PROGRAF®

(tacrolimo)

Astellas Farma Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos Ltda

Cápsulas de 1 mg e 5 mg

PROGRAF® **Cápsulas**
tacrolimo

APRESENTAÇÃO

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 cápsula 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 cápsula 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 AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

PROGRAF é recomendado depois que você é submetido a um transplante de rim, fígado ou coração, a fim de evitar que o seu organismo rejeite o órgão transplantado. Recomenda-se que **PROGRAF** seja utilizado concomitantemente com corticosteroides.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

PROGRAF é um medicamento que reduz a resposta do seu sistema imunológico e atua como medicamento antirrejeição, evitando que o seu organismo rejeite o órgão que você recebeu.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você não deve tomar PROGRAF se for alérgico ao tacrolimo (ingrediente ativo) ou a qualquer componente da fórmula do medicamento.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Advertências e precauções:

Gerenciamento da imunossupressão (redução da atividade ou da eficiência do sistema imune)

Somente médicos com experiência em terapia imunossupressora e tratamento de pacientes com transplante de órgãos 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

Você deve manter contato regular com seu médico. Ocasionalmente, seu médico pode precisar de exames de sangue, urina, do coração ou dos olhos, para definir a dose certa de **PROGRAF**.

Informe o seu médico se algumas das situações se aplicar a você:

- Tem ou já teve problemas de fígado;
- Tiver diarreia por mais de um dia;
- Sentir forte dor abdominal acompanhada ou não de outros sintomas, tais como calafrios, febre, náuseas ou vômitos;
- Tem uma alteração da atividade elétrica do coração chamada "prolongamento do intervalo QT".

Uma vez que **PROGRAF** pode causar alterações no funcionamento do rim ou do fígado, seu médico solicitará exames de sangue com frequência.

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

- **pressão arterial, para avaliar possível hipertensão (aumento da pressão sanguínea);**
- **exames do coração, como eletrocardiograma (ECG);**
- **estado neurológico e visual;**
- **níveis de glicose no sangue (glicemia em jejum), para investigar possível aumento de glicose sanguínea (hiperglicemia) ou diabetes mellitus;**
- **níveis de eletrólitos no sangue (particularmente do potássio, para investigar possível aumento dos níveis de potássio no sangue - hiperpotassemia);**
- **testes de função do fígado e rins;**
- **parâmetros hematológicos;**
- **valores de coagulação e proteínas presentes no plasma sanguíneo.**

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 no sangue 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 de 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 só devem ser feitas sob a supervisão atenta de um médico especialista em transplante.

Hipertrofia do Miocárdio (aumento do coração)

Hipertrofia ventricular ou hipertrofia do septo, tipos de doenças cardíacas caracterizadas pelo aumento do coração, 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.

Portanto, os pacientes de alto risco, principalmente crianças que estão recebendo imunossupressão substancial, devem ser monitorados com exames como ecocardiograma e eletrocardiograma (ECG) pré e pós-transplante (por exemplo, inicialmente aos três meses e, depois, aos 9-12 meses).

Se você tiver aumento do coração durante o tratamento com **PROGRAF**, seu médico poderá reduzir a dose ou interromper o tratamento.

Hipertensão (aumento da pressão sanguínea)

Aumento da pressão sanguínea arterial (hipertensão) é um efeito adverso comum inerente à terapia com **PROGRAF**, e você 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 ao aumento dos níveis de potássio no sangue.

Se você apresentar aumento da pressão sanguínea durante o tratamento com **PROGRAF**, seu médico poderá receitar medicamentos anti-hipertensivos.

Prolongamento do intervalo QT (alterações na atividade elétrica do coração)

PROGRAF pode causar arritmias (irregularidades dos batimentos do coração), como alterações no eletrocardiograma (alterações na atividade elétrica do coração, como prolongamento do intervalo QT e Torsades de pointe*s*). Portanto, seu médico irá lhe informar sobre as precauções a serem tomadas caso você use **PROGRAF** e tenha tais situações clínicas.

Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, diminuição da frequência cardíaca (bradiarritmia), aqueles que tomam certos medicamentos que alteram a atividade elétrica do coração e aqueles com diminuição dos níveis sanguíneos de potássio, cálcio ou magnésio, deve-se considerar a realização de eletrocardiograma e monitoramento de eletrólitos (magnésio, potássio, cálcio) periodicamente durante o tratamento com PROGRAF.

Infecções graves

O tratamento com **PROGRAF** diminuirá a sua imunidade e você estará mais sujeito a contrair infecções por bactérias, vírus, fungos ou protozoários. Por isso, é importante que avise seu médico se tiver febre.

Este medicamento pode aumentar o risco de infecções. Informe ao seu médico qualquer alteração no seu estado de saúde.

