República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-40-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 14 de Septiembre de 2018

Referencia: 1-0047-2001-000287-14-5

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000287-14-5 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones IVAX ARGENTINA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial DEVEXUS y nombre/s genérico/s TACROLIMUS , la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma IVAX ARGENTINA S.A.

ARTICULO 2° - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION04.PDF / 0 - 02/08/2018 12:48:03, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION04.PDF / 0 - 02/08/2018 12:48:03, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 08/05/2018 14:39:47, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF / 0 - 02/08/2018 12:48:03.

ARTICULO 3° - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4°- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 5° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 6° - Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000287-14-5

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.09.14 14:15:16 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica
Ministerio de Salud y Desarrollo Social

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.09.14 14:15:27 -03'00'

teva

PROSPECTO PARA EL PACIENTE

DEVEXUS
TACROLIMUS

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

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

En este prospecto:

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

1. QUÉ ES DEVEXUS Y PARA QUÉ SE USA

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

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

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

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

2. ANTES DE TOMAR DEVEXUS.

No tomar DEVEXUS si:

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

Tenga especial cuidado con DEVEXUS

Dígale a su médico si alguno de los siguientes puntos es aplicable en su caso:

- si está tomando algún medicamento de los que aparecen a continuación, bajo "Uso de otros medicamentos".
- si tiene o tuvo problemas de hígado
- si tiene diarrea durante más de un día

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

teva

- si tiene que recibir alguna vacuna

Es posible que su médico tenga que ajustar su dosis de **DEVEXUS**.

Debe permanecer en contacto regular con su médico. Ocasionalmente, es posible que su médico tenga que hacer análisis de sangre y orina y pruebas de corazón y ojos, para establecer la dosis correcta de **DEVEXUS**.
Mientras toma **DEVEXUS**, debe limitar su exposición al sol y la luz UV (ultravioleta). Esto se debe a que los inmunosupresores pueden aumentar el riesgo de cáncer de piel. Use ropa protectora apropiada y utilice un protector solar con un factor de protección solar alto.

Uso de otros medicamentos
Por favor, informe a su médico si usted está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta y preparaciones de hierbas

DEVEXUS no se debe tomar con ciclosporina.

Los niveles en sangre de **DEVEXUS** se pueden ver afectados por otros medicamentos que toma, y los niveles en sangre de otros medicamentos se pueden ver afectados al tomar **DEVEXUS**, lo que puede resultar en que sea necesario un aumento o disminución de dosis. En particular, debe decirle a su médico si está tomando o ha tomado recientemente medicamentos como:

- Medicamentos utilizados para tratar infecciones, especialmente: antifúngicos, como por ejemplo ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol, clotrimazol y antibióticos llamados macrólidos, como por ejemplo eritromicina, claritromicina, josamicina y rifampicina
- Medicamentos utilizados para tratar una infección de VIH (por ejemplo, ritonavir),
- Medicamentos para la úlcera estomacal y el reflujo de ácido (por ejemplo, omeprazol, lansoprazol o cimetidina)
- Antieméticos, utilizados para tratar las náuseas y vómitos (por ejemplo, metoclopramida)
- Cisaprida o el antiácido hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio, utilizados para tratar la acidez
- La pastilla anticonceptiva u otros tratamientos hormonales con etinilestradiol, tratamientos hormonales con danazol
- Medicamentos utilizados para tratar la presión arterial alta o problemas cardíacos (por ejemplo, nifedipina, nicardipina, diltiazem y verapamil)
- Medicamentos conocidos como "estatinas", que se utilizan para tratar triglicéridos y colesterol alto
- Fenitoína o fenobarbital, utilizados para tratar la epilepsia
- Los corticosteroides prednisolona y metilprednisolona, que pertenecen a la clase de corticosteroides utilizados para tratar las inflamaciones o suprimir el sistema inmunitario (por ejemplo, en el rechazo de trasplantes)
- Nefazodona, utilizada para tratar la depresión
- Preparaciones de hierbas que contengan hierba de San Juan (Hypernicum perforatum)

Dígale a su médico si está tomando o necesita tomar ibuprofeno, anfotericina B o antivirales (por ejemplo, aciclovir). Estos podrían empeorar problemas de riñones o del sistema nervioso cuando se toman en conjunto con **DEVEXUS**.

Su médico también necesita saber si está tomando suplementos de potasio o ciertos diuréticos utilizados para tratar la insuficiencia cardíaca, hipertensión y enfermedad

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.

renal (por ejemplo, amilorida, triamtereno, o espironolactona), fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINES, como por ejemplo ibuprofeno) que se utilizan para la fiebre, inflamación y dolor, anticoagulantes (diluyentes de sangre), o medicamentos orales para la diabetes, mientras toma **DEVEXUS**.

Si necesita aplicarse alguna vacuna avísele a su médico por adelantado que está tomando este medicamento.

Tomar DEVEXUS con alimentos y bebida
Tome **DEVEXUS** con el estómago vacío o entre 2 y 3 horas después de una comida. Espere por lo menos 1 hora hasta la próxima comida. Evite el pomelo (también en jugo) durante el tratamiento con **DEVEXUS**, dado que puede afectar los niveles de este medicamento.

Embarazo y lactancia
Si tiene planes de quedar embarazada, o cree que podría estar embarazada, pídale consejo a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.
El tacrolimus se traspasa a la leche materna. Por lo tanto, no debe amamantar mientras utiliza **DEVEXUS**.

Manejo de automóviles y el uso de máquinas
No maneje ni utilice herramientas o maquinaria si se siente mareado, tiene sueño y/o tiene problemas para ver bien, después de tomar este medicamento. Estos efectos se observan con mayor frecuencia si, además, bebe alcohol.

Información importante sobre algunos de los ingredientes de DEVEXUS
DEVEXUS contiene lactosa. Si su médico le dijo que es intolerante a ciertos azúcares, contacte a su médico antes de tomar este medicamento.

3. CÓMO TOMAR DEVEXUS

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

Asegúrese de recibir el mismo medicamento de tacrolimus cada vez que vaya a buscar su receta, a menos que su especialista en trasplantes haya aceptado cambiar a otro medicamento de tacrolimus.
Este medicamento debe tomarse dos veces al día. Si la apariencia de este medicamento no es la misma de siempre, o si cambiaron las instrucciones de dosis, hable con su médico lo antes posible para asegurarse de que tiene el medicamento adecuado.

