



PROGRAF[®]

(tacrolimo)

Astellas Farma Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos

Ltda

Cápsulas de 1 mg e 5 mg

PROGRAF®
tacrolimo

Cápsulas

APRESENTAÇÕES

PROGRAF® é apresentado na forma de cápsulas contendo 1 mg e 5 mg de tacrolimo nas seguintes embalagens:

- **PROGRAF** 1 mg: embalagens contendo 100 cápsulas.
- **PROGRAF** 5 mg: embalagens contendo 50 cápsulas.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

PROGRAF cápsulas de 1 mg: cada cápsula contém 1 mg de tacrolimo.

Excipientes: croscarmelose sódica, estearato de magnésio, hipromelose, lactose monoidratada, dióxido de titânio e gelatina.

PROGRAF cápsulas de 5 mg: cada cápsula contém 5 mg de tacrolimo

Excipientes: croscarmelose sódica, estearato de magnésio, hipromelose, lactose monoidratada, dióxido de titânio, óxido férrico vermelho e gelatina.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

PROGRAF é indicado para a profilaxia da rejeição de órgãos em pacientes submetidos a transplantes alogênicos de fígado, rins e coração. Recomenda-se que **PROGRAF** seja utilizado concomitantemente com corticosteroides adrenais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Transplante hepático

A segurança e a eficácia da imunossupressão baseada em **PROGRAF** após transplante ortotópico de fígado foram avaliadas em dois estudos prospectivos, multicêntricos, abertos e randomizados. O grupo controle ativo foi tratado com regime de imunossupressão baseado em ciclosporina. Ambos os estudos utilizaram concomitantemente corticosteroides adrenais como parte do regime imunossupressor. Tais estudos foram desenhados com o objetivo de avaliar se os regime imunossupressores eram equivalentes, tendo como desfecho primário a sobrevida de 12 meses após o transplante do paciente e do enxerto. A

terapia de imunossupressão baseada em **PROGRAF** mostrou-se equivalente ao regime imunossupressor baseado em ciclosporina.

Em um estudo clínico envolvendo 529 pacientes em 12 centros nos Estados Unidos, 263 pacientes foram randomizados antes da cirurgia para o tratamento baseado em **PROGRAF**, enquanto 266 foram randomizados para o regime imunossupressor baseado em ciclosporina (CBIR). Em 10 dos 12 centros, foi utilizado o mesmo protocolo de CBIR, enquanto 2 centros utilizaram protocolos diferentes. Esse estudo clínico excluiu pacientes com disfunção renal, falência hepática fulminante com encefalopatia estágio IV e câncer. Foi permitida a inclusão de pacientes pediátricos (idade ≤ 12 anos).

Em um segundo estudo clínico, 545 pacientes foram incluídos em 8 centros na Europa, antes da cirurgia, 270 pacientes foram randomizados para o tratamento baseado em **PROGRAF**, enquanto 275 para CBIR. Neste estudo, cada centro utilizou o próprio protocolo padrão de CBIR no braço de controle ativo. Não foram incluídos pacientes pediátricos, mas permitiu-se a inclusão de indivíduos com disfunção renal, falência hepática fulminante com encefalopatia estágio IV e outros cânceres com metástases, além do hepático primário.

A sobrevida do paciente e do enxerto após 1 ano do transplante no grupo com regime imunossupressor baseado em **PROGRAF** é equivalente àquela observada nos grupos tratados com CBIR em ambos os estudos. A sobrevida geral do paciente (grupos submetidos a regime imunossupressor baseado em **PROGRAF** e CBIR combinados) foi de 88% no estudo norte-americano e de 78% no estudo europeu.

A sobrevida geral do enxerto após 1 ano do transplante (grupos submetidos ao regime imunossupressor baseado em **PROGRAF** e CBIR combinados) foi de 81% no estudo norte-americano e de 73% no estudo europeu. Nos dois estudos, a mediana de tempo de conversão da via de administração do **PROGRAF** de intravenosa para oral foi de 2 dias.

Devido à natureza e ao desenho dos estudos, a comparação de desfechos secundários, como incidência de rejeição aguda, rejeição refratária ou uso de OKT3 para rejeição esteroide-resistente, não pôde ser realizada adequadamente.

Transplante renal

Foi realizado um estudo clínico de Fase III, prospectivo, randomizado, aberto, multicêntrico, com imunossupressão baseada em **PROGRAF** após transplante renal. Foram incluídos 412 pacientes receptores de transplante renal em 19 centros de estudo nos Estados Unidos. A terapia iniciou-se assim que a função renal foi estabelecida, como indicado pela creatinina sérica ≤ 4 mg/dL (mediana de 4 dias após o transplante, intervalo de 1 a 14 dias). Pacientes com menos de 6 anos de idade foram excluídos do estudo.

Neste estudo foram incluídos 205 pacientes no grupo que recebeu imunossupressão baseada em **PROGRAF**, enquanto 207 pacientes foram randomizados para o grupo submetido ao regime de imunossupressão com ciclosporina. Todos os pacientes receberam terapia de indução profilática, composta de uma preparação de anticorpos antilinfócito, corticosteroides e azatioprina.

A sobrevida geral de 1 ano dos pacientes e do enxerto foi de 96,1% e 89,6%, respectivamente, e foi equivalente entre os dois tratamentos do estudo.

Devido à natureza e ao desenho dos estudos, a comparação de desfechos secundários, como incidência de rejeição aguda, rejeição refratária ou uso de OKT-3 para rejeição esteroide-resistente, não pôde ser realizada adequadamente.

Transplante cardíaco

Dois estudos clínicos comparativos, abertos, randomizados avaliaram a eficácia e segurança da imunossupressão baseada no uso de **PROGRAF** e ciclosporina em transplante cardíaco ortotópico primário. Em um estudo clínico conduzido na Europa, 314 pacientes receberam um regime de indução de anticorpos, corticosteroides e azatioprina em combinação com **PROGRAF** ou ciclosporina modificada por 18 meses. Em um estudo clínico de 3 braços conduzido nos EUA, 331 pacientes receberam corticosteroides e **PROGRAF** mais sirolimo, **PROGRAF** mais micofenolato de mofetila (MMF) ou ciclosporina modificada mais MMF por 1 ano.

No estudo clínico europeu, a sobrevida paciente/enxerto aos 18 meses após o transplante foi semelhante entre os grupos de tratamento, 92% no grupo de tacrolimo e 90% no grupo da ciclosporina. No estudo clínico dos EUA, a sobrevida do paciente e do enxerto aos 12 meses foi semelhante à sobrevida de 93% no grupo de **PROGRAF** mais MMF e à sobrevida de 86% no grupo de ciclosporina modificada mais MMF. No estudo clínico europeu, as concentrações mínimas de ciclosporina estiveram acima do intervalo-alvo pré-definido (ou seja, 100 a 200 ng/mL) no Dia 122 e acima de 32 a 68% dos pacientes do grupo de tratamento com ciclosporina, ao passo que as concentrações de tacrolimo estiveram dentro do intervalo-alvo pré-definido (ou seja, 5 a 15 ng/mL) em 74 a 86% dos pacientes do grupo de tratamento com tacrolimo. Os dados deste estudo europeu indicam que a partir da 1ª semana até os 3 meses após o transplante, aproximadamente 80% dos pacientes mantiveram as concentrações mínimas entre 8 a 20 ng/mL, e de 3 meses até 18 meses após o transplante, aproximadamente 80% dos pacientes mantiveram as concentrações mínimas entre 6 a 18 ng/mL.

O estudo clínico conduzido nos EUA apresentava um terceiro grupo com um regime de combinação de sirolimo, 2 mg por dia, e a dose total de **PROGRAF**. Entretanto, este regime foi associado a risco maior de complicações de cicatrização de feridas, insuficiência renal, diabetes mellitus insulino dependente pós-transplante, e essa combinação não é recomendada.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O tacrolimo prolonga a sobrevivência do receptor e dos órgãos transplantados em modelos animais de fígado, rins, coração, medula óssea, intestino delgado e pâncreas, pulmão e traqueia, pele, córnea e membros.

Em animais, demonstrou-se que o tacrolimo causa supressão da imunidade humoral e, em maior grau, reações mediadas por células, como rejeição ao enxerto, hipersensibilidade do tipo tardia, artrite induzida por colágeno, encefalomielite alérgica experimental e doença de enxerto contra hospedeiro.

Mecanismo de ação

No nível molecular, os efeitos do tacrolimo parecem ser mediados através da ligação a uma proteína citosólica (FKBP12), responsável pelo acúmulo intracelular do composto. O complexo FKBP12-tacrolimo liga-se especifica e competitivamente à calcineurina inibindo-a, levando a uma inibição dependente de cálcio das vias de transdução de sinal das células T. Dessa forma, evita-se a transcrição de um conjunto distinto de genes que regulam a produção de linfocinas.

Tacrolimo é um agente imunossupressor altamente potente, que demonstra sua atividade tanto em experimentos *in vitro* quanto *in vivo*.

Em particular, o tacrolimo inibe a formação de linfócitos citotóxicos, que são principalmente responsáveis pela rejeição do enxerto. O tacrolimo suprime a ativação das células T, a proliferação de células B dependentes de células T auxiliares, bem como a formação de linfocinas (tais como interleucinas-2, -3 e interferon gama) e a expressão do receptor de interleucina-2.

Propriedades farmacocinéticas

A atividade do tacrolimo é devida, principalmente, ao fármaco-mãe. Os parâmetros farmacocinéticos (Média \pm DP) do tacrolimo foram determinados após administração intravenosa (IV) e oral (VO) em voluntários saudáveis, em pacientes receptores de transplante renal, hepático e cardíaco.

Parâmetros Farmacocinéticos de Tacrolimo (média ± DP) em pacientes e indivíduos saudáveis

População	N	Via de administração (dose)	Parâmetros (Média ± DP ^k)					
			C _{máx} (ng/mL)	T _{máx} (h)	AUC (ng•h/mL)	t _{1/2} (h)	CI (L/h/kg)	V (L/kg)
Voluntários saudios	8	IV (0,025 mg/kg/4h)	a	a	598 ^b ± 125	34,2 ± 7,7	0,040 ± 0,009	1,91 ± 0,31
	16	VO (5 mg)	29,7 ± 7,2	1,6 ± 0,7	243 ^c ± 73	34,8 ± 11,4	0,041 ^d ± 0,008	1,94 ^d ± 0,53
Receptores de transplante renal	26	IV (0,02 mg/kg/12h)	a	a	294 ^e ± 262	18,8 ± 16,7	0,083 ± 0,050	1,41 ± 0,66
		VO (0,2 mg/kg/dia)	19,2 ± 10,3	3,0	203 ^e ± 42	f	f	f
		VO (0,3 mg/kg/dia)	24,2 ± 15,8	1,5	288 ± 93	f	f	f
Receptores de transplante hepático	17	IV (0,05 mg/kg/12h)	a	a	3300 ^e ± 2130	11,7 ± 3,9	0,053 ± 0,017	0,85 ± 0,30
		VO (0,3 mg/kg/dia)	68,5 ± 30,0	2,3 ± 1,5	519 ^e ± 179	f	f	f
Receptores de transplante cardíaco	11	IV (0,01 mg/kg/dia coo infusão contínua)	a	a	954 ^g ± 334	23,6 ± 9,22	0,051 ± 0,015	f
	11	VO (0,075 mg/kg/dia)	14,7 ± 7,79	2,1 [0,5 – 6,0] ⁱ	82,7 ^j ± 63,2	a	f	f
	14	VO (0,15 mg/kg/dia)	24,5 ± 13,7	1,5 [0,4 – 4,0] ⁱ	142 ^j ± 116	a	f	f

a: Não aplicável; b: AUC₀₋₁₂₀; c: AUC₀₋₇₂; d: Corrigido para biodisponibilidade individual; e: AUC_{0-inf}; f: Não aplicável; g: AUC_{0-t}; h: Determinado após a primeira dose; i: Mediana [intervalo]; j: AUC₀₋₁₂, k: DP = desvio padrão - Não aplicável.

Devido à variabilidade inter-sujeitos na farmacocinética do tacrolimo, é necessária a individualização da posologia para a otimização da terapia. Os dados farmacocinéticos indicam que as concentrações no

sangue total, e não as concentrações plasmáticas, representam o compartimento de amostragem mais apropriado para descrever a farmacocinética do tacrolimo.

Absorção

No homem, o tacrolimo demonstrou ser absorvido ao longo do trato gastrointestinal.

Após a administração oral de **PROGRAF** cápsulas, as concentrações máximas ($C_{máx}$) de tacrolimo no sangue são atingidas em cerca de 1 a 3 horas. Em alguns pacientes, o tacrolimo parece ser absorvido continuamente durante um período prolongado, originando um perfil de absorção relativamente estável. A biodisponibilidade oral média do tacrolimo varia entre 20% e 25%.

Após a administração oral (0,30 mg/kg/dia) em pacientes submetidos a transplante de fígado, as concentrações de estado de equilíbrio do **PROGRAF** foram atingidas dentro de 3 dias na maioria dos pacientes.

Em voluntários saudáveis, as cápsulas **PROGRAF** 0,5 mg, **PROGRAF** 1 mg e **PROGRAF** 5 mg mostraram-se bioequivalentes, quando administradas em dose equivalente.

A taxa e o grau de absorção do tacrolimo são maiores em jejum. A presença de alimentos diminui a taxa e o grau de absorção do tacrolimo, sendo o efeito mais pronunciado após uma refeição rica em lipídios. O efeito de uma refeição rica em carboidratos é menos pronunciado.

Em pacientes estáveis submetidos a transplante de fígado, a biodisponibilidade oral do **PROGRAF** foi reduzida quando administrado após uma refeição com uma quantidade moderada de lipídios (34% de calorias). As diminuições da AUC (27%) e da $C_{máx}$ (50%) e o aumento do $t_{máx}$ (173%) no sangue total foram evidentes.

Em um estudo com pacientes estáveis submetidos a transplante renal e que receberam **PROGRAF** imediatamente após o café da manhã habitual, o efeito na biodisponibilidade oral foi menos pronunciado. As diminuições da AUC (2 a 12%) e da $C_{máx}$ (15 a 38%), e o aumento do $t_{máx}$ (38 a 80%) no sangue total foram evidentes.

A biodisponibilidade absoluta de tacrolimo foi de $23 \pm 9\%$ nos pacientes adultos submetidos a transplante cardíaco (N = 11) e de $18 \pm 5\%$ em voluntários saudáveis (N =16). Em 25 pacientes submetidos a transplante cardíaco, em um intervalo de concentração de 2 a 24 ng/mL, o coeficiente de correlação foi de 0,89 após uma dose oral de 0,075 ou 0,15 mg/kg/dia no estado de equilíbrio.

O fluxo biliar não influencia a absorção do **PROGRAF**.

Existe forte correlação entre a AUC e as concentrações mínimas no sangue total em estado de equilíbrio. O monitoramento das concentrações mínimas no sangue total fornece uma boa estimativa da exposição sistêmica.

Distribuição e eliminação

No homem, a distribuição de tacrolimo após infusão intravenosa pode ser descrita como bifásica.

Na circulação sistêmica, o tacrolimo liga-se fortemente aos eritrócitos, resultando em uma proporção de distribuição das concentrações de sangue total/plasma de aproximadamente 20:1.

No plasma, o tacrolimo é altamente ligado às proteínas plasmáticas (> 98,8%), principalmente à albumina sérica e à α -1-glicoproteína ácida.

O tacrolimo é amplamente distribuído no organismo. O volume de distribuição no estado de equilíbrio, com base nas concentrações plasmáticas, é de aproximadamente 1.300 L (indivíduos saudáveis). Os dados correspondentes derivados do sangue total mostraram uma média de 47,6 L.

O tacrolimo é uma substância com baixa depuração. Em indivíduos saudáveis, a média da depuração corporal total, estimada a partir de concentrações no sangue total, foi de 2,25 L/h. Em pacientes adultos submetidos ao transplante de fígado, rim e coração, foram observados os valores de 4,1 L/h, 6,7 L/h e 3,9 L/h, respectivamente.

Receptores pediátricos de transplante de fígado apresentaram uma depuração corporal total aproximadamente duas vezes maior que aquela apresentada por pacientes adultos submetidos a transplante de fígado. Fatores como baixos níveis de hematócritos e proteínas, que resultam em um aumento na fração não ligada de tacrolimo, ou aumento do metabolismo induzido por corticosteroides, são considerados os responsáveis pelo aumento das taxas de depuração observado após o transplante.

A meia-vida do tacrolimo é longa e variável. Em indivíduos saudáveis, a meia-vida média no sangue total é de aproximadamente 43 horas. Em pacientes adultos e pediátricos submetidos a transplante de fígado, a média foi de 11,7 horas e de 12,4 horas, respectivamente, em comparação com 15,6 horas em receptores adultos de transplante renal. O aumento das taxas de depuração contribui para a meia-vida mais curta observada em receptores de transplantes.

Metabolismo e biotransformação

O tacrolimo é amplamente metabolizado no fígado, principalmente pelo citocromo P450-3A4. O tacrolimo também é consideravelmente metabolizado na parede intestinal. Existem vários metabólitos identificados. Apenas um deles demonstrou ter atividade imunossupressora *in vitro* semelhante à do tacrolimo. Os outros metabólitos têm atividade fraca ou nenhuma atividade imunossupressora. Na circulação sistêmica, apenas um dos metabólitos inativos está presente em baixas concentrações. Portanto, os metabólitos não contribuem para a atividade farmacológica do tacrolimo.

Excreção

Após a administração intravenosa e oral do tacrolimo marcado com ^{14}C , a maior parte da radioatividade foi eliminada nas fezes. Aproximadamente 2% da radioatividade foi eliminada na urina. Menos de 1%

de tacrolimo inalterado foi detectado na urina e nas fezes, indicando a metabolização praticamente completa do tacrolimo antes da sua eliminação: a bile foi a principal via de eliminação.

Dados pré-clínicos de segurança

Os rins e o pâncreas foram os principais órgãos afetados nos estudos de toxicidade realizados em ratos e babuínos. Em ratos, o tacrolimo causou efeitos tóxicos no sistema nervoso e nos olhos. Efeitos cardiotoxicos reversíveis foram observados em coelhos após a administração intravenosa de tacrolimo.

A administração subcutânea de tacrolimo a ratos machos em doses de 2 ou 3 mg/kg/dia (1,6 a 6,4 vezes a faixa posológica clínica baseada na área de superfície corporal) resultou numa redução relacionada à dose na contagem de espermatozoides.

A administração de tacrolimo por via oral na dose de 1,0 mg/kg (0,8 a 2,2 vezes a faixa posológica clínica baseada na área de superfície corporal) a ratos machos e fêmeas antes e durante o acasalamento, bem como a matrizes durante a gestação e a lactação, foi associada com morte embrionária e efeitos adversos sobre a reprodução feminina, indicados por taxa mais elevada de perda pós-implantação e maior número de crias não paridas ou inviáveis. Quando administrado na dose de 3,2 mg/kg (2,6 a 6,9 vezes a faixa posológica clínica baseada na área de superfície corporal), o tacrolimo foi associado com toxicidade materna e paterna, bem como com toxicidade reprodutiva, inclusive efeitos adversos acentuados sobre ciclos estrais, parto, viabilidade e malformações das crias.

Foi observado um efeito negativo do tacrolimo na fertilidade masculina em ratos, na forma de redução da contagem e da motilidade dos espermatozoides.

Populações especiais

- Pacientes pediátricos

A farmacocinética do tacrolimo foi estudada em pacientes receptores de transplante hepático, com idades entre 0,7 e 13,2 anos. Após a administração intravenosa de uma dose de 0,037 mg/kg/dia em 12 pacientes pediátricos, a meia-vida terminal média, o volume médio de distribuição e a depuração média foram de $11,5 \pm 3,8$ horas, $2,6 \pm 2,1$ L/kg e $0,138 \pm 0,071$ L/h/kg, respectivamente.

Após administração oral em 9 pacientes, a AUC e a $C_{\text{máx}}$ médias foram 337 ± 167 ng•h/mL e $43,4 \pm 27,9$ ng/mL, respectivamente. A biodisponibilidade absoluta foi $31 \pm 21\%$.

Após a administração de **PROGRAF**, as concentrações mínimas no sangue total de 31 pacientes com menos de 12 anos de idade mostraram que pacientes pediátricos necessitam de doses mais elevadas que os adultos para atingir uma concentração mínima semelhante do tacrolimo.

A farmacocinética do tacrolimo também foi estudada em pacientes submetidos a transplante de rim, com idades entre $8,2 \pm 2,4$ anos.

Após a administração intravenosa de uma dose de 0,06 mg/kg/dia (variação de 0,06 – 0,09) a 12 pacientes pediátricos (8 do sexo masculino e 4 do sexo feminino), a meia-vida terminal média e a depuração média foram de $10,2 \pm 5,0$ horas (variação de 3,4 – 25) e de $0,12 \pm 0,04$ L/h/kg (variação de 0,06 – 0,17), respectivamente. Após a administração oral aos mesmos pacientes, a AUC e $C_{\text{máx}}$ médias foram de 181

$\pm 65 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ (variação de 81 – 300) e $30 \pm 11 \text{ ng/mL}$ (variação de 14 – 49), respectivamente. A biodisponibilidade absoluta foi de $19 \pm 14\%$ (variação de 5,2 – 56).

- Pacientes com insuficiência hepática e renal

As médias dos parâmetros farmacocinéticos do tacrolimo, após administração única em pacientes com insuficiência hepática e renal, são apresentadas na tabela abaixo.

Farmacocinética em pacientes com insuficiência renal e hepática

População (n° de pacientes)	Dose	AUC _{0-t} (ng•h/mL)	t _{1/2} (h)	V (L/kg)	CI (L/h/kg)
Insuficiência renal (n=12)	0,02 mg/kg/4h IV	393 ± 123 (t=60 h)	26,3 ± 9,2	1,07 ± 0,20	0,038 ± 0,014
Insuficiência hepática moderada (n=6)	0,02 mg/kg/4h IV	367 ± 107 (t=72 h)	60,6 ± 43,8 Intervalo 27,8-141	3,1 ± 1,6	0,042 ± 0,02
	7,7 mg VO	488 ± 320 (t=72 h)	66,1 ± 44,8 Intervalo 29,5-138	3,7 ± 4,7*	0,034 ± 0,019 ^a
Insuficiência hepática grave (n=6, IV)	0,02 mg/kg/4h IV (n=2)	762 ± 204 (t=120 h)	198 ± 158 Intervalo: 81-436	3,9 ± 1,0	0,017 ± 0,013
	0,01 mg/kg/8h IV (n=4)	289 ± 117 (t=144 h)			
(n=5, VO) ^b	8 mg VO (n=1)	658 (t=120 h)	119 ± 35 Intervalo: 85-178	3,1 ± 3,4 ^a	0,016 ± 0,011 ^a
	5 mg VO (n=4)	533 ± 156 (t=144 h)			
	4 mg VO (n=1)				

a: corrigida para biodisponibilidade;

b: 1 paciente não recebeu a dose por via oral.

IV: intravenosa VO: via oral.

- Pacientes com insuficiência renal

A farmacocinética do tacrolimo após a administração de dose única intravenosa foi determinada em 12 pacientes (7 não estavam em diálise e 5 estavam em diálise, creatinina sérica de $3,9 \pm 1,6$ e $12,0 \pm 2,4 \text{ mg/dL}$, respectivamente) anteriormente ao transplante renal. Os parâmetros farmacocinéticos obtidos foram semelhantes em ambos os grupos.

A depuração média de tacrolimo em pacientes com disfunção renal foi semelhante à de voluntários normais.

- Pacientes com insuficiência hepática

A farmacocinética do tacrolimo foi determinada em 6 pacientes com disfunção hepática leve (média do escore de Pugh: 6,2) após administrações de dose única via oral e intravenosa. A depuração média de tacrolimo em pacientes com disfunção hepática leve não foi substancialmente diferente da depuração de voluntários normais.

A farmacocinética do tacrolimo foi estudada em 6 pacientes com disfunção hepática grave (média do escore de Pugh: > 10). A depuração média foi substancialmente menor nos pacientes com disfunção hepática grave, independentemente da via de administração.

- Raça

A farmacocinética do tacrolimo foi estudada após uma única administração intravenosa e oral de **PROGRAF** aos seguintes voluntários sadios: 10 afro-americanos, 12 latino-americanos e 12 caucasianos. Não houve diferenças farmacocinéticas significativas entre os três grupos étnicos após uma infusão IV de 0,015 mg / kg por 4 horas. Entretanto, após uma única administração oral de 5 mg, a $C_{m\acute{a}x}$ média (\pm DP) de tacrolimo em afro-americanos ($23,6 \pm 12,1$ ng / mL) foi significativamente menor que em caucasianos ($40,2 \pm 12,6$ ng / mL) e em latino-americanos ($36,2 \pm 15,8$ ng / mL) ($p < 0,01$).

A AUC_{0-inf} média tendeu a ser menor em afro-americanos (203 ± 115 ng•h / mL) que em caucasianos (344 ± 186 ng • h / mL) e latino-americanos (274 ± 150 ng•h / mL).

A média da biodisponibilidade oral absoluta (F) (\pm DP) em afro-americanos ($12 \pm 4,5\%$) e latino-americanos ($14 \pm 7,4\%$) foi significativamente menor que em caucasianos ($19 \pm 5,8\%$, $p = 0,011$).

Não houve diferença significativa na média do $T_{1/2}$ terminal entre os três grupos étnicos (variação de aproximadamente 25 a 30 horas).

A comparação retrospectiva dos pacientes afro-americanos e caucasianos submetidos ao transplante de rim indicou que os pacientes afro-americanos necessitavam de doses mais elevadas de tacrolimo para atingirem concentrações mínimas semelhantes.

- Sexo

Não foi conduzido estudo formal para avaliar o efeito do sexo na farmacocinética do tacrolimo. No entanto, não se observa diferença na dosagem por sexo nos estudos clínicos envolvendo transplante renal. Uma comparação retrospectiva da farmacocinética em voluntários sadios e em pacientes receptores de transplante renal e pacientes receptores de transplante hepático e cardíaco indica que não há diferenças relacionadas ao sexo.

4. CONTRAINDICAÇÕES

PROGRAF é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade ao tacrolimo ou a qualquer componente da fórmula do medicamento. **PROGRAF** é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade a outros macrolídeos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerenciamento da imunossupressão

Somente médicos com experiência em terapia imunossupressora e tratamento de pacientes transplantados devem prescrever **PROGRAF**. Os pacientes que usam o medicamento devem ser monitorados em instituições com recursos médicos e laboratoriais adequados. O médico responsável pela terapia de manutenção deve ter todas as informações necessárias para monitorar o paciente.

Monitoramento de rotina

Durante o período inicial após o transplante, os seguintes parâmetros devem ser monitorados de forma rotineira:

- **pressão arterial para investigar possível hipertensão;**
- **eletrocardiograma (ECG);**
- **estado neurológico e visual;**
- **níveis de glicemia em jejum para investigar possível hiperglicemia ou diabetes mellitus;**
- **níveis de eletrólitos no sangue (particularmente potássio sérico para investigar possível hiperpotassemia);**
- **testes de função hepática e renal;**
- **parâmetros hematológicos;**
- **valores de coagulação e proteínas plasmáticas;**

Se forem observadas alterações clinicamente relevantes, deve-se considerar o ajuste do esquema imunossupressor.

Os níveis de tacrolimo no sangue podem variar significativamente durante episódios de diarreia. Por essa razão, recomenda-se monitoramento extra da concentração de tacrolimo durante esses episódios.

Erros de medicação

Foram observados erros de medicação, inclusive a substituição inadvertida, não intencional ou não supervisionada de formulações de tacrolimo com liberação imediata ou prolongada. Isso resultou em reações adversas graves, inclusive rejeição de enxerto, ou outras reações adversas que poderiam ocorrer como consequência de exposição insuficiente ou excessiva ao tacrolimo. Os pacientes devem ser mantidos sob uma única formulação de tacrolimo com a posologia diária correspondente. Alterações na formulação ou na posologia só devem ser feitas sob a supervisão atenta de um médico especialista em transplante.

Hipertrofia do Miocárdio

Hipertrofia ventricular ou hipertrofia do septo, relatadas como cardiomiopatias, têm sido observadas em raras ocasiões com o uso de tacrolimo. A maioria dos casos foi reversível, ocorrendo principalmente em

crianças com concentrações sanguíneas mínimas de tacrolimo muito superiores aos níveis máximos recomendados.

Outros fatores observados que aumentam o risco dessas situações clínicas incluíram doença cardíaca preexistente, uso de corticosteroides, hipertensão, disfunção renal ou hepática, infecções, sobrecarga de fluidos e edema. Consequentemente, **os pacientes de alto risco, principalmente crianças, que estão recebendo imunossupressão substancial devem ser monitorados com exames, como ecocardiograma ou eletrocardiograma (ECG) pré e pós-transplante (por exemplo, inicialmente aos três meses e, depois, aos 9-12 meses).**

Caso se desenvolvam anormalidades, deve-se considerar a redução da dose de **PROGRAF** ou a alteração do tratamento para outro agente imunossupressor.

Hipertensão

Hipertensão arterial é um efeito adverso comum inerente à terapia com **PROGRAF** e pode necessitar de tratamento anti-hipertensivo. O controle da pressão sanguínea pode ser obtido com o uso de qualquer agente anti-hipertensivo comum, embora se deva ter cautela ao usar determinados agentes anti-hipertensivos associados à hiperpotassemia (por exemplo, diuréticos poupadores de potássio, inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores da angiotensina).

Os agentes bloqueadores dos canais de cálcio podem aumentar as concentrações sanguíneas de tacrolimo e, portanto, requerem redução da dose de **PROGRAF**.

Prolongamento do intervalo QT

PROGRAF pode prolongar o intervalo QT/QTc e pode causar Torsades de pointes. Evite o uso de **PROGRAF** em pacientes com síndrome do QT longo congênito.

Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, bradiarritmias, aqueles que fazem uso de determinados medicamentos antiarrítmicos ou outros medicamentos que levam ao prolongamento do intervalo QT e aqueles com distúrbios eletrolíticos, como hipopotassemia, hipocalcemia ou hipomagnesemia, deve-se considerar a realização de eletrocardiograma e monitoramento de eletrólitos (magnésio, potássio, cálcio) periodicamente durante o tratamento.

Infecções graves

Pacientes que estão recebendo imunossupressores, inclusive tacrolimo, têm maior risco de desenvolver infecções bacterianas, virais, fúngicas e por protozoários, inclusive reativação de infecção (p.ex. reativação de hepatite B) e infecções oportunistas (por exemplo, leucoencefalopatia progressiva multifocal associada ao vírus JC).

Essas infecções podem levar a resultados graves e/ou fatais.

Devido ao perigo de supressão excessiva do sistema imunológico, o que pode aumentar a suscetibilidade à infecção, a combinação de terapia imunossupressora deve ser utilizada com cautela.

Infecções por poliomavírus

Os pacientes que estão recebendo agentes imunossupressores, inclusive **PROGRAF**, têm maior risco de apresentar infecções oportunistas, inclusive infecções por poliomavírus. Em pacientes transplantados, as infecções por poliomavírus podem ter desfechos graves e, às vezes, fatais. Esses desfechos incluem nefropatia associada ao poliomavírus (NAPV), principalmente devido à infecção pelo vírus BK, e leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) associada ao vírus JC, que foram observadas em pacientes que receberam **PROGRAF**.

A NAPV está associada a desfechos graves, inclusive a deterioração da função renal e a perda do enxerto renal. O monitoramento do paciente pode ajudar a detectar aqueles com risco de NAPV.

Foram relatados casos de LMP em pacientes tratados com **PROGRAF**. A LMP, que às vezes é fatal, comumente apresenta-se com hemiparesia, apatia, confusão, deficiências cognitivas e ataxia. Os fatores de risco para LMP incluem o tratamento com terapias imunossupressoras e comprometimento da função imunológica. Para pacientes imunodeprimidos, os médicos devem considerar a investigação de LMP no diagnóstico diferencial dos que relatarem sintomas neurológicos, e a consulta a um neurologista deve ser clinicamente indicada.

Devem ser consideradas reduções na imunossupressão para pacientes que desenvolverem evidências de NAPV ou LMP. Os médicos também devem considerar o risco que a redução da imunossupressão pode representar para o funcionamento do enxerto.

Infecções por citomegalovírus (CMV)

Pacientes que estão recebendo agentes imunossupressores, inclusive **PROGRAF**, têm maior risco de desenvolver viremia por CMV e doença por CMV.

O risco da doença por CMV é maior entre pacientes transplantados que eram soronegativos para CMV no momento do transplante e que receberam um enxerto de um doador soropositivo para CMV. Existem abordagens terapêuticas para limitar a doença por CMV e elas devem ser rotineiramente consideradas.

O monitoramento do paciente pode ajudar a detectar pacientes com risco de doença por CMV. Deve-se considerar a redução da quantidade de imunossupressão nos pacientes que desenvolvem viremia por CMV e/ou doença por CMV.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que monitoram pacientes imunossuprimidos devem estar alertas quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa e devem, portanto, tomar todas as precauções cabíveis para o diagnóstico precoce e tratamento.

Em caso de suspeita de dengue, a prescrição deste medicamento ou a manutenção do tratamento deve ser reavaliada, devido a seu potencial hemorrágico.

Diabetes mellitus pós-transplante

PROGRAF mostrou ser a causa do aparecimento de diabetes mellitus em estudos clínicos realizados com transplantes de fígado, rim e coração. O surgimento de diabetes mellitus pós-transplante pode ser reversível em alguns pacientes. Pacientes hispânicos e afro-americanos submetidos ao transplante de rim apresentam maior risco. As concentrações de glicose no sangue devem ser monitoradas com frequência em pacientes tratados com **PROGRAF**.

Transplante renal

Vinte por cento dos pacientes receptores de transplante renal tratados com **PROGRAF** relataram diabetes mellitus insulínodépendente pós-transplante (DMPT) (consulte as tabelas abaixo). O tempo médio para o início da diabetes mellitus insulínodépendente pós-transplante foi de 68 dias. A dependência de insulina foi revertida em 15% dos pacientes em um ano, e em 50% dos pacientes, em dois anos após o transplante. Pacientes afro-americanos e hispânicos transplantados apresentaram um risco mais elevado para desenvolver DMPT.

Incidência de diabetes mellitus insulínodépendente pós-transplante e uso de insulina em pacientes 2 anos após transplante renal em estudo Fase III usando azatioprina (AZA)

Estado de DMPT^a	PROGRAF/AZA	Ciclosporina
Pacientes sem histórico de diabetes mellitus pré-transplante.	151	151
Novos casos de DMPT ^a , 1º ano	30/151 (20%)	6/151 (4%)
Continua insulínodépendente após um ano, sem histórico anterior de diabetes.	25/151 (17%)	5/151 (3%)
Novos casos de DMPT ^a após 1º ano	1	0
Pacientes com DMPT ^a após 2 anos	16/151 (11%)	5/151 (3%)

^a uso de insulina por 30 dias consecutivos ou mais, com intervalo inferior a 5 dias, sem histórico anterior de diabetes mellitus insulínodépendente ou diabetes mellitus não insulínodépendente.

Desenvolvimento de diabetes mellitus insulínodépendente pós-transplante por raça ou etnia e por grupo de tratamento durante o primeiro ano após o transplante renal em um estudo clínico Fase III.

Raça	PROGRAF	
	Nº de pacientes em risco	Pacientes que desenvolveram DMPT^a
Afro-Americanos	15/41 (37%)	3 (8%)
Hispânicos	5/17 (29%)	1 (6%)
Caucasianos	10/82 (12%)	1 (1%)
Outros	0/11 (0%)	1 (10%)
Total	30/151 (20%)	6 (4%)

^a uso de insulina por 30 dias consecutivos ou mais, com intervalo superior a 5 dias, sem histórico anterior de diabetes mellitus insulínodépendente ou diabetes mellitus não insulínodépendente.