Medicamentos imunossupressores como o PROGRAF 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 e o tratamento precoce.

Este medicamento pode aumentar o risco de sangramento em caso de dengue.

Diabetes mellitus pós-transplante (DMPT)

Nos pacientes submetidos a transplante de rim, fígado ou coração, o tratamento com **PROGRAF** pode provocar o aparecimento de diabetes, que se manifesta por aumento da frequência de micção, aumento da sede ou do apetite. Portanto, avise seu médico se apresentar algum desses sintomas.

Nefrotoxicidade (toxicidade renal)

Deve-se tomar cuidado ao utilizar tacrolimo com outros medicamentos nefrotóxicos (que causam danos aos rins). Em especial, para evitar nefrotoxicidade excessiva, **PROGRAF** não deve ser usado simultaneamente com ciclosporina ou outros medicamentos com efeitos nefrotóxicos conhecidos.

O uso de tacrolimo pode causar comprometimento da função renal em pacientes transplantados. O comprometimento renal, que geralmente é reversível, pode acarretar aumento dos níveis sanguíneos de creatinina, potássio e ácido úrico e diminuição da secreção de ureia.

Pacientes com comprometimento renal devem ser monitorados atentamente, já que pode ser necessária a redução da dose de tacrolimo ou a suspensão temporária do tratamento.

Neurotoxicidade (toxicidade do sistema nervoso)

O tacrolimo pode causar neurotoxicidade (alteração da atividade normal do sistema nervoso, causando dano ao tecido nervoso), especialmente quando usado em doses elevadas.

As neurotoxicidades mais graves são síndrome da encefalopatia posterior reversível (SEPR) e doenças que afetam o sistema nervoso, como delírio e coma.

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. A maioria dos pacientes recupera-se completamente após serem tomadas medidas adequadas.

Ocorreram casos de convulsões em pacientes adultos e pediátricos que receberam **PROGRAF**.

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

Se você apresentar tremores, dor de cabeça e alteração dos movimentos durante o tratamento com **PROGRAF**, informe seu médico, pois poderá ser necessário ajustar a dose que você está tomando.

Hiperpotassemia (aumento do nível de potássio no sangue)

Foi relatada a ocorrência de hiperpotassemia (aumento do nível de potássio no sangue) com o uso de tacrolimo. Portanto, o nível de potássio no sangue deve ser monitorado. O uso de diuréticos poupadores de potássio ou o alto consumo de potássio deve ser evitado durante o tratamento com **PROGRAF**.

Distúrbios linfoproliferativos (alguns tipos de câncer do sistema linfático) e outras neoplasias malignas

Como resultado da imunossupressão, a suscetibilidade a infecções e ao possível desenvolvimento de linfoma e outras neoplasias malignas (alguns tipos de câncer) em indivíduos tratados com tacrolimo pode ser maior que na população sadia normal.

Um distúrbio linfoproliferativo relacionado à infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV) foi relatado em receptores de órgãos imunossuprimidos. O risco de distúrbios linfoproliferativos é maior em crianças menores que estão sob o risco de infecção primária por EBV enquanto estão imunossuprimidas ou que passam a receber PROGRAF após um longo período de terapia de imunossupressão. Foi relatado que a redução ou descontinuação da imunossupressão pode levar à regressão das lesões.

A maior incidência de neoplasias malignas (alguns tipos de câncer) é uma complicação reconhecida da imunossupressão em pacientes transplantados. As formas mais comuns de neoplasia são linfomas não Hodgkin e cânceres de pele. Portanto, a exposição ao sol e à luz ultravioleta deve ser limitada através do uso de roupas protetoras e de filtro solar com alto fator de proteção.

Imunizações

Algumas vacinas são contraindicadas para quem está tomando medicamentos imunossupressores. Antes de tomar qualquer vacina, informe ao profissional de saúde que você está tomando medicamentos imunossupressores.

Durante o tratamento com **PROGRAF**, você não deve tomar nenhuma vacina sem antes consultar um médico, pois a vacina pode não funcionar como deveria ou provocar efeitos colaterais.

Aplasia pura da série vermelha (interrupção na produção de glóbulos vermelhos)

Foram relatados casos de um tipo de anemia conhecida como aplasia pura da série vermelha (APSV) em pacientes tratados com tacrolimo. Todos os pacientes apresentavam fatores de risco

para APSV, tais como infecção por parvovírus B19, doença de base ou medicamentos concomitantes associados com APSV.

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

Perfuração gastrointestinal

Há relatos de perfuração gastrointestinal em pacientes tratados com tacrolimo.