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

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

teva

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

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

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

Si deja de tomar DEVEXUS
Suspender el tratamiento podría aumentar el riesgo de rechazo de su órgano trasplantado. No suspenda su tratamiento a menos que su médico le diga que lo haga. Si tiene más preguntas acerca del uso de este producto, consulte a su médico.

4. POSIBLES EVENTOS ADVERSOS

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

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

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

Los posibles efectos secundarios se listan según las siguientes categorías:
Los efectos secundarios muy frecuentes son los que experimentan más de uno de cada diez pacientes.
Los efectos secundarios frecuentes son los que experimentan menos de uno de cada diez pacientes, pero más de uno de cada cien pacientes.
Los efectos secundarios poco frecuentes son los que experimentan menos de uno de

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

cada cien pacientes, pero más de uno de cada mil pacientes.
Los efectos secundarios raros son los que experimentan menos de uno de cada mil pacientes, pero más de uno de cada diez mil pacientes.
Los efectos secundarios muy raros son los que experimentan menos de uno de cada diez mil pacientes.

Efectos secundarios muy frecuentes: afectan a más de 1 de cada 10 usuarios

- aumento del azúcar en sangre, diabetes mellitus, aumento del potasio en sangre
- dificultad para dormir
- temblores, dolor de cabeza
- hipertensión
- diarrea, náuseas
- problemas de riñón

Eventos adversos frecuentes: afecta a 1 de cada 10 usuarios en 100

- reducción en el recuento de células de la sangre (plaquetas, glóbulos rojos o blancos), aumento en el conteo de glóbulos blancos, cambios en el recuento de glóbulos rojos
- reducción de magnesio, fosfato, potasio, calcio o sodio en sangre, sobrecarga de fluidos, aumento del ácido úrico o lípidos en sangre, disminución del apetito, mayor acidez de la sangre, otros cambios en las sales de la sangre (observados en los análisis de sangre)
- síntomas de ansiedad, confusión y desorientación, depresión, cambios de humor, pesadillas, alucinaciones, trastornos mentales
- ataques epilépticos, trastornos en la conciencia, cosquilleo y entumecimiento (a veces dolorosos) en las manos y pies, mareos, discapacidades en la habilidad para escribir, trastornos del sistema nervioso
- visión borrosa, mayor sensibilidad a la luz, trastornos en los ojos
- zumbido en los oídos
- reducción en el flujo de sangre en los vasos sanguíneos, aumento en el ritmo cardíaco
- sangrado, bloqueo parcial o completo de los vasos sanguíneos, presión arterial reducida
- dificultad en la respiración, cambios en el tejido pulmonar, acumulación de líquido en torno al pulmón, inflamación de la garganta, tos, síntomas parecidos a los de la gripe
- inflamaciones o úlceras que causan dolor abdominal o diarrea, sangrado estomacal, inflamaciones o úlceras en la boca, acumulación de fluidos en el abdomen, vómitos, dolor abdominal, indigestión, constipación, flatulencia, hinchazón, heces blandas, problemas estomacales
- cambios en las enzimas y función hepática, coloración amarillenta de la piel debido a problemas de hígado, daños en el tejido hepático e inflamación del hígado
- picazón, sarpullido, pérdida del cabello, acné, aumento en la transpiración
- dolor de articulaciones, extremidades o espalda, calambres musculares
- función renal insuficiente, menor producción de orina, problemas o dolor al orinar
- debilidad general, fiebre, acumulación de fluidos en el cuerpo, dolor y molestia, aumento de la enzima fosfatasa alcalina en sangre, aumento de peso, sensación febril
- función insuficiente de su órgano trasplantado

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.

teva

Eventos adversos secundarios poco frecuentes: afecta a 1 de cada 10 usuarios en 1.000

- cambios en la coagulación de la sangre, reducción en la cantidad de todos los tipos de células de la sangre
- deshidratación, reducción de las proteínas o azúcar en sangre, aumento de fosfato en sangre.
- coma, sangrado cerebral, accidente cerebrovascular, parálisis, trastornos cerebrales, anormalidades en el habla y el lenguaje, problemas de memoria
- visión borrosa
- alteraciones auditivas
- ritmo cardíaco irregular, palpitaciones, menor rendimiento del corazón, trastorno del músculo cardíaco, agrandamiento del músculo cardíaco, latidos más fuertes, ECG anormal, pulso y ritmo cardíaco anormales
- coágulo de sangre en una vena de una extremidad, shock
- dificultades para respirar, trastornos del tracto respiratorio, asma
- obstrucción del intestino, aumento del nivel de la enzima amilasa en sangre, reflujo del contenido estomacal en la garganta, retraso en el vaciamiento del estómago
- dermatitis, sensación de estar quemándose al sol
- problemas en las articulaciones
- inhabilidad para orinar, menstruación dolorosa y sangrado menstrual anormal
- falla de algunos órganos, enfermedad parecida a la gripe, mayor sensibilidad al calor y al frío, sentimiento de presión en el pecho, nerviosismo, aumento de la enzima lactato deshidrogenasa en sangre, pérdida de peso

Eventos adversos secundarios raros: afecta a 1 de cada 10 usuarios en 10.000

- mayor rigidez de los músculos
- ceguera
- sordera
- acumulación de fluidos en torno al corazón
- dificultad en la respiración aguda
- formación de quistes en el páncreas
- problemas con el flujo sanguíneo en el hígado
- enfermedad grave con ampollas en la piel, boca, ojos y genitales, más pelos
- sed, caída, sentimiento de opresión en el pecho, menor movilidad, úlcera

Eventos adversos secundarios muy raros: afectan a menos de 1 de cada 10.000 usuarios

- debilidad muscular
- ecocardiograma anormal
- falla hepática, estrechamiento de la vía biliar
- micción dolorosa con sangre en la orina
- aumento del tejido graso

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

Si cualquiera de los efectos secundarios es serio, o si nota efectos secundarios que no están enumerados en este prospecto, por favor comuníqueselo a su médico.