Transplante hepático

A DMPT foi relatada em 18% e 11% dos pacientes receptores de transplante hepático tratados com **PROGRAF**, e foi considerada reversível em 45% e 31% destes pacientes no primeiro ano após o transplante, nos estudos realizados nos EUA e na Europa, respectivamente. A hiperglicemia, que pode precisar de tratamento, foi associada ao uso do **PROGRAF** em 47% e 33% dos pacientes receptores de transplante hepático nos estudos realizados nos EUA e na Europa, respectivamente.

Incidência de diabetes mellitus insulino dependente pós-transplante e uso de insulina no primeiro ano em pacientes receptores de transplante hepático

Estado da DMPT ^a	Estudo Americano		Estudo Europeu	
	PROGRAF	Ciclosporina	PROGRAF	Ciclosporina
Pacientes com risco ^b	239	236	239	249
Novos casos de DMPT ^a	42 (18%)	30 (13%)	26 (11%)	12 (5%)
Pacientes que continuam usando insulina após 1 ano	23 (10%)	19 (8%)	18 (8%)	6 (2%)

^auso de insulina por 30 dias consecutivos ou mais, com intervalo superior a 5 dias, sem histórico anterior de diabetes mellitus insulino dependente ou diabetes mellitus não insulino dependente pós-transplante.

^bPacientes sem histórico de diabetes mellitus insulino dependente pós-tratamento.

Transplante cardíaco

A DMPT foi relatada em 13% e 22% dos pacientes receptores de transplante cardíaco tratados com **PROGRAF** e recebendo micofenolato de mofetila (MMF) ou azatioprina (AZA), e foi considerada reversível em 30% e 17% destes pacientes no primeiro ano após o transplante, nos estudos realizados nos EUA e na Europa, respectivamente. A hiperglicemia, definida como dois níveis de glicose plasmática de jejum ≥ 126 mg/dL foi relatada com o uso de **PROGRAF** mais MMF ou AZA em 32% e 35% dos pacientes receptores de transplante cardíaco nos estudos realizados nos EUA e na Europa, respectivamente e podem necessitar de tratamento.

Incidência de diabetes mellitus pós-transplante e uso de insulina no primeiro ano em pacientes receptores de transplante cardíaco

Estado da DMPT ^a	Estudo Americano		Estudo Europeu	
	PROGRAF/MMF	Ciclosporina/MMF	PROGRAF/AZA	Ciclosporina/AZA
Pacientes com risco ^b	75	83	132	138
Novos casos de DMPT ^a	10 (13%)	6 (7%)	29 (22%)	5 (4%)
Pacientes que continuam com uso de insulina após 1 ano ^c	7 (9%)	1 (1%)	24 (18%)	4 (3%)

^a: uso de insulina por 30 dias consecutivos ou mais, sem histórico anterior de diabetes mellitus insulino dependente ou diabetes mellitus não insulino dependente pós-transplante.

^b: pacientes sem histórico de diabetes mellitus não insulino dependente pós-transplante.

^c: 7 – 12 meses para o estudo clínico dos EUA.

Nefrotoxicidade

PROGRAF pode causar nefrotoxicidade particularmente quando usado em doses elevadas.

Foi relatada nefrotoxicidade em aproximadamente 52% dos pacientes receptores de transplante renal e em 40% e 36% dos pacientes receptores de transplante hepático que receberam **PROGRAF** em estudos

randomizados nos EUA e na Europa, respectivamente e em 59% dos pacientes receptores de transplante cardíaco em um estudo randomizado na Europa.

O uso de tacrolimo pode resultar em comprometimento da função renal em pacientes transplantados devido ao seu efeito vasoconstritor na vasculatura renal. O comprometimento renal agudo, que geralmente é reversível na maioria dos casos, pode acarretar aumento dos níveis de creatinina sérica, hiperpotassemia, secreção reduzida de ureia e hiperuricemia.

Pacientes com função renal comprometida devem ser monitorados atentamente uma vez que pode ser necessário reduzir a dose de tacrolimo ou suspendê-lo temporariamente.

O comprometimento renal agudo sem manejo efetivo pode progredir para um comprometimento renal crônico caracterizado por disfunção renal progressiva, aumento da ureia e proteinúria no sangue. O uso concomitante de tacrolimo com medicamentos com efeitos nefrotóxicos conhecidos deve ser evitado.

Para os pacientes com elevações persistentes de creatinina sérica que não respondem aos ajustes de dose, deve-se considerar a mudança para outra terapia imunossupressora.

Neurotoxicidade

PROGRAF pode causar diferentes neurotoxicidades, particularmente quando usado em doses elevadas. As neurotoxicidades mais graves são síndrome da encefalopatia posterior reversível (SEPR), delírio e coma.

Pacientes tratados com tacrolimo relataram o desenvolvimento da síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR). Caso os pacientes que estejam tomando tacrolimo apresentem sintomas indicativos de SEPR, tais como dor de cabeça, alteração do estado mental, convulsões e distúrbios visuais, deve ser realizado um exame radiológico (por exemplo, Ressonância Magnética). Caso seja diagnosticada SEPR, aconselha-se o controle adequado da pressão arterial e a suspensão imediata do tacrolimo sistêmico. A maioria dos pacientes recupera-se completamente após serem tomadas medidas adequadas.

Coma e delírio, na ausência de SEPR, também foram associados às altas concentrações plasmáticas de tacrolimo. Ocorreram casos de convulsões em pacientes adultos e pediátricos que receberam **PROGRAF**.

Neurotoxicidades menos graves, como tremores, parestesias, dor de cabeça e outras alterações na função motora, função sensorial e estado mental, estão associadas às altas concentrações de tacrolimo no sangue e podem responder ao ajuste da dose.

Hiperpotassemia

Foi relatada a ocorrência de hiperpotassemia leve a grave em 31% dos pacientes receptores de transplante renal e em 45% e 13% dos pacientes receptores de transplante hepático tratados com **PROGRAF** em estudos randomizados nos EUA e na Europa, respectivamente, e pode requerer tratamento.

Os níveis séricos de potássio devem ser monitorados. O uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio ou a alta ingestão de potássio deve ser evitado.

Distúrbios linfoproliferativos e outras neoplasias malignas

Como resultado da imunossupressão, pode ocorrer aumento da suscetibilidade a infecções e o possível desenvolvimento de linfoma.

Assim como com outros agentes imunossupressores potentes, houve relatos de pacientes tratados com tacrolimo que desenvolveram distúrbios linfoproliferativos associados ao vírus Epstein-Barr (EBV).

Uma combinação de imunossupressores, como anticorpos antilinfocíticos administrados concomitantemente, aumenta o risco de distúrbios linfoproliferativos associados ao EBV. Foi observado que crianças muito jovens (< 2 anos), negativas para EBV, têm risco elevado de desenvolver distúrbios linfoproliferativos. Por isso, nesse grupo de pacientes, a sorologia para EBV deve ser verificada antes de iniciar o tratamento com tacrolimo. Durante o tratamento, recomenda-se monitoramento atento da sorologia de EBV.

Os pacientes que estão recebendo agentes imunossupressores, inclusive PROGRAF, têm maior risco de desenvolver linfomas e outros tumores malignos, particularmente da pele. O risco parece estar relacionado mais à intensidade e à duração do efeito imunossupressor do que ao uso de qualquer agente específico. Como de costume, para os pacientes com maior risco de câncer de pele, a exposição à luz solar e à luz UV deve ser condicionada à utilização de roupa protetora e ao uso de filtro solar com alto fator de proteção.

Assim como com outras substâncias imunossupressoras potentes, o risco de câncer secundário é desconhecido.

Imunizações

Agentes imunossupressores podem afetar a resposta à imunização, e as vacinas podem tornar-se menos eficazes durante o tratamento com tacrolimo. A utilização de vacinas vivas atenuadas deve ser evitada.

Aplasia pura da série vermelha

Foram relatados casos de aplasia pura da série vermelha (APSV) em pacientes tratados com tacrolimo. Todos os pacientes relataram fatores de risco para APSV, como infecção por parvovírus B19, doença de base ou medicamentos concomitantes associados à APSV.

Se for diagnosticada APSV, deve-se considerar a interrupção do tratamento com **PROGRAF**.

Perfuração gastrointestinal

Há relatos de perfuração gastrointestinal em pacientes tratados com tacrolimo, embora todos os casos tenham sido considerados como uma complicação da cirurgia de transplante ou acompanhados por infecção, divertículo ou neoplasia maligna. Como a perfuração gastrointestinal é considerada um evento clinicamente importante, que pode resultar em um quadro grave ou com risco à vida, tratamentos adequados, inclusive cirurgia, devem ser considerados imediatamente após a ocorrência de um sintoma suspeito.

Uso com inibidores e indutores do CYP3A4

Quando substâncias com potencial de interação, particularmente, fortes inibidores do CYP3A4 (por exemplo: telaprevir, boceprevir, ritonavir, cetoconazol, voriconazol, itraconazol, telitromicina ou claritromicina) ou indutores do CYP3A4 (por exemplo: rifampicina, rifabutina), são combinadas com tacrolimo, as concentrações sanguíneas de tacrolimo devem ser monitoradas para ver se há necessidade de ajuste da dose, de modo a manter uma exposição semelhante de tacrolimo. O monitoramento contínuo imediato e frequente dos níveis de tacrolimo no sangue dentro dos primeiros dias da coadministração, bem como do monitoramento da função renal, com relação ao prolongamento de QT com ECG e com relação a outros efeitos colaterais é fortemente recomendado, quando coadministrado com inibidores do CYP3A4 (vide a seção 6 **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Ao coadministrar **PROGRAF** com outros substratos e/ou inibidores de CYP3A4 que também tenham o potencial de prolongar o intervalo QT, recomenda-se uma redução da dose de tacrolimo, monitoramento atento das concentrações de tacrolimo no sangue total e monitoramento do prolongamento do intervalo QT.

Foi relatado que o uso de tacrolimo com amiodarona resulta em concentrações elevadas de tacrolimo no sangue total, com ou sem prolongamento concomitante do intervalo QT.

Erva-de-são-joão e outras preparações a base de plantas

Preparações contendo erva de são-joão (*Hypericum perforatum*) devem ser evitadas durante o uso de **PROGRAF**, devido ao risco de interações que levam à diminuição da concentração sanguínea de tacrolimo e à redução do efeito clínico dessa substância (vide seção 6. **INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA**).

Excipientes

PROGRAF cápsulas contém lactose.

Como **PROGRAF** contém lactose, deve-se ter cuidado especial em pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou má absorção de glicose-galactose.

Cápsula de PROGRAF de 1 mg:

Aviso: Este produto contém 61,35 mg de lactose monoidratada por cápsula; portanto, deve ser usado com cautela por pessoas com diabetes.

Cápsula de PROGRAF de 5 mg:

Aviso: Este produto contém 123,60 mg de lactose monoidratada por cápsula; portanto, deve ser usado com cautela por pessoas com diabetes.

Uso em pacientes que recebem ciclosporina

Tacrolimo não deve ser usado simultaneamente à ciclosporina. A administração de tacrolimo deve ser adiada em caso de concentrações sanguíneas elevadas de ciclosporina (consulte a seção 6.

INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA).

Conversão de cápsulas de liberação imediata (PROGRAF) para cápsulas de liberação prolongada (PROGRAF XL)

Ao converter pacientes tratados com cápsulas de liberação imediata duas vezes ao dia para cápsulas de liberação prolongada uma vez ao dia, a conversão deve ser feita considerando-se uma dose diária total de 1:1 (mg:mg).

A troca inadvertida, não intencional ou não supervisionada por outras formulações de tacrolimo não é segura. Após a conversão para qualquer formulação alternativa, deve-se fazer o monitoramento terapêutico do fármaco, bem como ajustes da dose, para garantir que a exposição sistêmica ao tacrolimo seja mantida.

Efeito sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

O tacrolimo pode causar distúrbios visuais e neurológicos. Não há estudos sobre os efeitos do tacrolimo na capacidade de dirigir e operar máquinas.

Populações especiais

Pacientes com comprometimento renal e hepático

A farmacocinética de **PROGRAF** em pacientes com insuficiência renal foi semelhante à farmacocinética em voluntários saudáveis com função renal normal. No entanto, considere o uso de uma dose de **PROGRAF** no limite inferior das faixas de dose terapêutica em pacientes receptores de transplante hepático ou cardíaco e que possuam insuficiência renal preexistente. Outras reduções de dose abaixo do intervalo-alvo podem ser necessárias.

A utilização de tacrolimo por pacientes receptores de transplante hepático que sofrem de insuficiência hepática pós-transplante pode ser associada ao aumento do risco de desenvolvimento de insuficiência renal relacionada às concentrações elevadas de tacrolimo no sangue total. Esses pacientes devem ser monitorados até o final do tratamento e ajustes na dose devem ser considerados. Algumas evidências sugerem que devem ser usadas doses menores para esses pacientes.

Pacientes pediátricos

A experiência com **PROGRAF** em pacientes pediátricos receptores de transplante renal é limitada.

Foram observados transplantes hepáticos bem-sucedidos com o uso do **PROGRAF** em pacientes pediátricos (idade até 16 anos).

Dois estudos randomizados, com tratamento ativo e uso de **PROGRAF** em transplante primário de fígado incluíram 56 pacientes pediátricos. Trinta e um pacientes foram randomizados para receber terapia baseada em **PROGRAF** e 25 para receber terapia baseada em ciclosporina. Além disso, um mínimo de 122 pacientes foi incluído em um estudo não controlado para investigar o uso do tacrolimo em transplante hepático com doador vivo. Pacientes pediátricos, geralmente, requerem doses maiores de **PROGRAF** para manter concentrações sanguíneas mínimas semelhantes às de adultos.

Pacientes idosos

Os estudos clínicos do **PROGRAF** não incluíram um número suficiente de indivíduos com 65 anos ou mais para determinar se eles respondem ao tratamento de maneira diferente dos indivíduos mais jovens. Outra experiência clínica relatada não identificou diferenças nas respostas obtidas entre pacientes idosos e pacientes jovens. De forma geral, a seleção de dose para um paciente idoso deve ser feita com cautela, geralmente começando na extremidade baixa da escala de dose, tendo em vista a maior frequência de redução na função hepática, renal ou cardíaca, de doença concomitante ou de uso de outros medicamentos.

Gravidez (categoria C)

Uso durante a gravidez: estudos com animais e seres humanos mostraram risco para mulheres grávidas. A prescrição deste medicamento depende da avaliação da relação risco-benefício para a paciente.

Em estudos de reprodução em ratos e coelhos, foram observados efeitos adversos nos fetos, principalmente em doses elevadas que foram tóxicas para as fêmeas. O tacrolimo, administrado em doses orais de 0,32 e 1,0 mg/kg durante a organogênese em coelhos, foi associado à toxicidade materna, assim como um aumento na incidência de abortos; essas doses são equivalentes a 0,5 a 1,0 vez e 1,6 a 3,3 vezes a faixa de dose clínica recomendada (0,1 a 0,2 mg/kg) baseada na adequação para a área da superfície corporal. Além disso, somente em doses elevadas, foi observado um aumento na incidência de malformações e de variações de desenvolvimento. O tacrolimo, administrado por via oral em doses de 3,2 mg/kg durante a organogênese em ratos, foi associado à toxicidade materna e causou aumento na reabsorção tardia, decréscimo no número de nascimentos vivos e diminuição no peso e na viabilidade dos filhotes. O tacrolimo foi associado com a redução no peso dos filhotes, quando administrado por via oral na dose de 1,0 e 3,2 mg/kg (equivalente a 0,7 a 1,4 e 2,3 a 4,6 vezes a faixa de dose clínica recomendada baseada na adequação para a área da superfície corporal) em ratas prenhas após a organogênese e durante a lactação.

Os dados dos estudos realizados com seres humanos mostram que o tacrolimo atravessa a placenta, e os bebês expostos ao tacrolimo no útero podem correr risco de prematuridade, anomalias/defeitos congênitos, baixo peso ao nascimento e sofrimento fetal. Dados limitados de pacientes transplantados não mostram evidência de um risco elevado de efeitos adversos no decorrer e no resultado da gravidez em tratamento com tacrolimo em comparação com outros agentes imunossupressores. O uso de tacrolimo durante a gravidez foi associado ao parto pré-termo, hiperpotasemia neonatal e disfunção renal. Devido à necessidade de tratamento, o tacrolimo pode ser considerado para gestantes quando não houver uma alternativa mais segura e quando o benefício percebido para a mãe justificar o risco potencial para o feto.

Tacrolimo pode aumentar a hiperglicemia em gestantes diabéticas (inclusive diabetes gestacional). Monitore regularmente a glicemia materna.

Tacrolimo pode exacerbar a hipertensão em gestantes e aumentar o risco de pré-eclâmpsia. Monitore e controle a pressão arterial.

Mulheres e homens com potencial reprodutivo devem considerar o uso de um método contraceptivo eficaz antes de iniciar o tratamento com tacrolimo.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

De acordo com relatos, o tacrolimo é excretado no leite materno. Os efeitos do tacrolimo no lactente ou na produção de leite não foram avaliados.

Uma vez que efeitos nocivos para o recém-nascido não podem ser descartados, as mulheres não devem amamentar quando estiverem sendo tratadas com tacrolimo.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação do risco/benefício. Quando utilizado, pode ser necessária a monitorização clínica e/ou laboratorial do lactente.

Carcinogênese, Mutagênese e Danos à fertilidade

- Carcinogenicidade e mutagenicidade

O aumento da incidência de neoplasias malignas é uma complicação reconhecida da imunossupressão em receptores de transplante de órgãos. As formas mais comuns de neoplasia são linfomas não Hodgkin e carcinomas cutâneos. Como acontece com outras terapias imunossupressoras, o risco de neoplasias malignas em indivíduos tratados com tacrolimo pode ser maior que na população sadia normal.

Foram observadas doenças linfoproliferativas associadas com a infecção pelo vírus Epstein-Barr. Foi relatado que a redução ou descontinuação da imunossupressão pode levar à regressão das lesões.

Não foram observadas evidências de genotoxicidade em estudos de mutagenicidade *in vitro* em bactérias (*Salmonella* e *E.coli*) ou mamíferos (células derivadas do pulmão de hamster chinês), no estudo de mutagenicidade *in vitro* CHO/GHPRT ou estudos de clastogenicidade *in vivo* realizados em camundongos; o tacrolimo não causou síntese não programada de DNA em hepatócitos de roedores.

Foram realizados estudos de carcinogenicidade em ratos e camundongos machos e fêmeas. No estudo de 80 semanas em camundongos e no estudo de 104 semanas em ratos, não foi encontrada nenhuma relação entre a incidência de tumor e a dose de tacrolimo. As doses mais altas usadas nos estudos em ratos e camundongos foram 0,8-2,5 vezes (camundongos) e 3,5-7,1 vezes (ratos) a faixa de dose clinicamente recomendada de 0,1-0,2 mg/kg/dia quando corrigida para a área de superfície corporal.

- Danos à fertilidade

Nos estudos em ratos machos e fêmeas não foi demonstrado comprometimento da fertilidade. O tacrolimo, administrado por via oral na dose de 1,0 mg/kg (0,7 - 1,4 vezes a faixa de dose clinicamente recomendada de 0,1 - 0,2 mg/kg/dia quando corrigida para a área de superfície corporal) em ratos machos e fêmeas antes e durante o acasalamento, assim como para as fêmeas durante a gestação e a lactação, foi associado com letalidade embrionária e efeitos adversos na reprodução das fêmeas. Os efeitos sobre a função reprodutora das fêmeas (parto) e efeitos letais para o embrião foram indicados por uma taxa maior de perda pós-implantação e número aumentado de filhotes não nascidos e não viáveis. Quando administrado na dose de 3,2 mg/kg (2,3 - 4,6 vezes a faixa de dose clinicamente recomendada baseada

na área de superfície corporal) o tacrolimo foi associado com toxicidade materna e paterna, assim como toxicidade reprodutiva, incluindo efeitos adversos acentuados sobre o ciclo estral, parto, viabilidade e malformação de filhotes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de tacrolimo com medicamentos cujo efeito nefrotóxico ou neurotóxico é conhecido pode aumentar o nível de toxicidade. Como o tratamento com tacrolimo pode ser associado com hiperpotassemia ou pode aumentar a hiperpotassemia preexistente, deve-se evitar o consumo elevado de potássio ou diuréticos poupadores de potássio.

Devido ao potencial para insuficiência renal aditiva ou sinérgica, é preciso cautela ao administrar **PROGRAF** com medicamentos que possam estar relacionados com disfunção renal. Esses medicamentos incluem, entre outros, aminoglicosídeos, ganciclovir, anfotericina B ou ibuprofeno, cisplatina, inibidores nucleotídeos da transcriptase reversa (por. ex.: tenofovir) e inibidores de protease (por ex.: ritonavir e indinavir).

Experimentos clínicos iniciais com a coadministração de **PROGRAF** e ciclosporina resultaram em nefrotoxicidade aditiva/sinérgica. Os pacientes que trocarem o tratamento com ciclosporina por **PROGRAF** só devem receber a primeira dose de tacrolimo 24 horas após a última dose de ciclosporina. A administração de **PROGRAF** deve ser adiada na presença de níveis elevados de ciclosporina.

Medicamentos que podem alterar as concentrações de tacrolimo

A terapia sistêmica com tacrolimo exige monitoramento atento quando coadministrada com medicamentos que têm uma interação potencial e, quando necessário, deve-se interromper ou ajustar a dose de tacrolimo.

Como o tacrolimo é metabolizado principalmente pelo sistema enzimático CYP3A, substâncias que inibem estas enzimas podem reduzir o metabolismo ou aumentar a biodisponibilidade de tacrolimo, resultando em aumento nas concentrações plasmáticas ou no sangue total. Os fármacos que induzem estes sistemas enzimáticos podem aumentar o metabolismo ou diminuir a biodisponibilidade de tacrolimo, resultando em redução das concentrações plasmáticas ou no sangue total. O monitoramento das concentrações sanguíneas e os ajustes de dose são essenciais quando esses medicamentos são usados concomitantemente:

Fármacos que podem aumentar as concentrações de tacrolimo no sangue

Bloqueadores de canal de cálcio	Antibióticos macrolídeos	Agentes antifúngicos	Agentes gastrointestinais pró-cinéticos	Outros fármacos
diltiazem nicardipina nifedipina verapamil	claritromicina eritromicina troleandomicina josamicina	clotrimazol fluconazol itraconazol cetoconazol voriconazol posaconazol	cisaprida metoclopramida	amiodarona bromocriptina cloranfenicol cimetidina ciclosporina danazol

				etinilestradiol metilprednisolona lansoprazol omeprazol inibidores de protease do HIV (por ex. ritonavir, nelfinavir, saquinavir) inibidores de protease do HCV (por ex. telaprevir, boceprevir) nefazodona hidróxido de magnésio e alumínio letermovir antiviral usado para tratar CMV extrato de <i>Schisandra</i> <i>sphenanthera</i>
--	--	--	--	---

O tacrolimo também demonstrou efeito inibidor amplo e forte sobre o metabolismo dependente de CYP3A4. Assim, o uso concomitante de tacrolimo com fármacos conhecidamente metabolizados por vias dependentes de CYP3A4 pode afetar o metabolismo desses fármacos. Tacrolimo se liga de forma extensa a proteínas plasmáticas. Possíveis interações com outros fármacos conhecidos por sua alta afinidade com proteínas plasmáticas devem ser consideradas.

Suco de toranja (grapefruit)

O suco de toranja inibe as enzimas CYP3A, resultando no aumento dos níveis sanguíneos de tacrolimo. Portanto, os pacientes devem evitar comer toranja ou beber o suco de toranja com tacrolimo.

Supressores / neutralizadores do suco gástrico

O lansoprazol e omeprazol (CYP2C19, substrato de CYP3A4) têm o potencial de inibir o metabolismo do tacrolimo mediado por CYP3A4 e, portanto, aumentar consideravelmente as concentrações de tacrolimo no sangue total, especialmente em pacientes transplantados que são metabolizadores deficientes ou intermediários de CYP2C19, em comparação com pacientes que metabolizam CYP2C19 de forma eficiente.

A cimetidina também pode inibir o metabolismo do CYP3A4 de tacrolimo e, assim, aumentar substancialmente as concentrações de tacrolimo no sangue total.

A coadministração de tacrolimo com antiácidos à base de magnésio e hidróxido de alumínio aumenta as concentrações sanguíneas de tacrolimo. Monitoramento das concentrações sanguíneas e ajustes adequados da dose de tacrolimo são recomendados quando estas drogas são usadas concomitantemente. Em um estudo cruzado de dose única em pacientes saudáveis com coadministração oral de tacrolimo e hidróxido de alumínio e magnésio resultou em um aumento de 21% na AUC média do tacrolimo e em uma redução de 10% na $C_{\text{máx}}$ média de tacrolimo com relação a sua administração oral isolada.

Inibidores da protease

Pode haver necessidade de reduções significativas na dose de tacrolimo e no prolongamento do intervalo de administração a fim de manter a exposição ao tacrolimo semelhante quando coadministrado com fortes inibidores de CYP3A4, especialmente telaprevir..

A maioria dos inibidores de protease inibe as enzimas de CYP3A e pode aumentar as concentrações de tacrolimo no sangue total. Recomenda-se evitar o uso concomitante de tacrolimo com nelfinavir, a menos que os benefícios justifiquem os riscos. As concentrações de tacrolimo no sangue total são acentuadamente elevadas quando há coadministração de telaprevir ou boceprevir. Recomenda-se o monitoramento das concentrações de tacrolimo no sangue total e das reações adversas associadas ao tacrolimo, além de ajustes adequados no esquema de dose de tacrolimo quando o tacrolimo e inibidores de protease (por exemplo, ritonavir, telaprevir, boceprevir) são usados concomitantemente.

Telaprevir: em um estudo de dose única com 9 voluntários saudáveis, a coadministração de tacrolimo (dose única de 0,5 mg) com telaprevir (750 mg três vezes por dia por 13 dias) elevou a $C_{máx}$ de tacrolimo normalizado por dose em 9,3 vezes e a AUC em 70 vezes em comparação com o tacrolimo isolado.

Boceprevir: em um estudo de dose única com 12 sujeitos, a coadministração de tacrolimo (dose única de 0,5 mg) com boceprevir (800 mg três vezes por dia por 11 dias) elevou a $C_{máx}$ de tacrolimo em 9,9 vezes e a AUC em 17 vezes em comparação com o tacrolimo em monoterapia.

Nelfinavir: com base em um estudo clínico com 5 receptores de transplante hepático, a coadministração de tacrolimo e nelfinavir aumentou as concentrações de tacrolimo no sangue de forma significativa e, como resultado, foi necessária uma redução de 16 vezes, em média, da dose de tacrolimo para manter as concentrações mínimas de tacrolimo na média 9,7 ng/mL. Recomenda-se evitar o uso concomitante de **PROGRAF** com nelfinavir, a menos que os benefícios justifiquem os riscos.

Antibióticos macrolídeos

O aumento rápido no nível do tacrolimo pode ocorrer quando coadministrado com inibidores do CYP3A4. Casos foram relatados nos quais um aumento acentuado nos níveis do tacrolimo ocorreu rapidamente, logo dentro de 1-3 dias após a coadministração com um forte inibidor do CYP3A4, claritromicina, apesar da redução imediata da dose do tacrolimo. Portanto, monitoramento contínuo precoce, dentro dos primeiros dias da coadministração, e frequente dos níveis do tacrolimo no sangue, bem como o monitoramento da função renal, da prolongação de QT com ECG e de outros efeitos colaterais é fortemente recomendado.

Fármacos que podem diminuir a concentração do tacrolimo no sangue

Anticonvulsivantes	Antimicrobianos	Fitoterápicos	Outras drogas
carbamazepina fenobarbital fenitoína	rifabutina caspofungina rifampicina	Erva-de-são-joão	sirolimo fenitoína carbamazepine fenobarbital

Erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*)

A erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*) induz o citocromo CYP3A4 e a glicoproteína P. Uma vez que o tacrolimo é substrato para o citocromo CYP3A4, há um potencial de que o uso da erva-de-são-joão em pacientes que estão recebendo **PROGRAF** possa resultar na redução dos níveis de tacrolimo.

Antimicrobianos

Rifampicina: em um estudo com 6 voluntários normais observou-se uma significativa redução na biodisponibilidade oral de tacrolimo (de $14 \pm 6\%$ para $7 \pm 3\%$) quando administrado concomitantemente com rifampicina (600 mg). Além disso, houve um aumento significativo da depuração do tacrolimo (de $0,036 \pm 0,008$ L/h/kg para $0,053 \pm 0,010$ L/h/kg) em administração concomitante com rifampicina.

Sirolimo

Após a administração concomitante de tacrolimo e sirolimo (2 ou 5 mg/dia) em pacientes receptores de transplante renal estáveis, foi observada uma redução na AUC_{0-12} média e na C_{\min} de aproximadamente 30% em relação ao tacrolimo administrado isoladamente. Após a administração concomitante de tacrolimo e 1 mg/dia de sirolimo, houve uma redução na AUC_{0-12} média e na C_{\min} de aproximadamente 3% e 11%, respectivamente. A segurança e a eficácia do uso do tacrolimo em combinação com o sirolimo para prevenção da rejeição a enxerto não foram estabelecidas, e seu uso não é recomendado.

A segurança e eficácia de tacrolimo com sirolimo não foi estabelecida em pacientes receptores de transplante renal. Uso de sirolimo com tacrolimo em estudos de pacientes receptores de transplante de fígado foi associado a um aumento da mortalidade, perda de enxerto e trombose da artéria hepática (TAH), e seu uso não é recomendado.

O uso de sirolimo (2 mg por dia) com tacrolimo em pacientes receptores de transplante cardíaco em um estudo clínico realizado nos EUA foi associado com o aumento do risco de danos à função renal, complicações na cicatrização de feridas e diabetes mellitus insulino dependente pós-transplante, e seu uso não é recomendado.

Outras interações medicamentosas

Os agentes imunossupressores podem afetar a vacinação. Portanto, durante o tratamento com **PROGRAF**, a vacinação pode ser menos eficaz. O uso de vacinas vivas deve ser evitado; vacinas vivas incluem, entre outras, a vacina intranasal contra gripe, sarampo, caxumba, rubéola, poliomielite, BCG, febre amarela, varicela e tifoide TY21a.

Terapia de combinação com produtos de ácido micofenólico (MPA)

Cuidado deve ser tomado ao mudar a terapia de combinação a partir de ciclosporina para tacrolimo e vice-versa. A exposição ao MPA é maior com a coadministração do tacrolimo do que com a coadministração de ciclosporina porque a ciclosporina interrompe a recirculação entero-hepática de MPA, enquanto o tacrolimo não. O monitoramento do medicamento terapêutico do MPA é recomendado.

Impacto da terapia antiviral de ação direta (DAA)

A farmacocinética do tacrolimo pode ser impactada por alterações na função hepática durante a terapia DAA, relacionada à depuração do vírus HCV. Um monitoramento de perto e ajuste de dose potencial do tacrolimo é justificado para garantir eficácia e segurança continuadas.

Informe seu paciente que, durante tratamento, o uso de vacinas exige a avaliação do profissional de saúde.

Interação com alimentos

A presença de alimentos afeta a absorção do tacrolimo. A taxa e o grau de absorção do tacrolimo são maiores em jejum.

A presença e a composição do alimento diminuíram tanto a taxa como o grau de absorção do tacrolimo quando administrado em 15 voluntários saudáveis.

O efeito foi mais pronunciado com uma refeição rica em lipídios (848 kcal, 46% de lipídios): a AUC e a $C_{máx}$ médias diminuíram 37% e 77%, respectivamente; o $T_{máx}$ se prolongou 5 vezes. Uma refeição rica em carboidratos (668 kcal, 85% de carboidratos) fez com que a AUC e a $C_{máx}$ médias fossem reduzidas em 28% e 65%, respectivamente.

Em voluntários saudáveis (n=16), o tempo da refeição também afetou a biodisponibilidade do tacrolimo. Quando administrado imediatamente após a refeição, a $C_{máx}$ média foi reduzida em 71% e a AUC média foi reduzida em 39% em relação às condições de jejum. Quando administrado 1,5 horas após a refeição, a $C_{máx}$ média foi reduzida em 63% e a AUC média foi reduzida em 39% em relação às condições de jejum.

Em 11 pacientes receptores de transplante hepático, **PROGRAF** administrado 15 minutos após um café da manhã rico em lipídios (400 kcal, 34% de lipídios), resultou em decréscimo da AUC ($27 \pm 18\%$) e da $C_{máx}$ ($50 \pm 19\%$), quando comparado às condições de jejum.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

PROGRAF cápsulas deve ser armazenado em temperatura ambiente (temperatura entre 15°C e 30°C), protegido da umidade.

Este medicamento tem um prazo de validade de 36 meses após a data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após aberto, é válido por 12 meses.

Aspecto físico

PROGRAF 1 mg: apresenta-se na forma de cápsula dura branca, com gravação em tinta vermelha de “1 mg” na tampa e “f 617” no corpo de cada cápsula.

PROGRAF 5 mg: é apresentado na forma de cápsula dura na cor vermelha acinzentada, com gravação em tinta branca de “5 mg” na tampa e “f 657” no corpo de cada cápsula.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de administração

Recomenda-se que a dose oral diária de **PROGRAF** seja administrada em duas doses (por exemplo, de manhã e à noite).

As cápsulas de **PROGRAF** devem ser tomadas imediatamente após a remoção do blister. Os pacientes devem ser aconselhados a não engolir o dessecante que acompanha o produto.

As cápsulas devem ser ingeridas com líquido (de preferência água) e com o estômago vazio ou, pelo menos, 1 hora antes das refeições ou 2 a 3 horas após as refeições, para a máxima absorção do medicamento.

Os pacientes não devem comer toranja (grapefruit) nem beber o seu suco em combinação com **PROGRAF**.

PROGRAF pode ser administrado por via intravenosa ou oral. Em geral, a administração pode iniciar-se por via oral; se necessário, a administração do conteúdo da cápsula pode ser realizada em suspensão em água, por sonda nasogástrica.

O tacrolimo não é compatível com o plástico PVC. Tubos, seringas e outros equipamentos usados para preparar ou administrar a suspensão do conteúdo das cápsulas de **PROGRAF** não devem conter PVC em sua composição.

Com base nos efeitos imunossupressores do tacrolimo, inalação ou contato direto com a pele ou membranas mucosas do pó contido nos produtos de tacrolimo deve ser evitado durante a preparação. Se esse contato ocorrer, lavar a pele e os olhos.

Posologia

PROGRAF deve ser administrado por via oral em duas doses diárias.

As recomendações sobre a dose oral inicial para pacientes adultos submetidos a transplante de rim, coração e fígado, bem como as recomendações para as concentrações no sangue total são apresentadas abaixo.

Para os pacientes submetidos a transplante de fígado e coração, a dose inicial do **PROGRAF** deve ser administrada 6 horas após a realização do transplante.

Para os pacientes submetidos a transplante de rim, a dose inicial do **PROGRAF** pode ser administrada dentro de 24 horas após a realização do transplante, mas deve ser adiada até que a função renal seja reestabelecida.

Para obter detalhes sobre o monitoramento das concentrações sanguíneas, consulte a tabela abaixo.

Resumo das recomendações de dose oral inicial e concentrações no sangue total

População de pacientes	Dose oral inicial*	Concentrações mínimas no sangue total
Adultos – Transplante renal	0,2 mg/kg dia	mês 1 – 3: 7 – 20 ng/mL mês 4 – 12: 5 – 15 ng/mL
Adultos – Transplante hepático	0,10 – 0,15 mg/kg/dia	mês 1 – 12: 5 – 20 ng/mL
Adultos – Transplante cardíaco	0,075 mg/kg/dia	mês 1 – 3: 10 – 20 ng/mL mês ≥ 4: 5 – 15 ng/mL
Crianças – Transplante hepático	0,15 – 0,20 mg/kg/dia	mês 1 – 12: 5 – 20 ng/mL
Crianças – Transplante cardíaco	0.10 – 0.30 mg/kg/day	mês 1 – 3: 10 – 20 ng/mL mês ≥ 4: 5 – 15 ng/mL

* Observação: dividida em duas doses, administradas a cada 12 horas.

