de señales en las células T, lo que impide la transcripción de un grupo concreto de genes de linfocinas.

Tacrolimus es un potente agente inmunosupresor cuya actividad se ha demostrado en experimentos tanto *in vivo* como *in vitro*.

1/16
SANDOZ S.A.
Farm. Yanina L. Barroca Gil
Directora Técnica-Apoderada
MFR 1854 - MP 10610

ESV

En particular, tacrolimus inhibe la formación de linfocitos citotóxicos, que son los principales responsables del rechazo del implante. Tacrolimus inhibe la activación de las células T y la proliferación de los linfocitos B dependiente de las células T auxiliares, así como la formación de linfocinas (como las interleucinas 2, 3 y γ -interferón y la expresión del receptor de la interleucina-2).

Resultados de los datos publicados en otros trasplantes primarios de órganos

Tacrolimus ha llegado a ser un tratamiento aceptado como medicamento inmunosupresor primario después del trasplante de páncreas, pulmón e intestinal. En estudios prospectivos publicados se investigó tacrolimus como inmunosupresor primario en aproximadamente 175 pacientes después de trasplante de pulmón, en 475 pacientes después del trasplante de páncreas y en 630 pacientes después del trasplante intestinal. En general, el perfil de seguridad de tacrolimus en estos estudios publicados pareció ser similar al informado en los estudios extensos, en que se utilizó tacrolimus como tratamiento primario en trasplante hepático, renal y cardíaco.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

En el hombre se ha demostrado que tacrolimus es capaz de absorberse a lo largo de todo el tracto gastrointestinal. Tras la administración oral de tacrolimus las concentraciones máximas (C_{max}) de tacrolimus en sangre se alcanzan en aproximadamente 1 - 3 horas. En algunos pacientes, tacrolimus parece absorberse continuamente durante un periodo prolongado, lo que produce un perfil de absorción relativamente lineal.

La biodisponibilidad oral media de tacrolimus se encuentra en el rango 20%-25%.

Después de la administración oral (0,30 mg/kg/día) en pacientes con trasplante hepático, se alcanzaron concentraciones en estado estacionario de tacrolimus en un plazo de 3 días en la mayoría de los pacientes.

En individuos sanos, se ha demostrado que las cápsulas duras de tacrolimus 0,5 mg, tacrolimus 1 mg y tacrolimus 5 mg son bioequivalentes cuando se administraron en dosis equivalentes. La velocidad y grado de absorción de tacrolimus es superior en condiciones de ayuno. La presencia de alimento disminuye tanto la velocidad como el grado de absorción de tacrolimus, siendo el efecto más pronunciado después de una comida rica en grasas. El efecto de una comida rica en carbohidratos es menos importante.

En pacientes con trasplante hepático en condiciones estables, la biodisponibilidad oral de tacrolimus disminuyó cuando se administró después de alimentos con un contenido moderado de grasas (34% de calorías). Se observó una disminución en el AUC y la C_{max} y un aumento en la t_{max} en sangre. En un estudio con pacientes sometidos a trasplante renal estable, a los que se administró tacrolimus inmediatamente después de un desayuno continental estándar, el efecto sobre la biodisponibilidad oral fue menos pronunciado. Se observaron disminuciones en la AUC y en la C_{max} y un aumento en la t_{max} en sangre total.

La bilis no tiene influencia sobre la absorción del tacrolimus.

Existe una importante correlación entre el AUC y los niveles mínimos en sangre en estado estacionario. Por este motivo, el control de los niveles valle en sangre proporciona una buena estimación de la exposición sistémica.

Distribución y eliminación

En el hombre, la eliminación de tacrolimus después de la perfusión intravenosa puede considerarse bifásica.

En la circulación sistémica, tacrolimus se une de manera importante a los eritrocitos, produciendo un cociente de distribución de concentraciones en sangre/plasma de aproximadamente 20:1. En el plasma, tacrolimus se une principalmente (> 98,8%) a las proteínas del plasma, en particular a la albúmina sérica y a la glicoproteína ácida α -1.

2/16

SANDOZ S.A.
Eva María L. Barroca Gil
Directora Técnica Apoderada
MNV 4854 - MP 10910

ESV



Tacrolimus se distribuye ampliamente en el organismo. El volumen de distribución en estado estacionario basado en las concentraciones en plasma es de aproximadamente 1.300 l (en individuos sanos). Los resultados correspondientes basados en determinaciones en sangre mostraron una media de 47,6 l.

Tacrolimus es una sustancia de aclaramiento bajo. En individuos sanos, la media del aclaramiento total del organismo (TBC), calculada a partir de las concentraciones en sangre fue de 2,25 l/h. En pacientes adultos con trasplante hepático, renal y cardiaco, se ha observado un TBC de 4,1 l/h, 6,7 l/h y 3,9 l/h, respectivamente. En pacientes pediátricos con trasplante hepático, el TBC es de aproximadamente el doble que en los pacientes adultos con trasplante hepático. Ciertos factores, como los valores bajos de hematocritos y proteínas, que producen un aumento en la fracción libre de tacrolimus o los aumentos del metabolismo inducidos por el uso de corticosteroides, se consideran responsables de las tasas elevadas de aclaramiento observadas después del trasplante.

La vida media de tacrolimus es larga y variable. En individuos sanos, la vida media en sangre es de aproximadamente 43 horas. En pacientes adultos y pediátricos con trasplante hepático, muestra una media de 11,7 y 12,4 horas, respectivamente, en comparación con las 15,6 horas observadas en pacientes adultos con trasplante renal. El aumento en las tasas de aclaramiento contribuye a la menor vida media observada en los pacientes con trasplante.

Metabolismo y biotransformación

Tacrolimus se metaboliza ampliamente en el hígado, principalmente a través del citocromo P450-3A4. Tacrolimus también se metaboliza considerablemente en la pared intestinal. Se han identificado varios metabolitos. Se ha demostrado *in vitro* que solamente uno de estos metabolitos presenta una actividad inmunosupresora similar a la de tacrolimus. Los demás metabolitos no tienen o tienen una leve actividad inmunosupresora. En la circulación sistémica solamente se encuentra presente uno de los metabolitos inactivos en bajas concentraciones. Por lo tanto, los metabolitos no contribuyen a la actividad farmacológica de tacrolimus.

Excreción

Tras la administración oral e intravenosa de tacrolimus marcado con C^{14} , la mayor parte de la marca radiactiva se eliminó en las heces. Aproximadamente el 2% de la radiactividad se eliminó en la orina. En la orina y heces se detectó menos del 1% de tacrolimus no metabolizado, indicando que tacrolimus se metaboliza casi por completo antes de la eliminación, siendo la bilis la vía principal de eliminación.

POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

"Información importante: Este medicamento debe tomarse dos veces al día"

El tratamiento con tacrolimus requiere un control cuidadoso realizado por personal debidamente calificado y equipado.

Únicamente médicos con experiencia en terapia inmunosupresora y en el manejo de pacientes con trasplantes deben recetar este medicamento y realizar cambios en el régimen inmunosupresor.

Un cambio involuntario, no intencionado o no supervisado entre las formulaciones de tacrolimus de liberación inmediata o de liberación prolongada es peligroso. Esto puede conducir a un rechazo del injerto o un aumento de la incidencia de efectos adversos, incluyendo una baja o elevada inmunosupresión, debido a importantes diferencias clínicas en la exposición sistémica a tacrolimus. Se debe mantener a los pacientes en una única formulación de tacrolimus con la posología diaria correspondiente; solamente deben producirse modificaciones de la formulación o de la posología bajo una estrecha supervisión de un especialista en trasplantes (ver secciones "ADVERTENCIAS" y REACCIONES ADVERSAS"). Después de cambiar a cualquier formulación alternativa debe realizarse una monitorización

del medicamento, y realizar ajustes de dosis para asegurar que se mantiene la exposición sistémica a tacrolimus.