Como a perfuração gastrointestinal é um evento clinicamente importante que pode resultar em doença grave ou ameaça à vida, se você apresentar qualquer sintoma contate seu médico imediatamente para que tratamentos adequados, incluindo cirurgia, sejam considerados.

Excipientes

PROGRAF contém lactose (açúcar do leite). Caso você tenha intolerância a alguns açúcares, entre em contato com o médico antes de tomar esse medicamento.

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.

Conversão de ciclosporina para tacrolimo

Tacrolimo não deve ser usado simultaneamente com ciclosporina. O uso de **PROGRAF** ou ciclosporina deve ser interrompido pelo menos 24 horas antes que seja iniciado o outro medicamento. Em caso de concentrações elevadas de **PROGRAF** ou de ciclosporina, o uso do outro medicamento deve ser adiado.

A administração concomitante de ciclosporina e tacrolimo não é recomendada.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Tacrolimo pode causar distúrbios visuais e neurológicos. Esse efeito pode ser acentuado se o tacrolimo for administrado em associação com álcool.

Populações especiais

Pacientes com comprometimento renal e hepático

Se você recebeu um transplante de fígado e não está bem, o uso de **PROGRAF** pode estar associado a um maior risco para desenvolvimento de insuficiência renal causada por níveis elevados de

tacrolimo no sangue total. Nesse caso, o médico fará o monitoramento atento da situação até o final do tratamento e, se necessário, fará ajustes à dose de **PROGRAF**.

Para os pacientes submetidos a transplante de fígado ou de coração e que possuam insuficiência renal preexistente, uma dose reduzida de **PROGRAF** deverá ser considerada.

Pacientes pediátricos

Pacientes pediátricos geralmente requerem doses maiores de **PROGRAF** para manter concentrações sanguíneas semelhantes às de adultos.

Raça

Uma comparação retrospectiva de pacientes afro-americanos e brancos submetidos a transplante de rim mostrou que os pacientes afro-americanos precisavam de doses mais elevadas de tacrolimo para atingir concentrações mínimas semelhantes.

Pacientes idosos

Não foram observadas diferenças na segurança ou eficácia entre pacientes idosos e mais jovens, mas a maior sensibilidade de alguns pacientes idosos não pode ser descartada. Em geral, recomenda-se cautela quanto à seleção de dose para pacientes idosos, tendo em vista a maior frequência de redução nas funções hepática e renal e de doenças concomitantes ou uso de outros medicamentos.

Gravidez

Não existem estudos adequados e bem-controlados com mulheres grávidas. O tacrolimo atravessa a placenta. **PROGRAF** só deverá ser usado durante a gravidez se o benefício para a mãe justificar o risco potencial para o feto.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação de um médico ou um cirurgião-dentista.

Lactação

Como o tacrolimo é excretado no leite materno, a amamentação deve ser interrompida durante o tratamento com **PROGRAF**.

Durante o período de aleitamento ou doação de leite materno, só use medicamentos com o conhecimento do seu médico ou cirurgião-dentista, pois alguns medicamentos podem ser excretados no leite materno, causando efeitos indesejáveis no bebê.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

Interações medicamentosas

Alguns medicamentos (inclusive fitoterápicos, como erva-de-são-joão e suplementos vitamínicos) e alguns alimentos podem interferir na ação de **PROGRAF**. Portanto, sempre verifique com seu médico se você pode tomar qualquer outro medicamento.

Os níveis de **PROGRAF** no sangue podem ser afetados por outros medicamentos que você tomar, e os níveis sanguíneos de outros medicamentos podem ser afetados pelo uso de **PROGRAF**, que pode precisar ser interrompido, ter a dose aumentada ou reduzida. Um efeito nos níveis de **PROGRAF** no sangue pode ocorrer logo após o início do uso de outro medicamento, portanto, monitoramento contínuo frequente do nível de **PROGRAF** no seu sangue pode ser necessário. Em especial, você deve informar seu médico se estiver tomando ou tiver tomado recentemente medicamentos como:
- medicamentos usados para tratar problemas de pressão arterial ou de coração: nifedipina, nicardipina, diltiazem e verapamil;
- antibióticos macrolídeos: eritromicina, claritromicina, josamicina, troleandomicina;
- agentes antifúngicos (para tratar micoses): clotrimazol, fluconazol, itraconazol, cetoconazol, voriconazol, posaconazol;
- agentes gastrointestinais procinéticos: cisaprida, metoclopramida;
- inibidores de bomba de prótons: lansoprazol, omeprazol;
- outros medicamentos: amiodarona, bromocriptina, cloranfenicol, cimetidina, ciclosporina, danazol, etinilestradiol, prednisolona, metilprednisolona, medicamentos usados no tratamento contra o vírus HIV (ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tenofovir), medicamentos usados no tratamento contra o vírus da hepatite C (telaprevir, boceprevir), nefazodona, hidróxido de magnésio e alumínio, letermovir antiviral usado para tratar citomegalovírus (CMV), extrato de *Schisandra sphenanthera;* ácido micofenólico, usado para suprimir o sistema imune na prevenção de rejeição de transplante;
- medicamentos conhecidos como "estatinas" usados no tratamento de níveis elevados de colesterol e triglicérides.