Transplante hepático

Se possível, recomenda-se que o tratamento seja iniciado com **PROGRAF cápsulas**. A dose inicial do **PROGRAF** não deve ser administrada antes de decorridas 6 horas do transplante. Em um paciente que está recebendo infusão intravenosa, a primeira dose da terapia oral deve ser administrada de 8 a 12 horas após a interrupção da infusão intravenosa.

A dose oral inicial recomendada de **PROGRAF cápsulas** para adultos é de 0,10 a 0,15 mg/kg/dia administrado em duas doses diárias a cada 12 horas.

Em receptores de transplante hepático, a administração concomitante com suco de toranja (grapefruit) aumenta as concentrações mínimas de tacrolimo no sangue.

A dose deve ser titulada com base na avaliação clínica de rejeição e tolerabilidade. Doses menores de **PROGRAF** podem ser suficientes como terapia de manutenção. Recomenda-se uma terapia conjunta com corticosteroides adrenais logo após o transplante.

Ajuste de dose durante o período pós-transplante em adultos e crianças

As doses de **PROGRAF**, em geral, são reduzidas no período pós-transplante. É possível, em alguns casos, que a terapia imunossupressora concomitante seja interrompida, considerando-se somente a monoterapia com **PROGRAF**. A melhora do estado do paciente após o transplante pode alterar a farmacocinética do tacrolimo, o que poderá exigir ajustes adicionais da dose.

Terapia de rejeição - adultos e crianças

O aumento das doses de **PROGRAF**, tratamento suplementar com corticosteroides e a introdução de séries de curta duração de anticorpos mono/policlonais, têm sido métodos utilizados para controlar os episódios de rejeição. Caso sejam observados sinais de toxicidade, pode haver necessidade de redução da dose de **PROGRAF**.

Transplante renal

A dose oral inicial recomendada de **PROGRAF** é 0,2 mg/kg/dia administrada a cada 12 horas em duas doses. A dose inicial de **PROGRAF** pode ser administrada 24 horas depois do transplante, mas deve ser adiada até a recuperação da função renal (como indicado, por exemplo, pela creatinina sérica ≤ 4 mg/dL).

Pacientes afro-americanos podem requerer doses mais elevadas para atingir concentrações sanguíneas comparáveis.

Dose comparativa e concentrações mínimas com base na raça

Tempo após o transplante	Caucasianos n = 114		Afro-Americanos n = 56	
	Dose	Concentrações mínimas	Dose	Concentrações mínimas
Dia 7	0,18 mg/kg	12 ng/mL	0,23 mg/kg	10,9 ng/mL
Mês 1	0,17 mg/kg	12,8 ng/mL	0,26 mg/kg	12,9 ng/mL
Mês 6	0,14 mg/kg	11,8 ng/mL	0,24 mg/kg	11,5 ng/mL
Mês 12	0,13 mg/kg	10,1 ng/mL	0,19 mg/kg	11,0 ng/mL

Ajuste de dose durante o período pós-transplante

As doses de **PROGRAF** são geralmente reduzidas no período pós-transplante. É possível, em alguns casos, que a terapia imunossupressora concomitante seja interrompida, levando a uma dupla terapia com **PROGRAF**. A melhora do estado do paciente após o transplante pode alterar a farmacocinética do tacrolimo, o que poderá exigir ajustes adicionais da dose.

Terapia de rejeição

O aumento das doses de **PROGRAF**, tratamento suplementar com corticosteroides e a introdução de séries de curta duração de anticorpos mono/policonais, têm sido métodos utilizados para controlar os episódios de rejeição. Caso sejam observados sinais de toxicidade, pode haver necessidade de redução da dose de **PROGRAF**.

Transplante cardíaco

Devido ao seu potencial para nefrotoxicidade, deve-se considerar uma dose de **PROGRAF** no limite inferior da faixa de dose terapêutica em pacientes receptores de transplante cardíaco e que possuam insuficiência renal preexistente. Outras reduções de dose abaixo do intervalo-alvo podem ser necessárias.

Em adultos, **PROGRAF** pode ser usado com indução de anticorpos (permitindo um adiamento do início do tratamento com **PROGRAF**) ou, alternativamente, em pacientes clinicamente estáveis sem a indução de anticorpos. Após a indução de anticorpos, o tratamento oral de **PROGRAF** deve iniciar-se com uma dose de 0,075 mg/kg/dia, administrada em duas doses (por exemplo, de manhã e à noite). A administração deve ser iniciada dentro de 5 dias após a conclusão da cirurgia, assim que a condição clínica do paciente esteja estabilizada. Se a dose não puder ser administrada por via oral em função do estado clínico do paciente, a terapia intravenosa de 0,01 a 0,02 mg/kg/dia deverá ser iniciada como infusão contínua de 24 horas.

Ajuste de dose durante o período pós-transplante em adultos e crianças

As doses de **PROGRAF** são geralmente reduzidas no período pós-transplante. A melhora no estado do paciente após o transplante pode alterar a farmacocinética do tacrolimo, podendo ser necessários ajustes adicionais da dose.

Terapia de rejeição - adultos e crianças

O aumento das doses de **PROGRAF**, tratamento suplementar com corticosteroides e a introdução de uso de curta duração de anticorpos mono / policlonais têm sido métodos utilizados para controlar os episódios de rejeição.

Em pacientes adultos convertidos para **PROGRAF**, uma dose inicial de 0,15 mg/kg/dia deverá ser administrada em duas doses divididas (por exemplo, de manhã e à noite).

Em pacientes pediátricos convertidos para **PROGRAF**, uma dose oral inicial de 0,20 - 0,30 mg/kg/dia deverá ser administrada em duas doses divididas (por exemplo, de manhã e à noite).

Informações sobre a conversão da ciclosporina para **PROGRAF**, vide “Ajustes de dose em populações especiais”.

Conversão de um Tratamento Imunossupressivo para Outro

PROGRAF não deve ser usado simultaneamente com ciclosporina. O uso de **PROGRAF** ou ciclosporina deve ser interrompido no mínimo 24 horas antes do início do outro medicamento. Na presença de concentrações elevadas de **PROGRAF** ou ciclosporina, a administração do outro medicamento deve, em geral, ser adiada.

Populações especiais

Pacientes Pediátricos

Em geral, os pacientes pediátricos necessitam de doses 1 ½ a 2 vezes maiores que as doses de adultos para atingirem concentrações sanguíneas semelhantes.

- Transplante hepático

Pacientes pediátricos que receberam transplante de fígado e que não apresentavam comprometimento renal ou hepático antes da cirurgia precisam e toleram doses mais elevadas que a dos adultos para atingir concentrações sanguíneas semelhantes. Portanto, recomenda-se que a terapia em crianças seja iniciada com uma dose intravenosa inicial de 0,03 a 0,05 mg/kg/dia e uma dose oral inicial de 0,15 a 0,20 mg/kg/dia. Pode ser necessário ajustar a dose. A experiência com pacientes pediátricos submetidos a transplante de rim é limitada.

- Transplante cardíaco

PROGRAF foi usado com ou sem indução de anticorpos em transplante cardíaco pediátrico. Em pacientes sem indução de anticorpos, se o tratamento com **PROGRAF** for iniciado por via intravenosa, a dose inicial recomendada é de 0,03 – 0,05 mg/kg/dia em infusão contínua por 24 horas para se atingir as concentrações sanguíneas de tacrolimo de 15 – 25 ng/mL. Os pacientes devem ser convertidos ao tratamento por via oral assim que for clinicamente possível. A primeira dose do tratamento por via oral deve ser de 0,30 mg/kg/dia iniciando-se de 8 a 12 horas após a descontinuação da terapia intravenosa. Após a indução de anticorpos, se o tratamento com **PROGRAF** for iniciado por via oral, a dose inicial recomendada é de 0,10 – 0,30 mg/kg/dia, administrada em duas doses divididas (por exemplo, de manhã e à noite).

Pacientes Idosos

Não há evidências atualmente disponíveis de que a dose de **PROGRAF** deva ser ajustada em pacientes idosos.

Pacientes com Disfunção Renal

Devido ao seu potencial de nefrotoxicidade, deve-se considerar doses de **PROGRAF** no limite inferior das faixas de dose terapêutica em pacientes que receberam transplante de fígado ou de coração e que possuam insuficiência renal preexistente. Outras reduções de dose abaixo da faixa-alvo podem ser necessárias.

Em pacientes receptores de transplante de rim com oligúria pós-operatória, a dose inicial de **PROGRAF** deve ser administrada não antes de 6 horas e dentro de 24 horas do transplante, mas deve ser adiada até a função renal apresentar evidências de recuperação.

Pacientes com Disfunção Hepática

Devido à redução no clearance e à meia-vida prolongada, pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh ≥ 10) podem necessitar de doses mais baixas de **PROGRAF**. Um controle rigoroso das concentrações sanguíneas deve ser garantido.

O uso de **PROGRAF** em receptores de transplante de fígado com insuficiência hepática pós-transplante pode estar associado ao risco aumentado para o desenvolvimento de insuficiência renal relacionada a concentrações elevadas de tacrolimo no sangue. Estes pacientes devem ser cuidadosamente monitorados e ajustes de dose devem ser considerados. Algumas evidências sugerem que doses mais baixas devem ser usadas nesses pacientes.

Monitoramento das concentrações no sangue

- Considerações gerais

O monitoramento das concentrações de tacrolimo no sangue juntamente com outros parâmetros laboratoriais e clínicos é considerado um auxílio essencial para o tratamento dos pacientes para avaliação de rejeição, toxicidade, ajustes da dose e adesão ao tratamento. Os fatores que influenciam a frequência de monitoramento incluem, entre outros, disfunção hepática ou renal, adição ou descontinuação de medicamentos com interação potencial e o tempo pós-transplante. O monitoramento das concentrações no sangue não substitui o monitoramento das funções renais e hepáticas e biópsias de tecido.

Métodos normalmente usados para o ensaio de tacrolimo incluem cromatografia líquida de alta eficiência com detecção de massa em associação com espectrometria (HPLC/MS/MS) e os imunoenaios. Os imunoenaios podem reagir com metabólitos, bem como com o composto principal. Portanto, os resultados dos ensaios obtidos com os imunoenaios podem ter um viés positivo em relação aos resultados de HPLC/MS. A polarização pode depender de ensaios em laboratórios específicos. A comparação das concentrações na literatura publicada com a concentração de pacientes dos ensaios atuais deve ser feita com conhecimento detalhado dos métodos de ensaio e das matrizes biológicas utilizadas.

O sangue total é a matriz de escolha, e as amostras devem ser coletadas em tubos contendo o anticoagulante ácido etilenodiaminotetracético (EDTA). A anticoagulação com heparina não é recomendada devido à tendência de formar coágulos durante o armazenamento. As amostras não analisadas imediatamente devem ser armazenadas em temperatura ambiente ou refrigeradas e ensaiadas em até 7 dias; caso seja necessário armazenar as amostras por mais tempo, elas devem ser congeladas a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Um estudo demonstrou uma recuperação do fármaco $> 90\%$ para as amostras armazenadas a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 6 meses, com recuperação reduzida observada após 6 meses.

-Transplante hepático

Embora não haja uma correlação direta entre as concentrações de tacrolimo e a eficácia do medicamento, dados de estudos Fase II e III de pacientes submetidos a transplante hepático demonstram uma incidência crescente de eventos adversos com concentrações mínimas mais altas no sangue. A maioria dos pacientes permanece estável quando as concentrações mínimas no sangue são mantidas entre 5 e 20 ng/mL. No longo prazo, os pacientes transplantados, muitas vezes, são mantidos na extremidade mais baixa desse intervalo-alvo.

Dados do estudo clínico dos EUA mostram que as concentrações de tacrolimo no sangue total, medidas por ELISA, variaram mais na primeira semana pós-transplante. Após esse período inicial, as concentrações medianas mínimas de tacrolimo no sangue, medidas em intervalos entre a segunda semana e um ano pós-transplante, variaram entre 9,8 ng/mL e 19,4 ng/mL.

- Transplante renal

Dados de um estudo Fase III de **PROGRAF** com azatioprina indicam que concentrações mínimas de tacrolimo no sangue total, medidas por IMx[®], variaram mais na primeira semana de administração. Durante os primeiros três meses daquele estudo, 80% dos pacientes mantiveram as concentrações mínimas entre 7 e 20 ng/mL; posteriormente, entre 5 e 15 ng/mL, por um ano.

Em um estudo clínico separado de **PROGRAF** junto com micofenolato de mofetila (MMF) e daclizumabe, cerca de 80% dos pacientes mantiveram as concentrações de tacrolimo no sangue total entre 4 e 11 ng/mL por um ano após o transplante. Em outro estudo clínico de **PROGRAF** junto com MMF e basiliximabe, cerca de 80% dos pacientes mantiveram as concentrações de tacrolimo no sangue total entre 6 e 16 ng/mL durante 1 a 3 meses, e posteriormente entre 5 e 12 ng/mL do mês 4 até um ano. Os riscos relativos de toxicidade e falha de eficácia estão relacionados às concentrações mínimas de tacrolimo no sangue total. Portanto, o monitoramento das concentrações mínimas no sangue total é recomendado para ajudar na avaliação clínica de toxicidade e falha de eficácia.

- Transplante Cardíaco

Na prática clínica, os níveis sanguíneos mínimos encontram-se geralmente na faixa de 10 - 20 ng/mL em pacientes receptores de transplante cardíaco no início do período pós-transplante. Posteriormente, durante o tratamento de manutenção, as concentrações sanguíneas encontram-se na faixa de 5 - 15 ng/mL em pacientes receptores de transplante cardíaco.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Em geral, é difícil estabelecer o perfil de reações adversas associado a agentes imunossupressores devido à doença de base e ao uso concomitante de múltiplos medicamentos.

As reações adversas mais comumente relatadas (ocorrendo em > 10% dos pacientes) são tremor, comprometimento renal, condições de hiperglicemia, diabetes mellitus, hiperpotassemia, infecções, hipertensão e insônia.

A frequência de reações adversas é definida da seguinte forma: muito comuns ($\geq 1/10$); comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomuns ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raras ($< 1/10.000$), desconhecidas (não foi possível calcular a partir dos dados disponíveis). Em cada grupo de frequência, são apresentados efeitos indesejados em ordem decrescente de gravidade.

As reações adversas mencionadas acima foram observadas durante estudos clínicos e/ou durante o uso comercial.

Infecções e infestações

Como é conhecido em relação a outros agentes imunossupressores potentes, pacientes tratados com tacrolimo estão, muitas vezes, sob risco elevado de infecções (por vírus, bactérias, fungos, protozoários). A evolução de infecções preexistentes pode ser agravada. Podem ocorrer infecções generalizadas e localizadas.

Foram relatados casos de nefropatia associada ao vírus BK, além de casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) associada ao vírus JC em pacientes tratados com imunossupressores, inclusive **PROGRAF**.

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas

Pacientes que estão recebendo terapia imunossupressora estão sob risco elevado de desenvolver malignidades. Foram relatadas neoplasias benignas e malignas, incluindo distúrbios linfoproliferativos associados ao vírus Epstein-Barr (EBV) e neoplasias malignas cutâneas relacionadas ao tratamento com tacrolimo.

Distúrbios do sistema nervoso

- muito comuns: dor de cabeça, tremor;
- comuns: distúrbios do sistema nervoso, convulsões, perturbações da consciência, neuropatias periféricas, tontura, parestesias e disestesias, escrita comprometida;
- incomuns: encefalopatia, hemorragias no sistema nervoso central e acidente vascular cerebral, coma, anormalidades da fala e linguagem, paralisia e paresia, amnésia;
- raros: hipertonia, plexopatia braquial, lesão do nervo periférico;
- muito raros: miastenia.
- desconhecido: síndrome de encefalopatia posterior reversível

Distúrbios psiquiátricos

- muito comuns: insônia;
- comuns: confusão e desorientação, depressão, sintomas de ansiedade, alucinação, distúrbios mentais, depressão, distúrbios e perturbações de humor, pesadelos;
- incomuns: distúrbio psicótico;
- raros: mudez.

Distúrbios oculares

- comuns: distúrbios oculares, visão turva, fotofobia;
- incomuns: catarata;
- raros: cegueira;
- desconhecido: neuropatia óptica.

Distúrbios auditivos e de labirinto

- comuns: tinido;
- incomuns: hipoacusia;

- raros: surdez neurossensorial;
- muito raros: audição prejudicada.

Distúrbios gastrointestinais

- muito comuns: diarreia, náusea;
- comuns: sinais e sintomas gastrointestinais, vômito, dores gastrointestinais e abdominais, condições de inflamação gastrointestinal, hemorragias gastrointestinais, ulceração e perfuração gastrointestinal, ascite, estomatite e ulceração, prisão de ventre, sinais e sintomas dispépticos, flatulência, inchaço e distensão, fezes moles;
- incomuns: pancreatite aguda e crônica, peritonite, amilase sanguínea elevada, íleo paralítico, doença do refluxo gastroesofágico, esvaziamento gástrico comprometido;
- raros: pseudocisto pancreático, subíleo.

Distúrbios hepatobiliares

- muito comuns: testes de função hepática anormais;
- comuns: distúrbios do duto biliar, dano hepatocelular e hepatite, colestase e icterícia;
- raros: doença hepática veno-oclusiva, trombose da artéria hepática, doença hepática granulomatosa;
- muito raros: insuficiência hepática.

Distúrbios cardíacos

- comuns: distúrbios isquêmicos da artéria coronariana, taquicardia;
- incomuns: insuficiência cardíaca, arritmias ventriculares e parada cardíaca, arritmia supraventricular, cardiomiopatias, exames alterados de ECG, hipertrofia ventricular, palpitações, frequência cardíaca e pulsação anormais;
- raros: derrame pericárdico;
- muito raros: ecocardiograma alterado, QT prolongado ao eletrocardiograma, Torsades de pointes.

Distúrbios vasculares

- muito comuns: hipertensão;
- comuns: eventos isquêmicos e tromboembólicos, distúrbios hipotensivos vasculares, hemorragia, distúrbios vasculares periféricos;
- incomuns: trombose venosa profunda, choque, infarto.

Distúrbios renais e urinários

- muito comuns: comprometimento renal;
- comuns: insuficiência renal, insuficiência renal aguda, nefropatia tóxica, necrose tubular renal, anormalidades urinárias, oligúria, sintomas da bexiga e da uretra;
- incomuns: síndrome urêmica hemolítica, anúria;
- muito raros: nefropatia, cistite hemorrágica.

Distúrbios do sistema reprodutor e mamas

- incomuns: dismenorreia e sangramento uterino.

Distúrbios da nutrição e do metabolismo

- muito comuns: diabetes mellitus Tipo I, diabetes mellitus Tipo II, condições hiperglicêmicas, hipercalemia;
- comuns: anorexia, acidoses metabólicas, outras anormalidades de eletrólitos, hiponatremia, sobrecarga de líquidos, hiperuricemia, hipomagnesemia, hipopotassemia, hipocalcemia, apetite reduzido, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipofosfatemia;
- incomuns: desidratação, hipoglicemia, hipoproteinemia, hiperfosfatemia, amilase sanguínea elevada.

Distúrbios endócrinos

- raros: hirsutismo.

Transtornos do sistema hematológico e linfático

- comuns: anemia, trombocitopenia, leucopenia, análises anormais de eritrócitos, leucocitose;
- incomuns: coagulopatias, pancitopenia, neutropenia, anormalidades de coagulação e sangramento;
- raros: púrpura trombocitopênica trombótica, hipoprotrombinemia;
- desconhecidos: aplasia eritrocítica pura, agranulocitose, anemia hemolítica, neutropenia febril.

Distúrbios do sistema imunológico

Foram observadas reações alérgicas e anafilactoide em pacientes que estavam recebendo tacrolimo.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo

- comuns: artralgia, dor lombar, câibras musculares, espasmos musculares, dor nos membros*;
- incomuns: distúrbios nas articulações;
- raros: diminuição da mobilidade.

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastínicos

- comuns: distúrbios pulmonares parenquimais, dispneia, derrame pleural, tosse, faringite, congestão nasal e inflamações;
- incomuns: insuficiências respiratórias, distúrbios do trato respiratório, asma;
- raros: síndrome da angústia respiratória aguda.

Distúrbios gerais e condições no local da administração

- comuns: distúrbios febris, dor e desconforto, condições astênicas, edema, sensação de mudança da temperatura corporal, aumento da fosfatase alcalina sanguínea, elevação de peso;
- incomuns: redução de peso, quadro semelhante à gripe, lactato desidrogenase sanguínea elevada, sensação de tremor, sensação anormal, falência de múltiplos órgãos, sensação de pressão no peito, intolerância à temperatura;
- raros: quedas, úlcera, aperto no peito, mobilidade reduzida, sede;
- muito raros: aumento do tecido gorduroso.

Lesões, envenenamento e complicações de procedimento

- comuns: disfunção primária do enxerto.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

- comuns: erupção cutânea, prurido, alopecias, acne, sudorese excessiva;

- incomuns: dermatite, fotossensibilidade;
- raros: necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell);
- muito raros: síndrome de Stevens-Johnson.

* Há relatos isolados de dor nos membros como parte da Síndrome da dor induzida por inibidores da calcineurina (SDIIC), que geralmente se apresenta como uma dor intensa, ascendente, simétrica e bilateral nos membros inferiores.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A experiência com superdose é limitada. Foram relatados diversos casos de superdose acidental de tacrolimo. Os sintomas incluíram tremor, dor de cabeça, náusea e vômito, infecções, urticária, letargia e aumentos da ureia no sangue, concentrações elevadas de creatinina sérica e alanino aminotransferase.

Não existem antídotos específicos para o tacrolimo. Se ocorrer superdose, devem ser tomadas medidas gerais de suporte e o tratamento sintomático deve ser iniciado.

Baseando-se no baixo peso molecular, na baixa solubilidade aquosa e na extensiva ligação a eritrócitos e proteínas plasmáticas, presume-se que o tacrolimo não seja dialisável. Em pacientes isolados com níveis plasmáticos muito altos, hemofiltração ou diafiltração foram eficazes na redução das concentrações tóxicas. Em caso de intoxicação oral, lavagem gástrica e/ou uso de adsorventes (como carvão ativado) podem ser úteis se aplicados logo após a ingestão.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro MS-1.7717.0007

Farmacêutico responsável: Sandra Winarski CRF-SP: 18.496

Fabricado e embalado por:

Astellas Ireland Co. Ltd.
Killorglin – Co. Kerry – Irlanda.

Registrado e importado por:

Astellas Farma Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos Ltda.
Av. Guido Caloi, 1.935, Bloco B, 2º andar, Santo Amaro, CEP: 05802-140 – São Paulo – SP.

CNPJ 07.768.134/0001-04

SAC 0800-6007080

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 19/04/2021.

PROGRAF® é uma marca registrada da Astellas Pharma Inc. Todas as outras marcas comerciais ou marcas registradas são de propriedade de seus respectivos proprietários.

310371-PRG-BRA

[logo:] Astellas





PROGRAF[®] XL

(tacrolimo)

Astellas Farma Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos

Ltda

Cápsulas de Liberação Prolongada

1 mg e 5 mg

PROGRAF® XL
tacrolimo

Cápsulas de liberação prolongada

APRESENTAÇÕES

PROGRAF® XL é apresentado na forma de cápsulas de liberação prolongada contendo 1 mg e 5 mg de tacrolimo nas seguintes embalagens:

- **PROGRAF XL 1 mg**: embalagens contendo 50 cápsulas de liberação prolongada.
- **PROGRAF XL 5 mg**: embalagens contendo 50 cápsulas de liberação prolongada.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

PROGRAF XL 1 mg: cada cápsula de liberação prolongada contém 1 mg de tacrolimo.

Excipientes: etilcelulose, estearato de magnésio, dióxido de titânio, gelatina, hipromelose, lactose monoidratada, laurilsulfato de sódio, óxido férrico amarelo, óxido férrico vermelho, Opacode vermelho (goma laca, lecitina de soja, óxido férrico vermelho e simeticona).

PROGRAF XL 5 mg: cada cápsula de liberação prolongada contém 5 mg de tacrolimo.

Excipientes: etilcelulose, estearato de magnésio, dióxido de titânio, gelatina, hipromelose, lactose monoidratada, laurilsulfato de sódio, óxido férrico amarelo, óxido férrico vermelho, Opacode vermelho (goma laca, lecitina de soja, óxido férrico vermelho e simeticona).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

PROGRAF XL é indicado para a profilaxia da rejeição de órgãos em pacientes submetidos a transplantes alogênicos de fígado, rins e coração. Recomenda-se que **PROGRAF XL** seja utilizado concomitantemente com corticosteroides adrenais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Pacientes adultos submetidos a transplante renal *de novo*

A eficácia e a segurança de **PROGRAF XL** + micofenolato de mofetila (MMF) e corticosteroides (n = 214) foram comparadas com as de **PROGRAF** + MMF + corticosteroides e ciclosporina + MMF + corticosteroides (n = 212) em um estudo clínico de Fase III multicêntrico, aberto, comparativo, randomizado, de não inferioridade em pacientes receptores de transplante renal *de novo*. Os medicamentos do estudo foram administrados nas seguintes doses orais: **PROGRAF** 0,075-0,10 mg/kg duas vezes ao dia; **PROGRAF XL** 0,15-0,20 mg/kg uma vez ao dia pela manhã; ciclosporina 4-5 mg/kg duas vezes ao dia. MMF foi administrado de acordo com a recomendação contida na bula do produto. O esquema posológico desses imunossupressores foi ajustado com base na evidência clínica de eficácia, segurança e/ou concentrações mínimas em sangue total. Os pacientes receberam duas doses intravenosas de 20 mg de basiliximabe como terapia de indução. A falha de eficácia abrangeu um resultado ampliado para qualquer paciente que faleceu, apresentou perda de enxerto (retorno à diálise

> 30 dias pós-tratamento ou retransplante), apresentou rejeição aguda comprovada por biópsia ou teve perda de seguimento. As taxas de falha de eficácia em 1 ano foram semelhantes entre os grupos de tratamento (veja a tabela abaixo).

Falha de eficácia em pacientes de transplante renal *de novo* em 1 ano

	PROGRAF XL / MMF (n = 214)	PROGRAF /MMF (n = 212)	Ciclosporina/MMF (n = 212)
Falha de eficácia	14,0%	15,1%	17,0%
Diferença de tratamento	-3,0%	-1,9%	
95,2% IC	-9,9% , 4,0%	-9,8% , 5,2%	

IC = intervalo de confiança. As diferenças de tratamento são relativas ao grupo tratado com ciclosporina (**PROGRAF XL** menos ciclosporina; **PROGRAF** menos ciclosporina). MMF=micofenolato de mofetila.

Sobrevida do paciente e do enxerto em pacientes receptores de transplante renal *de novo* em 1 ano após o transplante

	PROGRAF XL/MMF (n=214)	PROGRAF/MMF (n=212)	Ciclosporina/MMF (n=212)
Sobrevida do paciente	98,6%	95,7%	97,6%
Diferença estimada por Kaplan Meier	1,0%	-1,9%	
95% IC	-1,6% , 3,6%	-5,3% , 1,5%	
Sobrevida do enxerto	96,7%	92,9%	95,7%
Diferença estimada por Kaplan Meier	1,0%	-2,9%	
95% IC	-2,7% , 4,6%	-7,3% , 1,6%	

IC = intervalo de confiança. As diferenças de tratamento estimadas por Kaplan Meier são relativas ao grupo tratado com ciclosporina (**PROGRAF XL** menos ciclosporina; **PROGRAF** menos ciclosporina). Dados corrigidos no momento do último acompanhamento.

Função renal em pacientes receptores de transplante renal *de novo* aos 6 e 12 meses após o transplante

	PROGRAF XL / MMF (n = 214)	PROGRAF / MMF (n=212)	Ciclosporina/ MMF (n=212)	Valor P	
				PROGRAF XL versus ciclosporina	PROGRAF versus ciclosporina
Nível médio de creatinina sérica (mg/dL)					
6 meses	1,46±0,55	1,42±0,43	1,51±0,50	0,238	0,015
12 meses	1,39±0,44	1,42±0,56	1,48±0,51	0,047	0,057
Nível médio de depuração da creatinina (mL/min)					
6 meses	56,7±18,24	56,8±17,25	53,6±15,92	0,036	0,015
12 meses	59,7±18,26	57,5±18,81	54,6±17,60	0,008	0,013

Dados adicionais de eficácia em pacientes receptores de transplante renal *de novo* 1 ano após o transplante

	PROGRAF XL / MMF (n = 214)	PROGRAF /MMF (n=212)	Ciclosporina/ MMF (n=212)	Valor P	
				PROGRAF XL <i>versus</i> ciclosporina	PROGRAF <i>versus</i> ciclosporina
Falha do tratamento	14,5%	15,6%	28,8%	< 0,001	0,001
Mudança devida à falha do tratamento	4,7%	2,8%	18,4%	< 0,001	< 0,001
Descontinuação do tratamento					
Evento adverso	8,9%	10,8%	17,5%	0,010	0,069
Não adesão	0,9%	1,9%	2,4%	0,283	1,000
Rejeição	0,5%	0	7,5%	< 0,001	< 0,001

Falha do tratamento = descontinuação do medicamento do estudo por qualquer razão.

Pacientes adultos submetidos a transplante hepático *de novo*

Foi conduzido um estudo europeu de Fase II, multicêntrico, aberto, randomizado, para avaliação da eficácia e segurança de **PROGRAF XL** (n = 67) em comparação com **PROGRAF** (n = 62) em pacientes adultos receptores de transplante hepático *de novo*. Os dados comparativos de eficácia 6 semanas após o transplante são apresentados na tabela abaixo.

	PROGRAF (n = 62)	PROGRAF XL (n = 67)
Sobrevida do paciente	98,1%	98,4%
Sobrevida do enxerto	93,3%	96,9%
Livre de rejeição aguda confirmada por biópsia	68,8%	70,1%

Pacientes submetidos a transplante cardíaco

Estudo FG-506-15-02:

Um estudo clínico Fase II, aberto, multicêntrico (FG-506-15-02) avaliou a farmacocinética, segurança e tolerabilidade do tacrolimo em pacientes estáveis submetidos a transplante cardíaco, convertidos de um esquema de imunossupressão baseado em **PROGRAF** para um regime de imunossupressão baseado no uso de tacrolimo de liberação modificada, **PROGRAF XL**.

O grupo de farmacocinética avaliável foi composto por 45/85 (52,9%) pacientes (6 do sexo feminino), com idades entre 30 e 65 anos, que receberam todas as doses da medicação de estudo e forneceram cinco perfis de farmacocinética avaliáveis.

Um grupo adicional de 14 pacientes que apresentavam cinco perfis de farmacocinética avaliáveis e que tiveram ajustes de dose durante a fase do estudo de farmacocinética (mas não dentro de 3 dias antes de um perfil de farmacocinética) foram adicionados ao grupo de pacientes de farmacocinética avaliável para formar um grupo estendido de farmacocinética (59/85 [69,4%] pacientes).

Houve um período de triagem de aproximadamente 2 semanas, durante o qual os pacientes receberam uma dose estável de **PROGRAF**, mantendo as concentrações de tacrolimo no sangue total em uma faixa terapêutica adequada. No Dia 1, este regime de **PROGRAF** duas vezes por dia foi substituído por um

regime de **PROGRAF** duas vezes por dia (como medicação do estudo). No Dia 8, o tratamento foi convertido para um regime de **PROGRAF XL** uma vez ao dia, em uma base 1:1 (mg: mg) por 4 semanas.

No grupo estendido de farmacocinética, a dose média de **PROGRAF** foi de 0,065 mg/kg/dia, tendo sido aumentada após a conversão para **PROGRAF XL** para 0,069 mg/kg/dia no Dia 21. Durante administração de **PROGRAF XL**, 18/59 pacientes (30,5%) tiveram ajustes de dose (17 pacientes tiveram aumentos de dose e 1 paciente teve uma diminuição na dose).

Para o grupo de farmacocinética avaliável (N = 45), a AUC_{0-24} de tacrolimo foi comparável entre **PROGRAF XL** e **PROGRAF**, com um intervalo de confiança de 90% para (AUC_{0-24}), estando dentro do intervalo de equivalência de 80% a 125%. Houve uma boa correlação entre a AUC_{0-24} e a C_{24} para **PROGRAF XL** e **PROGRAF** ($r = 0,94$ e $r = 0,91$, respectivamente). A variação inter e intra-sujeitos para (AUC_{0-24}) foi semelhante para ambos **PROGRAF** e **PROGRAF XL**.

No grupo estendido de farmacocinética, os valores de AUC_{0-24} observados e de dose normalizada de tacrolimo foram comparáveis entre **PROGRAF XL** e **PROGRAF**, com intervalos de confiança de 90% para (AUC_{0-24}), contidos em um intervalo de equivalência de 80% a 125%.

Após o término do estudo, os pacientes que receberam **PROGRAF XL** estavam aptos a participar do Estudo FG-506-14-02 de modo a capturar dados de eficácia e segurança para **PROGRAF XL** em uma base contínua. Não houve perda do enxerto, morte de pacientes ou episódios de rejeição aguda durante o período de tratamento farmacocinético de 5 semanas.

Estudo FG-506-14-02

Um estudo Fase III, multicêntrico, aberto, prospectivo, de braço único (FG-506-14-02) avaliou a eficácia e segurança de longo prazo em pacientes receptores de transplante que participaram anteriormente de um dos estudos Fase II farmacocinéticos de **PROGRAF XL** e receberam pelo menos uma dose de **PROGRAF XL**.

Esta análise interina de 1 ano fornece dados sobre pacientes de **PROGRAF XL** em estudos de conversão de Fase II em transplante renal (FG-506E-12-02; N = 67) e transplante cardíaco (FG-506-15-02; N = 79) e em estudos Fase II de transplante renal *de novo* (FG-506E-12-01; n = 47) e de transplante hepático *de novo* (FG-506-11-01; N = 47). Os desfechos primários foram a sobrevida do paciente e do enxerto. A perda do enxerto foi definida como o re-transplante ou morte; para o transplante renal também foi definida como a nefrectomia ou retorno à diálise de longo prazo. O desfecho secundário de eficácia foi a incidência e tempo para o primeiro episódio de rejeição aguda comprovada por biópsia.

A perda do enxerto foi relatada por 5/240 (2,1%) dos pacientes durante a análise interina de 1º ano. A taxa estimada de sobrevida do enxerto de Kaplan-Meier foi acima de 95% em todos os períodos e para pacientes de todos os estudos anteriores. A taxa estimada de sobrevida de Kaplan-Meier para o paciente nos meses 10 a 12 do estudo esteve acima de 95% para todas as indicações de transplante. O maior número de rejeições agudas foi observado nos pacientes do estudo *de novo* e foram classificadas como episódios de rejeição aguda sensíveis a corticosteroides.

Estes episódios de rejeição aguda foram os primeiros relatados neste estudo, mas podem não representar necessariamente os primeiros episódios de rejeição aguda para esses pacientes após o transplante. Nos pacientes cardíacos de conversão, 1/4 dos episódios foram classificados como resistentes ao corticosteroide desde o episódio inicial até o final da análise interina de 1º ano. Nenhum episódio foi avaliado como grave e não houve episódios de rejeição aguda em pacientes renais de conversão. Todos os pacientes submetidos ao transplante renal e que participaram previamente do estudo de conversão FG-506E-12-02 permaneceram livres de rejeição aguda. A sobrevida estimada de Kaplan-Meier para a

ausência de rejeições agudas comprovadas por biópsia esteve acima de 93% para todos os pacientes dos outros três estudos.

De modo geral, a eficácia manteve-se em relação aos pacientes, a sobrevida do enxerto e a prevenção de rejeição aguda confirmada por biópsia por até 2 anos após a conversão de **PROGRAF** duas vezes ao dia para **PROGRAF XL**, uma vez por dia.