Consideraciones generales

Los esquemas posológicos que se exponen a continuación son solamente a título indicativo, ya que la dosis de tacrolimus debe basarse principalmente en la evaluación clínica del rechazo y la tolerancia de cada paciente individualmente, con la ayuda de la monitorización de los niveles en sangre (ver más adelante las concentraciones valle en sangre total recomendadas). En caso de que se observen síntomas clínicos de rechazo, debe considerarse la modificación del régimen inmunosupresor.

Tacrolimus puede administrarse por vía intravenosa u oral. En general, la administración puede iniciarse por vía oral. En caso necesario, puede administrarse el contenido de la cápsula en forma de suspensión en agua a través de una sonda nasogástrica. Tacrolimus se administra habitualmente en combinación con otros inmunosupresores durante el periodo postoperatorio inicial. La dosis de tacrolimus puede variar dependiendo de la pauta inmunosupresora elegida.

Modo de administración

Para la administración oral de tacrolimus, se recomienda dividir la dosis diaria en dos tomas (por ejemplo, por la mañana y por la noche). Las cápsulas deben ingerirse inmediatamente una vez extraídas del blíster, con líquido, preferentemente agua y con el estómago vacío o al menos 1 hora antes, o 2-3 horas después de las comidas para lograr una máxima absorción del principio activo (ver "Propiedades farmacocinéticas"). Se debe advertir a los pacientes que no ingieran el desecante.

Duración del tratamiento

Para evitar el rechazo del trasplante, es necesario mantener la inmunosupresión. Por lo tanto, no es posible establecer un límite para la duración del tratamiento oral.

Recomendaciones de dosificación - Trasplante de hígado*Profilaxis del rechazo del trasplante - Adultos*

Dosis oral inicial: 0,10-0,20 mg/kg/día administrada en dos tomas (por ejemplo, por la mañana y por la noche). La administración debe iniciarse aproximadamente 12 horas después de que haya finalizado la cirugía.

En caso de que la administración por vía oral no sea posible debido al estado clínico del paciente, deberá iniciarse la terapia intravenosa con 0,01-0,05 mg/kg/día en forma de perfusión continua durante 24 horas.

Profilaxis del rechazo del trasplante - Pacientes pediátricos

Debe administrarse una dosis inicial de 0,30 mg/kg/día, dividida en dos tomas (por ejemplo, por la mañana y por la noche). Si el estado clínico del paciente impide la administración oral, deberá administrarse una dosis intravenosa inicial de 0,05 mg/kg/día, en forma de infusión continua durante 24 horas.

Ajuste de dosis durante el periodo post-trasplante en pacientes adultos y pediátricos

La dosis de tacrolimus se reduce generalmente durante el periodo post-trasplante. En algunos casos, es posible retirar el tratamiento inmunosupresor concomitante, conduciendo a una monoterapia basada con tacrolimus.

La mejoría en el estado del paciente después del trasplante puede afectar la farmacocinética de tacrolimus y hacer necesarios posteriores ajustes de dosis.

Tratamiento del rechazo - Pacientes adultos y pediátricos

ESV



Se han utilizado dosis elevadas de tacrolimus, tratamiento concomitante con corticosteroides y la introducción de ciclos cortos de anticuerpos mono/policonales para tratar los episodios de rechazo. Si se observan signos de toxicidad (por ejemplo, reacciones adversas graves, ver "REACCIONES ADVERSAS"), puede ser necesario reducir la dosis de tacrolimus.

Para la conversión a tacrolimus, se debe iniciar el tratamiento con la dosis oral inicial recomendada en la inmunosupresión primaria.

Para la información relativa al paso de ciclosporina a tacrolimus, ver "Ajustes de dosis en poblaciones específicas de pacientes".

Recomendaciones de dosificación - Trasplante de riñón

Profilaxis del rechazo del trasplante - adultos

El tratamiento con tacrolimus debe comenzar con una dosis de 0,20-0,30 mg/kg/día, dividida en dos tomas (por ejemplo, por la mañana y por la noche). La administración debe iniciarse dentro de las 24 horas después de que haya finalizado la cirugía.

En caso de que la administración por vía oral no sea posible debido al estado clínico del paciente, deberá iniciarse la terapia intravenosa con 0,05-0,10 mg/kg/día en forma de perfusión continua durante 24 horas.

Profilaxis del rechazo del trasplante - pacientes pediátricos

Se debe administrar una dosis oral inicial de 0,30 mg/kg/día dividida en dos tomas (por ejemplo, por la mañana y por la noche). Si la situación clínica del paciente impide la administración oral debe administrarse una dosis intravenosa inicial de 0,075-0,100 mg/kg/día como perfusión continua durante 24 horas.

Ajuste de dosis durante el periodo post-trasplante en pacientes adultos y pediátricos

La dosis de tacrolimus se reduce generalmente durante el periodo post-trasplante. En algunos casos, es posible retirar el tratamiento inmunosupresor concomitante, conduciendo a una terapia doble basada en tacrolimus.

La mejoría en el estado del paciente después del trasplante puede afectar la farmacocinética de tacrolimus y hacer necesarios posteriores ajustes de dosis.

Tratamiento del rechazo - pacientes adultos y pediátricos

Se han utilizado dosis elevadas de tacrolimus, tratamiento concomitante con corticosteroides y la introducción de ciclos cortos de anticuerpos mono/policonales para tratar los episodios de rechazo. Si se observan signos de toxicidad (por ejemplo, reacciones adversas graves, ver "REACCIONES ADVERSAS") puede ser necesario reducir la dosis de tacrolimus. Para la conversión a tacrolimus, se debe iniciar el tratamiento con la dosis oral inicial recomendada en la inmunosupresión primaria.

Para la información relativa al paso de la ciclosporina a tacrolimus, ver "Ajustes de dosis en poblaciones específicas de pacientes".

Recomendaciones de dosificación - Trasplante de corazón

Profilaxis del rechazo del trasplante - adultos

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

Tras inducción con anticuerpos, el tratamiento con tacrolimus oral debe comenzar con una dosis de 0,075 mg/kg/día dividida en dos tomas (por ejemplo, por la mañana y por la noche). La administración debe iniciarse a los 5 días de finalizar la cirugía, tan pronto como se establezca la situación clínica del paciente. Si no puede administrarse la dosis por vía oral debido a la situación clínica del paciente, debe

ESV

iniciarse la terapia intravenosa con 0,01 a 0,02 mg/kg/día en forma de perfusión continua durante 24 horas.

Se ha publicado una estrategia alternativa en la que se administra tacrolimus oral en las 12 horas posteriores al trasplante. Este enfoque se ha reservado para pacientes sin alteraciones de los órganos (por ej. disfunción renal). En este caso se utilizó una dosis inicial de tacrolimus oral de 2 a 4 mg al día en combinación con micofenolato de mofetilo y corticosteroides, o en combinación con sirolimus y corticosteroides.

Profilaxis del rechazo del trasplante - pacientes pediátricos

Se ha utilizado tacrolimus con o sin inducción con anticuerpos en trasplante de corazón pediátrico.

En los pacientes sin inducción con anticuerpos, si se inicia la terapia intravenosa con tacrolimus, la dosis inicial recomendada es de 0,03-0,05 mg/kg/día en forma de perfusión continua durante 24 horas, cuyo objetivo es conseguir concentraciones de tacrolimus en sangre total de 15-25 ng/ml. Los pacientes deben pasar a la administración oral tan pronto como sea clínicamente posible. La primera dosis de tratamiento oral debe ser 0,30 mg/kg/día comenzando de 8-12 horas tras suspender la administración intravenosa.

Tras inducción con anticuerpos, si se inicia la terapia oral con tacrolimus, la dosis de inicio recomendada es de 0,10-0,30 mg/kg/día dividida en dos tomas (por ejemplo, por la mañana y por la noche).

Ajuste de dosis durante el periodo post - trasplante en pacientes adultos y pediátricos

La dosis de tacrolimus se reduce generalmente durante el periodo post-trasplante. La mejoría en el estado del paciente después del trasplante puede afectar la farmacocinética de tacrolimus, y hacer necesarios posteriores ajustes de dosis.