5. CÓMO ALMACENAR DEVEXUS

- Mantener fuera del alcance y vista de los niños.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

teva

- Almacenar a una temperatura inferior a 30°C
- Almacenar en su empaque original (con el sobre de aluminio) para protegerlo de la humedad y la luz.
- No utilice **DEVEXUS** después de la fecha de vencimiento que aparece en la caja y blíster. Una vez abierto el sobre de aluminio, el producto debe usarse antes de que pase 1 año. La fecha de vencimiento se refiere al último día de ese mes.
- No debe desechar los medicamentos en aguas residuales o con la basura del hogar. Pregúntele a su farmacéutico cómo deshacerse de cualquier medicamento que ya no necesite. Estas medidas ayudarán a proteger el medioambiente.

6. MÁS INFORMACIÓN

Qué contiene DEVEXUS

DEVEXUS 5 mg, cápsulas duras
- La sustancia activa es tacrolimus. Cada cápsula contiene 5 mg de tacrolimus.
- Otros ingredientes son: Povidona K-30, croscarmelosa de sodio, lactosa anhidra, estearato de magnesio, etanol anhidro, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo, gelatina

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud- Certificados N°
Elaborado en:
Laboratorios Cinfa S.A., Avenida Roncesvalles X/N, Polígono de Olloki, Olloki (Navarra), España (Reino de España)
Acondicionado en:
Laboratorios Cinfa S.A., Avenida Roncesvalles X/N, Polígono de Olloki, Olloki (Navarra), España (Reino de España).
Laboratorios Cinfa S.A., Carreteraa Olaz Chipi, 10, Poligono Areta, Huarte (Navarra), España
Importado por:
IVAX ARGENTINA S.A.- Suipacha 1111 -Piso 18 (C1008) Ciudad Autónoma de Bs.As.
Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)
Informes: Dpto. Médico (0800-6663342)

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

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL AL

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puec
Página Web de la ANMAT:
http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/
o llamar a ANMAT Responde
0800-3[illegible]1234"

CHIAOS Carlos Alberto
CUIL 20120911113
ıe está en la

anmat

anmat

Fecha de última revisión:

anmat
GRANDOSO Jorge Luis
CUIL 20182339483

anmat
COLOMBO Rosana Beatriz
CUIL 27184764712

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

teva

PROYECTO DE FOLLETO INTERNO

DEVEXUS
TACROLIMUS
Cápsula dura

Industria española **Venta bajo receta archivada**

FORMULA

DEVEXUS, cada cápsula dura contiene:

Tacrolimus	5,0 mg
Croscarmelosa sódica	25,0 mg
Estearato de magnesio	1,4 mg
Lactosa anhidra	104,6 mg
Povidona K30	4,0 mg
Etanol anhidro	30,0 mg
Cuerpo y tapa de la cápsula	
Dióxido de titanio	0,300 g%
Óxido de hierro rojo	1,000 g%
Gelatina	Csp 100.000 g%

ACCION TERAPEUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidor de la calcineurina
Código ATC: L04AD02

INDICACIONES

Profilaxis de rechazo de trasplante en receptores de aloinjertos de hígado, riñón o corazón.
Tratamiento de rechazo del aloinjerto resistente al tratamiento con otros productos medicinales inmunosupresores.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES

Farmacodinamia - Mecanismo de acción:

Mecanismo de Acción
A nivel molecular, los efectos de tacrolimus parecen mediados por unión a una proteína citosólica (FKBP12), que es responsable por la acumulación intracelular del compuesto. El complejo FKBP12-tacrolimus se liga específica y competitivamente a la calcineurina y la inhibe, lo que resulta en una inhibición dependiente del calcio de las vías de transducción de señales de las células T, previniendo así la transcripción de un grupo discreto de genes de citosina.
El tacrolimus es un agente inmunosupresor muy potente, y tiene actividad comprobada tanto en experimentos *in vitro* como en experimentos *in vivo*.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.

teva

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

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

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

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

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

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

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

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

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

Distribución y eliminación

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

teva

Tacrolimus se distribuye extensivamente en el cuerpo. El volumen de distribución en estado estable basado en las concentraciones plasmáticas es de aproximadamente 1300 1 (sujetos sanos). La información correspondiente en la sangre total dio un promedio de 47,6 1.

Metabolismo y biotransformación
Tacrolimus se metaboliza en gran parte en el hígado, principalmente por el citocromo P450-3A4. Tacrolimus también se metaboliza considerablemente en la pared intestinal. Se identificaron varios metabolitos. Solo uno de estos ha demostrado *in vitro* que tiene una actividad inmunosupresora similar a la del tacrolimus.
Los demás metabolitos solamente tienen una actividad inmunodepresora débil, o no tienen actividad inmunosupresora.
En la circulación sistémica, solamente uno de los metabolitos inactivos se encuentra presente en bajas concentraciones. Por lo tanto, los metabolitos no contribuyen a la actividad farmacológica de tacrolimus.

Excreción
Tacrolimus es una sustancia de baja eliminación. En sujetos sanos, la eliminación promedio corporal total (TBC, por sus siglas en inglés) estimada a partir de las concentraciones en sangre total fue del 2,25 l/h. En pacientes adultos de trasplante de hígado, riñón y corazón, se han observado valores de 4,1 l/h, 6,7 l/h y 3,9 l/h, respectivamente. Los receptores pediátricos de un trasplante de hígado tienen un TBC que es aproximadamente el doble que el observado en pacientes adultos de trasplante de hígado. Se considera que factores tales como niveles bajos de hematocritos y proteínas, que resultan en un aumento de la fracción no ligada de tacrolimus, o un aumento en el metabolismo inducido por corticosteroides, son responsables de las tasas de eliminación más altas observadas después del trasplante.
La vida media del tacrolimus es larga y variable. En sujetos sanos, la vida media promedio en sangre total es de 43 horas. En pacientes adultos y pediátricos de trasplante de hígado, el promedio fue de 11,7 horas y 12,4 horas, respectivamente, en comparación con 15,6 horas en receptores adultos de trasplante de riñón. Una mayor tasa de eliminación contribuye a la vida media más corta observada en los receptores de un trasplante.
Después de la administración endovenosa y oral de tacrolimus marcado con 14C, la mayoría de la radioactividad se eliminó en la heces. Aproximadamente el 2 % de la radioactividad fue eliminada en la orina. Se detectó menos de un 1 % de tacrolimus sin cambios en la orina y en las heces, lo que indica que el tacrolimus se metaboliza casi por completo antes de su eliminación, la principal ruta de eliminación siendo la bilis.