Receptores de transplante convertidos de PROGRAF para PROGRAF XL

Dados de estudos de Fase II abertos, comparativos, randomizados, mostraram que a conversão de **PROGRAF** (duas vezes ao dia) para **PROGRAF XL** (uma vez ao dia) foi feita de maneira segura em receptores de transplante hepático e renal, com base na dose total diária (1:1, mg:mg) para obter concentrações apropriadas de tacrolimo em sangue total. Para a maioria dos pacientes desses estudos, não foi necessário ajustar a dose no período inicial de conversão.

Sobrevida do paciente e do enxerto em receptores estáveis 1 ou 2 anos após a conversão de PROGRAF para PROGRAF XL

	Sobrevida do paciente	Sobrevida do enxerto
Estudo americano de transplante renal em adultos (1 ano)	100%	98,5%
Estudo americano de transplante renal em adultos (2 anos)	97,0%	97,0%
Estudo americano de transplante hepático em adultos (2 anos)	98,1%	98,1%
Estudo americano de transplante renal em pacientes pediátricos (1 ano)	100%	100%

Estimativas de Kaplan-Meier

Não houve perda do enxerto devido à rejeição nesses estudos de conversão em transplante renal e hepático.

Os resultados do estudo de conversão demonstram que a conversão de um regime de imunossupressão de **PROGRAF** para **PROGRAF XL** em uma base 1:1 (mg:mg) foi realizada em pacientes adultos submetidos aos transplantes renal, hepático e cardíaco sem qualquer aumento na incidência de rejeição aguda, perda do enxerto ou efeitos sobre a taxa de sobrevida do paciente. O acompanhamento a longo-prazo dos pacientes nos estudos de conversão (até 2 anos) confirma que a sobrevida do enxerto e do paciente com **PROGRAF XL** foi consistente ao longo dos estudos de conversão, em um intervalo de 97% a 100%.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O tacrolimo prolonga a sobrevida do receptor e dos órgãos transplantados em modelos animais de fígado, rins, coração, medula óssea, intestino delgado e pâncreas, pulmão e traqueia, pele, córnea e membros.

Em animais, demonstrou-se que o tacrolimo causa supressão da imunidade humoral e, em maior grau, reações mediadas por células, como a rejeição ao enxerto, hipersensibilidade do tipo tardia, artrite induzida por colágeno, encefalomielite alérgica experimental e doença de enxerto contra hospedeiro.

Mecanismo de ação

No nível molecular, os efeitos do tacrolimo parecem ser mediados através da ligação a uma proteína citosólica (FKBP12), responsável pelo acúmulo intracelular do composto. O complexo FKBP12-tacrolimo liga-se especifica e competitivamente à calcineurina inibindo-a, levando a uma inibição

dependente de cálcio das vias de transdução de sinal das células T. Dessa forma, evita-se a transcrição de um conjunto distinto de genes que regulam a produção de linfocinas.

Tacrolimo é um agente imunossupressor altamente potente e que demonstra sua atividade tanto em experimentos *in vitro* quanto *in vivo*.

Em particular, o tacrolimo inibe a formação de linfócitos citotóxicos que são os principais responsáveis pela rejeição do enxerto. O tacrolimo suprime a ativação das células T, a proliferação de células B dependentes de células T auxiliares, bem como a formação de linfocinas (tais como interleucinas-2, -3 e interferon gama) e a expressão do receptor de interleucina-2.

Propriedades farmacocinéticas

Transplantes de fígado e rins

A atividade do tacrolimo se deve, principalmente, ao fármaco-mãe. Os parâmetros farmacocinéticos do tacrolimo foram determinados após administração de **PROGRAF XL** oral em voluntários saudáveis, em pacientes receptores de transplante renal e em pacientes receptores de transplante hepático.

PROGRAF XL - Parâmetros farmacocinéticos

População	N	Dose ¹	Dias ²	Parâmetros farmacocinéticos		
				C _{máx} ⁴ (ng/mL)	t _{máx} ³ (h)	AUC ₀₋₂₄ ⁴ (ng·h/mL)
Voluntários saudáveis	24	4 mg	Dia 1	6,2	2,0	74,3
			Dia 10	11,6	2,0	155,0
Pacientes adultos – transplante renal <i>de novo</i>	34	0,19 mg/kg	Dia 1	18,2	3,0	231,9
		0,20 mg/kg	Dia 14	29,9	2,0	363,9
Pacientes adultos- conversão - transplante renal	66	5,8 mg	Dia 1	14,8	2,0	204,6
		6,1 mg	Dia 14	14,2	2,0	197,6
Pacientes adultos – transplante hepático <i>de novo</i>	45	0,12 mg/kg	Dia 1	10,6	4,0	146,0
		0,22 mg/kg	Dia 14	25,7	2,0	324,2
Pacientes adultos- conversão - transplante hepático	62	5,2 mg	Dia 14	13,3	2,0	184,0
Pacientes pediátricos - conversão – transplante hepático	18	5,4 mg	Dia 7	15,2	2,0	193,0

¹Dose média diária uma vez ao dia (pacientes transplantados) ou dose real administrada (voluntários saudáveis). ²Dia do tratamento com **PROGRAF XL**. ³ Média. ⁴ Médias aritméticas.

Conversão = conversão (1:1, mg:mg) de **PROGRAF** para **PROGRAF XL** com base na dose total diária.

Houve uma acentuada redução da variabilidade entre sujeitos quanto à exposição (AUC₀₋₂₄) em pacientes afro-americanos receptores de transplante renal em estado de equilíbrio, após a conversão de **PROGRAF** (% coeficiente de variação; % CV = 25,4%) para **PROGRAF XL** (% CV = 12,2%). Em pacientes brancos receptores de transplante renal, a variabilidade entre sujeitos quanto à exposição no estado de equilíbrio foi semelhante após a conversão de **PROGRAF** (% CV = 12,2%) para **PROGRAF XL** (% CV = 14,1%).

A variabilidade entre sujeitos na farmacocinética do tacrolimo requer a individualização da posologia para a otimização da terapia. Os dados farmacocinéticos indicam que as concentrações no sangue total,

e não as concentrações plasmáticas, representam o compartimento de amostragem mais apropriado para descrever a farmacocinética do tacrolimo.

Transplante cardíaco:

Um estudo avaliou os parâmetros farmacocinéticos em pacientes estáveis submetidos a transplante cardíaco e que foram convertidos de um esquema de imunossupressão com **PROGRAF** para um regime com **PROGRAF XL**. O estudo FG- 506-15-02 envolveu 85 pacientes adultos, dos quais 45 foram incluídos em um grupo avaliável de farmacocinética. Houve um período de triagem de aproximadamente duas semanas, durante o qual uma dose estável de **PROGRAF** foi mantida por uma semana no estudo de medicação de **PROGRAF**, e por 4 semanas no estudo de **PROGRAF XL**. Durante a administração de **PROGRAF XL**, 30% dos pacientes tiveram um ajuste de dose (aumento da dose em 17/18 pacientes). A AUC_{0-24} foi de 90,5% para **PROGRAF XL** em comparação com **PROGRAF**, com intervalos de confiança de 90% dentro dos critérios de equivalência. Houve boa correlação entre a AUC_{0-24} e a C_{24} para **PROGRAF** e **PROGRAF XL**.

Absorção

No homem, o tacrolimo demonstrou ser absorvido ao longo do trato gastrointestinal.

Geralmente, o tacrolimo disponível é rapidamente absorvido. **PROGRAF XL** é uma formulação de liberação prolongada resultando em um perfil de absorção oral prolongado com um tempo médio para a concentração sanguínea máxima ($C_{máx}$) de cerca de 2 horas ($t_{máx}$).

A absorção é variável e a biodisponibilidade oral média de tacrolimo (investigada com a formulação de **PROGRAF**) varia de 20% a 25% (a variação individual em pacientes adultos é de 6% a 43%).

A biodisponibilidade oral de **PROGRAF XL** foi reduzida quando administrado após uma refeição. Tanto a taxa quanto o grau de absorção de **PROGRAF XL** foram reduzidos quando administrado com alimentos.

O fluxo biliar não influencia a absorção de tacrolimo e, portanto, o tratamento com **PROGRAF XL** pode iniciar-se por via oral.

Existe uma forte correlação entre a AUC e as concentrações mínimas no sangue total no estado de equilíbrio de **PROGRAF XL**. O monitoramento das concentrações mínimas no sangue total fornece uma boa estimativa da exposição sistêmica.

Em comparação com o **PROGRAF**, o **PROGRAF XL** demonstrou um perfil de absorção oral ampliado. Estudos com transplantes hepáticos e renais, em que adultos foram convertidos de duas doses diárias de **PROGRAF** para **PROGRAF XL**, a exposição sistêmica média do tacrolimo foi 5% e 11% mais baixa, mas 90% dos intervalos de confiança permaneceram dentro dos limites de equivalência de 80% e 125%.

Efeito dos Alimentos

A presença de alimentos afeta a absorção do tacrolimo. A taxa e o grau de absorção são maiores em jejum. A administração de **PROGRAF XL** em 24 voluntários saudáveis imediatamente após uma refeição rica em lipídios (150 calorias de proteína, 250 calorias de carboidrato e 500 a 600 calorias de gordura) reduziu a $C_{máx}$, a AUC_t e a AUC_{inf} de tacrolimo em aproximadamente 25%, em comparação com os valores em jejum. O alimento atrasou a mediana do $t_{máx}$ de 2 horas, no estado de jejum, para 4 horas no estado pós-prandial. Entretanto, a meia-vida terminal permaneceu 36 horas independente das condições de administração.

O período quando a refeição é consumida também afeta a biodisponibilidade do tacrolimo. Quando **PROGRAF XL** foi administrado em 24 voluntários saudáveis 1,5 horas após o consumo de um café da manhã rico em lipídios, a exposição de tacrolimo diminuiu em aproximadamente 35%. A administração

de **PROGRAF XL** 1 hora antes de um café da manhã com alto teor de gordura diminuiu a exposição de tacrolimo em aproximadamente 10%.

As cápsulas de **PROGRAF XL** devem ser tomadas preferencialmente com o estômago vazio, pelo menos 1 hora antes das refeições ou 2 horas após as refeições.

Efeito Cronofarmacocinético

Em 23 indivíduos saudáveis, foram observados efeitos diurnos sobre a absorção de tacrolimo. A administração noturna de **PROGRAF XL** reduziu a AUC_{inf} em 35% em relação à administração realizada pela manhã. As cápsulas de **PROGRAF XL** devem ser tomadas de forma consistente, no mesmo horário todas as manhãs.

Receptores de transplante estáveis convertidos de **PROGRAF** para **PROGRAF XL**

Em 20 voluntários saudáveis, a administração de uma suspensão aquosa de **PROGRAF XL** foi associada a uma AUC_{0-inf} 5% maior e a uma C_{max} 30% mais elevada do que a administração de cápsulas intactas. A administração de uma suspensão aquosa via sonda nasogástrica foi associada a uma AUC_{0-inf} 17% menor e a uma C_{max} 28% mais elevada do que as cápsulas intactas.

Pacientes receptores de transplante renal e hepático podem ser convertidos de **PROGRAF**, duas vezes ao dia, para **PROGRAF XL** uma vez ao dia com base na dose total diária (1:1, mg : mg) para obter concentrações sanguíneas apropriadas de tacrolimo (veja tabela abaixo).

Biodisponibilidade relativa (AUC_{0-24}) em estado de equilíbrio em receptores de transplante estáveis convertidos de **PROGRAF para **PROGRAF XL****

População	N	PROGRAF XL / PROGRAF	IC 90%
Pacientes adultos de transplante renal	66	95,0%	90,7% , 99,4%
Pacientes adultos de transplante hepático	62	88,8%	85,4% , 92,3%
Pacientes pediátricos de transplante hepático	18	100,9%	90,8% , 112,1%

IC = intervalo de confiança A média dos quadrados mínimos dos parâmetros foi gerada por análise de variância (ANOVA). A razão da média dos quadrados mínimos da AUC_{0-24} e os intervalos de confiança de 90% consistem em valores transformados em logaritmos naturais (expressos como porcentagem) transformados novamente para escala linear. Em todos os estudos realizados em adultos, os dados representam uma comparação de dois perfis no estado estacionário de cada fármaco.

Houve uma correlação forte entre a concentração mínima (C_{min}) e a exposição (AUC_{0-24}) após a administração de **PROGRAF XL** em pacientes receptores de transplante renal *de novo* ($r = 0,83$) e

hepático ($r = 0,92$), assim como na pós-conversão para **PROGRAF XL** em receptores de transplante renal ($r = 0,86$) e hepático ($r = 0,90$).

Distribuição e eliminação

No homem, a distribuição de tacrolimo após infusão intravenosa pode ser descrita como bifásica.

Na circulação sistêmica, o tacrolimo liga-se fortemente aos eritrócitos, resultando em uma proporção de distribuição das concentrações de sangue total / plasma de aproximadamente 20:1.

No plasma, o tacrolimo é altamente ligado às proteínas plasmáticas (> 98,8%), principalmente à albumina sérica e à α -1-glicoproteína ácida.

O tacrolimo é amplamente distribuído no organismo. O volume de distribuição no estado de equilíbrio, com base nas concentrações plasmáticas, é de aproximadamente 1.300 L (indivíduos saudáveis). OS dados correspondentes derivados do sangue total mostraram uma média de 47,6 L.

A distribuição do tacrolimo entre o sangue total e o plasma depende de vários fatores, tais como hematócrito, temperatura no momento da separação do plasma, concentração do fármaco e a concentração de proteínas plasmáticas.

O tacrolimo é uma substância com baixa depuração. Em indivíduos saudáveis, a média da depuração corporal total, estimada a partir de concentrações no sangue total, foi de 2,25 L/h. Em pacientes adultos submetidos a transplante de fígado, rim e coração, foram observados os valores de 4,1 L/h, 6,7 L/h e 3,9 L/h, respectivamente.

Receptores pediátricos de transplante de fígado apresentaram uma depuração corporal total aproximadamente duas vezes maior que aquela apresentada por pacientes adultos submetidos a transplante de fígado. Fatores como baixos níveis de hematócrito e proteínas, que resultam em um aumento na fração não ligada de tacrolimo, ou aumento do metabolismo induzido por corticosteroides, são considerados os responsáveis pelo aumento das taxas de depuração observado após o transplante.

A meia-vida do tacrolimo é longa e variável. Em indivíduos saudáveis, a meia-vida média no sangue total é de aproximadamente 43 horas.

Metabolismo e biotransformação

O tacrolimo é amplamente metabolizado no fígado, principalmente pelo citocromo P450-3A4. O tacrolimo também é consideravelmente metabolizado na parede intestinal. Existem vários metabólitos identificados. Apenas um deles demonstrou ter atividade imunossupressora *in vitro* semelhante à do tacrolimo. Os outros metabólitos têm atividade fraca ou nenhuma atividade imunossupressora. Na circulação sistêmica, apenas um dos metabólitos inativos está presente em baixas concentrações. Portanto, os metabólitos não contribuem para a atividade farmacológica do tacrolimo.

Excreção

Após a administração intravenosa e oral do tacrolimo marcado com ^{14}C , a maior parte da radioatividade foi eliminada nas fezes. Aproximadamente 2% da radioatividade foi eliminada na urina. Menos de 1% de tacrolimo inalterado foi detectado na urina e nas fezes, indicando a metabolização praticamente completa do tacrolimo antes da sua eliminação: a bile foi a principal via de eliminação.

Dados pré-clínicos de segurança

Os rins e o pâncreas foram os principais órgãos afetados nos estudos de toxicidade realizados em ratos e babuínos. Em ratos, o tacrolimo causou efeitos tóxicos no sistema nervoso e nos olhos. Efeitos cardiotoxicos reversíveis foram observados em coelhos após a administração intravenosa de tacrolimo.

Quando o tacrolimo é administrado por via intravenosa como uma injeção rápida de infusão / bolus a uma dose de 0,1 a 1,0 mg / kg, observa-se um prolongamento do intervalo QTc em algumas espécies animais. Os picos de concentração sanguínea obtidos com estas doses foram superiores a 150 ng/mL, que é mais de 6 vezes superior ao pico médio de concentrações observado com **PROGRAF XL** em transplantes clínicos.

A administração subcutânea de tacrolimo a ratos machos em doses de 2 ou 3 mg/kg/dia (1,6 a 6,4 vezes a faixa posológica clínica baseada na área de superfície corporal) resultou numa redução relacionada à dose na contagem de espermatozoides.

A administração de tacrolimo por via oral na dose de 1,0 mg/kg (0,8 a 2,2 vezes a faixa posológica clínica baseada na área de superfície corporal) a ratos machos e fêmeas antes e durante o acasalamento, bem como a matrizes durante a gestação e a lactação, foi associada com morte embrionária e com efeitos adversos sobre a reprodução feminina, indicados por taxa mais elevada de perda pós-implantação e maior número de crias não paridas ou inviáveis. Quando administrado na dose de 3,2 mg/kg (2,6 a 6,9 vezes a faixa posológica clínica baseada na área de superfície corporal), o tacrolimo foi associado com toxicidade materna e paterna, bem como com toxicidade reprodutiva, inclusive efeitos adversos acentuados sobre ciclos estrais, parto, viabilidade e malformações das crias.

Foi observado um efeito negativo do tacrolimo na fertilidade masculina em ratos, na forma de redução da contagem e da motilidade dos espermatozoides.

Populações especiais

Pacientes pediátricos

A farmacocinética de tacrolimo, como **PROGRAF**, foi estudada em pacientes receptores de transplante hepático, com idades entre 0,7 e 13,2 anos. Após administração intravenosa de uma dose de 0,037 mg/kg/dia em 12 pacientes pediátricos, a meia-vida terminal média, o volume médio de distribuição e a depuração média foram de $11,5 \pm 3,8$ horas, $2,6 \pm 2,1$ L/kg e $0,138 \pm 0,071$ L/h/kg, respectivamente.

Com base nos dados de 18 pacientes pediátricos estáveis submetidos a transplante hepático (com idade entre 5 e 13 anos) que foram convertidos de **PROGRAF** para **PROGRAF XL**, pacientes pediátricos transplantados hepáticos podem ser convertidos de **PROGRAF** duas vezes ao dia para **PROGRAF XL** uma vez ao dia, de acordo com a dose total diária (1:1, mg : mg) para atingir concentrações sanguíneas adequadas de tacrolimo (consulte as tabelas “**Biodisponibilidade relativa**” e “**Posologia**”).

Após a administração de **PROGRAF**, as concentrações mínimas no sangue total de 31 pacientes com menos de 12 anos de idade mostraram que pacientes pediátricos necessitam de doses mais elevadas que os adultos para atingir uma concentração mínima semelhante à do tacrolimo.

Pacientes com insuficiência renal

A farmacocinética do tacrolimo após a administração de dose única intravenosa foi determinada em 12 pacientes (7 não estavam em diálise e 5 estavam em diálise, creatinina sérica de $3,9 \pm 1,6$ e $12,0 \pm$

2,4 mg/dL, respectivamente) anteriormente ao transplante renal. Os parâmetros farmacocinéticos obtidos foram semelhantes em ambos os grupos.

A disponibilidade de tacrolimo em pacientes com disfunção renal foi semelhante à de voluntários normais.

Pacientes com insuficiência hepática

A farmacocinética do tacrolimo foi determinada em 6 pacientes com disfunção hepática leve (média do escore de Pugh: 6,2) após administrações de dose única via oral e intravenosa. A depuração média de tacrolimo em pacientes com disfunção hepática leve não foi substancialmente diferente da depuração de voluntários normais.

A farmacocinética do tacrolimo foi estudada em 6 pacientes com disfunção hepática grave (média do escore de Pugh: > 10). A depuração média foi substancialmente menor nos pacientes com disfunção hepática grave, independentemente da via de administração.

Raça

Pacientes afro-americanos podem necessitar de doses mais elevadas de **PROGRAF XL** para atingir concentrações mínimas semelhantes aos dos pacientes caucasianos.

A farmacocinética do tacrolimo foi estudada após uma única administração IV e oral de **PROGRAF** aos seguintes voluntários sadios 10 afro-americanos, 12 latino-americanos e 12 caucasianos. Não houve diferenças farmacocinéticas significativas entre os três grupos étnicos após uma infusão IV de 0,015 mg/kg por 4 horas. Entretanto, após uma única administração oral de 5 mg, o $C_{\text{máx}}$ médio (\pm DP) de tacrolimo em afro-americanos ($23,6 \pm 12,1$ ng/mL) foi significativamente menor do que em caucasianos ($40,2 \pm 12,6$ ng/mL) e nos latino-americanos ($36,2 \pm 15,8$ ng/mL) ($p < 0,01$).

A $AUC_{0-\text{inf}}$ média tendeu a ser menor em afro-americanos (203 ± 115 ng • h / mL) do que nos caucasianos (344 ± 186 ng • h / mL) e latino-americanos (274 ± 150 ng • h / mL).

A média da biodisponibilidade oral absoluta (F) (\pm DP) em afro-americanos ($12 \pm 4,5\%$) e latino-americanos ($14 \pm 7,4\%$) foi significativamente menor que nos caucasianos ($19 \pm 5,8\%$, $p = 0,011$).

Não houve diferença significativa na média do $T_{1/2}$ terminal entre os três grupos étnicos (variação de aproximadamente 25 a 30 horas).

Sexo

Não foi conduzido estudo formal para avaliar o efeito do sexo na farmacocinética do tacrolimo. No entanto, não se observa diferença na dosagem por sexo nos estudos clínicos envolvendo pacientes de transplante renal que estavam recebendo **PROGRAF XL**. Uma comparação retrospectiva da farmacocinética em voluntários sadios, pacientes receptores de transplante renal e pacientes receptores de transplante hepático indica que não há diferenças relacionadas ao sexo.

Diabetes

Receptores de transplante renal e hepático, estáveis, que tinham diabetes ou foram diagnosticados com diabetes após o transplante e foram convertidos para **PROGRAF XL** apresentavam razões das médias dos quadrados mínimos (**PROGRAF XL: PROGRAF**) para AUC_{0-24} de 92,0% [90% IC: 84,8%, 99,7%] em receptores de transplante renal ($n = 13$) e de 85,4% [90% IC: 79,6%, 91,5%] em receptores de transplante hepático estáveis ($n = 23$).

4. CONTRAINDICAÇÕES

PROGRAF XL é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade ao tacrolimo ou a qualquer componente da fórmula do medicamento. **PROGRAF XL** é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade a outros macrolídeos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerenciamento da imunossupressão

Somente médicos com experiência em terapia imunossupressora e tratamento de pacientes transplantados devem prescrever **PROGRAF XL**. Os pacientes que usam o medicamento devem ser monitorados em instituições com recursos médicos e laboratoriais adequados. O médico responsável pela terapia de manutenção deve ter todas as informações necessárias para monitorar o paciente.

Monitoramento de rotina

Durante o período inicial após o transplante, os seguintes parâmetros devem ser monitorados de forma rotineira:

- **pressão arterial para investigar possível hipertensão;**
- **eletrocardiograma (ECG);**
- **estado neurológico e visual;**
- **níveis de glicemia em jejum para investigar possível hiperglicemia ou diabetes mellitus;**
- **níveis de eletrólitos no sangue (particularmente potássio sérico para investigar possível hiperpotassemia);**
- **testes de função hepática e renal;**
- **parâmetros hematológicos;**
- **valores de coagulação e proteínas plasmáticas.**

Se forem observadas alterações clinicamente relevantes, deve-se considerar o ajuste do esquema imunossupressor.

Os níveis de tacrolimo no sangue podem variar significativamente durante episódios de diarreia. Por essa razão, recomenda-se monitoramento extra da concentração de tacrolimo durante esses episódios.

Erros de medicação

Foram observados erros de medicação, inclusive a substituição inadvertida, não intencional ou não supervisionada de formulações de tacrolimo com liberação imediata ou prolongada. Isso resultou em reações adversas graves, inclusive rejeição do órgão transplantado, ou outras reações adversas que poderiam ser consequência da exposição insuficiente ou excessiva ao tacrolimo. Os pacientes devem ser mantidos com uma única formulação de tacrolimo com a posologia diária correspondente. Alterações na formulação ou na posologia devem ser feitas sob a supervisão atenta de um médico especialista em transplante.

Hipertrofia do Miocárdio

Hipertrofia ventricular ou hipertrofia do septo, relatadas como cardiomiopatias, têm sido observadas em raras ocasiões em pacientes tratados com **PROGRAF**, mas também podem ocorrer em pacientes tratados com **PROGRAF XL**. A maioria dos casos foi reversível, principalmente em crianças com concentrações sanguíneas mínimas de tacrolimo muito superiores aos níveis máximos recomendados.

Outros fatores observados que aumentam o risco dessas situações clínicas incluíram doença cardíaca preexistente, uso de corticosteroides, hipertensão, disfunção renal ou hepática, infecções, sobrecarga de fluidos e edema. Conseqüentemente, **os pacientes de alto risco, principalmente crianças que**

receberam imunossupressão substancial, devem ser monitorados com exames, como ecocardiograma ou ECG pré e pós-transplante (por exemplo, inicialmente aos três meses e, depois, aos 9-12 meses).

Caso se desenvolvam anormalidades, deve-se considerar a redução da dose de **PROGRAF XL** ou a alteração de tratamento para outro agente imunossupressor.

Hipertensão

Hipertensão arterial é um efeito adverso comum da terapia com **PROGRAF XL** e pode necessitar de tratamento anti-hipertensivo. O controle da pressão sanguínea pode ser obtido com o uso de qualquer agente anti-hipertensivo comum, embora se deva ter cautela ao usar determinados agentes anti-hipertensivos associados à hiperpotassemia (por exemplo, diuréticos poupadores de potássio, inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores da angiotensina).

Os agentes bloqueadores dos canais de cálcio podem aumentar as concentrações sanguíneas de tacrolimo e, portanto, requerem redução da dose de **PROGRAF XL**.

Prolongamento do intervalo QT

PROGRAF XL pode prolongar o intervalo QT/QTc e pode causar Torsades de pointes. Evite o uso de **PROGRAF XL** em pacientes com síndrome do QT longo congênito.

Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, bradiarritmias, aqueles que fazem uso de determinados medicamentos antiarrítmicos ou outros medicamentos que levam ao prolongamento do intervalo QT e aqueles com distúrbios eletrolíticos como hipopotassemia, hipocalcemia ou hipomagnesemia, deve-se considerar a realização de eletrocardiograma e monitoramento de eletrólitos (magnésio, potássio, cálcio) periodicamente durante o tratamento.

Infecções graves

Pacientes que estão recebendo imunossupressores, inclusive tacrolimo, têm maior risco de desenvolver infecções bacterianas, virais, fúngicas e por protozoários, inclusive reativação de infecção (p.ex. reativação de hepatite B) e infecções oportunistas (por exemplo, leucoencefalopatia progressiva multifocal associada ao vírus JC).

Essas infecções podem levar a resultados graves e/ou fatais. Devido ao perigo de supressão excessiva do sistema imunológico, o que pode aumentar a suscetibilidade à infecção, a combinação de terapia imunossupressora deve ser utilizada com cautela.

Infecções por poliomavírus

Os pacientes que estão recebendo agentes imunossupressores, inclusive **PROGRAF XL**, têm maior risco de apresentar infecções oportunistas, inclusive infecções por poliomavírus. Em pacientes transplantados, as infecções pelo poliomavírus podem ter desfechos graves e, às vezes, fatais. Esses desfechos incluem nefropatia associada ao poliomavírus (NAPV), principalmente devido à infecção pelo vírus BK, e leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) associada ao vírus JC, que foram observadas em pacientes que receberam **PROGRAF XL**.

A NAPV está associada a desfechos graves, inclusive a deterioração da função renal e a perda do enxerto renal. O monitoramento do paciente pode ajudar a detectar aqueles com risco de NAPV.

Foram relatados casos de LMP em pacientes tratados com **PROGRAF XL**. A LMP, que às vezes é fatal, comumente apresenta-se com hemiparesia, apatia, confusão, deficiências cognitivas e ataxia. Os fatores de risco para LMP incluem o tratamento com terapias imunossupressoras e comprometimento da função imunológica. Para pacientes imunodeprimidos, os médicos devem considerar a investigação de LMP no

diagnóstico diferencial dos pacientes que relatarem sintomas neurológicos, e a consulta a um neurologista deve ser clinicamente indicada.

Devem ser consideradas as reduções na imunossupressão para pacientes que desenvolverem evidências de NAPV ou LMP. Os médicos também devem considerar o risco que a redução da imunossupressão pode representar para o funcionamento do enxerto.

Infecções por citomegalovírus (CMV)

Pacientes que estão recebendo agentes imunossupressores, inclusive **PROGRAF XL**, têm maior risco de desenvolver viremia por CMV e doença por CMV.

O risco da doença por CMV é maior entre pacientes transplantados que eram soronegativos para CMV no momento do transplante e que receberam um enxerto de um doador soropositivo para CMV. Existem abordagens terapêuticas para limitar a doença por CMV e elas devem ser rotineiramente consideradas.

O monitoramento do paciente pode ajudar a detectar pacientes com risco de doença por CMV. Deve-se considerar a redução da quantidade de imunossupressão nos pacientes que desenvolvem viremia por CMV e/ou doença por CMV.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que monitoram pacientes imunossuprimidos devem estar alerta quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa e devem, portanto, tomar todas as precauções cabíveis para o diagnóstico precoce e tratamento.

Em caso de suspeita de dengue, a prescrição deste medicamento ou a sua manutenção no tratamento deve ser reavaliada, devido ao seu potencial hemorrágico.

Diabetes mellitus pós-transplante

PROGRAF XL mostrou ser a causa do aparecimento de diabetes mellitus em estudos clínicos realizados com pacientes submetidos ao transplante de fígado, rim e coração. O surgimento de diabetes mellitus pós-transplante pode ser reversível em alguns pacientes. Pacientes hispânicos e afro-americanos submetidos ao transplante de rim apresentam maior risco. As concentrações de glicose no sangue devem ser monitoradas com frequência em pacientes tratados com **PROGRAF XL**.

O surgimento de diabetes mellitus pós-transplante (definida pela ocorrência de ≥ 2 valores de glicose plasmática em jejum ≥ 126 mg/dL por ≥ 30 dias não consecutivos, uso de insulina ≥ 30 dias consecutivos, uso de hipoglicemiante oral por ≥ 30 dias consecutivos e/ou $HbA_{1c} \geq 6,5\%$) está resumido na tabela abaixo com dados de dois estudos randomizados, multicêntricos, controlados por ativo (Estudo 1 e Estudo 2), realizados para avaliar a segurança e a eficácia de **PROGRAF XL** em transplantes de rim. Os estudos foram conduzidos durante o período de 1 ano após o transplante.

Dados dos Estudo 1 e Estudo 2 sobre a incidência de diabetes mellitus pós-transplante (DMTP) ao longo de 1 ano pós-transplante

	Estudo 1		Estudo 2	
	PROGRAF XL n (%) (N = 162)	PROGRAF n (%) (N = 151)	PROGRAF XL n (%) (N = 288)	PROGRAF n (%) (N = 299)
Dados combinados de DMTP	58 (36)	53 (35)	105 (37)	90 (30)
≥ 2 valores de glicose plasmática em jejum Glicemia em jejum ≥ 126 mg/dL por ≥ 30 dias não consecutivos	42 (26)	35 (23)	51 (18)	47 (16)
Uso de insulina por ≥ 30 dias consecutivos	10 (6)	12 (8)	29 (10)	29 (10)
Uso de hipoglicemiante oral por ≥ 30 dias consecutivos	22 (14)	13 (9)	20 (7)	23 (8)
HbA _{1C} ≥ 6,5%	31 (19)	33 (22)	48 (17)	39 (13)

Nefrotoxicidade

PROGRAF XL pode causar nefrotoxicidade aguda ou crônica, particularmente quando usado em doses elevadas.

Foi relatada nefrotoxicidade em 36,9% dos pacientes receptores de transplante renal *de novo* e em 55,2% dos pacientes receptores de transplante hepático *de novo* que receberam **PROGRAF XL**. Em pacientes receptores de transplante renal *de novo*, foi relatado aumento da creatinina em 18,7% dos pacientes tratados com **PROGRAF XL** e em 22,6% daqueles tratados com ciclosporina. A maior incidência de nefrotoxicidade é vista logo após o transplante, caracterizada pelo aumento da creatinina sérica e decréscimo da produção urinária.

O uso de tacrolimo pode resultar em comprometimento da função renal em pacientes transplantados devido ao efeito vasoconstritor na vasculatura renal. O comprometimento renal agudo, geralmente reversível na maioria dos casos, pode acarretar aumento dos níveis de creatinina sérica, hiperpotassemia, secreção reduzida de ureia e hiperuricemia.

Pacientes com função renal comprometida devem ser monitorados atentamente uma vez que pode ser necessário reduzir a dose de tacrolimo ou suspê-lo temporariamente.

O comprometimento renal agudo sem manejo efetivo pode progredir para um comprometimento renal crônico caracterizado por disfunção renal progressiva, aumento da ureia e proteinúria no sangue. O uso concomitante de tacrolimo com medicamentos com efeitos nefrotóxicos conhecidos deve ser evitado.

Para os pacientes com elevações persistentes de creatinina sérica que não respondem aos ajustes de dose, deve-se considerar a mudança para outra terapia imunossupressora.

Neurotoxicidade

PROGRAF XL pode causar diferentes neurotoxicidades, particularmente quando usado em doses elevadas. As neurotoxicidades mais graves são síndrome da encefalopatia posterior reversível (SEPR), delírio e coma.

Pacientes tratados com tacrolimo relataram o desenvolvimento da síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR). Caso os pacientes que estejam tomando tacrolimo apresentem sintomas indicativos de SEPR, tais como dor de cabeça, alteração do estado mental, convulsões e distúrbios visuais, deve ser realizado um exame radiológico (por exemplo, Ressonância Magnética). Caso seja diagnosticada SEPR, aconselha-se o controle adequado da pressão arterial e a suspensão imediata do tacrolimo sistêmico. A maioria dos pacientes recupera-se completamente após serem tomadas medidas adequadas.

Coma e delírio, na ausência de SEPR, também foram associados às altas concentrações plasmáticas de tacrolimo. Convulsões ocorreram em pacientes adultos e pediátricos que receberam **PROGRAF XL**.

Neurotoxicidades menos graves incluem tremores, parestesias, dor de cabeça e outras alterações na função motora, estado mental e função sensorial. Tremor e dor de cabeça foram associados às altas concentrações de tacrolimo no sangue e podem responder ao ajuste de dose.

Hiperpotassemia

Foi relatada a ocorrência de hiperpotassemia leve a grave, com possível necessidade de tratamento, em 22,0% dos pacientes receptores de transplante renal *de novo* e em 13,4% dos pacientes receptores de transplante hepático *de novo* tratados com **PROGRAF XL**.

Os níveis séricos de potássio devem ser monitorados. O uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio ou alta ingestão de potássio devem ser evitados.

Distúrbios linfoproliferativos e outras neoplasias malignas

Como resultado da imunossupressão, pode ocorrer aumento da suscetibilidade a infecções e possível desenvolvimento de linfoma.

Assim como com outros agentes imunossupressores potentes, houve relatos de pacientes tratados com tacrolimo que desenvolveram distúrbios linfoproliferativos associados ao vírus Epstein-Barr (EBV).

Uma combinação de imunossupressores, como anticorpos antilinfocíticos administrados concomitantemente, aumenta o risco de distúrbios linfoproliferativos associados com o EBV. Foi observado que crianças muito jovens (< 2 anos), negativas para EBV, têm risco elevado de desenvolver distúrbios linfoproliferativos. Por isso, nesse grupo de pacientes, a sorologia para EBV deve ser verificada antes de iniciar o tratamento com tacrolimo. Durante o tratamento, recomenda-se monitoramento atento da sorologia de EBV.