Tratamiento del rechazo - pacientes adultos y pediátricos

Se han utilizado dosis elevadas de tacrolimus, tratamiento concomitante con corticosteroides, y la introducción de ciclos cortos de anticuerpos mono/policlonales para tratar los episodios de rechazo.

En los pacientes adultos que se convierten a tacrolimus, se debe administrar una dosis oral inicial de 0,15 mg/kg/día dividida en dos tomas (por ejemplo, por la mañana y por la noche).

En los pacientes pediátricos que se convierten a tacrolimus, se debe administrar una dosis oral inicial de 0,20-0,30 mg/kg/día dividida en dos tomas (por ejemplo, por la mañana y por la noche). Para ver la información relativa al paso de ciclosporina a tacrolimus, ver "Ajustes de dosis en poblaciones específicas de pacientes".

Recomendaciones de dosificación - Tratamiento del rechazo, otros aloinjertos

Las recomendaciones de dosis para los trasplantes de pulmón, páncreas e intestino se basan en datos limitados de ensayos clínicos prospectivos. En los pacientes trasplantados de pulmón se ha utilizado tacrolimus con una dosis oral inicial de 0,10-0,15 mg/kg/día, en los pacientes trasplantados de páncreas a una dosis oral inicial de 0,2 mg/kg/día y en trasplante intestinal a una dosis oral inicial de 0,3 mg/kg/día.

Tratamiento de la enfermedad injerto vs. huésped post-trasplante de médula ósea

Dosis oral: 0,30 mg/kg/día administrados en dos tomas.

Ajustes de dosis en poblaciones específicas de pacientes

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática grave puede ser necesaria una reducción de la dosis para mantener los niveles mínimos en sangre dentro de los límites recomendados.

Pacientes con insuficiencia renal

La función renal no afecta la farmacocinética de tacrolimus, por lo que generalmente no es necesario realizar ajustes de dosis. Sin embargo, debido al potencial nefrotóxico de tacrolimus, se recomienda vigilar cuidadosamente la función renal (incluyendo determinaciones seriadas de la concentración de creatinina en suero, el cálculo del aclaramiento de la creatinina y la vigilancia de la producción de orina).

Pacientes pediátricos

En general, los pacientes pediátricos requieren dosis entre 1 ½ y 2 veces mayores, que las dosis para los adultos para alcanzar niveles similares en sangre.

Pacientes ancianos

Actualmente no existen datos disponibles que indiquen que sea necesario realizar ajustes de dosis en los pacientes de edad avanzada.

Conversión de ciclosporina a tacrolimus

Se debe tener precaución cuando se cambien a los pacientes de un tratamiento basado en ciclosporina a otro basado en tacrolimus (ver "ADVERTENCIAS" e "Interacciones"). El tratamiento con tacrolimus debe iniciarse después de evaluar las concentraciones de ciclosporina en sangre y la situación clínica del paciente. Debe retrasarse la administración en presencia de niveles elevados de ciclosporina en sangre. En la práctica, el tratamiento con tacrolimus se ha iniciado 12 - 24 horas después de la interrupción del tratamiento con ciclosporina. La monitorización de los niveles de ciclosporina en sangre continuará después de la conversión debido a que puede haberse afectado la eliminación de ciclosporina.

Recomendaciones sobre la concentración diana de los niveles valle en sangre total

La dosis debe basarse principalmente en las valoraciones clínicas de rechazo y tolerancia de cada paciente individual.

Como ayuda para optimizar la dosis, existen varias técnicas de inmunoensayo disponibles para determinar la concentración de tacrolimus en sangre total, incluido un enzimoimmunoensayo semiautomatizado por micropartículas (MEIA). La comparación de las concentraciones que se indican en la literatura publicada y los valores individuales determinados en la práctica clínica debe evaluarse cuidadosamente, teniendo en consideración los métodos de análisis utilizados. En la práctica clínica actual, los niveles en sangre total se determinan con métodos de inmunoensayo.

Los niveles valle de tacrolimus en sangre deben vigilarse durante el inicio del periodo post- trasplante. Cuando se administra por vía oral, los niveles valle en sangre deben analizarse aproximadamente 12 horas después de la dosis, justo antes de la siguiente administración. La frecuencia del control de los niveles en sangre debe estar basada en las necesidades clínicas. Tacrolimus es un medicamento de aclaramiento lento, por lo que pueden pasar varios días antes de que los ajustes en la dosis se reflejen en los niveles en sangre. Los niveles sanguíneos valle deben determinarse aproximadamente dos veces por semana durante el periodo post-trasplante inmediato y después en forma periódica durante la terapia de mantenimiento. Los niveles valle de tacrolimus en sangre deben monitorizarse también después de los ajustes de dosis, los cambios en el régimen inmunosupresor o después de la administración conjunta de sustancias que pudieran afectar las concentraciones de tacrolimus en sangre total (ver "Interacciones").

El análisis de los estudios clínicos indica que la mayoría de los pacientes pueden ser controlados con éxito si los niveles valle de tacrolimus en sangre se mantienen por debajo de 20 ng/ml. Es necesario tener en cuenta el estado clínico del paciente al interpretar los niveles en sangre total.

En la práctica clínica, los niveles valle en sangre total detectados suelen estar entre 5 y 20 ng/ml en pacientes con trasplante hepático, y entre 10 y 20 ng/ml en pacientes con trasplante renal y cardíaco durante el periodo postoperatorio temprano. Posteriormente, durante la terapia de mantenimiento, se debe intentar mantener las concentraciones en sangre entre 5 y 15 ng/ml en los pacientes con trasplante hepático, renal y cardíaco.

7/16

SANDOZ S.A.
Farm. Virginia L. Barroca Gil
Directora Técnica-Apoderada
MN 14854 - MP 19610

ESV

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al tacrolimus, otros macrólidos o a alguno de los componentes del producto.

ADVERTENCIAS

Durante los primeros meses posteriores al trasplante debe realizarse el control de los siguientes parámetros de manera rutinaria: presión arterial, ECG, estado neurológico y visual, niveles de glucosa en sangre en ayunas, electrolitos (particularmente potasio), pruebas de funcionamiento hepático y renal, parámetros hematológicos, pruebas de coagulación y determinación de proteínas en plasma. En caso de observar cambios clínicamente relevantes, debe considerarse el ajuste de la dosis del inmunosupresor.

Se han observado errores de medicación incluyendo cambio involuntario, no intencionado o no supervisado entre las formulaciones de tacrolimus de liberación inmediata o de liberación prolongada. Esto ha conducido a acontecimientos adversos graves, incluyendo rechazo del injerto u otras reacciones adversas que pudieran ser consecuencia bien de una baja exposición o de una sobreexposición a tacrolimus. Se debe mantener a los pacientes en una única formulación de tacrolimus con la posología diaria correspondiente; solamente deben producirse modificaciones de la formulación o de la posología bajo una estrecha supervisión de un especialista en trasplantes (ver secciones "POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION" y "REACCIONES ADVERSAS").

Sustancias con potencial de interacción

Los niveles de tacrolimus en sangre se deben monitorizar cuando se administre con sustancias con potencial de interacción (ver "Interacciones"), en particular fuertes inhibidores de CYP3A4 (como telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, telitromicina o claritromicina) o inductores de CYP3A4 (como rifampicina, rifabutina) con el fin de ajustar correctamente la dosis de tacrolimus para mantener una exposición similar a tacrolimus.

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

Debe evitarse la administración concomitante de ciclosporina y tacrolimus, y se debe tener precaución cuando se administra tacrolimus a pacientes que han recibido previamente ciclosporina (Ver "Interacciones").

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

Algunas combinaciones de tacrolimus con medicamentos con conocidos efectos nefrotóxicos o neurotóxicos pueden aumentar el riesgo de estos efectos (ver "Interacciones").