POSOLOGIA-DOSIFICACION / MODO DE ADMINISTRACION

La terapia con tacrolimus requiere un cuidadoso monitoreo por parte de personal adecuadamente equipado y calificado.
Solo médicos experimentados en terapia inmunosupresora y manejo de pacientes trasplantados podrán recetar el producto medicinal y hacer cambios a la terapia inmunosupresora iniciada.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

teva

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

Consideraciones generales
Las dosis iniciales recomendadas que se presentan a continuación tienen la intención de actuar únicamente como guía.
Las dosis de tacrolimus deben basarse principalmente en las evaluaciones clínicas del rechazo y tolerabilidad en cada paciente, con la ayuda individual del monitoreo del nivel de sangre (consultar más adelante, bajo "Monitorización farmacoterapéutica"). Si los signos clínicos de rechazo son aparentes, se debe considerar alterar el régimen inmunosupresor.
Se puede administrar tacrolimus de manera endovenosa o por vía oral. En general, las dosis pueden comenzar a administrarse por vía oral, de ser necesario, administrando los contenidos de la cápsula suspendidos en agua, por medio de una sonda nasogástrica.
El tacrolimus se administra de manera rutinaria junto con otros agentes inmunosupresores en el período inicial posterior a la operación.
La dosis de tacrolimus puede variar según el régimen inmunosupresor elegido.

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

Recomendaciones de dosis – Trasplante de hígado

Profilaxis de rechazo del trasplante - adultos
La terapia oral con tacrolimus debería comenzar en 0,10 – 0,20 mg/kg/día administrados como dos dosis divididas (por ejemplo, por la mañana y por la noche). La administración debe comenzar aproximadamente 12 horas después de terminada la cirugía.
Si la dosis no se puede administrar por vía oral como resultado de la condición clínica del paciente, se debe iniciar una terapia endovenosa de 0,01 – 0,05 mg/kg/día de Tacrolimus como infusión continua las 24 horas.

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

teva

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

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

Terapia del rechazo – adultos y niños
Se han utilizado dosis mayores de tacrolimus, terapia complementaria con corticosteroides, y la introducción de cursos cortos de anticuerpos mono/policlonales para manejar episodios de rechazo.
Si se observan signos de toxicidad (por ejemplo, reacciones adversas pronunciadas – consultar sección Reacciones adversas), es posible que sea necesario reducir la dosis de tacrolimus.
Para hacer el pasaje a tacrolimus, el tratamiento debe comenzar con la dosis oral inicial recomendada para la inmunosupresión primaria.
Para obtener información sobre el pasaje de ciclosporina a tacrolimus, consulte más adelante, bajo "Ajustes de dosis en poblaciones específicas de pacientes".

Recomendaciones de dosis – Trasplante de riñón

Profilaxis de rechazo del trasplante - adultos
La terapia oral con tacrolimus debería comenzar en 0,20 – 0,30 mg/kg/día administrados como dos dosis divididas (por ejemplo, por la mañana y por la noche). La administración debe comenzar dentro de las 24 horas después de terminada la cirugía.
Si la dosis no se puede administrar por vía oral como resultado de la condición clínica del paciente, se debe iniciar una terapia endovenosa de 0,05 – 0,10 mg/kg/día de tacrolimus como infusión continua las 24 horas.

Profilaxis de rechazo del trasplante - niños
Se recomienda administrar una dosis oral inicial de 0.30 mg/kg/día en dos dosis divididas (por ejemplo, por la mañana y por la noche).
Si la condición clínica del paciente impide la administración oral de la dosis, se debe administrar una dosis endovenosa inicial de 0,075 - 0,100 mg/kg/día de tacrolimus como infusión continua las 24 horas.

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

Terapia de rechazo – adultos y niños

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

teva

Se han utilizado dosis mayores de tacrolimus, terapia complementaria con corticosteroides, y la introducción de cursos cortos de anticuerpos mono/policlonales para manejar episodios de rechazo. Si se observan signos de toxicidad (por ejemplo, reacciones adversas pronunciadas, es posible que sea necesario reducir la dosis de tacrolimus.
Para hacer el pasaje a tacrolimus, el tratamiento debe comenzar con la dosis oral inicial recomendada para la inmunosupresión primaria.
Para obtener información sobre el pasaje de ciclosporina a tacrolimus, consulte más adelante, bajo "Ajustes de dosis en poblaciones específicas de pacientes".

Recomendaciones de dosis – Trasplante de corazón

Profilaxis de rechazo del trasplante - adultos
Se puede utilizar tacrolimus con inducción de anticuerpos (permitiendo un comienzo retrasado de terapia con tacrolimus) o alternativamente en pacientes clínicamente estables sin inducción de anticuerpos.

Después de la inducción de anticuerpos, la terapia oral con tacrolimus debería comenzar con una dosis de 0,075 mg/kg/día administrados como dos dosis divididas (por ejemplo, por la mañana y por la noche). La administración debería comenzar dentro de los 5 días después de haber completado la cirugía, y tan pronto como se haya estabilizado la condición clínica del paciente. Si la dosis no se puede administrar por vía oral como resultado de la condición clínica del paciente, se debe iniciar una terapia endovenosa de 0,01 – 0,02 mg/kg/día de tacrolimus como infusión continua las 24 horas.

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

Profilaxis de rechazo del trasplante - niños
Se ha utilizado tacrolimus con o sin inducción de anticuerpos en trasplantes de corazón pediátricos. En pacientes sin inducción de anticuerpos, si la terapia de tacrolimus se inició de manera endovenosa, la dosis inicial recomendada es de 0,03 – 0,05 mg/kg/día como una infusión continua de 24 horas con el objetivo de alcanzar una concentración de tacrolimus en sangre de 15 – 25 ng/ml.
Se debe pasar a los pacientes a terapia oral tan pronto como sea clínicamente posible. La primera dosis de terapia oral debe ser de 0,30 mg/kg/día, empezando entre 8 y 12 horas después de la suspensión de la terapia endovenosa.
Después de la inducción de anticuerpos, si la terapia con tacrolimus se inicia por vía oral, la dosis inicial recomendada es de 0,10 - 0,30 mg/kg/día administrados como dos dosis divididas (por ejemplo, por la mañana y por la noche).