Os pacientes que estão recebendo agentes imunossupressores, inclusive PROGRAF XL, têm maior risco de desenvolver linfomas e outros tumores malignos, particularmente da pele. O risco parece estar relacionado mais à intensidade e à duração do efeito imunossupressor do que ao uso de qualquer agente específico. Como de costume, para os pacientes com maior risco de câncer de pele,

a exposição à luz solar e à luz UV deve ser condicionada à utilização de roupa protetora e ao uso de filtro solar com alto fator de proteção.

Assim como com outras substâncias imunossupressoras potentes, o risco de câncer secundário é desconhecido.

Imunizações

Agentes imunossupressores podem afetar a resposta à imunização e as vacinas podem tornar-se menos efetivas durante o tratamento com tacrolimo. A utilização de vacinas vivas atenuadas deve ser evitada.

Aplasia pura da série vermelha

Foram relatados casos de aplasia pura da série vermelha (APSV) foram relatados em pacientes tratados com tacrolimo. Todos os pacientes relataram fatores de risco para APSV, como infecção por parvovírus B19, doença de base ou medicamentos concomitantes associados à APSV.

Se for diagnosticada aplasia pura de série vermelha, deve-se considerar a interrupção do tratamento com **PROGRAF XL**.

Perfuração gastrointestinal

Há relatos de perfuração gastrointestinal em pacientes tratados com tacrolimo, embora todos os casos tenham sido considerados como uma complicação da cirurgia de transplante ou acompanhados por infecção, divertículo ou neoplasia maligna. Como a perfuração gastrointestinal é considerada um evento clinicamente importante, que pode resultar em um quadro grave ou com risco à vida, tratamentos adequados, inclusive cirurgia, devem ser considerados imediatamente após a ocorrência de um sintoma suspeito.

Uso com inibidores e indutores do CYP3A4

Quando substâncias com potencial de interação - particularmente, fortes inibidores do CYP3A4 (por exemplo: telaprevir, boceprevir, ritonavir, cetoconazol, voriconazol, itraconazol, telitromicina ou claritromicina) ou indutores do CYP3A4 (por exemplo: rifampicina, rifabutina), são combinadas com tacrolimo, as concentrações sanguíneas de tacrolimo devem ser monitoradas para ver se há necessidade de ajuste da dose, de modo a manter uma exposição semelhante de tacrolimo. Monitoramento contínuo precoce e frequente dos níveis do tacrolimo no sangue dentro dos primeiros dias da coadministração, bem como, monitoramento da função renal, da prolongação de QT com ECG e de outros efeitos colaterais é fortemente recomendado quando coadministrado com inibidores do CYP3A4 (vide seção 6 **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Ao coadministrar **PROGRAF XL** com outros substratos e/ou inibidores de CYP3A4 que também tenham o potencial de prolongar o intervalo QT, recomenda-se uma redução da dose de tacrolimo, monitoramento atento das concentrações de tacrolimo no sangue total e monitoramento do prolongamento do intervalo QT.

Foi relatado que o uso de tacrolimo com amiodarona resulta em concentrações elevadas de tacrolimo no sangue total, com ou sem prolongamento concomitante do intervalo QT.

Erva-de-são-joão e outras preparações a base de plantas

Preparações contendo erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*) devem ser evitadas durante o uso de **PROGRAF XL**, devido ao risco de interações que levam à diminuição da concentração sanguínea de tacrolimo e à redução do efeito clínico dessa substância (vide seção 6. **INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA**).

Excipientes

PROGRAF XL contém lecitina de soja.

A tinta usada na impressão das cápsulas de **PROGRAF XL** contém lecitina de soja. Se o paciente for alérgico a amendoim ou soja, o médico deve ser informado para determinar se este medicamento pode ser usado.

PROGRAF XL contém lactose.

Como **PROGRAF XL** contém lactose, deve-se ter cuidado especial em pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou má absorção de glicose-galactose.

Cápsula de PROGRAF XL de 1 mg:

Aviso: Este produto contém 107,28 mg de lactose monoidratada por cápsula; portanto, deve ser usado com cautela por pessoas com diabetes.

Cápsula de PROGRAF XL de 5 mg:

Aviso: Este produto contém 536,40 mg de lactose monoidratada por cápsula; portanto, deve ser usado com cautela por pessoas com diabetes.

Uso em pacientes que recebem ciclosporina

Tacrolimo não deve ser usado simultaneamente à ciclosporina. A administração de tacrolimo deve ser adiada em caso de concentrações sanguíneas elevadas de ciclosporina (consulte a seção 6.

INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA).

Conversão de cápsulas de liberação imediata (PROGRAF) para cápsulas de liberação prolongada (PROGRAF XL)

Ao converter pacientes tratados com cápsulas de liberação imediata duas vezes ao dia para cápsulas de liberação prolongada uma vez ao dia, a conversão deve ser feita considerando-se uma dose total diária de 1:1 (mg:mg).

A troca inadvertida, não intencional ou não supervisionada por outras formulações de tacrolimo não é segura. Após a conversão para qualquer formulação alternativa, deve-se fazer o monitoramento terapêutico do fármaco, bem como ajustes da dose, para garantir que a exposição sistêmica ao tacrolimo seja mantida.

Efeito sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

O tacrolimo pode causar distúrbios visuais e neurológicos. Não há estudos sobre os efeitos do tacrolimo na capacidade de dirigir e operar máquinas.

Populações especiais

Pacientes com comprometimento renal e hepático

A farmacocinética do tacrolimo em pacientes com insuficiência renal foi semelhante à farmacocinética em voluntários saudáveis com função renal normal. No entanto, devido ao seu potencial de

nefrotoxicidade, recomenda-se o monitoramento da função renal de pacientes com comprometimento renal; a dosagem do tacrolimo deve ser reduzida, se for o caso.

A utilização de tacrolimo por pacientes receptores de transplante hepático que sofrem de insuficiência hepática pós-transplante pode ser associada ao aumento do risco de desenvolvimento de insuficiência renal relacionada às concentrações elevadas de tacrolimo no sangue total. Esses pacientes devem ser monitorados até o final do tratamento e ajustes na dose devem ser considerados. Algumas evidências sugerem que devem ser usadas doses menores para esses pacientes.

Pacientes pediátricos

O uso de tacrolimo em pacientes pediátricos (menores de 16 anos) baseia-se nos dados de estudos controlados em adultos.

Foram observados transplantes hepáticos bem-sucedidos com o uso de **PROGRAF** em pacientes pediátricos (idade até 16 anos). Por exemplo, dois estudos randomizados, com controle ativo e uso de **PROGRAF** em transplante primário de fígado incluíram 56 pacientes pediátricos. Trinta e um pacientes foram randomizados para receber **PROGRAF** e 25 para receber ciclosporina.

A experiência clínica de 1994 a 2005 com tacrolimo em pacientes pediátricos inclui mais de 7.600 receptores de transplante renal e hepático.

Dezoito pacientes pediátricos receptores de transplante hepático, com idade entre 5 e 13 anos, foram convertidos de **PROGRAF** para **PROGRAF XL** com base na dose total diária (1:1, mg:mg). Não houve relato de episódios de rejeição aguda ou falha do enxerto, tampouco óbitos e retirada de paciente do estudo devido a eventos adversos 1 ano após a conversão. Em geral, os pacientes pediátricos precisam de doses maiores de tacrolimo, como **PROGRAF**, para manter concentrações mínimas semelhantes às de pacientes adultos.

Pacientes idosos

Os estudos clínicos do **PROGRAF XL** não incluíram um número suficiente de indivíduos com 65 anos ou mais para determinar se eles respondem ao tratamento de maneira diferente dos indivíduos mais jovens. Outra experiência clínica relatada não identificou diferenças nas respostas obtidas entre pacientes idosos e pacientes jovens. De forma geral, a seleção de dose para um paciente idoso deve ser feita com cautela, geralmente começando na extremidade baixa da escala de dose, tendo em vista a maior frequência de redução na função hepática, renal ou cardíaca, de doença concomitante ou uso de outros medicamentos.

Gravidez (categoria C)

Uso durante a gravidez: estudos com animais e seres humanos mostraram risco para mulheres grávidas. A prescrição deste medicamento depende da avaliação da relação risco-benefício para a paciente.

Em estudos de reprodução em ratos e coelhos, foram observados efeitos adversos nos fetos, principalmente em doses elevadas que foram tóxicas para as fêmeas. O tacrolimo, administrado em doses orais de 0,32 e 1,0 mg/kg durante a organogênese em coelhos, foi associado à toxicidade materna, assim como um aumento na incidência de abortos; essas doses são equivalentes a 0,5-1,0 vez e 1,6-3,3 vezes a faixa de dose clínica recomendada (0,1 a 0,2 mg/kg) baseada na adequação para a área da superfície corporal. Além disso, somente em doses elevadas, foi observado um aumento na incidência de malformações e de variações de desenvolvimento. O tacrolimo, administrado por via oral em doses de 3,2 mg/kg durante a organogênese em ratos, foi associado à toxicidade materna e causou aumento na reabsorção tardia, decréscimo no número de nascimentos vivos e diminuição no peso e na viabilidade dos filhotes. O tacrolimo foi associado à redução no peso dos filhotes, quando administrado por via oral na dose de 1,0 e 3,2 mg/kg (equivalente a 0,7-1,4 e 2,3 a 4,6 vezes a faixa de dose clínica recomendada

baseada na adequação para a área da superfície corporal) em ratas prenhas após a organogênese e durante a lactação.

Os dados dos estudos realizados com seres humanos mostram que o tacrolimo atravessa a placenta, e os bebês expostos ao tacrolimo no útero podem correr risco de prematuridade, anomalias/defeitos congênitos, baixo peso ao nascimento e sofrimento fetal. Dados limitados de pacientes transplantados não mostram evidência de um risco elevado de efeitos adversos no decorrer e no resultado da gravidez em tratamento com tacrolimo em comparação com outros agentes imunossuppressores. O uso de tacrolimo durante a gravidez foi associado ao parto pré-termo, hiperpotassemia neonatal e disfunção renal. Devido à necessidade de tratamento, o tacrolimo pode ser considerado para gestantes quando não houver uma alternativa mais segura e quando o benefício percebido para a mãe justificar o risco potencial para o feto.

Tacrolimo pode aumentar a hiperglicemia em gestantes diabéticas (inclusive diabetes gestacional). Monitore regularmente a glicemia materna.

Tacrolimo pode exacerbar a hipertensão em gestantes e aumentar o risco de pré-eclâmpsia. Monitore e controle a pressão arterial.

Mulheres e homens com potencial reprodutivo devem considerar o uso de um método contraceptivo eficaz antes de iniciar o tratamento com tacrolimo.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

De acordo com relatos, o tacrolimo é excretado no leite materno. Os efeitos do tacrolimo no lactente ou na produção de leite não foram avaliados.

Uma vez que efeitos nocivos sobre o recém-nascido não podem ser descartados, as mulheres não devem amamentar quando estiverem sendo tratadas com tacrolimo.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação do risco/benefício. Quando utilizado, pode ser necessária a monitorização clínica e/ou laboratorial do lactente.

Carcinogênese e Mutagenicidade

O aumento da incidência de neoplasias malignas é uma complicação reconhecida da imunossupressão em receptores de transplante de órgãos. As formas mais comuns de neoplasia são linfomas não Hodgkin e carcinomas cutâneos. Como acontece com outras terapias imunossupressoras, o risco de neoplasias malignas em indivíduos tratados com tacrolimo pode ser maior que na população sadia normal.

Foram observadas doenças linfoproliferativas associadas com a infecção pelo vírus Epstein-Barr. Foi relatado que a redução ou descontinuação da imunossupressão pode levar à regressão das lesões.

Não foram observadas evidências de genotoxicidade em estudos de mutagenicidade *in vitro* em bactérias (*Salmonella* e *E.coli*) ou mamíferos (células derivadas do pulmão de hamster chinês), no estudo de mutagenicidade *in vitro* CHO/GHPRT ou em estudos de clastogenicidade *in vivo* realizados em camundongos; o tacrolimo não causou síntese não programada de DNA em hepatócitos de roedores.

Foram realizados estudos de carcinogenicidade em ratos e camundongos machos e fêmeas. No estudo de 80 semanas em camundongos e no estudo de 104 semanas em ratos não foi encontrada nenhuma relação entre a incidência de tumor e a dose de tacrolimo. As doses mais altas usadas nos estudos em ratos e

camundongos foram 0,8-2,5 vezes (camundongos) e 3,5-7,1 vezes (ratos) a faixa de dose clinicamente recomendada de 0,1-0,2 mg/kg/dia quando corrigida para a área de superfície corporal.

Danos à fertilidade

Nos estudos em ratos machos e fêmeas não foi demonstrado comprometimento da fertilidade. O tacrolimo, administrado por via oral na dose de 1,0 mg/kg (0,8-2,2 vezes a faixa de dose clinicamente recomendada de 0,075 – 0,2 mg/kg/dia quando corrigida para a área de superfície corporal) em ratos machos e fêmeas antes e durante o acasalamento, assim como para as fêmeas durante a gestação e a lactação, foi associado com letalidade embrionária e efeitos adversos na reprodução das fêmeas. Os efeitos sobre a função reprodutora das fêmeas (parto) e efeitos letais para o embrião foram indicados por uma taxa maior de perda pós-implantação e número aumentado de filhotes não nascidos e não viáveis. Quando administrado na dose de 3,2 mg/kg (2,6 - 6,9 vezes a faixa de dose clinicamente recomendada baseada na área de superfície corporal) o tacrolimo foi associado com toxicidade materna e paterna, assim como toxicidade reprodutiva, incluindo efeitos adversos acentuados sobre o ciclo estral, parto, viabilidade e mal-formação de filhotes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de tacrolimo com medicamentos cujo efeito nefrotóxico ou neurotóxico é conhecido pode aumentar o nível de toxicidade. Como o tratamento com tacrolimo pode ser associado com hiperpotassemia ou pode aumentar a hiperpotassemia preexistente, deve-se evitar o consumo elevado de potássio ou diuréticos poupadores de potássio.

Devido ao potencial para insuficiência renal aditiva ou sinérgica, é preciso cautela ao administrar **PROGRAF XL** com medicamentos que possam estar relacionados com disfunção renal. Esses medicamentos incluem, entre outros, aminoglicosídeos, ganciclovir, anfotericina B ou ibuprofeno cisplatina, inibidores nucleotídeos da transcriptase reversa (por. ex.: tenofovir) e inibidores de protease (por ex.: ritonavir e indinavir).

Experimentos clínicos iniciais com a coadministração de **PROGRAF** e ciclosporina resultaram em nefrotoxicidade aditiva/sinérgica. Os pacientes que trocarem o tratamento com ciclosporina por **PROGRAF XL** só devem receber a primeira dose de tacrolimo 24 horas após a última dose de ciclosporina. A administração de **PROGRAF XL** deve ser adiada na presença de níveis elevados de ciclosporina.

Medicamentos que podem alterar as concentrações de tacrolimo

A terapia sistêmica com tacrolimo exige monitoramento atento quando coadministrada com medicamentos que têm uma interação potencial e, quando necessário, deve-se interromper ou ajustar a dose de tacrolimo.

Como o tacrolimo é metabolizado principalmente pelo sistema enzimático CYP3A, substâncias que inibem estas enzimas podem reduzir o metabolismo ou aumentar a biodisponibilidade de tacrolimo, resultando em aumento nas concentrações plasmáticas ou no sangue total. Os fármacos que induzem estes sistemas enzimáticos podem aumentar o metabolismo ou diminuir a biodisponibilidade de tacrolimo, resultando em redução das concentrações plasmáticas ou no sangue total. O monitoramento das concentrações sanguíneas e os ajustes de dose são essenciais quando esses medicamentos são usados concomitantemente:

Fármacos que podem aumentar as concentrações de tacrolimo no sangue

Bloqueadores de canal de cálcio	Antibióticos macrolídeos	Agentes antifúngicos	Agentes gastrointestinais pró-cinéticos	Outros fármacos
diltiazem nicardipina nifedipina verapamil	claritromicina eritromicina troleandomicina josamicina	clotrimazol fluconazol itraconazol cetoconazol voriconazol posaconazol	cisaprida metoclopramida	amiodarona bromocriptina cloranfenicol cimetidina ciclosporina danazol etinilestradiol metilprednisolona omeprazol lansoprazol inibidores de protease do HIV (ritonavir, nelfinavir, saquinavir) inibidores de protease do HCV (telaprevir, boceprevir) nefazodona hidróxido de magnésio e alumínio letermovir antiviral usado para tratar CMV extrato de <i>Schisandra sphenanthera</i>

O tacrolimo também demonstrou efeito inibidor amplo e forte sobre o metabolismo dependente de CYP3A4. Assim, o uso concomitante de tacrolimo com fármacos conhecidamente metabolizados por vias dependentes de CYP3A4 pode afetar o metabolismo desses fármacos. Tacrolimo se liga de forma extensa a proteínas plasmáticas. Possíveis interações com outros fármacos conhecidos por sua alta afinidade com proteínas plasmáticas devem ser consideradas.

Suco de toranja (grapefruit)

O suco de toranja inibe as enzimas CYP3A, resultando no aumento dos níveis sanguíneos de tacrolimo. Portanto, os pacientes devem evitar comer toranja ou beber o suco de toranja com tacrolimo.

Supressores / neutralizadores do ácido gástrico

O lansoprazol e omeprazol (CYP2C19, substrato de CYP3A4) têm o potencial de inibir o metabolismo do tacrolimo mediado por CYP3A4 e, portanto, aumentar consideravelmente as concentrações de tacrolimo no sangue total, especialmente em pacientes transplantados que são metabolizadores deficientes ou intermediários de CYP2C19, em comparação com pacientes que metabolizam CYP2C19 de forma eficiente.

A cimetidina também pode inibir o metabolismo do CYP3A4 de tacrolimo e, assim, aumentar substancialmente as concentrações de tacrolimo no sangue total.

A coadministração com os antiácidos à base magnésio e hidróxido alumínio aumenta as concentrações sanguíneas de tacrolimo. Monitoramento das concentrações sanguíneas e ajustes adequados da dose de tacrolimo são recomendados quando estas drogas são usadas concomitantemente. Em um estudo cruzado de dose única em pacientes sadios com coadministração oral de tacrolimo e hidróxido de alumínio e

magnésio resultou em um aumento de 21% na AUC média do tacrolimo, e em uma redução de 10% na $C_{\text{máx}}$ média de tacrolimo com relação à sua administração oral isolada.

Inibidores da protease

Pode haver necessidade de reduções significativas na dose de tacrolimo e no prolongamento do intervalo de administração a fim de manter a exposição ao tacrolimo quando coadministrado com fortes inibidores de CYP3A4, especialmente telaprevir.

A maioria dos inibidores de protease inibe as enzimas de CYP3A e pode aumentar as concentrações de tacrolimo no sangue total. Recomenda-se evitar o uso concomitante de tacrolimo com nelfinavir, a menos que os benefícios justifiquem os riscos. As concentrações de tacrolimo no sangue total são acentuadamente elevadas quando há coadministração de telaprevir ou boceprevir. Recomenda-se o monitoramento das concentrações de tacrolimo no sangue total e das reações adversas associadas ao tacrolimo, além de ajustes adequados no esquema de dose de tacrolimo quando o tacrolimo e inibidores de protease (por exemplo, ritonavir, telaprevir, boceprevir) são usados concomitantemente.

Telaprevir: em um estudo de dose única com 9 voluntários saudáveis, a coadministração de tacrolimo (dose única de 0,5 mg) com telaprevir (750 mg três vezes por dia por 13 dias) elevou a $C_{\text{máx}}$ de tacrolimo normalizado por dose em 9,3 vezes e a AUC em 70 vezes em comparação com o tacrolimo isolado.

Boceprevir: em um estudo de dose única com 12 sujeitos, a coadministração de tacrolimo (dose única de 0,5 mg) com boceprevir (800 mg três vezes por dia por 11 dias) elevou a $C_{\text{máx}}$ de tacrolimo em 9,9 vezes e a AUC em 17 vezes em comparação com o tacrolimo em monoterapia.

Nelfinavir: com base em um estudo clínico com 5 receptores de transplante hepático, a coadministração de tacrolimo e nelfinavir aumentou as concentrações de tacrolimo no sangue de forma significativa e, como resultado, foi necessária uma redução de 16 vezes, em média, da dose de tacrolimo para manter as concentrações mínimas de tacrolimo na média de 9,7 ng/mL. Recomenda-se evitar o uso concomitante de **PROGRAF XL** com nelfinavir, a menos que os benefícios justifiquem os riscos.

Antibióticos macrolídeos

O aumento rápido no nível do tacrolimo pode ocorrer quando coadministrado com inibidores do CYP3A4. Casos foram relatados nos quais um aumento acentuado nos níveis do tacrolimo ocorreu rapidamente, logo dentro de 1-3 dias após a coadministração com um forte inibidor do CYP3A4, claritromicina, apesar da redução imediata da dose do tacrolimo. Portanto, monitoramento contínuo precoce, dentro dos primeiros dias da coadministração, e frequente dos níveis do tacrolimo no sangue, bem como o monitoramento da função renal, da prolongação de QT com ECG e de outros efeitos colaterais é fortemente recomendado.

Fármacos que podem diminuir a concentração do tacrolimo no sangue

Anticonvulsivantes	Antimicrobianos	Fitoterápicos	Outros fármacos
carbamazepina fenobarbital fenitoína	rifabutina caspofungina rifampicina	Erva-de-são-joão	sirolimo fenitoína carbamazepine fenobarbital

Erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*)

A erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*) induz o citocromo CYP3A4 e a glicoproteína P. Uma vez que o tacrolimo é substrato para o citocromo CYP3A4, há um potencial de que o uso da erva-de-são-

joão em pacientes que estão recebendo **PROGRAF XL** possa resultar na redução dos níveis de tacrolimo.

Antimicrobianos

Rifampicina: em um estudo com 6 voluntários normais observou-se uma significativa redução na biodisponibilidade oral de tacrolimo (de $14 \pm 6\%$ para $7 \pm 3\%$) quando administrado concomitantemente com rifampicina (600 mg). Além disso, houve um aumento significativo da depuração do tacrolimo (de $0,036 \pm 0,008$ L/h/kg para $0,053 \pm 0,010$ L/h/kg) em administração concomitante com rifampicina.

Sirolimo

Após a administração concomitante de tacrolimo e sirolimo (2 ou 5 mg/dia) em pacientes receptores de transplante renal estáveis, foi observada uma redução na AUC_{0-12} média e na C_{\min} de aproximadamente 30% em relação ao tacrolimo administrado isoladamente. Após a administração concomitante de tacrolimo e 1 mg/dia de sirolimo, houve uma redução na AUC_{0-12} média e na C_{\min} de aproximadamente 3% e 11%, respectivamente. A segurança e a eficácia do uso do tacrolimo em combinação com o sirolimo para prevenção da rejeição a enxerto não foram estabelecidas, e seu uso não é recomendado.

A segurança e eficácia do tacrolimo com sirolimo não foi estabelecida em pacientes receptores de transplante renal. O uso de sirolimo com tacrolimo em estudos de pacientes que receberam transplante de fígado foi associado a um aumento da mortalidade, perda do enxerto e trombose da artéria hepática (TAH), e seu uso não é recomendado.

O uso de sirolimo (2 mg por dia) com tacrolimo em pacientes receptores de transplante cardíaco em um estudo clínico realizado nos EUA foi associado com o aumento do risco de danos à função renal, complicações na cicatrização de feridas e diabetes mellitus insulino dependente pós-transplante, e seu uso não é recomendado.

Outras interações medicamentosas

Os agentes imunossupressores podem afetar a vacinação. Portanto, durante o tratamento com **PROGRAF XL**, a vacinação pode ser menos eficaz. O uso de vacinas vivas deve ser evitado; vacinas vivas incluem, entre outras, a vacina intranasal contra gripe, sarampo, caxumba, rubéola, poliomielite, BCG, febre amarela, varicela e tifoide TY21a.

Terapia de combinação com produtos de ácido micofenólico (MPA)

Cuidado deve ser tomado ao mudar a terapia de combinação a partir de ciclosporina para tacrolimo e vice-versa. A exposição ao MPA é maior com a coadministração do tacrolimo do que com a coadministração de ciclosporina porque a ciclosporina interrompe a recirculação entero-hepática de MPA, enquanto o tacrolimo não. O monitoramento do medicamento terapêutico do MPA é recomendado.

Impacto da terapia antiviral de ação direta (DAA)

A farmacocinética do tacrolimo pode ser impactada por alterações na função hepática durante a terapia DAA, relacionada à depuração do vírus HCV. Um monitoramento de perto e ajuste de dose potencial do tacrolimo é justificado para garantir eficácia e segurança continuadas.

Informe seu paciente que, durante tratamento, o uso de vacinas exige a avaliação do profissional de saúde.

Interação com alimentos

A presença de alimentos afeta a absorção do tacrolimo. A taxa e o grau de absorção de tacrolimo são maiores em jejum.

Em 24 voluntários sadios, a administração de **PROGRAF XL** imediatamente após uma refeição rica em lipídios (150 calorias de proteína, 250 calorias de carboidratos e 500 a 600 calorias de gordura) reduziu

a $C_{máx}$, a AUC_{0-t} e a AUC_{0-inf} em aproximadamente 25%, em comparação aos valores em jejum. O alimento provocou um atraso médio de $t_{máx}$ de 2 horas, na condição em jejum, para 4 horas na condição pós-prandial; entretanto, a meia-vida terminal continuou sendo 36 horas independentemente das condições de administração.

O tempo da refeição em relação ao uso do medicamento afetou a biodisponibilidade do tacrolimo.

Quando **PROGRAF XL** foi administrado a 24 voluntários sadios, 1,5 hora após o consumo de café da manhã rico em gordura, a exposição ao tacrolimo foi reduzida em aproximadamente 35%. A administração de **PROGRAF XL** 1 hora antes de um café da manhã rico em gordura reduziu em 10% a exposição do tacrolimo.

PROGRAF XL deve ser tomado preferencialmente com o estômago vazio, pelo menos 1 hora antes das refeições ou 2 horas após as refeições.

Álcool

O consumo de álcool com **PROGRAF XL** pode aumentar a taxa de liberação de tacrolimo e/ou alterar de forma negativa as propriedades farmacocinéticas, bem como a eficácia e segurança de **PROGRAF XL**. Portanto, bebidas alcoólicas não devem ser consumidas com **PROGRAF XL**.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

PROGRAF XL deve ser conservado em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C), protegido da umidade.


Este medicamento tem um prazo de validade de 36 meses após a data da fabricação.


Número do lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use este medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o na embalagem original.

Após aberto, é válido por 12 meses.

Aspecto físico

- **PROGRAF XL 1 mg**: apresenta-se na forma de cápsula de liberação prolongada, com tampa branca, contendo gravação “1 mg” em tinta vermelha e corpo laranja com gravação “677” em tinta vermelha.

- **PROGRAF XL 5 mg**: apresenta-se na forma de cápsula de liberação prolongada, com tampa vermelho acinzentada, contendo gravação “5 mg” em tinta vermelha e corpo laranja com gravação “687” em tinta vermelha.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de administração

PROGRAF XL deve ser administrado por via oral uma vez ao dia, pela manhã.

As cápsulas de **PROGRAF XL** devem ser tomadas imediatamente após a remoção do blister. Os pacientes devem ser aconselhados a não engolir o dessecante que acompanha o produto.

As cápsulas devem ser ingeridas inteiras com líquido (de preferência água) e com o estômago vazio ou, pelo menos, 1 hora antes das refeições ou 2 a 3 horas após as refeições, para a máxima absorção do medicamento.

As cápsulas de PROGRAF XL devem ser engolidas inteiras e não devem ser mastigadas, partidas ou esmagadas.

Os pacientes não devem comer toranja (grapefruit) nem beber o seu suco em combinação com **PROGRAF XL**.

Os pacientes não devem tomar **PROGRAF XL** com bebida alcoólica.

Caso o paciente esqueça de tomar uma dose de **PROGRAF XL**, a dose poderá ser tomada dentro de 14 horas após a hora programada (ou seja, se o paciente deveria tomar a dose de **PROGRAF XL** às 08h00 da manhã e não a tomou, ele poderá tomar essa dose até às 22h00).

Entretanto, se as 14 horas já tiverem passado, o paciente deverá esperar até o horário habitual na manhã seguinte para tomar a próxima dose de **PROGRAF XL**. Não é recomendado tomar a dose de **PROGRAF XL** em dobro para compensar a dose esquecida.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Com base nos efeitos imunossupressores do tacrolimo, inalação ou contato direto com a pele ou membranas mucosas do pó contido nos produtos de tacrolimo deve ser evitado durante a preparação. Se esse contato ocorrer, lavar a pele e os olhos.

Posologia

A eficácia e a segurança de **PROGRAF XL** em combinação com micofenolato de mofetila (MMF) foram demonstradas em pacientes receptores de transplante renal *de novo*. **PROGRAF XL** foi utilizado com segurança em combinação com MMF ou azatioprina + esteroides em estudos clínicos em transplante renal e hepático.

A dose inicial de **PROGRAF XL** depende do órgão transplantado e de outros agentes imunossupressores utilizados. A dose inicial e a concentração mínima de tacrolimo no sangue total estão na tabela abaixo.

Para a conversão de pacientes estáveis, use o mesmo monitoramento do intervalo alvo de concentração mínima e concentração no sangue total usado para **PROGRAF**.

Resumo das recomendações de dose oral inicial e concentrações mínimas no sangue total

População de pacientes	Dose oral inicial – uma vez ao dia pela manhã	Concentrações mínimas no sangue total
Adultos – Transplante renal	0,2 mg/kg/dia	mês 1 – 3: 7 – 16 ng/mL mês 4 – 12: 5 – 15 ng/mL
Adultos – Transplante hepático	0,10 – 0,15 mg/kg/dia	mês 1 – 12: 5 – 20 ng/mL
Adultos – Transplante cardíaco	0,075 mg/kg/dia	mês 1 – 3: 10 – 20 ng/mL mês ≥ 4: 5 – 15 ng/mL
Crianças – Transplante hepático	0,15 – 0,20 mg/kg/dia	mês 1 – 12: 5 – 20 ng/mL

A titulação da dose deve ser feita para manter a concentração sanguínea mínima indicada acima.

Transplante hepático

A dose inicial de **PROGRAF XL** não deve ser administrada antes de 12-18 horas depois do transplante. A dose oral inicial recomendada de **PROGRAF XL** é de 0,10-0,15 mg/kg/dia uma vez ao dia pela manhã. A dose deve ser titulada com base na avaliação clínica de rejeição e tolerabilidade e para manter as concentrações mínimas mencionadas acima. Doses menores de **PROGRAF XL** podem ser suficientes como terapia de manutenção. A terapia concomitante com corticosteroides é recomendada imediatamente após o transplante. Doses posteriores de **PROGRAF XL** devem ser ajustadas para manter as concentrações mínimas em nível similar àquelas anteriores à conversão.

Ajuste de dose durante o período pós-transplante

As doses de **PROGRAF XL**, em geral, são reduzidas no período pós-transplante. É possível, em alguns casos, que a terapia imunossupressora concomitante seja interrompida, considerando-se somente a monoterapia com **PROGRAF XL**. As alterações do estado do paciente após o transplante podem modificar a farmacocinética do tacrolimo, o que poderá exigir ajustes adicionais da dose.

Terapia de rejeição

O aumento das doses de **PROGRAF XL**, tratamento suplementar com corticosteroides e a introdução de séries de curta duração de anticorpos mono / policlonais, têm sido métodos utilizados para controlar os episódios de rejeição. Caso sejam observados sinais de toxicidade, pode haver necessidade da redução da dose de **PROGRAF XL**.

Transplante renal

A dose oral inicial recomendada de **PROGRAF XL** é de 0,2 mg/kg/dia uma vez ao dia pela manhã. A dose inicial de **PROGRAF XL** pode ser administrada 24 horas depois do transplante, mas deve ser adiada até que a recuperação da função renal (como indicado, por exemplo, pela creatinina sérica ≤ 4 mg/dL). A dose deve ser titulada com base na avaliação clínica de rejeição e tolerabilidade e para manter as concentrações mínimas mencionadas acima.

Os pacientes convertidos de **PROGRAF** para **PROGRAF XL** devem receber uma dose única de **PROGRAF XL** pela manhã, equivalente à dose total diária anteriormente administrada de **PROGRAF**. Posteriormente, as doses de **PROGRAF XL** devem ser ajustadas para manter as concentrações mínimas no nível semelhante ao anterior à conversão.

Os dados obtidos referentes à administração de **PROGRAF XL** em receptores de transplante renal indicam que os pacientes afro-americanos necessitam doses mais elevadas para alcançar concentrações sanguíneas comparáveis às de pacientes caucasianos.

Dose comparativa e concentrações mínimas com base na raça

Período pós-transplante	Pacientes caucasianos N=160		Pacientes afro-americanos N=41	
	Dose	Concentrações mínimas	Dose	Concentrações mínimas
Dia 7	0,14 mg/kg	10,65 ng/mL	0,14 mg/kg	7,78 ng/mL
Mês 1	0,14 mg/kg	11,11 ng/mL	0,17 mg/kg	10,92 ng/mL
Mês 6	0,10 mg/kg	7,95 ng/mL	0,13 mg/kg	8,42 ng/mL
Mês 12	0,09 mg/kg	7,53 ng/mL	0,12 mg/kg	7,33 ng/mL

Ajuste de dose durante o período pós-transplante

As doses de **PROGRAF XL** são geralmente reduzidas no período pós-transplante. É possível, em alguns casos, que a terapia imunossupressora concomitante seja interrompida, levando a uma monoterapia com **PROGRAF XL**. As alterações do estado do paciente após o transplante podem alterar a farmacocinética do tacrolimo, o que poderá exigir ajustes adicionais da dose.

Terapia de rejeição

O aumento das doses de **PROGRAF XL**, tratamento suplementar com corticosteroides e a introdução de séries de curta duração de anticorpos mono / policlonais, têm sido métodos utilizados para controlar os episódios de rejeição. Caso sejam observados sinais de toxicidade, a redução da dose de **PROGRAF XL** pode ser necessária.

Conversão de um tratamento imunossupressivo para outro

PROGRAF XL não deve ser usado simultaneamente com ciclosporina. O uso de **PROGRAF XL** ou ciclosporina deve ser interrompido no mínimo 24 horas antes do início do outro medicamento. Na presença de concentrações elevadas de **PROGRAF XL** ou ciclosporina, a administração do outro medicamento deve, em geral, ser adiada.

Conversão de pacientes tratados com **PROGRAF** para **PROGRAF XL**

Os pacientes receptores de transplante renal ou hepático podem ser convertidos de **PROGRAF** para **PROGRAF XL** uma vez ao dia, com base na dose total diária (1:1, mg : mg) para obter as concentrações adequadas de tacrolimo no sangue.

Em pacientes estáveis convertidos de **PROGRAF** cápsulas (duas vezes por dia) para **PROGRAF XL** (uma vez por dia) na proporção de 1: 1 (mg : mg) da dose diária total, a exposição sistêmica ao tacrolimo (AUC_{0-24}) para **PROGRAF XL** foi aproximadamente 10% menor do que para **PROGRAF**. A relação entre os níveis mínimos de tacrolimo (C_{24}) e a exposição sistêmica (AUC_{0-24}) de **PROGRAF XL** é semelhante à de **PROGRAF**.

Na conversão de **PROGRAF** cápsulas (duas vezes ao dia) para **PROGRAF XL** (uma vez ao dia), as concentrações mínimas devem ser medidas antes da conversão e até duas semanas após a conversão. Após a conversão, as concentrações mínimas de tacrolimo devem ser monitorizadas e, se necessário, deve-se fazer um ajuste da dose para manter uma exposição sistêmica semelhante. Ajustes de dose devem ser feitos para assegurar que a exposição sistêmica semelhante seja mantida.