Vacunación

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

Trastornos gastrointestinales

Se ha notificado perforación gastrointestinal en pacientes tratados con tacrolimus. Debido a que la perforación gastrointestinal es un evento médico importante que puede ser potencialmente mortal o

ESV

una condición grave, se deben considerar los tratamientos adecuados inmediatamente después de que ocurran sospechas de síntomas o signos.

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

Trastornos cardíacos

La hipertrofia ventricular o la hipertrofia del septum, que aparecen en los informes como cardiomiopatías, se han observado en raras ocasiones. En la mayor parte de los casos han sido reversibles y han ocurrido principalmente en niños con concentraciones mínimas de tacrolimus en sangre mucho más elevadas que los niveles máximos recomendados. Otros factores que se han observado que aumentan el riesgo de estas condiciones clínicas incluyen patología cardíaca previa, uso de corticosteroides, hipertensión, disfunción renal o hepática, infecciones, sobrecarga de líquidos y edema. Así, los pacientes de alto riesgo, en particular los niños pequeños y aquellos que reciben un tratamiento inmunosupresor importante deben ser controlados, utilizando procedimientos tales como ecocardiografía o ECG antes y después del trasplante (por ejemplo inicialmente, a los tres meses y posteriormente, a los 9-12 meses). En caso de que se observaran alteraciones, debe evaluarse una reducción de la dosis de tacrolimus o el cambio de tratamiento a otro agente inmunosupresor. Tacrolimus puede prolongar el intervalo QT, y puede causar taquicardia ventricular *Torsade de Pointes*. Debe tenerse precaución en pacientes con factores de riesgo para prolongar el intervalo QT, incluyendo los pacientes con historia clínica personal o familiar de prolongación del intervalo QT, insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias y desequilibrios electrolíticos. Se debe tener precaución en pacientes en los que se ha diagnosticado o se sospecha el Síndrome congénito de intervalo QT prolongado o prolongación del intervalo QT adquirido o pacientes con medicación concomitante que se sabe que prolongan el intervalo QT, inducen desequilibrios electrolíticos o aumentan la exposición a tacrolimus (ver "Interacciones").

Trastornos linfoproliferativos y malignidades

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


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

Al igual que con otros potentes agentes inmunosupresores, el riesgo de cáncer secundario es desconocido (ver "REACCIONES ADVERSAS").

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)

Se han reportado casos de desarrollo del Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) en pacientes tratados con tacrolimus. Si los pacientes tratados con tacrolimus presentan síntomas que indican PRES como dolor de cabeza, alteración del estado mental, convulsiones o alteraciones visuales, se debe llevar a cabo un procedimiento radiológico (por ej. RMN). Si se diagnostica PRES, se aconseja un

9/16



SANDOZ S.A.
Farm. Yanina L. Barroca Gil
Directora Técnica-Apoderada
MN 14854 - MP 19610

ESV

control adecuado de la presión sanguínea y la suspensión inmediata de tacrolimus sistémico. La mayoría de los pacientes se recupera de forma completa una vez tomadas las medidas apropiadas.

Infecciones oportunistas

Los pacientes en tratamiento con medicamentos inmunosupresores, incluido tacrolimus, presentan un mayor riesgo de sufrir infecciones oportunistas (bacterianas, fúngicas, víricas y protozoarias). Entre estas condiciones se encuentran la nefropatía asociada a virus BK y la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada a virus JC. Con frecuencia estas infecciones están asociadas a una elevada carga inmunosupresora total y pueden conducir a situaciones graves o potencialmente mortales que los médicos deben considerar en el diagnóstico diferencial de los pacientes inmunodeprimidos que presenten una función renal deteriorada o síntomas neurológicos.

Aplasia eritrocitaria pura (AEP)

Se han reportado casos de aplasia eritrocitaria pura (AEP) en pacientes tratados con tacrolimus. Todos los pacientes presentaron factores de riesgo para la AEP, como la infección por parvovirus B19, enfermedad subyacente o medicamentos concomitantes asociados con la AEP.

Debido a que **tacrolimus contiene lactosa**, se deberá ejercer cautela en pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa.

PRECAUCIONES

Interacciones

Interacciones metabólicas

El tacrolimus disponible sistémicamente se metaboliza a través del CYP3A4 hepático. También existe evidencia de metabolismo gastrointestinal a través del CYP3A4 de la pared intestinal. El uso concomitante de medicamentos o preparados de hierbas conocidas por inhibir o inducir CYP3A4 puede afectar al metabolismo de tacrolimus y, por lo tanto, elevar o disminuir su nivel sanguíneo. Por ello, se recomienda monitorizar los niveles sanguíneos de tacrolimus, así como la prolongación del intervalo QT (con ECG), la función renal y otras reacciones adversas, cuando se utilizan de forma concomitante sustancias con potencial de alterar el metabolismo de CYP3A e interrumpir o ajustar de forma apropiada la dosis de tacrolimus para mantener una exposición similar de tacrolimus (ver secciones "POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION" y "ADVERTENCIAS").

Inhibidores del metabolismo

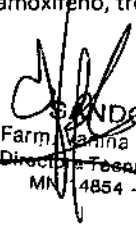
Se ha demostrado clínicamente que las siguientes sustancias aumentan los niveles sanguíneos de tacrolimus:

Se han observado interacciones fuertes con antifúngicos como ketoconazol, fluconazol, itraconazol y voriconazol, el antibiótico macrólido eritromicina o inhibidores de la proteasa VIH (por ejemplo, ritonavir, nelfinavir, saquinavir) o inhibidores de la proteasa VHC (por ejemplo, telaprevir, boceprevir). El uso concomitante de estas sustancias puede requerir menores dosis de tacrolimus en prácticamente todos los pacientes.

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

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

10/16



SANDOZ S.A.
Farm. Mariana L. Barroca Gil
Directora Técnica-Apoderada
MN 4854 - MP 10610

NS3

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

El lanzoprazol y la ciclosporina pueden inhibir potencialmente el metabolismo mediado por el CYP3A4 del tacrolimus, aumentando la concentración sanguínea de este último.

Inductores del metabolismo

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

Dosis elevadas de prednisona o metilprednisolona administradas para el tratamiento del rechazo agudo pueden aumentar o disminuir los niveles sanguíneos de tacrolimus.

Carbamacepina, metamizol e isoniazida pueden disminuir las concentraciones de tacrolimus.

Efecto de tacrolimus sobre el metabolismo de otros medicamentos

Tacrolimus es un conocido inhibidor de CYP3A4; por lo tanto, su uso concomitante con medicamentos conocidos por metabolizarse por vías dependientes de CYP3A4 puede afectar el metabolismo de dichos medicamentos. La vida media de ciclosporina se alarga cuando se administra simultáneamente con tacrolimus. Además, pueden producirse efectos nefrotóxicos aditivos/sinérgicos. Por este motivo, no se recomienda la asociación de ciclosporina y tacrolimus y se debe tener precaución cuando se administra tacrolimus a pacientes tratados previamente con ciclosporina (ver "POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION" y "ADVERTENCIAS").

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

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

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

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

Otras interacciones que han producido efectos clínicos perjudiciales

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

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

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

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

Otras interacciones potenciales que conducen a un aumento de los niveles de tacrolimus en sangre

11/16
SANDOZ S.A.
Farm. Vainilla L. Barroca Gil
Directora Técnica Apoderada
MN 14854 - MP 19610

ESV

Tacrolimus se une extensamente a proteínas plasmáticas. Se deben considerar posibles interacciones con otros medicamentos con alta afinidad conocida por las proteínas plasmáticas (por ejemplo, AINEs, anticoagulantes orales o antidiabéticos orales).

Otras interacciones potenciales que pueden aumentar la exposición sistémica de tacrolimus incluye el agente procinético metoclopramida, cimetidina e hidróxido de magnesio-aluminio.