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

teva

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

Terapia de rechazo – adultos y niños
Se han utilizado dosis mayores de tacrolimus, terapia complementaria con corticosteroides, y la introducción de cursos cortos de anticuerpos mono/policlonales para manejar episodios de rechazo. En pacientes adultos que se pasaron a tacrolimus, se debe administrar una dosis oral inicial de 0,15 mg/kg/día en dos dosis divididas (por ejemplo, por la mañana y por la noche).
En pacientes pediátricos que se pasaron a tacrolimus, se debe administrar una dosis oral inicial de 0,20 - 0,30 mg/kg/día en dos dosis divididas (por ejemplo, por la mañana y por la noche).
Para obtener información sobre el pasaje de ciclosporina a tacrolimus, consulte más adelante, bajo "Ajustes de dosis en poblaciones específicas de pacientes".

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

Ajustes de dosis en poblaciones especiales

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

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

Pacientes pediátricos
En general, los pacientes pediátricos requieren dosis I ½ - 2 veces más alta que las dosis para adultos para lograr niveles de concentración en sangre similares.

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

teva

Pasaje desde ciclosporina
Se debe tener cuidado al pasar a un paciente de una terapia a base de ciclosporina a una terapia a base de tacrolimus.
No se recomienda la administración combinada de ciclosporina y tacrolimus.
La terapia con tacrolimus debe iniciarse después de considerar las concentraciones en sangre de ciclosporina y la condición clínica del paciente. En presencia de niveles elevados de ciclosporina en sangre, se debe retrasar la dosis. En la práctica, la terapia con tacrolimus se ha iniciado 12- 24 horas después de suspender la ciclosporina. Se debe continuar el monitoreo de los niveles de ciclosporina en sangre después de hacer el pasaje, debido a que la eliminación de ciclosporina podría verse afectada.

Monitorización farmacoterapéutica

La dosis debería basarse principalmente en la evaluación clínica del rechazo y tolerabilidad en cada paciente individual, con la ayuda del monitoreo del nivel de concentración mínima de tacrolimus en sangre total.
Como ayuda para optimizar la dosis, hay varios inmunoensayos disponibles para determinar las concentraciones de tacrolimus en sangre total, incluyendo inmunoensayos semi-automatizados de enzimas por micropartículas (MEIA, por sus siglas en inglés). Se deben evaluar las comparaciones de concentraciones de los documentos publicados con los valores individuales en la práctica clínica teniendo cuidado y conocimiento de los métodos empleados en el ensayo. En la práctica clínica actual, los niveles en sangre total se monitorean utilizando métodos de inmunoensayo.
Los niveles de concentración mínima de tacrolimus en sangre deben monitorearse durante el período posterior al trasplante. Al administrarse las dosis por vía oral, los niveles de concentración mínima en sangre deben tomarse aproximadamente 12 horas después de la dosis, justo antes de la dosis siguiente. La frecuencia con que se monitorea el nivel de concentración en sangre debe basarse en las necesidades clínicas. Debido a que tacrolimus es un producto medicinal con bajo índice de eliminación, es posible que se necesiten varios días para que se note un cambio aparente en los niveles en sangre después de un ajuste hecho al régimen de dosis. Los niveles de concentración mínima en sangre se deben monitorear aproximadamente dos veces por semana durante los primeros días del período posterior al trasplante, y después de manera periódica durante la terapia de mantenimiento. Los niveles de concentración mínima de tacrolimus en sangre también se deben monitorear después de un ajuste de dosis, cambios en el régimen inmunosupresor, o después de la administración concomitante de sustancias que podrían alterar las concentraciones de Tacrolimus en sangre total.

El análisis de un estudio clínico sugiere que la mayoría de los pacientes se pueden manejar con éxito si los niveles de concentración mínima de tacrolimus en sangre se mantienen por debajo de los 20 ng/ml. Es necesario tener en cuenta la condición clínica del paciente al interpretar los niveles en sangre total.

En la práctica clínica, los niveles de concentración mínima en sangre total se han encontrado, generalmente, en el rango de 5 – 20 ng/ml en receptores de un trasplante de hígado y 10 – 20 ng/ml en pacientes de trasplante de riñón y

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

teva

de corazón a principios del período posterior al trasplante. De manera subsiguiente, durante la terapia de mantenimiento, las concentraciones en sangre en general se encontraron en el rango de 5 – 15 ng/ml en receptores de trasplante de hígado, riñón y corazón.

Modo de Administración
Se recomienda administrar la dosis diaria por vía oral en dos dosis divididas (por ejemplo, por la mañana y por la noche). Las cápsulas deben tomarse inmediatamente después de sacarlas del blíster. Las cápsulas deben tragarse acompañadas por un líquido (preferiblemente agua).
Generalmente, las cápsulas deben administrarse con el estómago vacío, o por lo menos 1 hora antes o 2 o 3 horas después de una comida, para lograr la absorción máxima.
Se debe advertir a los pacientes que no se traguen el desecante.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

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

Se deben evitar las preparaciones herbolarias que contienen hierba de San Juan (Hypernicum perforatum) al tomar tacrolimus debido al riesgo de interacciones que resulten en una disminución en las concentraciones en sangre y el efecto terapéutico de tacrolimus.

Dado que los niveles de tacrolimus en sangre podrían cambiar drásticamente durante episodios de diarrea, se recomienda un monitoreo adicional de las concentraciones de tacrolimus durante los episodios de diarrea.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

teva

Se debe evitar la administración concomitante de ciclosporina y tacrolimus, y se debe tener cuidado al administrar tacrolimus a pacientes que recibieron anteriormente ciclosporina.