Transplante cardíaco

O tratamento oral com tacrolimo deve iniciar-se com 0,075 mg/kg/dia, administrada como dose total diária para **PROGRAF XL**. A administração deve começar dentro de 24 horas da cirurgia de transplante cardíaco. Se a condição clínica do paciente não permitir a administração oral, então o tratamento intravenoso de tacrolimo deve ser iniciado como uma infusão contínua de 24 horas, a uma dose de 0,01 – 0,02 mg/kg/dia.

Populações especiais

Pacientes incapazes de tomar as cápsulas de **PROGRAF XL**

Em pacientes incapazes de tomar as cápsulas de **PROGRAF XL**, o tratamento deve ser iniciado com **PROGRAF** injetável e, posteriormente, o paciente deve ser convertido para **PROGRAF XL**.

A dose inicial recomendada de **PROGRAF** injetável é 0,03-0,05 mg/kg/dia, sob a forma de infusão intravenosa. Os pacientes adultos devem receber doses nos limites inferiores da faixa de dose.

Pacientes pediátricos receptores de transplante hepático sem comprometimento renal ou hepático preexistente exigem e toleram doses mais elevadas que os adultos para alcançar concentrações sanguíneas semelhantes. Portanto, se a administração intravenosa for necessária, é recomendável iniciar a terapia com **PROGRAF** solução injetável em crianças na dose inicial de 0,03-0,05 mg/kg/dia.

Recomenda-se a terapia concomitante com corticosteroides adrenais logo após o transplante. A infusão intravenosa contínua de **PROGRAF** solução injetável deve ocorrer somente até o paciente conseguir tolerar a administração oral de **PROGRAF XL** cápsulas.

Pacientes pediátricos

Pacientes pediátricos receptores de transplante hepático sem disfunção renal ou hepática preexistente requereram e toleraram doses mais elevadas que os adultos para alcançar concentrações sanguíneas semelhantes.

Portanto, recomenda-se que, em pacientes pediátricos, a terapia seja iniciada com uma dose intravenosa inicial de 0,03-0,05 mg/kg/dia e uma dose oral inicial de 0,15-0,20 mg/kg/dia. Ajustes na dose podem ser necessários. A experiência em pacientes pediátricos receptores de transplante de rim é limitada.

Os pacientes convertidos de **PROGRAF** para **PROGRAF XL** devem receber uma dose única de **PROGRAF XL** pela manhã, equivalente à dose total diária anterior de **PROGRAF**. Doses posteriores de **PROGRAF XL** devem ser ajustadas para manter as concentrações mínimas em níveis semelhantes aos anteriores à conversão.

Pacientes idosos

Não há evidências atualmente disponíveis de que a dose de **PROGRAF XL** deva ser ajustada em pacientes idosos.

Pacientes com Disfunção Renal

Devido ao seu potencial de nefrotoxicidade, deve-se considerar doses de **PROGRAF XL** no limite inferior das faixas de dose terapêutica em pacientes que receberam transplante de fígado ou de coração e que possuam insuficiência renal preexistente. Outras reduções de dose abaixo da faixa-alvo podem ser necessárias.

Em pacientes receptores de transplante de rim com oligúria pós-operatória, a dose inicial de **PROGRAF XL** deve ser administrada não antes de 6 horas e dentro de 24 horas do transplante, mas deve ser adiada até a função renal apresentar evidências de recuperação.

Pacientes com Disfunção Hepática

Devido à depuração reduzida redução no clearance e à meia-vida prolongada, pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh ≥ 10) podem necessitar de doses mais baixas de **PROGRAF XL**. É essencial monitorar as um controle rigoroso das concentrações sanguíneas deve ser garantido.

O uso de **PROGRAF XL** em receptores de transplante de fígado com insuficiência hepática pós-transplante pode estar associado ao risco aumentado para o desenvolvimento de insuficiência renal

relacionada a concentrações elevadas de tacrolimo no sangue. Devido ao potencial de nefrotoxicidade, pacientes com disfunção renal ou hepática estes pacientes devem receber doses no limite inferior das faixas de dose intravenosa e oral recomendadas. Reduções adicionais na dose abaixo dessas faixas podem ser necessárias. A terapia de **PROGRAF XL** usualmente deve ser adiada em 48 horas ou mais em pacientes com oligúria pós-operatória ser cuidadosamente monitorados e ajustes de dose devem ser considerados. Algumas evidências sugerem que doses mais baixas devem ser usadas nesses pacientes.

Monitoramento da concentração sanguínea

- Considerações gerais

O monitoramento das concentrações de tacrolimo no sangue juntamente com outros parâmetros laboratoriais e clínicos é considerado um auxílio essencial para tratamento dos pacientes para avaliação de rejeição, toxicidade, ajustes da dose e adesão ao tratamento. Os fatores que influenciam a frequência de monitoramento incluem, entre outros, disfunção hepática ou renal, adição ou descontinuação de medicamentos com interação potencial e o tempo pós-transplante. O monitoramento das concentrações no sangue não substitui o monitoramento das funções renais e hepáticas e biópsias de tecido.

Métodos normalmente usados para o ensaio de tacrolimo incluem cromatografia líquida de alta eficiência com detecção de massa em associação com espectrometria (HPLC/MS/MS) e os imunoenaios. Os imunoenaios podem reagir com metabólitos, bem como com o composto principal. Portanto, os resultados dos ensaios obtidos com os imunoenaios podem ter um viés positivo em relação aos resultados de HPLC/MS. A polarização pode depender de ensaios e em laboratórios específicos. A comparação das concentrações na literatura publicada com a concentração de pacientes, utilizando os ensaios atuais deve ser feita com conhecimento detalhado dos métodos de ensaio e matrizes biológicas utilizadas.

O sangue total é a matriz de escolha e as amostras devem ser coletadas em tubos contendo anticoagulante ácido etilendiaminotetracético (EDTA). A anticoagulação com heparina não é recomendada devido à tendência de formar coágulos durante o armazenamento. As amostras não analisadas imediatamente devem ser armazenadas em temperatura ambiente ou refrigeradas e ensaiadas em até 7 dias; caso seja necessário armazenar as amostras por mais tempo, elas devem ser congeladas a -20°C. Um estudo demonstrou uma recuperação do fármaco > 90% para as amostras armazenadas a -20°C durante 6 meses, com recuperação reduzida observada após 6 meses.

Os dados de receptores de transplante renal e hepático recebendo tacrolimo indicam que as concentrações mínimas de tacrolimo no sangue total, medidas por IMx[®] MEIA (rim) e ELISA (fígado), foram variáveis durante a primeira semana de administração, e o risco relativo de toxicidade aumenta com concentrações mínimas mais elevadas. Portanto, recomenda-se o monitoramento das concentrações mínimas no sangue total para auxiliar na avaliação clínica da toxicidade. Para pacientes estáveis convertidos de **PROGRAF** para **PROGRAF XL**, o mesmo tipo de monitoramento pode ser usado.

Em geral, pacientes de longo tempo após o transplante são mantidos com doses no limite inferior do intervalo recomendado.

- Transplante hepático

Os dados obtidos de um estudo de Fase II com **PROGRAF XL** indicam que as concentrações mínimas de tacrolimo no sangue total em pacientes receptores de transplante hepático *de novo* apresentaram maior variação na primeira semana após o tratamento. Nesse estudo, a média de concentração mínima foi 12,1 ng/mL para os meses 1 - 3 e 8,8 ng/mL para os meses 10 - 12 após o tratamento.

- Transplante renal

Os dados obtidos de um estudo de fase III com **PROGRAF XL** indicam que as concentrações mínimas de tacrolimo no sangue total apresentaram maior variação na primeira semana do tratamento. Na

segunda semana, 76% dos pacientes tinham concentrações mínimas entre 7 - 16 ng/mL e mais de 78% mantiveram concentrações entre 5 - 15 ng/mL da quarta semana até o 12º mês.

- Transplante cardíaco

As concentrações sanguíneas devem ser medidas 24 horas após uma dose **PROGRAF XL**. A maioria dos pacientes submetidos ao transplante cardíaco adultos pode ser controlada com sucesso se as concentrações sanguíneas forem mantidas de 10 - 20 ng/mL nos primeiros 3 meses e de 5 - 15 ng / mL após esse período.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Em geral, é difícil estabelecer o perfil de reações adversas associado a agentes imunossupressores devido à doença de base e ao uso concomitante de múltiplos medicamentos.

As reações adversas mais comumente relatadas (ocorrendo em > 10% dos pacientes) são tremor, comprometimento renal, condições de hiperglicemia, diabetes mellitus, hiperpotassemia, infecções, hipertensão e insônia.

A frequência de reações adversas é definida da seguinte forma: muito comuns ($\geq 1/10$); comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomuns ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raras ($< 1/10.000$), desconhecidas (não foi possível calcular a partir dos dados disponíveis). Em cada grupo de frequência, são apresentados efeitos indesejados em ordem decrescente de gravidade.

As reações adversas mencionadas acima foram observadas durante estudos clínicos e/ou durante o uso comercial.

Infecções e infestações

Como é conhecido, em relação a outros agentes imunossupressores potentes, pacientes tratados com tacrolimo estão, muitas vezes, sob risco elevado de infecções (por vírus, bactérias, fungos, protozoários). A evolução de infecções preexistentes pode ser agravada. Podem ocorrer infecções generalizadas e localizadas.

Foram relatados casos de nefropatia associada ao vírus BK, além de casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) associada ao vírus JC em pacientes tratados com imunossupressores, inclusive **PROGRAF XL**.

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas

Pacientes que estão recebendo terapia imunossupressora estão sob risco elevado de desenvolver malignidades. Foram relatadas neoplasias benignas e malignas, incluindo distúrbios linfoproliferativos associados ao vírus Epstein-Barr (EBV) e neoplasias malignas cutâneas relacionadas ao tratamento com tacrolimo.

Distúrbios do sistema nervoso

- muito comuns: dor de cabeça, tremor;
- comuns: distúrbios do sistema nervoso, convulsões, perturbações da consciência, neuropatias periféricas, tontura, parestesias e disestesias, escrita comprometida;
- incomuns: encefalopatia, hemorragias no sistema nervoso central e acidente vascular cerebral, coma, anormalidades da fala e linguagem, paralisia e paresia, amnésia;
- raros: hipertonia; plexopatia braquial, lesão do nervo periférico;
- muito raros: miastenia.
- desconhecido: síndrome de encefalopatia posterior reversível.

Distúrbios psiquiátricos

- muito comuns: insônia;

- comuns: confusão e desorientação, depressão, sintomas de ansiedade, alucinação, distúrbios mentais, depressão, distúrbios e perturbações de humor, pesadelos;
- incomuns: distúrbio psicótico;
- raros: mudez.

Distúrbios oculares

- comuns: distúrbios oculares, visão turva, fotofobia;
- incomuns: catarata;
- raros: cegueira;
- desconhecido: neuropatia óptica.

Distúrbios auditivos e de labirinto

- comuns: tinido;
- incomuns: hipoacusia;
- raros: surdez neurossensorial;
- muito raros: audição prejudicada.

Distúrbios gastrointestinais

- muito comuns: diarreia, náusea;
- comuns: sinais e sintomas gastrointestinais, vômito, dores gastrointestinais e abdominais, condições de inflamação gastrointestinal, hemorragias gastrointestinais, ulceração e perfuração gastrointestinal, ascite, estomatite e ulceração, prisão de ventre, sinais e sintomas dispépticos, flatulência, inchaço e distensão, fezes moles;
- incomuns: pancreatite aguda e crônica, peritonite, amilase sanguínea elevada, íleo paralítico, doença do refluxo gastroesofágico, esvaziamento gástrico comprometido;
- raros: pseudocisto pancreático, subíleo.

Distúrbios hepatobiliares

- muito comuns: testes de função hepática anormais;
- comuns: distúrbios do duto biliar, dano hepatocelular e hepatite, colestase e icterícia;
- raros: doença hepática veno-oclusiva, trombose da artéria hepática; doença hepática granulomatosa;
- muito raros: insuficiência hepática.

Distúrbios cardíacos

- comuns: distúrbios isquêmicos da artéria coronariana, taquicardia;
- incomuns: insuficiência cardíaca, arritmias ventriculares e parada cardíaca, arritmia supraventricular, cardiomiopatias, exames alterados de ECG, hipertrofia ventricular, palpitações, frequência cardíaca e pulsação anormais;
- raros: derrame pericárdico;
- muito raros: ecocardiograma alterado, QT prolongado ao eletrocardiograma, Torsades de pointes.

Distúrbios vasculares

- muito comuns: hipertensão;
- comuns: eventos isquêmicos e tromboembólicos, distúrbios hipotensivos vasculares, hemorragia, distúrbios vasculares periféricos;
- incomuns: trombose venosa profunda, choque, infarto.

Distúrbios renais e urinários

- muito comuns: comprometimento renal;
- comuns: insuficiência renal, insuficiência renal aguda, nefropatia tóxica, necrose tubular renal, anormalidades urinárias, oligúria, sintomas da bexiga e da uretra;
- incomuns: síndrome urêmica hemolítica, anúria;

- muito raros: nefropatia, cistite hemorrágica.

Distúrbios do sistema reprodutor e mamas

- incomuns: dismenorreia e sangramento uterino.

Distúrbios da nutrição e do metabolismo

- muito comuns: diabetes mellitus Tipo I, diabetes mellitus Tipo II, condições hiperglicêmicas, hipercalemia;
- comuns: anorexia, acidoses metabólicas, outras anormalidades de eletrólitos, hiponatremia, sobrecarga de líquidos, hiperuricemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hipocalcemia, apetite reduzido, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipofosfatemia;
- incomuns: desidratação, hipoglicemia, hipoproteinemia, hiperfosfatemia, amilase sanguínea elevada.

Distúrbios endócrinos

- raros: hirsutismo.

Distúrbios do sistema hematológico e linfático

- comuns: anemia, trombocitopenia, leucopenia, análises anormais de eritrócitos, leucocitose;
- incomuns: coagulopatias, pancitopenia, neutropenia, anormalidades de coagulação e sangramento;
- raros: púrpura trombocitopênica trombótica, hipoprotrombinemia;
- desconhecidos: aplasia eritrocítica pura, agranulocitose, anemia hemolítica, neutropenia febril.

Distúrbios do sistema imunológico

Foram observadas reações alérgicas e anafilactoides em pacientes que estavam recebendo tacrolimo.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo

- comuns: artralgia, dor lombar, câibras musculares, espasmos musculares, dor nos membros*;
- incomuns: distúrbios nas articulações;
- raros: diminuição da mobilidade.

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastínicos

- comuns: distúrbios pulmonares parenquimais, dispneia, derrame pleural, tosse, faringite, congestão nasal e inflamações;
- incomuns: insuficiências respiratórias, distúrbios do trato respiratório, asma;
- raros: síndrome da angústia respiratória aguda.

Distúrbios gerais e condições no local da administração

- comuns: distúrbios febris, dor e desconforto, condições astênicas, edema, sensação de alteração da temperatura corporal, aumento da fosfatase alcalina sanguínea, elevação de peso;
- incomuns: redução de peso, quadro semelhante a gripe, lactato desidrogenase sanguínea elevada, sensação de tremor, sensação anormal, falência de múltiplos órgãos, sensação de pressão no peito, intolerância à temperatura;
- raros: quedas, úlcera, aperto no peito, mobilidade reduzida, sede;
- muito raros: aumento do tecido gorduroso.

Lesões, envenenamento e complicações de procedimento

- comuns: disfunção primária do enxerto.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

- comuns: erupção cutânea, prurido, alopecias, acne, sudorese excessiva;
- incomuns: dermatite, fotossensibilidade;
- raros: necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell);
- muito raros: síndrome de Stevens-Johnson.

* Há relatos isolados de dor nos membros como parte da Síndrome da dor induzida por inibidores da calcineurina (SDIIC), que geralmente se apresenta como uma dor intensa, ascendente, simétrica e bilateral nos membros inferiores.

Erros de medicação, incluindo a substituição inadvertida, não intencional ou não supervisionada de formulações de tacrolimo com liberação imediata ou prolongada foram observados. Diversos casos associados de rejeição ao transplante foram relatados (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A experiência com superdose é limitada. Foram relatados diversos casos de superdose acidental com tacrolimo. Os sintomas incluíram tremor, dor de cabeça, náusea e vômito, infecções, urticária, letargia e aumentos da ureia no sangue, concentrações elevadas de creatinina sérica e alanino aminotransferase.

Não existem antídotos específicos para tacrolimo. Se ocorrer superdose, devem ser tomadas medidas gerais de suporte e o tratamento sintomático deve ser iniciado.

Baseando-se no baixo peso molecular, na baixa solubilidade aquosa e na extensiva ligação a eritrócitos e proteínas plasmáticas, presume-se que o tacrolimo não seja dialisável. Em pacientes isolados com níveis plasmáticos muito altos, hemofiltração ou diafiltração foram eficazes na redução das concentrações tóxicas. Em caso de intoxicação oral, lavagem gástrica e/ou uso de adsorventes (como carvão ativado) podem ser úteis se aplicados logo após a ingestão.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro MS-1.7717.0007

Farmacêutico responsável: Sandra Winarski CRF-SP: 18.496

Fabricado e embalado por:

Astellas Ireland Co. Ltd.
Killorglin – Co. Kerry – Irlanda.

Registrado e importado por:

Astellas Farma Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos Ltda.
Av. Guido Caloi, 1.935, Bloco B, 2º andar, Santo Amaro, CEP: 05802-140 – São Paulo – SP.

CNPJ 07.768.134/0001-04

SAC 0800-6007080

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 19/04/2021.

PROGRAF® é uma marca registrada da Astellas Pharma Inc. Todas as outras marcas comerciais ou marcas registradas são de propriedade de seus respectivos proprietários.

310371-PXL-BRA
[logo:] Astellas





PROGRAF[®]

(tacrolimo)

Astellas Farma Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos

Ltda

Solução Injetável

5 mg/mL

PROGRAF®
tacrolimo

Solução Injetável

APRESENTAÇÕES

PROGRAF® solução injetável é apresentado na forma de ampolas contendo solução injetável estéril concentrada (5 mg/mL), em embalagens com 10 ampolas de 1 mL cada.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

PROGRAF solução injetável de 5 mg/mL: cada ampola de 1 mL contém 5 mg de tacrolimo.

Excipientes: álcool anidro (etanol) e óleo de rícino hidrogenado polioxietileno.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

PROGRAF é indicado para a profilaxia da rejeição de órgãos em pacientes submetidos a transplantes alogênicos de fígado, rins e coração. Recomenda-se que **PROGRAF** seja utilizado concomitantemente com corticosteroides adrenais.

O uso de **PROGRAF solução injetável** deve ser reservado àqueles pacientes que estejam incapacitados de tomar **PROGRAF** cápsulas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Transplante hepático

A segurança e a eficácia da imunossupressão baseada em **PROGRAF** após transplante ortotópico de fígado foram avaliadas em dois estudos prospectivos, multicêntricos, abertos e randomizados. O grupo controle ativo foi tratado com regime de imunossupressão baseado em ciclosporina. Ambos os estudos utilizaram concomitantemente corticosteroides adrenais como parte do regime imunossupressor. Tais estudos foram desenhados com o objetivo de avaliar se os regimes imunossupressores eram equivalentes, tendo como desfecho primário a sobrevivência de 12 meses após o transplante do paciente e do enxerto. A terapia de imunossupressão baseada em **PROGRAF** mostrou-se equivalente ao regime imunossupressor baseado em ciclosporina.

Em um estudo clínico envolvendo 529 pacientes em 12 centros nos Estados Unidos, 263 pacientes foram randomizados antes da cirurgia para o tratamento baseado em **PROGRAF**, enquanto 266 foram randomizados para o regime imunossupressor baseado em ciclosporina (CBIR). Em 10 dos 12 centros foi utilizado o mesmo protocolo de CBIR, enquanto 2 centros utilizaram protocolos diferentes. Esse estudo clínico excluiu pacientes com disfunção renal, falência hepática fulminante com encefalopatia estágio IV e câncer. Foi permitida a inclusão de pacientes pediátricos (idade \leq 12 anos).

Em um segundo estudo clínico, 545 pacientes foram incluídos em 8 centros na Europa; antes da cirurgia, 270 pacientes foram randomizados para o tratamento baseado em **PROGRAF**, enquanto 275 para CBIR. Neste estudo, cada centro utilizou o próprio protocolo padrão de CBIR no braço de controle ativo. Não foram incluídos pacientes pediátricos, mas permitiu-se a inclusão de indivíduos com disfunção renal,

falência hepática fulminante com encefalopatia estágio IV e outros cânceres com metástases, além do hepático primário.

A sobrevida do paciente e do enxerto após 1 ano do transplante no grupo com regime imunossupressor baseado em **PROGRAF** é equivalente àquela observada nos grupos tratados com CBIR em ambos os estudos. A sobrevida geral do paciente (grupos submetidos a regime imunossupressor baseado em **PROGRAF** e CBIR combinados) foi de 88% no estudo norte-americano e de 78% no estudo europeu.

A sobrevida geral do enxerto após 1 ano do transplante (grupos submetidos ao regime imunossupressor baseado em **PROGRAF** e CBIR combinados) foi de 81% no estudo norte-americano e de 73% no estudo europeu. Nos dois estudos, a mediana de tempo de conversão da via de administração do **PROGRAF** de intravenosa para oral foi de 2 dias.

Devido à natureza e ao desenho dos estudos, a comparação de desfechos secundários, como incidência de rejeição aguda, rejeição refratária ou uso de OKT3 para rejeição esteroide-resistente, não pôde ser realizada adequadamente.

Transplante renal

Foi realizado um estudo clínico de Fase III, prospectivo, randomizado, aberto, multicêntrico, com imunossupressão baseada em **PROGRAF** após transplante renal. Foram incluídos 412 pacientes receptores de transplante renal em 19 centros de estudo nos Estados Unidos. A terapia iniciou-se assim que a função renal foi estabelecida, como indicado pela creatinina sérica ≤ 4 mg/dL (mediana de 4 dias após o transplante, intervalo de 1 a 14 dias). Pacientes com menos de 6 anos de idade foram excluídos do estudo.

Neste estudo foram incluídos 205 pacientes no grupo que recebeu imunossupressão baseada em **PROGRAF**, enquanto 207 pacientes foram randomizados para o grupo submetido ao regime de imunossupressão com ciclosporina. Todos os pacientes receberam terapia de indução profilática, composta de uma preparação de anticorpos antilinfócito, corticosteroides e azatioprina.

A sobrevida geral de 1 ano dos pacientes e do enxerto foi de 96,1% e 89,6%, respectivamente, e foi equivalente entre os dois tratamentos do estudo.

Devido à natureza e ao desenho dos estudos, a comparação de desfechos secundários, como incidência de rejeição aguda, rejeição refratária ou uso de OKT-3 para rejeição esteroide-resistente, não pôde ser realizada adequadamente.

Transplante cardíaco

Dois estudos clínicos comparativos, abertos, randomizados avaliaram a eficácia e segurança da imunossupressão baseada no uso de **PROGRAF** e ciclosporina em transplante cardíaco ortotópico primário. Em um estudo clínico conduzido na Europa, 314 pacientes receberam um regime de indução de anticorpos, corticosteroides e azatioprina em combinação com **PROGRAF** ou ciclosporina modificada por 18 meses. Em um estudo clínico de 3 braços conduzido nos EUA, 331 pacientes receberam corticosteroides e **PROGRAF** mais sirolimo, **PROGRAF** mais micofenolato de mofetila (MMF) ou ciclosporina modificada mais MMF por 1 ano.

No estudo clínico europeu, a sobrevida paciente/enxerto aos 18 meses após o transplante foi semelhante entre os grupos de tratamento, 92% no grupo de tacrolimo e 90% no grupo da ciclosporina. No estudo clínico dos EUA, a sobrevida do paciente e do enxerto aos 12 meses foi semelhante à sobrevida de 93% no grupo de **PROGRAF** mais MMF e à sobrevida de 86% no grupo de ciclosporina modificada mais MMF. No estudo clínico europeu, as concentrações mínimas de ciclosporina estiveram acima do intervalo-alvo pré-definido (ou seja, 100 a 200 ng/mL) no Dia 122 e acima de 32 a 68% dos pacientes do grupo de tratamento com ciclosporina, ao passo que as concentrações de tacrolimo estiveram dentro do intervalo-alvo pré-definido (ou seja, 5 a 15 ng/mL) em 74 a 86% dos pacientes do grupo de tratamento

com tacrolimo. Os dados deste estudo europeu indicam que a partir da 1ª semana até os 3 meses após o transplante, aproximadamente 80% dos pacientes mantiveram as concentrações mínimas entre 8 a 20 ng/mL, e de 3 meses até 18 meses após o transplante, aproximadamente 80% dos pacientes mantiveram as concentrações mínimas entre 6 a 18 ng/mL.

O estudo clínico conduzido nos EUA apresentava um terceiro grupo com um regime de combinação de sirolimo, 2 mg por dia, e a dose total de **PROGRAF**. Entretanto, este regime foi associado a risco maior de complicações de cicatrização de feridas, insuficiência renal, diabetes mellitus insulino dependente pós-transplante, e essa combinação não é recomendada.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O tacrolimo prolonga a sobrevivência do receptor e dos órgãos transplantados em modelos animais de fígado, rins, coração, medula óssea, intestino delgado e pâncreas, pulmão e traqueia, pele, córnea e membros.

Em animais, demonstrou-se que tacrolimo causa supressão da imunidade humoral e, em maior grau, reações mediadas por células, como rejeição ao enxerto, hipersensibilidade do tipo tardia, artrite induzida por colágeno, encefalomielite alérgica experimental e doença de enxerto contra hospedeiro.

Mecanismo de ação

No nível molecular, os efeitos do tacrolimo parecem ser mediados através da ligação a uma proteína citosólica (FKBP12), responsável pelo acúmulo intracelular do composto. O complexo FKBP12-tacrolimo liga-se à calcineurina específica e competitivamente inibindo-a, levando a uma inibição dependente de cálcio das vias de transdução de sinal das células T. Dessa forma, evita-se a transcrição de um conjunto distinto de genes que regulam a produção de linfocinas.

Tacrolimo é um agente imunossupressor altamente potente que demonstra sua atividade tanto em experimentos *in vitro* quanto *in vivo*.

Em particular, o tacrolimo inibe a formação de linfócitos citotóxicos, que são principalmente responsáveis pela rejeição do enxerto. O tacrolimo suprime a ativação das células T, a proliferação de células B dependentes de células T auxiliares, bem como a formação de linfocinas (tais como interleucinas-2, -3 e interferon gama) e a expressão do receptor de interleucina-2.

Propriedades farmacocinéticas

A atividade do tacrolimo é devida, principalmente, ao fármaco-mãe. Os parâmetros farmacocinéticos (Média ± DP) do tacrolimo foram determinados após administração intravenosa (IV) e oral (VO) em voluntários saudáveis, e em pacientes receptores de transplante renal, hepático e cardíaco.

Parâmetros Farmacocinéticos de Tacrolimo (média ± DP) em pacientes e indivíduos saudáveis

População	N	Via de administração (dose)	Parâmetros (Média ± DP) ^k					
			C _{máx} (ng/mL)	T _{máx} (h)	AUC (ng•h/mL)	t _{1/2} (h)	CI (L/h/kg)	V (L/kg)
Voluntários saudios	8	IV (0,025 mg/kg/4h)	a	a	598 ^b ± 125	34,2 ± 7,7	0,040 ± 0,009	1,91 ± 0,31
	16	VO (5 mg)	29,7 ± 7,2	1,6 ± 0,7	243 ^c ± 73	34,8 ± 11,4	0,041 ^d ± 0,008	1,94 ^d ± 0,53
Receptores de transplante renal	26	IV (0,02 mg/kg/12h)	a	a	294 ^e ± 262	18,8 ± 16,7	0,083 ± 0,050	1,41 ± 0,66
		VO (0,2 mg/kg/dia)	19,2 ± 10,3	3,0	203 ^e ± 42	f	f	f
		VO (0,3 mg/kg/dia)	24,2 ± 15,8	1,5	288 ^e ± 93	f	f	f
Receptores de transplante hepático	17	IV (0,05 mg/kg/12h)	a	a	3300 ^e ± 2130	11,7 ± 3,9	0,053 ± 0,017	0,85 ± 0,30
		VO (0,3 mg/kg/dia)	68,5 ± 30,0	2,3 ± 1,5	519 ^e ± 179	f	f	f
Receptores de transplante cardíaco	11	IV (0,01 mg/kg/dia coo infusão contínua)	a	a	954 ^g ± 334	23,6 ± 9,22	0,051 ± 0,015	f
	11	VO (0,075 mg/kg/dia) ^h	14,7 ± 7,79	2,1 [0,5 – 6,0] ⁱ	82,7 ^j ± 63,2	a	f	f
	14	VO (0,15 mg/kg/dia)	24,5 ± 13,7	1,5 [0,4 – 4,0] ⁱ	142 ^j ± 116	a	f	f

a: Não aplicável; b: AUC₀₋₁₂₀; c: AUC₀₋₇₂; d: Corrigido para biodisponibilidade individual; e: AUC_{0-inf}; f: Não aplicável; g: AUC_{0-t}; h: Determinado após a primeira dose; i: Mediana [intervalo]; j: AUC₀₋₁₂; k: DP = Desvio padrão – Não aplicável

Devido à variabilidade inter-sujeitos na farmacocinética do tacrolimo, é necessária a individualização da posologia para a otimização da terapia. Os dados farmacocinéticos indicam que as concentrações no sangue total, e não as concentrações plasmáticas, representam o compartimento de amostragem mais apropriado para descrever a farmacocinética do tacrolimo.

Absorção

No homem, o tacrolimo demonstrou ser absorvido ao longo do trato gastrointestinal.

Após a administração oral de **PROGRAF** cápsulas, as concentrações máximas (C_{máx}) de tacrolimo no sangue são atingidas em cerca de 1 a 3 horas. Em alguns pacientes, o tacrolimo parece ser absorvido continuamente durante um período prolongado, originando um perfil de absorção relativamente estável. A biodisponibilidade oral média do tacrolimo varia entre 20% e 25%.

Após a administração oral (0,30 mg/kg/dia) em pacientes submetidos a transplante de fígado, as concentrações de estado de equilíbrio do **PROGRAF** foram atingidas dentro de 3 dias na maioria dos pacientes.

Em voluntários sadios, as cápsulas **PROGRAF** 0,5 mg, **PROGRAF** 1 mg e **PROGRAF** 5 mg mostraram-se bioequivalentes, quando administradas em dose equivalente.

A taxa e o grau de absorção do tacrolimo são maiores em jejum. A presença de alimentos diminui a taxa e o grau de absorção do tacrolimo, sendo o efeito mais pronunciado após uma refeição rica em lipídios. O efeito de uma refeição rica em carboidratos é menos pronunciado.

Em pacientes estáveis submetidos a transplante de fígado, a biodisponibilidade oral do **PROGRAF** foi reduzida quando administrado após uma refeição com uma quantidade moderada de lipídios (34% de calorias). As diminuições da AUC (27%) e da $C_{máx}$ (50%) e o aumento do $t_{máx}$ (173%) no sangue total foram evidentes.

Em um estudo com pacientes estáveis submetidos a transplante renal e que receberam **PROGRAF** imediatamente após o café da manhã habitual, o efeito na biodisponibilidade oral foi menos pronunciado. As diminuições da AUC (2 a 12%) e da $C_{máx}$ (15 a 38%), e o aumento do $t_{máx}$ (38 a 80%) no sangue total foram evidentes.

A biodisponibilidade absoluta de tacrolimo foi de $23 \pm 9\%$ nos pacientes adultos submetidos a transplante cardíaco (N = 11) e de $18 \pm 5\%$ em voluntários saudáveis (N = 16). Em 25 pacientes submetidos ao transplante cardíaco, em um intervalo de concentração de 2 a 24 ng/mL, o coeficiente de correlação foi de 0,89 após uma dose oral de 0,075 ou 0,15 mg/kg/dia no estado de equilíbrio.

O fluxo biliar não influencia a absorção do **PROGRAF**.

Existe forte correlação entre a AUC e as concentrações mínimas no sangue total em estado de equilíbrio. O monitoramento das concentrações mínimas no sangue total fornece uma boa estimativa da exposição sistêmica.

Distribuição e eliminação

No homem, a distribuição de tacrolimo após infusão intravenosa pode ser descrita como bifásica.

Na circulação sistêmica, o tacrolimo liga-se fortemente aos eritrócitos, resultando em uma proporção de distribuição das concentrações de sangue total/plasma de aproximadamente 20:1.

No plasma, o tacrolimo é altamente ligado às proteínas plasmáticas (> 98,8%), principalmente à albumina sérica e à α -1-glicoproteína ácida.

O tacrolimo é amplamente distribuído no organismo. O volume de distribuição no estado de equilíbrio, com base nas concentrações plasmáticas, é de aproximadamente 1.300 L (indivíduos sadios). Os dados correspondentes derivados do sangue total mostraram uma média de 47,6 L.

O tacrolimo é uma substância com baixa depuração. Em indivíduos sadios, a média da depuração corporal total, estimada a partir de concentrações no sangue total, foi de 2,25 L/h. Em pacientes adultos submetidos ao transplante de fígado, rim e coração, foram observados os valores de 4,1 L/h, 6,7 L/h e 3,9 L/h, respectivamente.

Receptores pediátricos de transplante de fígado apresentaram uma depuração corporal total aproximadamente duas vezes maior que aquela apresentada por pacientes adultos submetidos a transplante de fígado. Fatores como baixos níveis de hematócritos e proteínas, que resultam em um aumento na fração não ligada de tacrolimo, ou aumento do metabolismo induzido por corticosteroides, são considerados os responsáveis pelo aumento das taxas de depuração observado após o transplante.

A meia-vida do tacrolimo é longa e variável. Em indivíduos saudáveis, a meia-vida média no sangue total é de aproximadamente 43 horas. Em pacientes adultos e pediátricos submetidos ao transplante de

fígado, a média foi de 11,7 horas e de 12,4 horas, respectivamente, em comparação com 15,6 horas em receptores adultos de transplante renal. O aumento das taxas de depuração contribuiu para a meia-vida mais curta observada em receptores de transplantes.

Metabolismo e biotransformação

O tacrolimo é amplamente metabolizado no fígado, principalmente pelo citocromo P450-3A4. O tacrolimo também é consideravelmente metabolizado na parede intestinal. Existem vários metabólitos identificados. Apenas um deles demonstrou ter atividade imunossupressora *in vitro* semelhante à do tacrolimo. Os outros metabólitos têm atividade fraca ou nenhuma atividade imunossupressora. Na circulação sistêmica, apenas um dos metabólitos inativos está presente em baixas concentrações. Portanto, os metabólitos não contribuem para a atividade farmacológica do tacrolimo.

Excreção

Após a administração intravenosa e oral do tacrolimo marcado com ^{14}C , a maior parte da radioatividade foi eliminada nas fezes. Aproximadamente 2% da radioatividade foi eliminada na urina. Menos de 1% de tacrolimo inalterado foi detectado na urina e nas fezes, indicando a metabolização praticamente completa do tacrolimo antes da sua eliminação: a bile foi a principal via de eliminação.

O clearance médio após a administração intravenosa de tacrolimo é de 0,040, 0,083 e 0,053 e 0,051 L/h/kg em voluntários saudáveis, pacientes adultos receptores de transplante renal, pacientes adultos receptores de transplante do fígado e pacientes adultos receptores de transplante cardíaco, respectivamente. No homem, menos de 1% da dose administrada é excretada inalterada na urina.

Dados pré-clínicos de segurança

Os rins e o pâncreas foram os principais órgãos afetados nos estudos de toxicidade realizados em ratos e babuínos. Em ratos, o tacrolimo causou efeitos tóxicos no sistema nervoso e nos olhos. Efeitos cardiotoxicos reversíveis foram observados em coelhos após a administração intravenosa de tacrolimo.

A administração subcutânea de tacrolimo a ratos machos em doses de 2 ou 3 mg/kg/dia (1,6 a 6,4 vezes a faixa posológica clínica baseada na área de superfície corporal) resultou numa redução relacionada à dose na contagem de espermatozoides.