Embarazo, fertilidad y lactancia

Embarazo

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

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

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

Fertilidad

Se ha observado en ratas un efecto negativo en la fertilidad de los machos, manifestada por un menor número de espermatozoides y una menor movilidad de los mismos.

Lactancia

Datos clínicos (humanos) indican que esta droga aparece en la leche materna. Como no es posible descartar los efectos perjudiciales sobre el recién nacido, las pacientes no deben amamantar a sus hijos mientras estén bajo tratamiento con tacrolimus.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Tacrolimus puede producir trastornos visuales y neurológicos. Este efecto puede potenciarse si se ingiere alcohol junto con tacrolimus.

REACCIONES ADVERSAS

El perfil de reacciones adversas asociadas con el uso de medicamentos inmunosupresores es con frecuencia difícil de establecer debido a la presencia de enfermedades subyacentes y al uso conjunto de otros medicamentos.

Muchas de las reacciones adversas que se indican a continuación son reversibles y/o responden a la reducción de la dosis. La administración oral parece estar asociada con una menor incidencia de efectos adversos en comparación con la administración intravenosa. Las reacciones adversas se enumeran a continuación en orden descendente de frecuencia de manifestación: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$, frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Infecciones e infestaciones

Como es bien conocido en otros potentes agentes inmunosupresores, los pacientes tratados con tacrolimus tienen frecuentemente un elevado riesgo de adquirir infecciones virales, bacterianas,

12/16
SANDOZ S.A.
Fernando L. Barroca Gil
Directora Técnica-Apoderada
C.I. 14834 - MP 19810

ESN



micóticas y/o parasitarias tanto localizadas como generalizadas. Asimismo, las infecciones preexistentes pueden agravarse.

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

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

Los pacientes tratados con Inmunosupresores tienen mayor riesgo de sufrir neoplasias malignas. Se han notificado neoplasias benignas, así como malignas, incluyendo trastornos linfoproliferativos asociados con VEB y neoplasias de piel asociadas al tratamiento con tacrolimus.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: anemia, leucopenia, trombocitopenia, leucocitosis, análisis de hematíes alterado;
Poco frecuentes: coagulopatías, análisis de coagulación y hemorragia alterados, pancitopenia, neutropenia;
Raras: púrpura trombocitopénica trombótica, hipoprotrombinemia.
Frecuencia no conocida: aplasia eritrocitaria pura, agranulocitosis, anemia hemolítica.

Trastornos del sistema inmunológico

Se han observado reacciones alérgicas y anafilactoides en pacientes tratados con tacrolimus (ver "ADVERTENCIAS").

Trastornos endocrinos

Raras: hirsutismo.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: hiperglucemia, diabetes mellitus, hiperpotasemia;
Frecuentes: hipomagnesemia, hipofosfatemia, hipopotasemia, hipocalcemia, hiponatremia, sobrecarga de líquidos, hiperuricemia, disminución del apetito, anorexia, acidosis metabólica, hiperlipemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, otras anomalías electrolíticas;
Poco frecuentes: deshidratación, hipoproteinemia, hiperfosfatemia, hipoglucemia.

Trastornos psiquiátricos

Muy frecuentes: insomnio;
Frecuentes: síntomas de ansiedad, confusión y desorientación, depresión, ánimo deprimido, alteraciones del humor, pesadillas, alucinaciones, alteraciones mentales;
Poco frecuentes: alteraciones psicóticas.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: temblor, dolor de cabeza;
Frecuentes: convulsiones, alteraciones de la conciencia, parestesias y disestesias, neuropatías periféricas, mareo, dificultad para la escritura, alteraciones del sistema nervioso;
Poco frecuentes: coma, hemorragias del sistema nervioso central y accidentes cerebrovasculares, parálisis y paresia, encefalopatía, alteraciones del habla y del lenguaje, amnesia;
Raras: hipertonía;
Muy raras: miastenia.

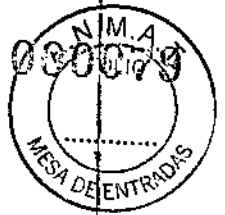
Trastornos oculares

Frecuentes: visión borrosa, fotofobia, alteraciones oculares;
Poco frecuentes: cataratas;

13/16

SANDOZ S.A.
Firma: *[Firma]* L. Barroca Gil
Dirección Técnica-Apoderada
M. 14854 - MP 19610

ESV



Raras: ceguera.

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes: acúfenos;
Poco frecuentes: hipoacusia;
Raras: sordera neurosensorial;
Muy raras: dificultad de audición.

Trastornos cardíacos

Frecuentes: alteraciones isquémicas de las arterias coronarias, taquicardia;
Poco frecuentes: arritmias ventriculares y paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatías, hipertrofia ventricular, arritmias supraventriculares, palpitaciones;
Raras: derrame pericárdico;
Muy raras: Torsades de Pointes.

Trastornos vasculares

Muy frecuentes: hipertensión;
Frecuentes: hemorragias, sucesos tromboembólicos e isquémicos, alteraciones vasculares periféricas, alteraciones vasculares hipotensoras;
Poco frecuentes: infarto, trombosis venosa profunda de las extremidades, shock.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: disnea, alteraciones del parénquima pulmonar, derrame pleural, faringitis, resfriado, congestión nasal e inflamaciones;
Poco frecuentes: insuficiencia respiratoria, alteraciones del tracto respiratorio, asma;
Raras: síndrome disneico agudo respiratorio.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: diarrea, náuseas;
Frecuentes: trastornos inflamatorios gastrointestinales, perforación y úlceras gastrointestinales, hemorragias gastrointestinales, estomatitis y úlceras, ascitis, vómitos, dolores gastrointestinales y abdominales, signos y síntomas dispépticos, estreñimiento, flatulencia, hinchazón y distensión, diarrea, signos y síntomas gastrointestinales;
Poco frecuentes: íleo parálítico, pancreatitis aguda y crónica, enfermedad del reflujo gastroesofágico, alteración del vaciado gástrico;
Raras: "subileus", pseudoquistes pancreáticos.

Trastornos hepatobiliares


Frecuentes: colestasis e ictericia, daño hepatocelular y hepatitis, colangitis;
Raras: trombosis arterial hepática, enfermedad hepática venoclusiva;
Muy raras: insuficiencia hepática, estenosis del conducto biliar.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: prurito, erupción, alopecia, acné, aumento de la sudoración;
Poco frecuentes: dermatitis, fotosensibilidad;
Raras: necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell);
Muy raras: síndrome de Stevens-Johnson.

Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: artralgia, espasmos musculares, dolor en las extremidades, dolor de espalda;


SANDOZ S.A.
Farm. Virginia L. Barroca Gil
Directora Técnica-Apoderada
MN 44854 - MP 19610

ESV



Poco frecuentes: alteraciones de las articulaciones.
Raras: disminución de la movilidad.

Trastornos renales y urinarios

Muy frecuentes: insuficiencia renal;
Frecuentes: fallo renal, insuficiencia renal aguda, oliguria, necrosis tubular renal, nefropatía tóxica, alteraciones urinarias, síntomas de la vejiga y de la uretra;
Poco frecuentes: anuria, síndrome urémico hemolítico;
Muy raras: nefropatía, cistitis hemorrágica.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes: dismenorrea y hemorragia uterina.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: astenia, alteraciones febriles, edema, dolor y malestar, alteración de la percepción de la temperatura corporal;
Poco frecuentes: fallo multiorgánico, enfermedad semejante a la gripe, intolerancia a la temperatura, sensación de presión en el pecho, nerviosismo, sentirse raro;
Raras: sed, caída, opresión del pecho, úlcera;
Muy raras: incremento del tejido graso.

Exploraciones complementarias

Frecuentes: anomalías de las enzimas y de la función hepática, fosfatasa alcalina en sangre aumentada, peso aumentado;
Poco frecuentes: amilasa elevada, ECG anormal, anomalías en los estudios de ritmo y pulso cardíaco, peso disminuido, lactato deshidrogenasa elevada en sangre;
Muy raras: ecocardiograma anormal, intervalo QT del electrocardiograma prolongado.


Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Frecuentes: disfunción primaria del injerto.

Se han observado errores de medicación incluyendo cambio involuntario, no intencionado o no supervisado entre las formulaciones de tacrolimus de liberación inmediata y de liberación prolongada. Se han notificado un número de casos de rechazo de trasplantes asociados a este hecho (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles).

SOBREDOSIFICACION

La experiencia con sobredosis es limitada. Se han descrito varios casos de sobredosis accidental; entre los síntomas observados están los siguientes: temblor, cefaleas, náuseas y vómitos, infecciones, urticaria, letargo, aumento en los niveles de nitrógeno ureico en sangre y concentraciones elevadas de creatinina en suero y aumento de los niveles de alanina aminotransferasa.
No se dispone de ningún antídoto específico para el tacrolimus, por lo tanto, en los casos de sobredosificación debe indicarse los métodos habituales de soporte y tratamiento sintomático.
Debido a su alto peso molecular, la baja hidrosolubilidad y a la alta afinidad de unión con los eritrocitos y las proteínas plasmáticas, es de suponer que tacrolimus no es dializable. En algunos pacientes con niveles en plasma muy elevados, la hemofiltración o la hemodiafiltración han resultado eficaces para reducir las concentraciones tóxicas. En casos de intoxicación oral puede ser de ayuda el lavado gástrico y/o el uso de sustancias adsorbentes como el carbón activado, si se utilizan poco después de la ingesta.

15/16

SANDOZ S.A.
Farm. Virginia L. Barroca Gil
Directora Técnica Apoderada
MN 14054 - MP 19010

ESV



Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100 y 500 cápsulas, la última presentación de uso hospitalario exclusivo.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C.
IMPORTANTE: Las cápsulas se encuentran envasadas en blísters de 10 unidades dentro de un sobre de aluminio. Deben ser conservadas en las condiciones detalladas arriba; una vez abierto el envoltorio de aluminio el producto es estable durante 3 meses en las condiciones detalladas.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 56.411.

Elaborado en:

Sandoz Private Limited
Plot No. 8-A/2 & 8-B; TTC Industrial Area; Kalwe Block, Village Dighe
Navi Mumbai - India

EN ARGENTINA

Importado por:
Sandoz S.A.
Domingo de Acassuso 3780
Olivos (B1636ETT)
Buenos Aires, Argentina


Directora Técnica: Vanina L. Barroca Gil – Farmacéutica

Información médica, reclamos técnicos o reporte de eventos adversos de productos Sandoz:
0800 - 555- 2246 (OPCION 2).

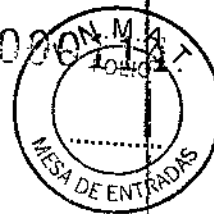
Última revisión: Mayo 2016 (CDS 04/2016). Aprobado por Disposición N° _____.

EN PARAGUAY

Representante: CASA BOLLER S.A.
Aviadores del Chaco 2518 y San Blas, Asunción, Paraguay
Regente: Q.F. Nancy Cabello de Zaracho – Reg. Prof. 1438
Sobredosis: "Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o al Centro de Nacional de Toxicología sito en Gral. Santos y Teodoro Mongelos Tel.: 021-204-800, Asunción, Paraguay".

16/16

SANDOZ S.A.
Firma: Vanina L. Barroca Gil
Directora Técnica - Aposeerada
MN 74854 - MP 19610

ESV

**PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE****Tacrolimus Sandoz****Tacrolimus****0,5 mg – 1 mg – 5 mg**

Cápsulas duras

Industria India

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

1. QUÉ ES TACROLIMUS SANDOZ Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Tacrolimus Sandoz pertenece al grupo de medicamentos conocidos como inmunosupresores. Tras su trasplante de órgano (p. ej., hígado, riñón, corazón), el sistema inmunitario de su cuerpo (las defensas naturales del organismo) intentará rechazar el nuevo órgano.

Tacrolimus Sandoz se utiliza para controlar las defensas del organismo, permitiéndole aceptar el órgano trasplantado.

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

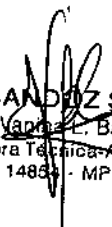
También puede recibir Tacrolimus Sandoz para tratar un rechazo que se esté produciendo de su hígado, riñón, corazón u otro órgano trasplantado o si cualquier tratamiento previo que estuviera siguiendo, no consigue controlar esta respuesta inmunitaria después de su trasplante.

También se puede utilizar para la enfermedad de injerto contra huésped, se trata de una complicación médica común en determinados trasplantes de tejidos, mayormente se asocia al trasplante de médula ósea.

2. ANTES DE USAR TACROLIMUS SANDOZ**No tome Tacrolimus Sandoz**

- si es alérgico (hipersensible) a tacrolimus o a cualquiera de los demás componentes de Tacrolimus Sandoz,

1 / 9


SANDOZ S.A.
Farm. Virginia L. Barroca Gil
Directora Técnica Apoderada
MN 14851 - MP 19610

ESV



- si es alérgico (hipersensible) a cualquier antibiótico que pertenezca al subgrupo de antibióticos macrólidos (p.ej., eritromicina, claritromicina, josamicina).

Tenga especial cuidado con Tacrolimus Sandoz

- si tiene diarrea durante más de un día, por favor indíquelo a su médico ya que puede ser necesario adaptar la dosis de Tacrolimus Sandoz que recibe.
- si tiene problemas de hígado o ha padecido alguna enfermedad que ha podido afectar a su hígado, por favor indíquelo a su médico ya que esto puede afectar a la dosis de Tacrolimus Sandoz que recibe.
- limite su exposición a la luz solar y luz UV mientras esté tomando Tacrolimus Sandoz utilizando ropa protectora adecuada, y utilizando crema protectora con un elevado factor de protección solar. Esto se debe al riesgo potencial de cambios malignos de la piel con la terapia inmunosupresora.
- necesitará tomar Tacrolimus Sandoz todos los días, siempre que precise inmunosupresión para prevenir el rechazo de su órgano trasplantado. Debe mantenerse en contacto con su médico de forma regular.
- mientras esté tomando Tacrolimus Sandoz es posible que su médico desee realizar de vez en cuando una serie de pruebas (incluyendo análisis de sangre y orina, pruebas de función cardiaca, análisis visuales y neurológicos). Esto es completamente normal y ayudará a su médico a decidir la dosis más adecuada de Tacrolimus Sandoz para usted.
- si necesita vacunarse, por favor informe antes a su médico. Él le aconsejará sobre la mejor forma de proceder.
- por favor evite tomar cualquier preparado de herbolario, por ej. la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) o cualquier otro producto de herbolario ya que esto puede afectar la eficacia y la dosis de Tacrolimus Sandoz que usted necesita recibir. Si tiene dudas, por favor, consulte a su médico antes de tomar cualquier producto o preparado de herbolario.
- si siente fuerte dolor abdominal acompañado o no de otros síntomas, como escalofríos, fiebre, náuseas o vómitos.
- si tiene una alteración de la actividad eléctrica del corazón llamada "prolongación del intervalo QT".
- se ha comunicado que algunos pacientes tratados con Tacrolimus Sandoz han aumentado el riesgo de desarrollar trastornos linfoproliferativos (ver "Posibles efectos adversos"). Pregunte a su médico para más información sobre estos trastornos.

Uso de Tacrolimus Sandoz con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta y los remedios de herbolarios.

Los niveles en sangre de Tacrolimus Sandoz pueden modificarse debido a la toma de otros medicamentos. Asimismo, los niveles sanguíneos de otros medicamentos pueden verse modificados por la administración de Tacrolimus Sandoz, lo que puede requerir la interrupción, aumento o disminución de la dosis de Tacrolimus Sandoz.