Trastornos cardiovasculares
En raras ocasiones, se han observado hipertrofia ventricular o hipertrofia del tabique, reportados como cardiomiopatías, en pacientes tratados con tacrolimus. La mayoría de los casos han sido reversibles, y ocurrieron principalmente en niños con concentraciones mínimas de tacrolimus en sangre mucho mayores que los niveles máximos recomendados.
Otros factores que se ha observado que aumentan el riesgo de estas condiciones clínicas incluyeron enfermedad cardíaca pre-existente, uso de corticosteroides, hipertensión, disfunción renal o hepática, infecciones, sobrecarga de fluidos y edema.
En consecuencia, se debe monitorear a aquellos pacientes de alto riesgo, en particular niños pequeños y pacientes que reciben una importante terapia inmunosupresora, utilizando procedimientos tales como ecocardiograma o ECG previo y posterior al trasplante (por ejemplo, inicialmente a los tres meses y después a los 9-12 meses).
Si se desarrollan anormalidades, se debe considerar reducir la dosis de tacrolimus, o cambiar el tratamiento a otro agente inmunosupresor.
El tacrolimus podría prolongar el intervalo de QT, pero en este momento no se cuenta con evidencia sustancial que indique que causa Torsades de Pointes. Se debe tener cuidado en pacientes en los que se ha diagnosticado o se sospecha el Síndrome de QT Largo Hereditario.

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

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

Los pacientes tratados con inmunosupresores, incluyendo tacrolimus, se encuentran en mayor riesgo de contraer infecciones oportunistas (bacteriales, fúngicas, virales y protozoarias). Entre estas afecciones, se encuentra la nefropatía asociada con el virus BK y la leucoencefalopatía multifocal progresiva asociada con el virus JC (LMP). A menudo, estas infecciones están

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.

relacionadas con una carga inmunosupresora total alta, y puede resultar en condiciones serias o fatales que los médicos deben tener en cuenta en el diagnóstico diferencial en pacientes con inmunosupresión cuya función renal se está deteriorando o que presentan síntomas neurológicos (realizar consulta con neurólogo si estuviera clínicamente indicado)

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

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

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

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Interacciones metabólicas
El tacrolimus disponible sistémicamente es metabolizado por el CYP3A4 hepática. También existe evidencia de metabolismo gastrointestinal por el CYP3A4 en la pared intestinal. El uso concomitante de sustancias que se sabe que inhiben o inducen el CYP3A4 puede afectar el metabolismo del tacrolimus y, por lo tanto, aumentar o disminuir los niveles de tacrolimus en sangre. Se recomienda monitorear los niveles de tacrolimus en sangre cuando se utilizan, de manera concomitante, sustancias que tienen el potencial para alterar el metabolismo del CYP3A4 o de otra manera influenciar los niveles de tacrolimus en sangre, y ajustar la dosis de tacrolimus según sea apropiado para mantener una exposición similar al tacrolimus.

Inhibidores del metabolismo
Clínicamente, se ha demostrado que las siguientes sustancias aumentan los niveles de tacrolimus en sangre:
Se han observado fuertes interacciones con agentes antifúngicos, como por ejemplo ketoconazol, fluconazol, itraconazol y voriconazol, el antibiótico

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

macrólido eritromicina o los inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo, ritonavir). El uso concomitante de estas sustancias podría requerir dosis reducidas de tacrolimus en casi todos los pacientes.

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

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

Se ha reportado que el jugo de pomelo aumenta el nivel de tacrolimus en sangre y por lo tanto debe evitarse.

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

Inductores del metabolismo
Clínicamente, se ha demostrado que las siguientes sustancias disminuyen los niveles de tacrolimus en sangre:
Se han observado fuertes interacciones con la rifampicina, fenitoína o hierba de San Juan (Hipericum perforatum), que podrían requerir mayores dosis de tacrolimus en casi todos los pacientes.
También se han observado interacciones clínicamente importantes con el fenobarbital.

Se ha demostrado que dosis de mantenimiento de corticosteroides reducen los niveles de tacrolimus en sangre:
Las dosis altas de prednisolona o metilprednisolona administradas para el tratamiento del rechazo agudo tienen el potencial de aumentar o disminuir los niveles de tacrolimus en sangre.
La carbamazepina, el metamizol y la isoniazida tienen el potencial de disminuir las concentraciones de tacrolimus.

Efecto de tracrolimus en el metabolismo de otros productos medicinales
El tacrolimus es un inhibidor conocido del CYP3A4; por lo tanto, el uso concomitante de tacrolimus con productos medicinales que se sabe que son metabolizados por el CYP3A4 podría afectar el metabolismo de dichos productos medicinales.
La vida media de la ciclosporina se prolonga con la administración concomitante de tacrolimus.
Además, pueden ocurrir efectos sinergísticos/nefrotóxicos aditivos. Por estas razones, no se recomienda la administración concomitante de ciclosporina y tacrolimus, y se debe tener cuidado al administrar tacrolimus a pacientes que recibieron anteriormente ciclosporina.
Se ha demostrado que el tacrolimus aumenta el nivel de fenitoína en sangre.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

teva

Debido a que tacrolimus puede reducir la eliminación de anticonceptivos a base de esteroides, lo que resultaría en una mayor exposición a hormonas, se debe tener especial cuidado al decidir qué medidas anticonceptivas utilizar.
Los conocimientos disponibles sobre las interacciones entre tacrolimus y estatinas son limitados. La información disponible sugiere que la farmacocinética de las estatinas permanece ampliamente inalterada por la administración concomitante de tacrolimus.
La información recolectada en estudios en animales podría potencialmente disminuir la eliminación y aumentar la vida media del pentobarbital y la fenazona.

Otras interacciones medicamentosas que resultan en efectos clínicamente perjudiciales
El uso concomitante de tacrolimus con productos medicinales que se conoce que tienen efectos nefrotóxicos o neurotóxicos podría elevar el nivel de toxicidad (por ejemplo, aminoglucósidos, inhibidores de la girasa, vancomicina, sulfametoxazol+trimetoprima, AINE, ganciclovir o aciclovir).

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

Debido a que el tratamiento con tacrolimus podría asociarse con hiperkalemia, o podría exacerbar una hiperkalemia preexistente, se debe evitar la ingesta de gran cantidad de potasio, o los diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, amilorida, triamtereno o espironolactona).

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

Consideraciones
Tacrolimus está extensamente ligado a las proteínas plasmáticas. Se deben considerar posibles interacciones con otras sustancias activas que se conoce que tienen una alta afinidad por las proteínas plasmáticas (por ejemplo, AINE, anticoagulantes orales o hipoglucemiantes orales).