A administração de tacrolimo por via oral na dose de 1,0 mg/kg (0,8 a 2,2 vezes a faixa posológica clínica baseada na área de superfície corporal) a ratos machos e fêmeas antes e durante o acasalamento, bem como a matrizes durante a gestação e a lactação, foi associada com morte embrionária e com efeitos adversos sobre a reprodução feminina, indicados por taxa mais elevada de perda pós-implantação e maior número de crias não paridas ou inviáveis. Quando administrado na dose de 3,2 mg/kg (2,6 a 6,9 vezes a faixa posológica clínica baseada na área de superfície corporal), o tacrolimo foi associado com toxicidade materna e paterna, bem como com toxicidade reprodutiva, inclusive efeitos adversos acentuados sobre ciclos estrais, parto, viabilidade e malformações das crias.

Foi observado um efeito negativo do tacrolimo na fertilidade masculina em ratos, na forma de redução da contagem e motilidade dos espermatozoides.

Populações especiais

- Pacientes pediátricos

A farmacocinética de tacrolimo foi estudada em pacientes receptores de transplante hepático, com idades entre 0,7 e 13,2 anos. Após administração intravenosa de uma dose de 0,037 mg/kg/dia em 12 pacientes pediátricos, a meia-vida terminal média, o volume médio de distribuição e a depuração média foram de $11,5 \pm 3,8$ horas, $2,6 \pm 2,1$ L/kg e $0,138 \pm 0,071$ L/h/kg, respectivamente.

Após administração oral em 9 pacientes, a AUC e a $C_{\text{máx}}$ médias foram 337 ± 167 ng•h/mL e $43,4 \pm 27,9$ ng/mL, respectivamente. A biodisponibilidade absoluta foi $31 \pm 21\%$.

Após a administração de **PROGRAF**, as concentrações mínimas no sangue total de 31 pacientes com menos de 12 anos de idade mostraram que pacientes pediátricos necessitam de doses mais elevadas que os adultos para atingir uma concentração mínima semelhante do tacrolimo.

A farmacocinética do tacrolimo também foi estudada em pacientes submetidos a transplante de rim, com idades entre $8,2 \pm 2,4$ anos.

Após a administração intravenosa de uma dose de 0,06 mg/kg/dia (variação de 0,06 – 0,09) a 12 pacientes pediátricos (8 do sexo masculino e 4 do sexo feminino), a meia-vida terminal média e a depuração média foram de $10,2 \pm 5,0$ horas (variação de 3,4 – 25) e de $0,12 \pm 0,04$ L/h/kg (variação de 0,06 – 0,17), respectivamente. Após a administração oral aos mesmos pacientes, a AUC e $C_{\text{máx}}$ médias foram de 181 ± 65 ng•h/mL (variação de 81 – 300) e 30 ± 11 ng/mL (variação de 14 – 49), respectivamente. A biodisponibilidade absoluta foi de 19 ± 14 % (variação de 5,2 – 56).

Pacientes com insuficiência hepática e renal

As médias dos parâmetros farmacocinéticos do tacrolimo, após administração única em pacientes com insuficiência hepática e renal, são apresentadas na tabela abaixo.

Farmacocinética em pacientes com insuficiência renal e hepática

População (n° de pacientes)	Dose	AUC _{0-t} (ng•h/mL)	t _{1/2} (h)	V (L/kg)	CI (L/h/kg)
Insuficiência renal (n = 12)	0,02 mg/kg/4h IV	393 ± 123 (t = 60 h)	26,3 ± 9,2	1,07 ± 0,20	0,038 ± 0,014
Insuficiência hepática moderada (n = 6)	0,02 mg/kg/4h IV	367 ± 107 (t = 72 h)	60,6 ± 43,8 Intervalo 27,8-141	3,1 ± 1,6	0,042 ± 0,02
	7,7 mg VO	488 ± 320 (t = 72 h)	66,1 ± 44,8 Intervalo 29,5-138	3,7 ± 4,7*	0,034 ± 0,019*
Insuficiência hepática grave (n = 6, IV)	0,02 mg/kg/4h IV (n = 2)	762 ± 204 (t = 120 h)	198 ± 158 Intervalo: 81-436	3,9 ± 1,0	0,017 ± 0,013
	0,01 mg/kg/8h IV (n = 4)	289 ± 117 (t = 144 h)			
(n = 5, VO)†	8 mg VO (n = 1)	658 (t = 120 h)	119 ± 35 Intervalo: 85-178	3,1 ± 3,4*	0,016 ± 0,011*
	5 mg VO (n = 4)	533 ± 156 (t = 144 h)			
	4 mg VO (n = 1)				

* corrigida para biodisponibilidade

† 1 paciente não recebeu a dose por via oral

IV: intravenosa VO: via oral

- Pacientes com insuficiência renal

A farmacocinética do tacrolimo após a administração de dose única intravenosa foi determinada em 12 pacientes (7 não estavam em diálise e 5 estavam em diálise, creatinina sérica de $3,9 \pm 1,6$ e $12,0 \pm 2,4$

mg/dL, respectivamente) anteriormente ao transplante renal. Os parâmetros farmacocinéticos obtidos foram semelhantes em ambos os grupos.

A depuração média de tacrolimo em pacientes com disfunção renal foi semelhante à de voluntários normais.

- Pacientes com insuficiência hepática

A farmacocinética do tacrolimo foi determinada em 6 pacientes com disfunção hepática leve (média do escore de Pugh: 6,2) após administrações de dose única via oral e intravenosa. A depuração média de tacrolimo em pacientes com disfunção hepática leve não foi substancialmente diferente da depuração de voluntários normais.

A farmacocinética do tacrolimo foi estudada em 6 pacientes com disfunção hepática grave (média do escore de Pugh: > 10). A depuração média foi substancialmente menor nos pacientes com disfunção hepática grave, independentemente da via de administração.

- Raça

A farmacocinética do tacrolimo foi estudada após uma única administração intravenosa e oral de **PROGRAF** aos seguintes voluntários sadios: 10 afro-americanos, 12 latino-americanos e 12 caucasianos. Não houve diferenças farmacocinéticas significativas entre os três grupos étnicos após uma infusão IV de 0,015 mg/kg por 4 horas. Entretanto, após uma única administração oral de 5 mg, a $C_{m\acute{a}x}$ média (\pm DP) de tacrolimo em afro-americanos ($23,6 \pm 12,1$ ng / mL) foi significativamente menor que em caucasianos ($40,2 \pm 12,6$ ng / mL) e em latino-americanos ($36,2 \pm 15,8$ ng / mL) ($p < 0,01$).

A AUC_{0-inf} média tendeu a ser menor em afro-americanos (203 ± 115 ng •h / mL) que em caucasianos (344 ± 186 ng • h / mL) e latino-americanos (274 ± 150 ng •h / mL).

A média da biodisponibilidade oral absoluta (F) (\pm DP) em afro-americanos ($12 \pm 4,5\%$) e latino-americanos ($14 \pm 7,4\%$) foi significativamente menor que em caucasianos ($19 \pm 5,8\%$, $p = 0,011$).

Não houve diferença significativa na média do $T_{1/2}$ terminal entre os três grupos étnicos (variação de aproximadamente 25 a 30 horas).

A comparação retrospectiva dos pacientes afro-americanos e caucasianos submetidos ao transplante de rim indicou que os pacientes afro-americanos necessitavam de doses mais elevadas de tacrolimo para atingirem concentrações mínimas semelhantes.

- Sexo

Não foi conduzido estudo formal para avaliar o efeito do sexo na farmacocinética do tacrolimo. No entanto, não se observa diferença na dosagem por sexo nos estudos clínicos envolvendo transplante renal. Uma comparação retrospectiva da farmacocinética em voluntários sadios e em pacientes receptores de transplante renal, e pacientes receptores de transplante hepático e cardíaco indica que não há diferenças relacionadas ao sexo.

4. CONTRAINDICAÇÕES

PROGRAF solução injetável é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade ao tacrolimo ou a qualquer componente da fórmula do medicamento, em particular ao óleo de rícino hidrogenado polioxiétileno.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações anafilactoides com tacrolimo injetável

PROGRAF solução injetável contém óleo de rícino hidrogenado polioxil 60 (HCO-60), que pode causar reações anafilactoides. Portanto, é preciso ter cautela com pacientes que receberam anteriormente preparações contendo óleo de rícino hidrogenado polioxil 60 e pacientes com predisposição alérgica. O paciente deve ser observado atentamente durante os primeiros 30 minutos de infusão quanto a possível reação anafilactoide.

Gerenciamento da imunossupressão

Somente médicos com experiência em terapia imunossupressora e tratamento de pacientes transplantados devem prescrever **PROGRAF solução injetável**. Os pacientes que usam o medicamento devem ser monitorados em instituições com recursos médicos e laboratoriais adequados. O médico responsável pela terapia de manutenção deve ter todas as informações necessárias para monitorar o paciente.

Monitoramento de rotina

Durante o período inicial após o transplante, os seguintes parâmetros devem ser monitorados de forma rotineira:

- **pressão arterial para investigar possível hipertensão;**
- **eletrocardiograma (ECG);**
- **estado neurológico e visual;**
- **níveis de glicemia em jejum para investigar possível hiperglicemia ou diabetes mellitus;**
- **níveis de eletrólitos no sangue (particularmente potássio sérico para possível hiperpotassemia);**
- **testes de função hepática e renal;**
- **parâmetros hematológicos;**
- **valores de coagulação e proteínas plasmáticas.**

Se forem observadas alterações clinicamente relevantes, deve-se considerar o ajuste do esquema imunossupressor.

Os níveis de tacrolimo no sangue podem variar significativamente durante episódios de diarreia. Por essa razão, recomenda-se monitoramento extra da concentração de tacrolimo durante esses episódios.

Erros de medicação

Foram observados erros de medicação, inclusive a substituição inadvertida, não intencional ou não supervisionada de formulações de tacrolimo com liberação imediata ou prolongada. Isso resultou em reações adversas graves, inclusive rejeição de enxerto, ou outras reações adversas que poderiam ocorrer como consequência de exposição insuficiente ou excessiva ao tacrolimo. Os pacientes devem ser mantidos sob uma única formulação de tacrolimo com a posologia diária correspondente. Alterações na formulação ou na posologia só devem ser feitas somente sob a supervisão atenta de um médico especialista em transplante.

Hipertrofia do Miocárdio

Hipertrofia ventricular ou hipertrofia do septo, relatadas como cardiomiopatias, têm sido observadas em raras ocasiões com o uso de tacrolimo. A maioria dos casos foi reversível, ocorrendo principalmente em crianças com concentrações sanguíneas mínimas de tacrolimo muito superiores aos níveis máximos recomendados.

Outros fatores observados que aumentam o risco dessas situações clínicas incluíram doença cardíaca preexistente, uso de corticosteroides, hipertensão, disfunção renal ou hepática, infecções, sobrecarga de fluidos e edema. Consequentemente, **os pacientes de alto risco, principalmente crianças que estão recebendo imunossupressão substancial, devem ser monitorados com exames, como ecocardiograma ou ECG pré e pós-transplante (por exemplo, inicialmente aos três meses e, depois, aos 9-12 meses).**

Caso se desenvolvam anormalidades, deve-se considerar a redução da dose de **PROGRAF** ou a alteração do tratamento para outro agente imunossupressor.

Hipertensão

Hipertensão arterial é um efeito adverso comum inerente à terapia com **PROGRAF** e pode necessitar de tratamento anti-hipertensivo. O controle da pressão sanguínea pode ser obtido com o uso de qualquer agente anti-hipertensivo comum, embora se deva ter cautela ao usar determinados agentes anti-hipertensivos associados à hiperpotassemia (por exemplo, diuréticos poupadores de potássio, inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores da angiotensina).

Os agentes bloqueadores dos canais de cálcio podem aumentar as concentrações sanguíneas de tacrolimo e, portanto, requerem redução da dose de **PROGRAF**.

Prolongamento do intervalo QT

PROGRAF pode prolongar o intervalo QT/QTc e pode causar Torsades de pointes. Evite o uso de **PROGRAF** em pacientes com síndrome do intervalo QT longo congênito.

Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, bradiarritmias, aqueles que fazem uso de determinados medicamentos antiarrítmicos ou outros medicamentos que levam ao prolongamento do intervalo QT e aqueles com distúrbios eletrolíticos, como hipopotassemia, hipocalcemia ou hipomagnesemia, deve-se considerar a realização de eletrocardiograma e monitoramento de eletrólitos (magnésio, potássio, cálcio) periodicamente durante o tratamento.

Infecções graves

Pacientes que estão recebendo imunossupressores, inclusive tacrolimo, têm maior risco de desenvolver infecções bacterianas, virais, fúngicas e por protozoários, inclusive reativação de infecção (p.ex. reativação de hepatite B) e infecções oportunistas (por exemplo, leucoencefalopatia progressiva multifocal associada ao vírus JC).

Essas infecções podem levar a resultados graves e/ou fatais.

Devido ao perigo de supressão excessiva do sistema imunológico, o que pode aumentar a suscetibilidade à infecção, a combinação de terapia imunossupressora deve ser utilizada com cautela.

Infecções por poliomavírus

Os pacientes que estão recebendo agentes imunossupressores, inclusive **PROGRAF**, têm maior risco de apresentar infecções oportunistas, inclusive infecções por poliomavírus. Em pacientes transplantados, as infecções pelo poliomavírus podem ter desfechos graves e, às vezes, fatais. Esses desfechos incluem nefropatia associada ao poliomavírus (NAPV), principalmente devido à infecção pelo vírus BK, e leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) associada ao vírus JC, que foram observadas em pacientes que receberam **PROGRAF**.

A NAPV está associada a desfechos graves, inclusive a deterioração da função renal e a perda do enxerto renal. O monitoramento do paciente pode ajudar a detectar aqueles com risco de NAPV.

Foram relatados casos de LMP em pacientes tratados com **PROGRAF**. A LMP, que às vezes é fatal, comumente apresenta-se com hemiparesia, apatia, confusão, deficiências cognitivas e ataxia. Os fatores de risco para LMP incluem o tratamento com terapias imunossupressoras e comprometimento da função imunológica. Para pacientes imunodeprimidos, os médicos devem considerar a investigação de LMP no diagnóstico diferencial dos que relatarem sintomas neurológicos e a consulta a um neurologista deve ser clinicamente indicada.

Devem ser consideradas reduções na imunossupressão para pacientes que desenvolverem evidências de NAPV ou LMP. Os médicos também devem considerar o risco que a redução da imunossupressão pode representar para o funcionamento do enxerto.

Infecções por citomegalovírus (CMV)

Pacientes que estão recebendo agentes imunossupressores, inclusive **PROGRAF**, têm maior risco de desenvolver viremia por CMV e doença por CMV.

O risco da doença por CMV é maior entre pacientes transplantados que eram soronegativos para CMV no momento do transplante e que receberam um enxerto de um doador soropositivo para CMV. Existem abordagens terapêuticas para limitar a doença por CMV e elas devem ser rotineiramente consideradas.

O monitoramento do paciente pode ajudar a detectar pacientes com risco de doença por CMV. Deve-se considerar a redução da quantidade de imunossupressão nos pacientes que desenvolvem viremia por CMV e/ou doença por CMV.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que monitoram pacientes imunossuprimidos devem estar alertas quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa e devem, portanto, tomar todas as precauções cabíveis para o diagnóstico precoce e tratamento.

Em caso de suspeita de dengue, a prescrição deste medicamento ou a manutenção do tratamento deve ser reavaliada, devido ao seu potencial hemorrágico.

Diabetes mellitus pós-transplante

PROGRAF mostrou ser a causa do aparecimento de novos quadros de diabetes mellitus em estudos clínicos realizados com transplantes de fígado, rim e coração. O surgimento do diabetes mellitus pós-transplante pode ser reversível em alguns pacientes. Pacientes hispânicos e afro-americanos submetidos ao transplante de rim apresentam maior risco. As concentrações de glicose no sangue devem ser monitoradas com frequência em pacientes tratados com **PROGRAF**.

Transplante renal

Vinte por cento dos pacientes receptores de transplante renal tratados com **PROGRAF** relataram diabetes mellitus insulín dependente pós-transplante (DMPT) (consulte as tabelas abaixo). O tempo médio para o início da diabetes mellitus insulín dependente pós-transplante foi de 68 dias. A dependência de insulina foi revertida em 15% dos pacientes em um ano e em 50% dos pacientes em dois anos após o transplante. Pacientes afro-americanos e hispânicos transplantados apresentaram um risco mais elevado para desenvolver DMPT.

Incidência de diabetes mellitus insulín dependente pós-transplante e uso de insulina em pacientes 2 anos após transplante renal em estudo Fase III usando azatioprina (AZA)

Estado de DMPT^a	PROGRAF/AZA	Ciclisporina
Pacientes sem histórico de diabetes mellitus pré-transplante.	151	151
Novos casos de DMPT ^a , 1º ano	30/151 (20%)	6/151 (4%)
Continua insulín dependente após um ano, sem histórico anterior de diabetes.	25/151 (17%)	5/151 (3%)
Novos casos de DMPT ^a após 1º ano	1	0
Pacientes com DMPT ^a após 2 anos	16/151 (11%)	5/151 (3%)

^a uso de insulina por 30 dias consecutivos ou mais, com intervalo inferior a 5 dias, sem histórico anterior de diabetes mellitus insulín dependente ou diabetes mellitus não insulín dependente.

Desenvolvimento de diabetes mellitus insulínodépendente pós-transplante por raça ou etnia e por grupo de tratamento durante o primeiro ano após o transplante renal em um estudo clínico Fase III

Raça	PROGRAF	
	Nº de pacientes em risco	Pacientes que desenvolveram DMPT ^a
Afro-Americanos	15/41 (37%)	3 (8%)
Hispânicos	5/17 (29%)	1 (6%)
Caucasianos	10/82 (12%)	1 (1%)
Outros	0/11 (0%)	1 (10%)
Total	30/151 (20%)	6 (4%)

^a uso de insulina por 30 dias consecutivos ou mais, com intervalo superior a 5 dias, sem histórico anterior de diabetes mellitus insulínodépendente ou diabetes mellitus não insulínodépendente.

Transplante hepático

A DMPT foi relatada em 18% e 11% dos pacientes receptores de transplante hepático tratados com **PROGRAF**, e foi considerada reversível em 45% e 31% destes pacientes no primeiro ano após o transplante, nos estudos realizados nos EUA e na Europa, respectivamente. A hiperglicemia, que pode precisar de tratamento, foi associada ao uso do **PROGRAF** em 47% e 33% dos pacientes receptores de transplante hepático nos estudos realizados nos EUA e na Europa, respectivamente.

Incidência de diabetes mellitus insulínodépendente pós-transplante e uso de insulina no primeiro ano em pacientes receptores de transplante hepático

Estado da DMPT ^a	Estudo Americano		Estudo Europeu	
	PROGRAF	Ciclosporina	PROGRAF	Ciclosporina
Pacientes com risco ^b	239	236	239	249
Novos casos de DMPT ^a	42 (18%)	30 (13%)	26 (11%)	12 (5%)
Pacientes que continuam usando insulina após 1 ano	23 (10%)	19 (8%)	18 (8%)	6 (2%)

^a uso de insulina por 30 dias consecutivos ou mais, com intervalo superior a 5 dias, sem histórico anterior de diabetes mellitus insulínodépendente ou diabetes mellitus não insulínodépendente pós-transplante.

^b Pacientes sem histórico de diabetes mellitus insulínodépendente pós-tratamento.

Transplante cardíaco

A DMPT foi relatada em 13% e 22% dos pacientes receptores de transplante cardíaco tratados com **PROGRAF** e recebendo micofenolato de mofetila (MMF) ou azatioprina (AZA), e foi considerada reversível em 30% e 17% destes pacientes no primeiro ano após o transplante, nos estudos realizados nos EUA e na Europa, respectivamente. A hiperglicemia, definida como dois níveis de glicose plasmática de jejum ≥ 126 mg/dL foi relatada com o uso de **PROGRAF** mais MMF ou AZA em 32% e 35% dos pacientes receptores de transplante cardíaco nos estudos realizados nos EUA e na Europa, respectivamente e podem necessitar de tratamento.

Incidência de diabetes mellitus pós-transplante e uso de insulina no primeiro ano em pacientes receptores de transplante cardíaco

Estado da DMPT ^a	Estudo Americano		Estudo Europeu	
	PROGRAF/MMF	Ciclosporina/MMF	PROGRAF/AZA	Ciclosporina/AZA
Pacientes com risco ^b	75	83	132	138
Novos casos de DMPT ^a	10 (13%)	6 (7%)	29 (22%)	5 (4%)
Pacientes que continuam com uso de insulina após 1 ano ^c	7 (9%)	1 (1%)	24 (18%)	4 (3%)

^a: uso de insulina por 30 dias consecutivos ou mais, sem histórico anterior de diabetes mellitus insulino-dependente ou diabetes mellitus não insulino-dependente pós-transplante.

^b: pacientes sem histórico de diabetes mellitus não insulino-dependente pós-transplante.

^c: 7 – 12 meses para o estudo clínico dos EUA.

Nefrotoxicidade

PROGRAF pode causar nefrotoxicidade, particularmente quando usado em doses elevadas.

Foi relatada nefrotoxicidade em aproximadamente 52% dos pacientes receptores de transplante renal e em 40% e 36% dos pacientes receptores de transplante hepático que receberam **PROGRAF** em estudos randomizados nos EUA e na Europa, respectivamente, e em 59% dos pacientes receptores de transplante cardíaco em um estudo randomizado na Europa.

O uso de tacrolimo pode resultar em comprometimento da função renal em pacientes transplantados devido ao seu efeito vasoconstritor na vasculatura renal. O comprometimento renal agudo, que geralmente é reversível na maioria dos casos, pode acarretar aumento dos níveis de creatinina sérica, hiperpotassemia, secreção reduzida de ureia e hiperuricemia.

Pacientes com função renal comprometida devem ser monitorados atentamente uma vez que pode ser necessário reduzir a dose de tacrolimo ou suspendê-lo temporariamente.

O comprometimento renal agudo sem manejo efetivo pode progredir para um comprometimento renal crônico caracterizado por disfunção renal progressiva, aumento da ureia e proteinúria no sangue. O uso concomitante de tacrolimo com medicamentos com efeitos nefrotóxicos conhecidos deve ser evitado.

Para os pacientes com elevações persistentes de creatinina sérica que não respondem aos ajustes de dose, deve-se considerar a mudança para outra terapia imunossupressora.

Neurotoxicidade

PROGRAF pode causar diferentes neurotoxicidades, particularmente quando usado em doses elevadas. As neurotoxicidades mais graves são síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR), delírio e coma.

Pacientes tratados com tacrolimo relataram o desenvolvimento da síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR). Caso os pacientes que estejam tomando tacrolimo apresentem sintomas indicativos de SEPR, tais como dor de cabeça, alteração do estado mental, convulsões e distúrbios visuais, deve ser realizado um exame radiológico (por exemplo, Ressonância Magnética). Caso seja diagnosticada SEPR, aconselha-se o controle adequado da pressão arterial e a suspensão imediata do tacrolimo sistêmico. A maioria dos pacientes recupera-se completamente após serem tomadas medidas adequadas.

Coma e delírio, na ausência de SEPR, também foram associados às altas concentrações plasmáticas de tacrolimo. Ocorreram casos de convulsões em pacientes adultos e pediátricos que receberam **PROGRAF**.

Neurotoxicidades menos graves como tremores, parestesias, dor de cabeça e outras alterações na função motora, função sensorial e estado mental, estão associadas às altas concentrações de tacrolimo no sangue e podem responder ao ajuste da dose.

Hiperpotassemia

Foi relatada a ocorrência de hiperpotassemia leve a grave em 31% dos pacientes receptores de transplante renal e em 45% e 13% dos pacientes receptores de transplante hepático tratados com **PROGRAF** em estudos randomizados nos EUA e na Europa, respectivamente, e pode requerer tratamento.

Os níveis séricos de potássio devem ser monitorados. O uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio ou a alta ingestão de potássio devem ser evitados.

Distúrbios linfoproliferativos e outras neoplasia malignas

Como resultado da imunossupressão, pode ocorrer aumento da suscetibilidade a infecções e o possível desenvolvimento de linfoma.

Assim como com outros agentes imunossupressores potentes, houve relatos de pacientes tratados com tacrolimo que desenvolveram distúrbios linfoproliferativos associados ao vírus Epstein-Barr (EBV).

Uma combinação de imunossupressores, como anticorpos antilinfocíticos administrados concomitantemente, aumenta o risco de distúrbios linfoproliferativos associados ao EBV. Foi observado que crianças muito jovens (< 2 anos), negativas para EBV, têm risco elevado de desenvolver distúrbios linfoproliferativos. Por isso, nesse grupo de pacientes, a sorologia para EBV deve ser verificada antes de iniciar o tratamento com tacrolimo. Durante o tratamento, recomenda-se monitoramento atento da sorologia de EBV.

Os pacientes que estão recebendo agentes imunossupressores, inclusive **PROGRAF, têm maior risco de desenvolver linfomas e outros tumores malignos, particularmente da pele. O risco parece estar relacionado mais à intensidade e duração do efeito imunossupressor do que ao uso de qualquer agente específico. Como de costume, para os pacientes com maior risco de câncer de pele, a exposição à luz solar e à luz UV deve ser condicionada à utilização de roupa protetora e ao uso de filtro solar com alto fator de proteção.**

Assim como com outras substâncias imunossupressoras potentes, o risco de câncer secundário é desconhecido.

Imunizações

Agentes imunossupressores podem afetar a resposta à imunização e as vacinas podem tornar-se menos eficazes durante o tratamento com tacrolimo. A utilização de vacinas vivas atenuadas deve ser evitada.

Aplasia pura da série vermelha (APSV)

Foram relatados casos de aplasia pura da série vermelha (APSV) em pacientes tratados com tacrolimo. Todos os pacientes relataram fatores de risco para APSV, como infecção por parvovírus B19, doença de base ou medicamentos concomitantes associados à APSV.

Se for diagnosticada APSV, deve-se considerar a interrupção do tratamento com **PROGRAF**.

Perfuração gastrointestinal

Há relatos de perfuração gastrointestinal em pacientes tratados com tacrolimo, embora todos os casos tenham sido considerados como uma complicação da cirurgia de transplante ou acompanhados por infecção, divertículo ou neoplasia maligna. Como a perfuração gastrointestinal é considerada um evento clinicamente importante, que pode resultar em um quadro grave ou com risco à vida, tratamentos adequados, inclusive cirurgia, devem ser considerados imediatamente após a ocorrência de um sintoma suspeito.

Uso com inibidores e indutores do CYP3A4

Quando substâncias com potencial de interação - particularmente, fortes inibidores do CYP3A4 (por exemplo: telaprevir, boceprevir, ritonavir, cetoconazol, voriconazol, itraconazol, telitromicina ou claritromicina) ou indutores do CYP3A4 (por exemplo: rifampicina, rifabutina), são combinadas com tacrolimo, as concentrações sanguíneas de tacrolimo devem ser monitoradas para ver se há necessidade de ajuste de dose, de modo a manter uma exposição semelhante de tacrolimo. Monitoramento contínuo precoce e frequente dos níveis do tacrolimo no sangue dentro dos primeiros dias da coadministração, bem como, monitoramento da função renal, da prolongação de QT com ECG e de outros efeitos colaterais é fortemente recomendado quando coadministrado com inibidores do CYP3A4 (vide seção 6 **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Ao coadministrar **PROGRAF** com outros substratos e/ou inibidores de CYP3A4 que também tenham o potencial de prolongar o intervalo QT, recomenda-se uma redução da dose de tacrolimo, monitoramento atento das concentrações de tacrolimo no sangue total e monitoramento do prolongamento do intervalo QT.

Foi relatado que o uso de tacrolimo com amiodarona resulta em concentrações elevadas de tacrolimo no sangue total, com ou sem prolongamento concomitante do intervalo QT.

Erva-de-são-joão e outras preparações a base de plantas

Preparações contendo erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*) devem ser evitadas durante o uso de **PROGRAF**, devido ao risco de interações que levam à diminuição da concentração sanguínea de tacrolimo e à redução do efeito clínico dessa substância (vide seção 6. **INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA**).

Excipientes

PROGRAF solução injetável contém ÁLCOOL.

O teor de álcool presente na solução injetável de **PROGRAF** (etanol - 638 mg por mL) deve ser levado em consideração.

PROGRAF solução injetável contém óleo de rícino hidrogenado polioxietileno, que os relatos apontam como a causa de reações anafiláticas. Dessa forma, deve-se ter cautela com aqueles pacientes que receberam previamente preparações contendo derivados de óleo de rícino hidrogenado por infusão e com aqueles que têm predisposição alérgica a esse composto.

O risco de anafilaxia pode ser reduzido através da infusão lenta de **PROGRAF solução injetável** ou através da administração prévia de um anti-histamínico. O paciente que está recebendo **PROGRAF solução injetável** deve ser observado durante os primeiros 30 minutos da infusão quanto a possíveis reações anafiláticas.

Uso em pacientes que recebem ciclosporina

Tacrolimo não deve ser usado simultaneamente à ciclosporina. A administração de tacrolimo deve ser adiada em caso de concentrações sanguíneas elevadas de ciclosporina. (consulte a seção 6. **INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA**).

Conversão para uma formulação alternativa

Em pacientes transplantados que não conseguem tomar tacrolimo oral, a terapia pode ser iniciada com **PROGRAF solução injetável**. A administração de tacrolimo solução IV deve ser interrompida e trocada por tacrolimo oral assim que a terapia oral puder ser tolerada.

A troca inadvertida, não intencional ou não supervisionada por outras formulações de tacrolimo não é segura. Após a conversão para qualquer formulação alternativa, deve-se fazer o monitoramento terapêutico do fármaco, bem como ajustes da dose, para garantir que a exposição sistêmica ao tacrolimo seja mantida.

Efeito sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

O tacrolimo pode causar distúrbios visuais e neurológicos. Não há estudos sobre os efeitos do tacrolimo na capacidade de dirigir e operar máquinas.

Populações especiais

Pacientes com comprometimento renal e hepático

A farmacocinética de **PROGRAF** em pacientes com insuficiência renal foi semelhante à farmacocinética em voluntários saudáveis com função renal normal. No entanto, considere o uso de uma dose de **PROGRAF** no limite inferior das faixas de dose terapêutica em pacientes receptores de transplante hepático ou cardíaco e que possuam insuficiência renal preexistente. Outras reduções de dose abaixo do intervalo-alvo podem ser necessárias.

A utilização de tacrolimo por pacientes receptores de transplante hepático que sofrem de insuficiência hepática pós-transplante pode ser associada ao aumento do risco de desenvolvimento de insuficiência renal relacionada às concentrações elevadas de tacrolimo no sangue total. Esses pacientes devem ser monitorados até o final do tratamento e ajustes na dose devem ser considerados. Algumas evidências sugerem que devem ser usadas doses menores para esses pacientes.

Pacientes pediátricos

A experiência com **PROGRAF** em pacientes pediátricos receptores de transplante renal é limitada.

Foram observados transplantes hepáticos bem-sucedidos com o uso de **PROGRAF** em pacientes pediátricos (idade até 16 anos).

Dois estudos randomizados, com tratamento ativo e uso de **PROGRAF** em transplante primário de fígado incluíram 56 pacientes pediátricos. Trinta e um pacientes foram randomizados para receber terapia baseada em **PROGRAF** e 25 para receber terapia baseada em ciclosporina. Além disso, um mínimo de 122 pacientes foi incluído em um estudo não controlado para investigar o uso de tacrolimo em transplante hepático com doador vivo. Pacientes pediátricos, geralmente, requerem doses maiores de **PROGRAF** para manter concentrações sanguíneas mínimas semelhantes às de adultos.

Pacientes idosos

Os estudos clínicos do **PROGRAF** não incluíram um número suficiente de indivíduos com 65 anos ou mais para determinar se eles respondem ao tratamento de maneira diferente dos indivíduos mais jovens. Outra experiência clínica relatada não identificou diferenças nas respostas obtidas entre pacientes idosos e pacientes jovens. De forma geral, a seleção de dose para um paciente idoso deve ser feita com cautela, geralmente começando na extremidade baixa da escala de dose, tendo em vista a maior frequência de

redução na função hepática, renal ou cardíaca, de doença concomitante ou de uso de outros medicamentos.

Gravidez (categoria C)

Uso durante a gravidez: estudos com animais e seres humanos mostraram risco para mulheres grávidas. A prescrição deste medicamento depende da avaliação da relação risco-benefício para a paciente.

Em estudos de reprodução em ratos e coelhos, foram observados efeitos adversos nos fetos, principalmente em doses elevadas que foram tóxicas para as fêmeas. O tacrolimo, administrado em doses orais de 0,32 e 1,0 mg/kg durante a organogênese em coelhos, foi associado à toxicidade materna, assim como um aumento na incidência de abortos; essas doses são equivalentes a 0,5 a 1,0 vez e 1,6 a 3,3 vezes a faixa de dose clínica recomendada (0,1 a 0,2 mg/kg) baseada na adequação para a área da superfície corporal. Além disso, somente em doses elevadas, foi observado um aumento na incidência de malformações e de variações de desenvolvimento. O tacrolimo, administrado por via oral em doses de 3,2 mg/kg durante a organogênese em ratos, foi associado à toxicidade materna e causou aumento na reabsorção tardia, decréscimo no número de nascimentos vivos e diminuição no peso e na viabilidade dos filhotes. O tacrolimo foi associado com a redução no peso dos filhotes, quando administrado por via oral na dose de 1,0 e 3,2 mg/kg (equivalente a 0,7 a 1,4 e 2,3 a 4,6 vezes a faixa de dose clínica recomendada baseada na adequação para a área da superfície corporal) em ratas prenhas após a organogênese e durante a lactação.

Os dados dos estudos realizados com seres humanos mostram que o tacrolimo atravessa a placenta, e os bebês expostos ao tacrolimo no útero podem correr risco de prematuridade, anomalias/defeitos congênitos, baixo peso ao nascimento e sofrimento fetal. Dados limitados de pacientes transplantados não mostram evidência de um risco elevado de efeitos adversos no decorrer e no resultado da gravidez em tratamento com tacrolimo em comparação com outros agentes imunossupressores. O uso de tacrolimo durante a gravidez foi associado ao parto pré-termo, hiperpotassemia neonatal e disfunção renal. Devido à necessidade de tratamento, o tacrolimo pode ser considerado para gestantes quando não houver uma alternativa mais segura e quando o benefício percebido para a mãe justificar o risco potencial para o feto.

Tacrolimo pode aumentar a hiperglicemia em gestantes diabéticas (inclusive diabetes gestacional). Monitore regularmente a glicemia materna.

Tacrolimo pode exacerbar a hipertensão em gestantes e aumentar o risco de pré-eclâmpsia. Monitore e controle a pressão arterial.

Mulheres e homens com potencial reprodutivo devem considerar o uso um método contraceptivo eficaz antes de iniciar o tratamento com tacrolimo.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

De acordo com relatos, o tacrolimo é excretado no leite materno. Os efeitos do tacrolimo no lactente ou na produção de leite não foram avaliados.

Uma vez que efeitos nocivos para o recém-nascido não podem ser descartados, as mulheres não devem amamentar quando estiverem sendo tratadas com tacrolimo.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação do risco/benefício. Quando utilizado, pode ser necessária a monitorização clínica e/ou laboratorial do lactente.

Carcinogênese, Mutagênese e Danos à fertilidade

- Carcinogenicidade e mutagenicidade

O aumento da incidência de neoplasias malignas é uma complicação reconhecida da imunossupressão em receptores de transplante de órgãos. As formas mais comuns de neoplasia são linfomas não Hodgkin e carcinomas cutâneos. Como acontece com outras terapias imunossupressoras, o risco de neoplasias malignas em indivíduos tratados com tacrolimo pode ser maior que na população sadia normal.

Foram observadas doenças linfoproliferativas associadas com a infecção pelo vírus Epstein-Barr. Foi relatado que a redução ou descontinuação da imunossupressão pode levar à regressão das lesões.