Tenga especial cuidado con los siguientes medicamentos:

SANDOZ S.A. 2/9
Farm. Yanina L. Barroca Gil
Directora General Apoderada
M.M. 1954 - MP 19810

ESV



- antifúngicos y antibióticos, especialmente los llamados antibióticos macrólidos empleados para el tratamiento de infecciones, por ej. ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol, clotrimazol, eritromicina, claritromicina, josamicina y rifampicina,
- inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo ritonavir, nelfinavir, saquinavir), utilizados para tratar infecciones por el VIH,
- inhibidores de la proteasa del VHC (por ejemplo telaprevir, boceprevir), utilizados para tratar la infección por hepatitis C,
- medicamentos para úlcera de estómago y reflujo ácido como omeprazol, lansoprazol o cimetidina,
- antieméticos, utilizados para tratar náuseas y vómitos (por ejemplo metoclopramida),
- hidróxido de magnesio-aluminio (antiácido), utilizado para tratar la acidez,
- tratamientos hormonales con etinilestradiol (p.ej., la "píldora" anticonceptiva oral) o danazol,
- medicamentos que se utilizan para tratar la hipertensión o problemas cardiacos, como nifedipino, nicardipino, diltiazem y verapamilo,
- medicamentos antiarrítmicos (amiodarona) utilizados para controlar la arritmia (latido irregular del corazón),
- los medicamentos conocidos como "estatinas" que se utilizan para tratar el colesterol y los triglicéridos elevados,
- los medicamentos antiepilépticos fenitoína o fenobarbital,
- los corticosteroides prednisona y metilprednisolona.
- el antidepresivo nefazodona,
- hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) o extractos de *Schisandra sphenanthera*.

Tacrolimus Sandoz no se debe tomar con ciclosporina.

Dígale a su médico si está tomando suplementos de potasio o diuréticos ahorradores de potasio (por ej. amilorida, triamtereno o espironolactona), algunos analgésicos (los llamados AINEs, p. ej., ibuprofeno), anticoagulantes o medicación oral para el tratamiento diabético, mientras está tomando Tacrolimus Sandoz.

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

Toma de Tacrolimus Sandoz los alimentos y bebidas

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

Embarazo y lactancia

Informe a su médico o farmacéutico si desea quedar embarazada o cree que puede estarlo antes de tomar cualquier medicamento.

Tacrolimus Sandoz pasa a la leche materna. Por lo tanto, no debe dar el pecho mientras recibe Tacrolimus Sandoz.

SANDOZ S.A.
Farm. Irma L. Barroca Gil
Directora Técnica-Apoderada
MN 74854 - MP 19610

ESV



Conducción y uso de máquinas

No conduzca y no maneje herramientas o máquinas si se siente mareado o somnoliento. Si tiene problemas para ver con claridad después de tomar Tacrolimus Sandoz. Estos efectos se observan con mayor frecuencia si Tacrolimus Sandoz se toma junto con alcohol.

Información importante sobre alguno de los componentes de Tacrolimus Sandoz

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

3. USO APROPIADO DE TACROLIMUS SANDOZ

Siga exactamente las instrucciones de administración de Tacrolimus Sandoz de su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

"Información importante: Este medicamento debe tomarse dos veces al día"

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

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

La dosis habitual es la siguiente:

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


Su dosis depende de sus condiciones generales y de otra medicación inmunosupresora que pueda estar tomando. Su médico necesitará realizarle análisis sanguíneos de manera regular para definir la dosis correcta y para ajustar la dosis de vez en cuando. Su médico disminuirá habitualmente su dosis de Tacrolimus Sandoz una vez que sus condiciones se hayan estabilizado.

Su médico le dirá exactamente cuántas cápsulas debe tomar así como su frecuencia.

Forma y vía de administración

- Tacrolimus Sandoz se toma por vía oral dos veces al día, habitualmente por la mañana y por la noche. En general debe tomar Tacrolimus Sandoz con el estómago vacío o por lo menos una hora antes ó de 2 a 3 horas después de la comida.
- se deben ingerir las cápsulas enteras con un vaso de agua.
- evite el pomelo y el jugo de pomelo mientras esté tomando Tacrolimus Sandoz.
- tome las cápsulas duras inmediatamente después de sacarlas del blister.
- no ingiera el desecante incluido en la bolsa de aluminio.

Si usted toma más Tacrolimus Sandoz del que debiera


Sandoz S.A.
Farm. L. Barroca Gil
Directora Técnica-Apoderada
MN 10854 - MP 19610

ESV

Si por accidente toma más Tacrolimus Sandoz del que debiera, consulte a su médico o acuda al servicio de urgencias del hospital más cercano.

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

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

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

Si olvidó tomar Tacrolimus Sandoz

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas, espere al momento de la siguiente dosis y luego continúe como antes y avise a su médico.

Si interrumpe el tratamiento con Tacrolimus Sandoz

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

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

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

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


Tacrolimus Sandoz reduce el mecanismo de defensa de su propio cuerpo que le permite rechazar el órgano trasplantado. De manera consecuente, su cuerpo no funcionará tan bien como habitualmente a la hora de luchar contra las infecciones. Por lo tanto, si usted está tomando Tacrolimus Sandoz será más propenso de lo habitual a sufrir infecciones, por ejemplo, infecciones de la piel, boca, estómago e intestinos, pulmones y tracto urinario.

Se han reportado efectos adversos severos incluyendo los que se detallan en la lista debajo.

Si nota alguno de los siguientes efectos adversos hable con su médico o acuda al hospital inmediatamente:

- Infecciones oportunistas (bacterianas, fúngicas, víricas y protozoarias): diarrea prolongada, fiebre y dolor de garganta.
- Se han comunicado tumores benignos y malignos tras el tratamiento como resultado de la inmunosupresión.
- Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), caracterizada por fiebre y hematomas debajo de la piel que pueden aparecer como puntos rojos, con o sin un cansancio extremo inexplicable, confusión, coloración amarillenta de la piel o los ojos (ictericia), con síntomas de fallo renal agudo (diuresis baja o nula).
- Se han comunicado casos de aplasia eritrocitaria pura (una reducción muy severa del recuento de glóbulos rojos) y anemia hemolítica (disminución del número de glóbulos rojos debido a una rotura anormal de éstos acompañado de cansancio). Puede no tener síntomas o dependiendo de las condiciones de severidad usted puede sentir: fatiga, apatía, palidez anormal de la piel (palidez), dificultad para respirar, mareo, dolor de cabeza, dolor de pecho y sensación de frío en manos y pies.

5/9


SANDOZ S.A.
Farm. Vanina L. Barraza Gil
Directora Técnica-Apoderada
MN 14854- MP 19610

ESV



- Casos de agranulocitosis (una disminución severa en el número de glóbulos blancos acompañado de llagas en la boca, fiebre e infección(es)). Puede no tener síntomas o puede sentir fiebre, escalofríos y dolor de garganta de forma repentina.
- Reacciones alérgicas y anafilácticas con los siguientes síntomas: erupción cutánea con picazón repentina (ronchas), hinchazón de manos, pies, tobillos, cara, labios, boca, o garganta, o empieza a tener dificultad para respirar, tragar o tiene mareos.
- Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES): dolor de cabeza, alteración del estado mental, convulsiones y alteraciones visuales.
- *Torsades de Pointes*: cambio en la frecuencia cardíaca que puede venir o no acompañado de síntomas como dolor de pecho (angina de pecho), desmayos, vértigos o náuseas, palpitaciones (sintiendo los latidos cardiacos) y dificultad para respirar.
- Perforación gastrointestinal: fuerte dolor abdominal acompañado o no con otros síntomas como pueden ser escalofríos, fiebre, náuseas o vómitos.
- Síndrome de Stevens-Johnson: inexplicable dolor de piel generalizado, hinchazón facial, enfermedad grave con formación de ampollas en la piel, boca, ojos y genitales, ronchas, hinchazón de la lengua, erupción cutánea roja o púrpura que se propaga, descamación de la piel.
- Necrólisis epidérmica tóxica: erosión y aparición de ampollas en la piel o en las membranas mucosas, piel enrojecida e hinchada que puede destacar en amplias partes del cuerpo.
- Síndrome urémico hemolítico con los siguientes síntomas: diuresis baja o nula (fallo renal agudo), cansancio extremo, coloración amarillenta de la piel o los ojos (ictericia) y hematomas o sangrado anormal y signos de infección.
- Función insuficiente de su órgano trasplantado

Otros posibles efectos adversos:

Efectos adversos muy frecuentes (afecta a más de 1 de cada 10 usuarios):

- aumento de la presión arterial,
- temblores, dolor de cabeza y dificultad para dormir,
- diarrea, náuseas,
- problemas de riñón,
- aumento del azúcar en la sangre, diabetes mellitus, aumento del potasio en la sangre.