Información de seguridad preclínica
Los riñones y el páncreas fueron los órganos primarios afectados en estudios de toxicidad llevados a cabo en ratas y babuinos. En ratas, el tacrolimus causó efectos tóxicos en el sistema nervioso y los ojos. Se observaron efectos cardiotóxicos reversibles en conejos después de la administración endovenosa de tacrolimus. Se observó toxicidad embriofetal en ratas y conejos, limitada a dosis que causaron una importante toxicidad en animales preñados. En ratas, la función reproductiva en hembras, incluyendo parto, se vio afectada con dosis tóxicas, y las crías mostraron peso reducido al nacer, menor viabilidad y menor crecimiento.
Se observó un efecto negativo del tacrolimus en la fertilidad en ratas macho en forma de un conteo de esperma y motilidad reducidos.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

teva

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
La información recolectada de humanos demuestra que el tacrolimus se transfiere a la placenta. Los datos limitados recolectados de receptores de trasplantes de órganos no muestran evidencia de un mayor riesgo de desarrollar efectos adversos en el curso y resultado del embarazo durante el tratamiento con tacrolimus en comparación con otros productos medicinales inmunosupresores. Hasta la fecha, no hay más datos epidemiológicos relevantes disponibles. Se puede considerar el tratamiento con tacrolimus en mujeres embarazadas cuando no existe una alternativa más segura y cuando el beneficio percibido justifica el riesgo potencial para el feto.
En caso de exposición *in utero*, se recomienda monitorear al recién nacido, prestando atención a los potenciales efectos adversos del tacrolimus (en particular los efectos en los riñones). Existe el riesgo de parto prematuro (semana <37) así como de hiperkalemia en el recién nacido, que, sin embargo, se normaliza de manera espontánea.
En ratas y conejos, tacrolimus causó toxicidad embriofetal a dosis que demostraron toxicidad materna.

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

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

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria
Tacrolimus puede tener una pequeña influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.
Tacrolimus podría causar trastornos visuales y neurológicos. Este efecto podría verse incrementado si tacrolimus se administra en asociación con alcohol.

REACCIONES ADVERSAS

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

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

frecuencia, los efectos no deseados se presentan en orden de gravedad descendiente.

Trastornos cardíacos

Comunes:	cardiopatía isquémica de las arterias coronarias, taquicardia
Poco comunes:	arritmias ventriculares y paro cardíaco, insuficiencias cardíacas, cardiomiopatías, hipertrofia ventricular, arritmias supraventriculares, palpitaciones, ECG anormal, anormalidades del ritmo cardíaco y pulso
Raras:	derrame pericárdico
Muy raras:	ecocardiograma anormal

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Comunes:	anemia, leucopenia, trombocitopenia, leucocitosis, análisis anormal de glóbulos rojos,
Poco comunes:	coagulopatías, análisis de coagulación y sangrado anormales, pancitopenia, neutropenia,
Raras:	púrpura trombótica trombocitopénica, hipoprotrombinemia

Trastornos del sistema nervioso

Muy comunes:	cefalea, temblores
Comunes:	convulsiones, trastornos de la conciencia, parestesias y disestesias, neuropatías periféricas, mareos, discapacidades para escribir, trastornos del sistema nervioso
Poco comunes:	coma, hemorragias del sistema nervioso central y accidentes cerebrovasculares, parálisis y paresia, encefalopatía, anormalidades en el habla y el lenguaje, amnesia
Raras:	hipertonía
Muy raras:	miastenia

Trastornos oculares

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

teva

Comunes: visión borrosa, fotofobia, trastornos oculares

Poco comunes: cataratas

Raras: ceguera

Trastornos del oído y laberinto

Comunes: tinnitus

Poco comunes: hipoacusia

Raras: sordera neurosensorial

Muy raras: trastornos de la audición

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

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

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

Raras: síndrome de distrés respiratorio agudo

Trastornos gastrointestinales

Muy comunes: diarrea, náuseas

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

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

Raras: sub-obstrucción intestinal, seudoquiste pancreático

Trastornos renales y urinarios

Muy comunes: Insuficiencia renal

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.

teva

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

Poco comunes: anuria, síndrome urémico hemolítico

Muy raros: nefropatía, cistitis hemorrágica

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

Poco comunes: dermatitis, fotosensibilidad

Raras: necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell)

Muy raras: síndrome de Stevens Johnson

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

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

Poco comunes: problemas en las articulaciones

Trastornos endócrinos

Raras: hirsutismo

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy comunes: hiperglucemia, diabetes mellitus, hiperkalemia

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

Poco comunes: deshidratación, hipoproteinemia, hiperfosfatemia, hipoglicemia

Infecciones e infestaciones

Como es bien sabido en el caso de otros potentes agentes inmunosupresores, los pacientes que reciben tacrolimus se encuentran en un mayor riesgo de contraer infecciones (virales, bacteriales, fúngicas, protozoarias). El curso de

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimiento

Comunes: disfunción primaria del injerto

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

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

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

Trastornos vasculares

Muy comunes: hipertensión

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

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

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

Poco comunes: Fallo multiorgánico, enfermedad parecida a la gripe, intolerancia a la temperatura, sensación de presión en el pecho, nerviosismo, sentimiento de anormalidad, aumento del lactato deshidrogenasa en sangre, disminución de peso.

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.

teva

Muy raras: aumento del tejido graso

Trastornos del sistema inmunitario

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

Trastornos hepatobiliares

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

Raras: trombosis arterial hepática, enfermedad venooclusiva hepática

Muy raras: falla hepática, estenosis de la vía biliar

Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas

Poco comunes: dismenorrea y sangrado uterino

Trastornos psiquiátricos

Muy comunes: insomnio

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

Poco comunes: trastorno psicótico

SOBREDOSIFICACION

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

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

Debido a su alto peso molecular, baja solubilidad acuosa, y elevada unión a eritrocitos y proteínas plasmáticas, se anticipa que tacrolimus no se podrá dializar. En pacientes aislados con niveles plasmáticos muy altos, la hemofiltración o diafiltración han resultado efectivas en la reducción de concentraciones tóxicas. En casos de intoxicación oral, un lavado gástrico y/o

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.

teva

el uso de adsorbentes (como por ejemplo carbón activado) podrían ser de ayuda, si se utilizan poco tiempo después de la ingesta.