Não foram observadas evidências de genotoxicidade em estudos de mutagenicidade *in vitro* em bactérias (*Salmonella* e *E.coli*) ou mamíferos (células derivadas do pulmão de hamster chinês), no estudo de mutagenicidade *in vitro* CHO/GHPRT ou em estudos de clastogenicidade *in vivo* realizados em camundongos; o tacrolimo não causou síntese não programada de DNA em hepatócitos de roedores.

Foram realizados estudos de carcinogenicidade em ratos e camundongos machos e fêmeas. No estudo de 80 semanas em camundongos e no estudo de 104 semanas em ratos não foi encontrada nenhuma relação entre a incidência de tumor e a dose de tacrolimo. As doses mais altas usadas nos estudos em ratos e camundongos foram 0,8-2,5 vezes (camundongos) e 3,5-7,1 vezes (ratos) a faixa de dose clinicamente recomendada de 0,1-0,2 mg/kg/dia quando corrigida para a área de superfície corporal.

- Danos à fertilidade

Nos estudos em ratos machos e fêmeas não foi demonstrado comprometimento da fertilidade. O tacrolimo, administrado por via oral na dose de 1,0 mg/kg (0,7-1,4 vezes a faixa de dose clinicamente recomendada de 0,1-0,2 mg/kg/dia quando corrigida para a área de superfície corporal) em ratos machos e fêmeas antes e durante o acasalamento, assim como para as fêmeas durante a gestação e a lactação, foi associado com letalidade embrionária e efeitos adversos na reprodução das fêmeas. Os efeitos sobre a função reprodutora das fêmeas (parto) e efeitos letais para o embrião foram indicados por uma taxa maior de perda pós-implantação e número aumentado de filhotes não nascidos e não viáveis. Quando administrado na dose de 3,2 mg/kg (2,3-4,6 vezes a faixa de dose clinicamente recomendada baseada na área de superfície corporal) o tacrolimo foi associado com toxicidade materna e paterna, assim como toxicidade reprodutiva, incluindo efeitos adversos acentuados sobre o ciclo estral, parto, viabilidade e malformação de filhotes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de tacrolimo com medicamentos cujo efeito nefrotóxico ou neurotóxico é conhecido pode aumentar o nível de toxicidade. Como o tratamento com tacrolimo pode ser associado com hiperpotassemia ou pode aumentar a hiperpotassemia preexistente, deve-se evitar o consumo elevado de potássio ou diuréticos poupadores de potássio.

Devido ao potencial para insuficiência renal aditiva ou sinérgica, é preciso cautela ao administrar **PROGRAF** com medicamentos que possam estar relacionados com disfunção renal. Esses medicamentos incluem, entre outros, aminoglicosídeos, ganciclovir, anfotericina B ou ibuprofeno, cisplatina, inibidores nucleotídeos da transcriptase reversa (por. ex.: tenofovir) e inibidores de protease (por ex.: ritonavir e indinavir).

Experimentos clínicos iniciais com a coadministração de **PROGRAF** e ciclosporina resultaram em nefrotoxicidade aditiva/sinérgica. Os pacientes que trocarem o tratamento com ciclosporina por **PROGRAF** só devem receber a primeira dose de tacrolimo 24 horas após a última dose de ciclosporina. A administração de **PROGRAF** deve ser adiada na presença de níveis elevados de ciclosporina.

Medicamentos que podem alterar as concentrações de tacrolimo

A terapia sistêmica com tacrolimo exige monitoramento atento quando coadministrada com medicamentos que têm uma interação potencial e, quando necessário, deve-se interromper ou ajustar a dose de tacrolimo.

Como o tacrolimo é metabolizado principalmente pelo sistema enzimático CYP3A, substâncias que inibem estas enzimas podem reduzir o metabolismo ou aumentar a biodisponibilidade de tacrolimo, resultando em aumento nas concentrações plasmáticas ou no sangue total. Os fármacos que induzem estes sistemas enzimáticos podem aumentar o metabolismo ou diminuir a biodisponibilidade de tacrolimo, resultando em redução das concentrações plasmáticas ou no sangue total. O monitoramento das concentrações sanguíneas e os ajustes de dose são essenciais quando esses medicamentos são usados concomitantemente:

Fármacos que podem aumentar as concentrações de tacrolimo no sangue

Bloqueadores de canal de cálcio	Antibióticos macrolídeos	Agentes antifúngicos	Agentes gastrointestinais pró-cinéticos	Outros fármacos
diltiazem nicardipina nifedipina verapamil	claritromicina eritromicina troleandomicina josamicina	clotrimazol fluconazol itraconazol cetoconazol voriconazol posaconazol	cisaprida metoclopramida	amiodarona bromocriptina cloranfenicol cimetidina ciclosporina danazol etinilestradiol metilprednisolona omeprazol lansoprazol inibidores de protease do HIV (por ex ritonavir, nelfinavir, saquinavir) inibidores de protease do HCV (por ex. telaprevir, boceprevir) nefazodona hidróxido de magnésio e alumínio letermovir antiviral usado para tratar CMV extrato de <i>Schisandra sphenanthera</i>

O tacrolimo também demonstrou efeito inibidor amplo e forte sobre o metabolismo dependente de CYP3A4. Assim, o uso concomitante de tacrolimo com fármacos conhecidamente metabolizados por vias dependentes de CYP3A4 pode afetar o metabolismo desses fármacos. Tacrolimo se liga de forma extensa a proteínas plasmáticas. Possíveis interações com outros fármacos conhecidos por sua alta afinidade com proteínas plasmáticas devem ser consideradas.

Suco de toranja

O suco de toranja inibe as enzimas CYP3A, resultando no aumento dos níveis sanguíneos de tacrolimo; portanto, os pacientes devem evitar comer toranja ou beber o suco de toranja com tacrolimo.

Neutralizadores / supressores do ácido gástrico

O lansoprazol e omeprazol (CYP2C19, substrato de CYP3A4) têm o potencial de inibir o metabolismo do tacrolimo mediado por CYP3A4 e, portanto, aumentar consideravelmente as concentrações de tacrolimo no sangue total, especialmente em pacientes transplantados que são metabolizadores deficientes ou intermediários de CYP2C19, em comparação com os pacientes que metabolizam CYP2C19 de forma eficiente.

A cimetidina também pode inibir o metabolismo do CYP3A4 de tacrolimo e, assim, aumentar substancialmente as concentrações de tacrolimo no sangue total.

A coadministração com antiácidos à base de magnésio e hidróxido de alumínio aumenta as concentrações sanguíneas de tacrolimo. Monitoramento das concentrações sanguíneas e ajustes adequados da dose de tacrolimo são recomendados quando estas drogas são usadas concomitantemente. Em um estudo cruzado de dose única em pacientes sadios com coadministração oral de tacrolimo e hidróxido de alumínio e magnésio resultou em um aumento de 21% na AUC média do tacrolimo, e em uma redução de 10% na $C_{máx}$ média de tacrolimo com relação a sua administração oral isolada.

Inibidores da protease

Pode haver necessidade de reduções significativas na dose de tacrolimo e no prolongamento do intervalo de administração a fim de manter a exposição do tacrolimo semelhante quando coadministrado com fortes inibidores de CYP3A4, especialmente telaprevir.

A maioria dos inibidores de protease inibe as enzimas de CYP3A e pode aumentar as concentrações de tacrolimo no sangue total. Recomenda-se evitar o uso concomitante de tacrolimo com nelfinavir, a menos que os benefícios justifiquem os riscos. As concentrações de tacrolimo no sangue total são acentuadamente elevadas quando há coadministração de telaprevir ou boceprevir. Recomenda-se o monitoramento das concentrações de tacrolimo no sangue total e das reações adversas associadas ao tacrolimo, além de ajustes adequados no esquema de dose de tacrolimo quando o tacrolimo e inibidores de protease (por exemplo, ritonavir, telaprevir, boceprevir) são usados concomitantemente.

Telaprevir: em um estudo de dose única com 9 voluntários saudáveis, a coadministração de tacrolimo (dose única de 0,5 mg) com telaprevir (750 mg três vezes por dia por 13 dias) elevou a $C_{máx}$ de tacrolimo normalizado por dose em 9,3 vezes e a AUC em 70 vezes em comparação com o tacrolimo isolado.

Boceprevir: em um estudo de dose única com 12 sujeitos, a coadministração de tacrolimo (dose única de 0,5 mg) com boceprevir (800 mg três vezes por dia por 11 dias) elevou a $C_{máx}$ de tacrolimo em 9,9 vezes e a AUC em 17 vezes em comparação com o tacrolimo em monoterapia.

Nelfinavir: com base em um estudo clínico com 5 receptores de transplante hepático, a coadministração de tacrolimo e nelfinavir aumentou as concentrações de tacrolimo no sangue de forma significativa e, como resultado, foi necessária uma redução de 16 vezes, em média, da dose de tacrolimo para manter as concentrações mínimas de tacrolimo na média de 9,7 ng/mL. Recomenda-se evitar o uso concomitante de **PROGRAF** com nelfinavir, a menos que os benefícios justifiquem os riscos.

Antibióticos macrolídeos

O aumento rápido no nível do tacrolimo pode ocorrer quando coadministrado com inibidores do CYP3A4. Casos foram relatados nos quais um aumento acentuado nos níveis do tacrolimo ocorreu rapidamente, logo dentro de 1-3 dias após a coadministração com um forte inibidor do CYP3A4, claritromicina, apesar da redução imediata da dose do tacrolimo. Portanto, monitoramento contínuo precoce, dentro dos primeiros dias da coadministração, e frequente dos níveis do tacrolimo no sangue, bem como o monitoramento da função renal, da prolongação de QT com ECG e de outros efeitos colaterais é fortemente recomendado.

Fármacos que podem diminuir a concentração do tacrolimo no sangue

Anticonvulsivantes	Antimicrobianos	Fitoterápicos	Outras drogas
carbamazepina fenobarbital fenitoína	rifabutina caspofungina rifampicina	Erva-de-são-joão	sirolimo fenitoína carbamazepine fenobarbital

Erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*)

A erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*) induz o citocromo CYP3A4 e a glicoproteína P. Uma vez que o tacrolimo é substrato para o citocromo CYP3A4, há um potencial de que o uso da erva-de-são-joão em pacientes que estão recebendo **PROGRAF** possa resultar na redução dos níveis de tacrolimo.

Antimicrobianos

Rifampicina: em um estudo com 6 voluntários normais observou-se uma significativa redução na biodisponibilidade oral de tacrolimo (de $14 \pm 6\%$ para $7 \pm 3\%$) quando administrado concomitantemente com rifampicina (600 mg). Além disso, houve um aumento significativo da depuração do tacrolimo (de $0,036 \pm 0,008$ L/h/kg para $0,053 \pm 0,010$ L/h/kg) em administração concomitante com rifampicina.

Sirolimo

Após a administração concomitante de tacrolimo e sirolimo (2 ou 5 mg/dia) em pacientes receptores de transplante renal estáveis, foi observada uma redução na AUC₀₋₁₂ média e na C_{min} de aproximadamente 30% em relação ao tacrolimo administrado isoladamente. Após a administração concomitante de tacrolimo e 1 mg/dia de sirolimo, houve uma redução na AUC₀₋₁₂ média e na C_{min} reduziram de aproximadamente 3% e 11%, respectivamente. A segurança e a eficácia do uso do tacrolimo em combinação com o sirolimo para prevenção da rejeição a enxerto não foram estabelecidas, e seu uso não é recomendado.

A segurança e eficácia de tacrolimo com sirolimo não foi estabelecida em pacientes receptores de transplante renal. Uso de sirolimo com tacrolimo em estudos de pacientes receptores de transplante de fígado foi associado a um aumento da mortalidade, perda de enxerto e trombose da artéria hepática (TAH), e seu uso não é recomendado.

O uso de sirolimo (2 mg por dia) com tacrolimo em pacientes receptores de transplante cardíaco em um estudo clínico realizado nos EUA foi associado com o aumento do risco de danos à função renal, complicações na cicatrização de feridas e diabetes mellitus insulino dependente pós-transplante, e seu uso não é recomendado.

Outras interações medicamentosas

Os agentes imunossupressores podem afetar a vacinação. Portanto, durante o tratamento com **PROGRAF**, a vacinação pode ser menos eficaz. O uso de vacinas vivas deve ser evitado; vacinas vivas incluem, entre outras, a vacina intranasal contra gripe, sarampo, caxumba, rubéola, poliomielite, BCG, febre amarela, varicela e tifoide TY21a.

Terapia de combinação com produtos de ácido micofenólico (MPA)

Cuidado deve ser tomado ao mudar a terapia de combinação a partir de ciclosporina para tacrolimo e vice-versa. A exposição ao MPA é maior com a coadministração do tacrolimo do que com a coadministração de ciclosporina porque a ciclosporina interrompe a recirculação entero-hepática de MPA, enquanto o tacrolimo não. O monitoramento do medicamento terapêutico do MPA é recomendado.

Impacto da terapia antiviral de ação direta (DAA)

A farmacocinética do tacrolimo pode ser impactada por alterações na função hepática durante a terapia DAA, relacionada à depuração do vírus HCV. Um monitoramento de perto e ajuste de dose potencial do tacrolimo é justificado para garantir eficácia e segurança continuadas.

Informe seu paciente que, durante tratamento, o uso de vacinas exige a avaliação do profissional de saúde.

Interação com alimentos

A presença de alimentos afeta a absorção do tacrolimo. A taxa e o grau de absorção do tacrolimo são maiores em condições de jejum.

A presença e a composição do alimento diminuirão tanto a taxa como o grau de absorção do tacrolimo quando administrado em 15 voluntários saudáveis.

O efeito foi mais pronunciado com uma refeição rica em lipídios (848 kcal, 46% de lipídios): a AUC e a $C_{máx}$ médias diminuirão 37% e 77%, respectivamente; o $T_{máx}$ se prolongou 5 vezes. Uma refeição rica em carboidratos (668 kcal, 85% de carboidratos) fez com que a AUC e a $C_{máx}$ médias fossem reduzidas em 28% e 65%, respectivamente.

Em voluntários saudáveis (n=16), o tempo da refeição também afetou a biodisponibilidade do tacrolimo. Quando administrado imediatamente após a refeição, a $C_{máx}$ média foi reduzida em 71% e a AUC média foi reduzida em 39% em relação às condições de jejum. Quando administrado 1,5 horas após a refeição, a $C_{máx}$ média foi reduzida em 63% e a AUC média foi reduzida em 39% em relação às condições de jejum.

Em 11 pacientes receptores de transplante hepático, **PROGRAF** administrado 15 minutos após um café da manhã rico em lipídios (400 kcal, 34% de lipídios), resultou em decréscimo da AUC ($27 \pm 18\%$) e da $C_{máx}$ ($50 \pm 19\%$), quando comparado às condições de jejum.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

PROGRAF solução injetável deve ser armazenado em temperatura entre 5°C e 25°C, protegido da luz em sua embalagem original.

Este medicamento tem um prazo de validade de 24 meses após a data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após preparo, manter PROGRAF solução injetável por 24 horas, armazenado em recipientes de vidro ou polietileno. Tacrolimo é absorvido por plástico PVC. Portanto, tubos, seringas e outros equipamentos usados para preparar, armazenar e administrar **PROGRAF solução injetável** não devem conter PVC.

Sob o ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente após a diluição. Se não for utilizado imediatamente, o tempo e as condições de armazenamento antes do uso são de responsabilidade do usuário e não deverão ser superiores a 24 horas entre 2°C a 8°C, a menos que a diluição tenha ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

Aspecto físico

PROGRAF solução injetável apresenta-se como um líquido claro e incolor, acondicionado em ampolas de vidro tipo I.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Condições especiais de manuseio e descarte

PROGRAF solução injetável não deve ser injetado sem ter sido diluído.

PROGRAF solução injetável deve ser diluído em uma solução de glicose à 5% (p/V) ou em soro fisiológico em frascos de polietileno, polipropileno ou de vidro, mas não em recipientes de PVC. Apenas as soluções transparentes e incolores devem ser usadas.

A concentração de uma solução para infusão deve estar no intervalo de 0,004 a 0,100 mg/mL. O volume total de infusão durante um período de 24 horas deve estar no intervalo de 20 a 500 mL.

A solução diluída não deve ser administrada em bolus.

Qualquer ampola aberta e não utilizada ou solução reconstituída e não utilizada deve ser descartada imediatamente, de acordo com os procedimentos locais para evitar a contaminação.

Com base nos efeitos imunossupressores do tacrolimo, inalação ou contato direto com a pele ou membranas mucosas das soluções de injeção contidas nos produtos de tacrolimo deve ser evitado durante a preparação. Se esse contato ocorrer, lavar a pele e os olhos.

Modo de administração

PROGRAF solução injetável é somente para infusão intravenosa (IV) contínua e deve ser reservado para pacientes impossibilitados de tomar **PROGRAF cápsulas** por via oral.

Se a terapia IV for necessária, recomenda-se conversão da terapia IV com **PROGRAF solução injetável** para a terapia oral com **PROGRAF cápsulas** tão logo o paciente consiga tolerar a administração oral. Isso geralmente ocorre dentro de 2 a 3 dias.

A terapia intravenosa não deve prosseguir por mais de 7 dias.

Em pacientes que receberam uma infusão IV, a primeira dose oral do tratamento deve ser administrada de 8 a 12 horas após a interrupção da infusão IV.

Caso a solução diluída de **PROGRAF** seja administrada acidentalmente através de uma artéria ou por via perivascular, pode ocorrer irritação no local da aplicação.

Preparação para a administração/estabilidade

PROGRAF solução injetável deve ser diluído em cloreto de sódio injetável 0,9% ou glicose 5% injetável para uma concentração entre 0,004 mg/mL e 0,02 mg/mL anteriormente ao uso. A solução diluída para a infusão deve ser armazenada em recipientes de vidro ou polietileno e deve ser descartada depois de 24 horas. A solução diluída para a infusão não deve ser armazenada em recipientes de PVC devido ao decréscimo da estabilidade e ao potencial de extração de ftalatos. Em situações em que soluções mais diluídas são utilizadas (ex., dose pediátrica, etc.), tubos sem PVC devem ser usados para minimizar o potencial de adsorção da droga pelo tubo.

Os medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente para verificar a ocorrência de descoloração e presença de partículas, sempre que a solução e o recipiente permitirem.

Devido à instabilidade química de tacrolimo em meio alcalino, **PROGRAF solução injetável** não deve ser misturado ou coinfundido com soluções de pH ≥ 9 (ex.: ganciclovir ou aciclovir).

Posologia

A dose inicial de **PROGRAF** não deve ser administrada antes de 6 horas depois do transplante.

A dose inicial de **PROGRAF solução injetável** é de 0,03 – 0,05 mg/kg/dia, administrada sob a forma de infusão intravenosa contínua, tanto para transplante hepático quanto para transplante renal, e de 0,01 – 0,02 mg/kg/dia para transplante cardíaco. Os pacientes adultos devem receber os limites inferiores da faixa de dose.

Recomenda-se terapia concomitante com corticosteroides adrenais logo após o transplante.

Conversão de um tratamento imunossupressivo para outro

PROGRAF não deve ser usado simultaneamente com ciclosporina. O uso de **PROGRAF** ou ciclosporina deve ser interrompido no mínimo 24 horas antes do início do outro medicamento. Na presença de concentrações elevadas de **PROGRAF** na forma de tacrolimo ou ciclosporina, a administração do medicamento deve, em geral, ser adiada.

Populações Especiais

Pacientes pediátricos

Pacientes pediátricos receptores de transplante hepático sem disfunção renal ou hepática preexistente requereram e toleraram doses mais elevadas que os adultos para alcançar concentrações sanguíneas semelhantes. Portanto, recomenda-se que, em pacientes pediátricos, a terapia seja iniciada em com uma dose intravenosa inicial de 0,03 a 0,05 mg/kg/dia. Ajustes na dose podem ser necessários. A experiência em pacientes pediátricos receptores de transplante de rim é limitada.

PROGRAF foi usado com ou sem indução de anticorpos em transplante cardíaco pediátrico. Em pacientes sem indução de anticorpos, se o tratamento com **PROGRAF** for iniciado por via intravenosa, a dose inicial recomendada é de 0,03 – 0,05 mg/kg/dia em infusão contínua por 24 horas para se atingir as concentrações sanguíneas de tacrolimo de 15 – 25 ng/mL. Os pacientes devem ser convertidos ao tratamento por via oral assim que for clinicamente possível. A primeira dose do tratamento por via oral deve ser de 0,30 mg/kg/dia iniciando-se de 8 a 12 horas após a descontinuação da terapia intravenosa. Após a indução de anticorpos, se o tratamento com **PROGRAF** for iniciado por via oral, a dose inicial recomendada é de 0,10 – 0,30 mg/kg/dia, administrada em duas doses divididas (por exemplo, de manhã e à noite).

Pacientes idosos

Não há evidências atualmente disponíveis de que a dose de **PROGRAF** deva ser ajustada em pacientes idosos.

Pacientes com Disfunção Renal

Devido ao seu potencial de nefrotoxicidade, deve-se considerar doses de **PROGRAF** no limite inferior das faixas de dose terapêutica em pacientes que receberam transplante de fígado ou de coração e que possuam insuficiência renal preexistente. Outras reduções de dose abaixo da faixa-alvo podem ser necessárias.

Em pacientes receptores de transplante de rim com oligúria pós-operatória, a dose inicial de **PROGRAF** deve ser administrada não antes de 6 horas e dentro de 24 horas do transplante, mas deve ser adiada até a função renal apresentar evidências de recuperação.

Pacientes com Disfunção Hepática

Devido à redução no clearance e à meia-vida prolongada, pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh ≥ 10) podem necessitar de doses mais baixas de **PROGRAF**. Um controle rigoroso das concentrações sanguíneas deve ser garantido.

O uso de **PROGRAF** em receptores de transplante de fígado com insuficiência hepática pós-transplante pode estar associado ao risco aumentado para o desenvolvimento de insuficiência renal relacionada a concentrações elevadas de tacrolimo no sangue. Estes pacientes devem ser cuidadosamente monitorados e ajustes de dose devem ser considerados. Algumas evidências sugerem que doses mais baixas devem ser usadas nesses pacientes.

Monitoramento das concentrações no sangue

- Considerações gerais

O monitoramento das concentrações de tacrolimo no sangue juntamente com outros parâmetros laboratoriais e clínicos é considerado um auxílio essencial para tratamento dos pacientes para avaliação de rejeição, toxicidade, ajustes da dose e adesão ao tratamento. Os fatores que influenciam a frequência de monitoramento incluem, entre outros, disfunção hepática ou renal, adição ou descontinuação de medicamentos com interação potencial e o tempo pós-transplante. O monitoramento das concentrações no sangue não substitui o monitoramento das funções renais e hepáticas e biópsias de tecido.

Métodos normalmente usados para o ensaio de tacrolimo incluem cromatografia líquida de alta eficiência com detecção de massa em associação com espectrometria (HPLC/MS/MS) e os imunoenaios. Os imunoenaios podem reagir com metabólitos, bem como com o composto principal. Portanto, os resultados dos ensaios obtidos com os imunoenaios podem ter um viés positivo em relação aos resultados de HPLC/MS. A polarização pode depender de ensaios em laboratórios específicos. A comparação das concentrações na literatura publicada com a concentração de pacientes, utilizando os ensaios atuais deve ser feita com conhecimento detalhado dos métodos de ensaio e das matrizes biológicas utilizadas.

O sangue total é a matriz de escolha e as amostras devem ser coletadas em tubos contendo o anticoagulante ácido etilenodiaminotetracético (EDTA). A anticoagulação com heparina não é recomendada devido à tendência de formar coágulos durante o armazenamento. As amostras não analisadas imediatamente devem ser armazenadas em temperatura ambiente ou refrigeradas e ensaiadas em até 7 dias; caso seja necessário armazenar as amostras por mais tempo, elas devem ser congeladas a -20°C . Um estudo demonstrou uma recuperação do fármaco $> 90\%$ para as amostras armazenadas a -20°C durante 6 meses, com recuperação reduzida observada após 6 meses.

-Transplante hepático

Embora não haja uma correlação direta entre as concentrações de tacrolimo e a eficácia do medicamento, dados de estudos Fase II e III de pacientes submetidos a transplante hepático demonstram uma incidência crescente de eventos adversos com concentrações mínimas mais altas no sangue. A maioria dos pacientes permanece estável quando as concentrações mínimas no sangue são mantidas entre 5 e 20 ng/mL. No longo prazo, os pacientes transplantados, muitas vezes, são mantidos na extremidade mais baixa desse intervalo-alvo.

Dados do estudo clínico dos EUA mostram que as concentrações de tacrolimo no sangue total, medidas por ELISA, variaram mais na primeira semana pós-transplante. Após esse período inicial, as concentrações medianas mínimas de tacrolimo no sangue, medidas em intervalos entre a segunda semana e um ano pós-transplante, variaram entre 9,8 ng/mL e 19,4 ng/mL.

- Transplante renal

Dados de um estudo Fase III de **PROGRAF** com azatioprina indicam que concentrações mínimas de tacrolimo no sangue total, medidas por IMx[®], variaram mais na primeira semana de administração. Durante os primeiros três meses daquele estudo, 80% dos pacientes mantiveram as concentrações mínimas entre 7 e 20 ng/mL; posteriormente, entre 5 e 15 ng/mL, por um ano.

Em um estudo clínico separado de **PROGRAF** junto com o micofenolato de mofetila (MMF) e daclizumabe, cerca de 80% dos pacientes mantiveram as concentrações de tacrolimo no sangue total entre 4 e 11 ng/mL por um ano após o transplante. Em outro estudo clínico de **PROGRAF** junto com MMF e basiliximabe, cerca de 80% dos pacientes mantiveram as concentrações de tacrolimo no sangue total entre 6 e 16 ng/mL durante 1 a 3 meses, e posteriormente entre 5 e 12 ng/mL do mês 4 até um ano. Os riscos relativos de toxicidade e falha de eficácia estão relacionados às concentrações mínimas de tacrolimo no sangue total. Portanto, o monitoramento das concentrações mínimas no sangue total é recomendado para ajudar na avaliação clínica de toxicidade e falha de eficácia.

- Transplante Cardíaco

Na prática clínica, os níveis sanguíneos mínimos encontram-se geralmente na faixa de 10 - 20 ng/mL em pacientes receptores de transplante cardíaco no início do período pós-transplante. Posteriormente, durante o tratamento de manutenção, as concentrações sanguíneas encontram-se na faixa de 5 - 15 ng/mL em pacientes receptores de transplante cardíaco.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Em geral, é difícil estabelecer o perfil de reações adversas associado a agentes imunossupressores devido à doença de base e ao uso concomitante de múltiplos medicamentos.

As reações adversas mais comumente relatadas (ocorrendo em > 10% dos pacientes) são tremor, comprometimento renal, condições de hiperglicemia, diabetes mellitus, hiperpotassemia, infecções, hipertensão e insônia.

A frequência de reações adversas é definida da seguinte forma: muito comuns ($\geq 1/10$); comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomuns ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raras ($< 1/10.000$), desconhecidas (não foi possível calcular a partir dos dados disponíveis). Em cada grupo de frequência, são apresentados efeitos indesejados em ordem decrescente de gravidade.

As reações adversas mencionadas acima foram observadas durante estudos clínicos e/ou durante o uso comercial.

Infecções e infestações

Como é conhecido, em relação a outros agentes imunossupressores potentes, pacientes tratados com

tacrolimo estão, muitas vezes, sob risco elevado de infecções (por vírus, bactérias, fungos, protozoários). A evolução de infecções preexistentes pode ser agravada. Podem ocorrer infecções generalizadas e localizadas.

Foram relatados casos de nefropatia associada ao vírus BK, além de casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) associada ao vírus JC em pacientes tratados com imunossuppressores, inclusive **PROGRAF**.

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas

Pacientes que estão recebendo terapia imunossupressora estão sob risco elevado de desenvolver malignidades. Foram relatadas neoplasias benignas e malignas, incluindo distúrbios linfoproliferativos associados ao vírus Epstein-Barr (EBV) e neoplasias malignas cutâneas relacionadas ao tratamento com tacrolimo.

Distúrbios do sistema nervoso

- muito comuns: dor de cabeça, tremor;
- comuns: distúrbios do sistema nervoso, convulsões, perturbações da consciência, neuropatias periféricas, tontura, parestesias e disestesias, escrita comprometida;
- incomuns: encefalopatia, hemorragias no sistema nervoso central e acidente vascular cerebral, coma, anormalidades da fala e linguagem, paralisia e paresia, amnésia;
- raros: hipertonia, plexopatia braquial, lesão do nervo periférico;
- muito raros: miastenia.
- desconhecido: síndrome de encefalopatia posterior reversível.

Distúrbios psiquiátricos

- muito comuns: insônia;
- comuns: confusão e desorientação, depressão, sintomas de ansiedade, alucinação, distúrbios mentais, depressão, distúrbios e perturbações de humor, pesadelos;
- incomuns: distúrbio psicótico;
- raros: mudez.

Distúrbios oculares

- comuns: distúrbios oculares, visão turva, fotofobia;
- incomuns: catarata;
- raros: cegueira;
- desconhecido: neuropatia óptica.

Distúrbios auditivos e de labirinto

- comuns: tinido;
- incomuns: hipoacusia;
- raros: surdez neurossensorial;
- muito raros: audição prejudicada.

Distúrbios gastrointestinais

- muito comuns: diarreia, náusea;
- comuns: sinais e sintomas gastrointestinais, vômito, dores gastrointestinais e abdominais, condições de inflamação gastrointestinal, hemorragias gastrointestinais, ulceração e perfuração gastrointestinal, ascite, estomatite e ulceração, prisão de ventre, sinais e sintomas dispépticos, flatulência, inchaço e distensão, fezes moles;
- incomuns: pancreatite aguda e crônica, peritonite, amilase sanguínea elevada, íleo paralítico, doença do refluxo gastroesofágico, esvaziamento gástrico comprometido;
- raros: pseudocisto pancreático, subfleo.

Distúrbios hepatobiliares

- muito comuns: testes de função hepática anormais;
- comuns: distúrbios do duto biliar, dano hepatocelular e hepatite, colestase e icterícia;
- raros: doença hepática veno-oclusiva, trombose da artéria hepática, doença hepática granulomatosa;
- muito raros: insuficiência hepática.

Distúrbios cardíacos

- comuns: distúrbios isquêmicos da artéria coronariana, taquicardia;
- incomuns: insuficiência cardíaca, arritmias ventriculares e parada cardíaca, arritmia supraventricular, cardiomiopatias, exames alterados de ECG, hipertrofia ventricular, palpitações, frequência cardíaca e pulsação anormais;
- raros: derrame pericárdico;
- muito raros: ecocardiograma alterado, QT prolongado ao eletrocardiograma, Torsades de pointes.

Distúrbios vasculares

- muito comuns: hipertensão;
- comuns: eventos isquêmicos e tromboembólicos, distúrbios hipotensivos vasculares, hemorragia, distúrbios vasculares periféricos;
- incomuns: trombose venosa profunda, choque, infarto.

Distúrbios renais e urinários

- muito comuns: comprometimento renal;
- comuns: insuficiência renal, insuficiência renal aguda, nefropatia tóxica, necrose tubular renal, anormalidades urinárias, oligúria, sintomas da bexiga e da uretra;
- incomuns: síndrome urêmica hemolítica, anúria;
- muito raros: nefropatia, cistite hemorrágica.

Distúrbios do sistema reprodutor e mamas

- incomuns: dismenorreia e sangramento uterino.

Distúrbios da nutrição e do metabolismo

- muito comuns: diabetes mellitus Tipo I, diabetes mellitus Tipo II, condições hiperglicêmicas, hipercalcemia;
- comuns: anorexia, acidoses metabólicas, outras anormalidades de eletrólitos, hiponatremia, sobrecarga de líquidos, hiperuricemia, hipomagnesemia, hipopotassemia, hipocalcemia, apetite reduzido, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipofosfatemia;
- incomuns: desidratação, hipoglicemia, hipoproteinemia, hiperfosfatemia, amilase sanguínea elevada.

Distúrbios endócrinos

- raros: hirsutismo.

Transtornos do sistema hematológico e linfático

- comuns: anemia, trombocitopenia, leucopenia, análises anormais de eritrócitos, leucocitose;
- incomuns: coagulopatias, pancitopenia, neutropenia, anormalidades de coagulação e sangramento;
- raros: púrpura trombocitopênica trombótica, hipoprotrombinemia;
- desconhecidos: aplasia eritrocítica pura, agranulocitose, anemia hemolítica, neutropenia febril.

Distúrbios do sistema imunológico

Foram observadas reações alérgicas e anafilactoide em pacientes que estavam recebendo tacrolimo.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo

- comuns: artralgia, dor lombar, câibras musculares, espasmos musculares, dor nos membros*;
- incomuns: distúrbios nas articulações;
- raros: diminuição da mobilidade.

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastínicos

- comuns: distúrbios pulmonares parenquimais, dispneia, derrame pleural, tosse, faringite, congestão nasal e inflamações;
- incomuns: insuficiências respiratórias, distúrbios do trato respiratório, asma;
- raros: síndrome da angústia respiratória aguda.

Distúrbios gerais e condições no local da administração

- comuns: distúrbios febris, dor e desconforto, condições astênicas, edema, sensação de mudança da temperatura corporal, aumento da fosfatase alcalina sanguínea, elevação de peso;
- incomuns: redução de peso, quadro semelhante à gripe, lactato desidrogenase sanguínea elevada, sensação de tremor, sensação anormal, falência de múltiplos órgãos, sensação de pressão no peito, intolerância à temperatura;
- raros: quedas, úlcera, aperto no peito, mobilidade reduzida, sede;
- muito raros: aumento do tecido gorduroso.

Lesões, envenenamento e complicações de procedimento

- comuns: disfunção primária do enxerto.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

- comuns: erupção cutânea, prurido, alopecias, acne, sudorese excessiva;
- incomuns: dermatite, fotossensibilidade;
- raros: necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell);
- muito raros: síndrome de Stevens-Johnson.

* Há relatos isolados de dor nos membros como parte da Síndrome da dor induzida por inibidores da calcineurina (SDIIC), que geralmente se apresenta como uma dor intensa, ascendente, simétrica e bilateral nos membros inferiores.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A experiência com superdose é limitada. Foram relatados diversos casos de superdose acidental de tacrolimo. Os sintomas incluíram tremor, dor de cabeça, náusea e vômito, infecções, urticária, letargia e aumentos da ureia no sangue, concentrações elevadas de creatinina sérica e alanino aminotransferase.

Não existem antídotos específicos para o tacrolimo. Se ocorrer superdose, devem ser tomadas medidas gerais de suporte e o tratamento sintomático deve ser iniciado.

Baseando-se no baixo peso molecular, na baixa solubilidade aquosa e na extensiva ligação a eritrócitos e proteínas plasmáticas, presume-se que o tacrolimo não seja dialisável. Em pacientes isolados com níveis plasmáticos muito altos, hemofiltração ou diafiltração foram eficazes na redução das concentrações tóxicas. Em caso de intoxicação oral, lavagem gástrica e/ou uso de adsorventes (como carvão ativado) podem ser úteis se aplicados logo após a ingestão.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro MS-1.7717.0007

Farmacêutico responsável: Sandra Winarski CRF-SP: 18.496

Fabricado e embalado por:

Astellas Ireland Co. Ltd.
Killorglin – Co. Kerry – Irlanda.

Registrado e importado por:

Astellas Farma Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos Ltda.
Av. Guido Caloi, 1.935, Bloco B, 2º andar, Santo Amaro, CEP: 05802-140 – São Paulo – SP.

CNPJ 07.768.134/0001-04

SAC 0800-6007080

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 19/04/2021.

PROGRAF® é uma marca registrada da Astellas Pharma Inc. Todas as outras marcas comerciais ou marcas registradas são de propriedade de seus respectivos proprietários.

310371-PRG-BRA

[logo:] Astellas