Efectos adversos frecuentes (afectan hasta 1 de cada 10 usuarios):

- disminución del flujo sanguíneo en los vasos cardiacos, latido cardíaco más rápido, hemorragias, bloqueo parcial o completo de los vasos sanguíneos, disminución de la presión sanguínea,
- ataques epilépticos, alteraciones en la conciencia, hormigueo y entumecimiento (algunas veces dolorosa) de manos y pies, mareos, trastornos de la capacidad de escribir, trastornos del sistema nervioso,
- síntomas de ansiedad, confusión y desorientación, depresión, cambios de humor, pesadillas, alucinaciones, trastornos mentales,
- visión borrosa, aumento de la sensibilidad a la luz, alteraciones oculares,
- zumbido en los oídos,

- falta de aliento, cambios en el tejido pulmonar, acumulación de líquido alrededor del pulmón, inflamación de la faringe, tos, síntomas como de gripe,
- inflamaciones o úlceras que provocan dolor abdominal o diarrea, hemorragias del estómago, inflamaciones o úlceras de la boca, acumulación de líquido del abdomen, vómitos, dolores abdominales, indigestión, estreñimiento, flatulencia, hinchazón, heces sueñas, problemas estomacales,
- picazón, rash, pérdida de pelo, acné, aumento de la sudoración,
- función insuficiente de los riñones, menor producción de orina, dificultad o dolor al orinar,
- dolor en articulaciones, extremidades o espalda, calambres musculares,
- disminución de magnesio, fosfato, potasio, calcio o sodio en sangre, sobrecarga de fluidos, aumento de ácido úrico o lípidos en sangre, disminución del apetito, aumento de la acidez de la sangre, otros cambios de las sales sanguíneas,
- debilidad general, retención de líquidos, dolor y malestar, aumento de la enzima fosfatasa alcalina en sangre, aumento de peso, sensación de temperatura alterada,
- Cambios en la función y enzimas hepáticas, ictericia de la piel debido a problemas hepáticos, daño del tejido hepático e inflamación del hígado.

Efectos adversos poco frecuentes (afecta hasta 1 de cada 100 usuarios):

- cambios en la coagulación de la sangre, disminución del recuento de todas las células sanguíneas,
- latido cardíaco irregular, paro cardíaco, disminución de la función cardíaca, trastorno del músculo cardíaco, aumento del tamaño del músculo cardíaco, latido cardíaco más fuerte, electrocardiograma (ECG) anormal, frecuencia cardíaca y pulso anormales,
- coágulos de sangre en una vena de una extremidad, shock,
- coma, hemorragias cerebrales, derrame cerebral, parálisis, trastornos cerebrales, anomalías del habla y lenguaje, problemas de memoria,
- cataratas,
- problemas auditivos,
- dificultades respiratorias, alteraciones en el tracto respiratorio, asma,
- obstrucción del intestino, aumento del nivel sanguíneo de la enzima amilasa, reflujo del contenido estomacal en la garganta, retraso en el vaciamiento del estómago,
- dificultad para orinar, menstruación dolorosa y hemorragia menstrual anormal,
- dermatitis, sensación de quemazón en la luz del sol,
- trastornos de las articulaciones,
- deshidratación, la reducción de proteínas o azúcar en la sangre, aumento de fosfato en la sangre,
- mal funcionamiento de algunos órganos, enfermedad semejante a la gripe, aumento de la sensibilidad al calor y al frío, sensación de presión en el pecho, nerviosismo o sensación anormal, aumento de la enzima lactato deshidrogenasa en la sangre, pérdida de peso.

Efectos adversos raros (afecta hasta 1 de cada 1000 usuarios):

- pequeñas hemorragias en su piel debido a coágulos sanguíneos,
- acumulación de líquido alrededor del corazón,
- aumento de la rigidez muscular,
- ceguera,



- sordera,
- dificultad en la respiración aguda,
- formación de quistes en el páncreas,
- problemas de flujo sanguíneo en el hígado,
- aumento del vello,
- sed, caída, sensación de opresión en el pecho, disminución de la movilidad, úlcera.

Efectos adversos muy raros (afecta hasta 1 de cada 10.000 usuarios):

- ecocardiograma alterado,
- debilidad muscular,
- insuficiencia hepática, estrechamiento del vaso biliar,
- dolor al orinar con sangre en la orina,
- aumento del tejido graso.

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.

Sin embargo, no deje de tomar este medicamento a menos que se lo haya indicado su médico.

5. CONSERVACIÓN DE TACROLIMUS SANDOZ

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C.

IMPORTANTE: Las cápsulas se encuentran envasadas en blísters de 10 unidades dentro de un sobre de aluminio. Deben ser conservadas en las condiciones detalladas arriba; una vez abierto el envoltorio de aluminio el producto es estable durante 3 meses en las condiciones detalladas.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Fórmula

Cada cápsula de 0,5 mg contiene:

Tacrolimus (equivalente a Tacrolimus monohidrato 0,511 mg)..... 0,5 mg

Excipientes: lactosa monohidrato 48,489 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 0,300 mg; croscarmelosa sódica 0,300 mg; estearato de magnesio 0,400 mg.

Cada cápsula de 1 mg contiene:

Tacrolimus (equivalente a Tacrolimus monohidrato 1,022 mg)..... 1 mg

Excipientes: lactosa monohidrato 47,378 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 0,600 mg; croscarmelosa sódica 0,600 mg; estearato de magnesio 0,400 mg.

Cada cápsula de 5 mg contiene:

Tacrolimus (equivalente a Tacrolimus monohidrato 5,110 mg)..... 5 mg

Excipientes: lactosa monohidrato 236,890 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 3,000 mg; croscarmelosa sódica 3,000 mg; estearato de magnesio 2,000 mg.

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

Presentaciones

SANDOZ S.A.
Farm. Vanira L. Barroca Gil
Directora Técnica-Apoderada
MN 14854 / MP 19610

ESV



Envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100 y 500 cápsulas, la última presentación de uso hospitalario exclusivo.

"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° 56.411.

Elaborado en:

Sandoz Private Limited

Plot No. 8-A/2 & 8-B; TTC Industrial Area; Kalwe Block, Village Dighe
Navi Mumbai - India

EN ARGENTINA

Importado por:

Sandoz S.A.

Domingo de Acassuso 3780

Olivos (B1636ETT)

Buenos Aires, Argentina

Directora Técnica: Vanina L. Barroca Gil – Farmacéutica

Información médica, reclamos técnicos o reporte de eventos adversos de productos Sandoz:
0800 - 555 - 2246 (OPCION 2).

Última revisión: Mayo 2016 (CDS 04/2016). Aprobado por Disposición N° _____.

EN PARAGUAY

Representante: CASA BOLLER S.A.

Aviadores del Chaco 2518 y San Blas, Asunción, Paraguay

Regente: Q.F. Nancy Cabello de Zaracho – Reg. Prof. 1438

Sobredosis: "Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o al Centro de Nacional de Toxicología sito en Gral. Santos y Teodoro Mongelos Tel.: 021-204-800, Asunción, Paraguay".

SANDOZ S.A.

Farm. Vanina L. Barroca Gil
Directora Técnica-Apoderada
MN 14854 - MP 19610

9 / 9

ESV