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

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

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

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

PRESENTACIONES

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificados N°
Elaborado en:
Laboratorios Cinfa S.A., Avenida Roncesvalles X/N, Polígono de Olloki, Olloki (Navarra), España (Reino de España)
Acondicionado en:
Laboratorios Cinfa S.A., Avenida Roncesvalles X/N, Polígono de Olloki, Olloki (Navarra), España (Reino de España).
Laboratorios Cinfa S.A., Carreteraa Olaz Chipi, 10, Poligono Areta, Huarte (Navarra), España
Importado por:
IVAX ARGENTINA S.A.- Suipacha 1111 -Piso 18 (C1008) Ciudad Autónoma de Bs.As.
Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)
Informes: Dpto. Médico (0800-6663342)

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fecha de la última revisión:

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

anmat
GRANDOSO Jorge Luis
CUIL 20182339483

anmat
COLOMBO Rosana Beatriz
CUIL 27184764712

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.

teva

PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO

DEVEXUS
TACROLIMUS

Laboratorio IVAX Argentina S.A.

Lote N°:
Vencimiento:

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

anmat
GRANDOSO Jorge Luis
CUIL 20182339483

anmat
COLOMBO Rosana Beatriz
CUIL 27184764712

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

teva

PROYECTO DE ROTULO Y/O ETIQUETA

Industria Española

Contenido: 20 cápsula dura (*)

DEVEXUS
TACROLIMUS
Cápsula dura
VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA

DEVEXUS, cápsula dura contiene:	
Tacrolimus	5,0 mg
Croscarmelosa sódica	25,0 mg
Estearato de magnesio	1,4 mg
Lactosa anhidra	104,6 mg
Povidona K30	4,0 mg
Etanol anhidro	30,0 mg
Cuerpo y tapa de la cápsula	
Dióxido de titanio	0,300 g%
Óxido de hierro rojo	1,000 g%
Gelatina	Csp 100.000 g%

Posología: Ver prospecto interior.

Lote N°:
Vencimiento:

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°
Elaborado en:
Laboratorios Cinfa S.A., Avenida Roncesvalles X/N, Polígono de Olloki, Olloki (Navarra), España (Reino de España)
Acondicionado en:
Laboratorios Cinfa S.A., Avenida Roncesvalles X/N, Polígono de Olloki, Olloki (Navarra), España (Reino de España).
Laboratorios Cinfa S.A., Carreteraa Olaz Chipi, 10, Poligono Areta, Huarte (Navarra), España
Importado por:
IVAX ARGENTINA S.A.- Suipacha 1111 -Piso 18 (C1008) Ciudad Autónoma de Bs.As.
Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)
Informes: Dpto. Médico (0800-6663342)
IVAX Argentina S.A.- Suipacha 1111 – Capital Federal
Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.

teva

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

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

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

anmat

GRANDOSO Jorge Luis
CUIL 20182339483

anmat

COLOMBO Rosana Beatriz
CUIL 27184764712

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Ministerio de Salud
Presidencia de la Nación

Buenos Aires, 14 DE SEPTIEMBRE DE 2018.-

DISPOSICIÓN N° 40

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 58819

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: IVAX ARGENTINA S.A.

Representante en el país: No corresponde.

Nº de Legajo de la empresa: 6023

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: DEVEXUS

Nombre Genérico (IFA/s): TACROLIMUS

Concentración: 5 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
TACROLIMUS 5 mg

Excipiente (s)
POVIDONA K 30 4 mg CÁPSULA
CROSCARMELOSA SODICA 25 mg CÁPSULA
OXIDO DE HIERRO ROJO (CI 77491) 1 g% CÁPSULA
ETANOL ANHIDRO 30 mg CÁPSULA
ESTEARATO DE MAGNESIO 1,4 mg CÁPSULA
LACTOSA ANHIDRA 104,6 mg CÁPSULA
DIOXIDO DE TITANIO E 171 0,3 g% CÁPSULA
GELATINA 100 g% CÁPSULA

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC

Contenido por envase primario: 10 CÁPSULAS / BLISTER

Contenido por envase secundario: 20, 30, 50, 60, 90 Y 100 CÁPSULAS POR ENVASE

Presentaciones: 20, 30, 50, 60, 90, 100

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15º C hasta 30º C

Otras condiciones de conservación: EN SU EMPAQUE ORIGINAL, PARA PROTEGERLO DE LA LUZ Y LA HUMEDAD.

UNA VEZ ABIERTO EL ENVOLTORIO DE ALUMINIO LA VIDA ÚTIL ES DE 12 MESES

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Conservación a temperatura ambiente: Hasta No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L04AD02

Acción terapéutica: INMUNOSUPRESORES

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Profilaxis de rechazo de trasplante en receptores de aloinjerto de hígado, riñón o corazón. Tratamiento de rechazo del aloinjerto resistente al tratamiento con otros productos medicinales inmunosupresores.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS CINFA S.A.	AVENIDA RONCESVALLES X/N, POLIGONO DE OLLOKILANDA, OLLOQUI (NAVARRA)		ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS CINFA S.A.	AVENIDA RONCESVALLES X/N, POLIGONO DE OLLOKILANDA, OLLOQUI (NAVARRA)		ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)
LABORATORIOS CINFA S.A.	CTRA OLAZ CHIPI, 10 IND. POL. ARETA DE HUARTE 31620 (NAVARRA)		ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS CINFA S.A.	AVENIDA RONCESVALLES X/N, POLIGONO DE OLLOKILANDA, OLLOQUI (NAVARRA)		ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)
LABORATORIOS CINFA S.A.	CTRA OLAZ CHIPI, 10 IND. POL. ARETA DE HUARTE 31620 (NAVARRA)		ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Ministerio de Salud
Presidencia de la Nación

d)Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
IVAX ARGENTINA SA	11047/16	JUAN JOSE CASTELLI N°6701	VILLA ADELINA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

País de elaboración: ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

País de origen: ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

País de procedencia del producto: ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) añosa partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2001-000287-14-5

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-