Alguns medicamentos que podem diminuir a concentração de **PROGRAF** no sangue são:
- anticonvulsivantes: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína;
- antimicrobianos: rifabutina, caspofungina, rifampicina;
- fitoterápicos: erva-de-são-joão;
- outros medicamentos: sirolimo.

Uso de sirolimo com tacrolimo: o uso do tacrolimo em combinação com o sirolimo em pacientes submetidos a transplante de rim não é recomendado.

Uso de sirolimo com tacrolimo em pacientes submetidos a transplante de fígado foi associado a um aumento de mortalidade, perda do órgão transplantado e trombose da artéria do fígado. Portanto o uso de sirolimo com tacrolimo não é recomendado em pacientes submetidos a transplante de fígado.

O uso de sirolimo com tacrolimo em pacientes submetidos a transplante do coração está associado ao aumento do risco de danos à função dos rins, complicações na cicatrização de feridas e diabetes mellitus insulino-dependente após o transplante. Portanto, o uso de sirolimo com tacrolimo não é recomendado em pacientes submetidos a transplante de coração.

Informe seu médico se estiver recebendo tratamento para hepatite C. O tratamento com medicamento para hepatite C pode alterar sua função hepática e pode afetar os níveis de tacrolimo

no sangue. Seu médico pode precisar monitorar de perto os níveis de tacrolimo no sangue e fazer ajustes necessários da dose de **PROGRAF** após você iniciar o tratamento para hepatite C.

Informe seu médico se estiver tomando ou precisar tomar ibuprofeno (usado para tratar febre, inflamação e dor), anfotericina B (usada para tratar infecções fúngicas) ou antivirais (usados para tratar infecções virais, por exemplo, aciclovir, ganciclovir). Esses medicamentos podem agravar problemas renais ou do sistema nervoso quando tomados junto com **PROGRAF**.

O médico também precisa saber se você está tomando suplementos de potássio ou alguns diuréticos usados para insuficiência cardíaca, hipertensão arterial e doença renal (por exemplo, amilorida, triantereno e espironolactona); anti-inflamatórios não esteroides (AINEs, por exemplo, ibuprofeno) usados para febre, inflamação e dor; anticoagulantes (diluidores do sangue); ou medicamentos orais para diabetes, enquanto está tomando **PROGRAF**.

Durante o tratamento com **PROGRAF**, você não deve tomar nenhuma vacina sem antes consultar um médico, pois a vacina pode não funcionar como deveria.

Interação com alimentos

A administração concomitante com suco de toranja (grapefruit) aumentou a concentração mínima de tacrolimo no sangue total em pacientes receptores de transplante de rins, fígado ou coração. Portanto, você não deve tomar suco de toranja (grapefruit) ou comer essa fruta durante o tratamento com **PROGRAF**.

A presença de alimento no estômago retarda a absorção do tacrolimo.

Você não deve consumir bebidas alcoólicas durante o tratamento com **PROGRAF**.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Conserve as cápsulas de **PROGRAF** em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegidas da umidade.

Este medicamento tem validade de 36 meses a partir da data de fabricação. Depois de aberto, este medicamento pode ser usado por 12 meses.

Número do 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**: apresenta-se na forma de cápsula dura vermelho-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. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Sempre tome **PROGRAF** exatamente como o seu médico orientou. Você deve verificar com seu médico ou farmacêutico se tiver dúvida a respeito de alguma orientação recebida. Este medicamento só deve ser prescrito por um médico com experiência no tratamento de pacientes transplantados.

Modo de administração

As cápsulas de **PROGRAF** devem ser tomadas duas vezes ao dia (por exemplo, de manhã e à noite), com intervalos de 12 horas, por via oral.

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

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

Tacrolimo não é compatível com 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 as 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 dose inicial é estabelecida pelo médico, de acordo com seu peso e com o órgão que você recebeu.

Resumo das recomendações de dose oral inicial e as concentrações sanguíneas mínimas

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/dia	mês 1 – 3: 10 – 20 ng/mL mês ≥ 4: 5 – 15 ng/mL

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

Transplante hepático

Se possível, o tratamento deve ser iniciado com **PROGRAF** cápsulas. Caso seja necessária terapia intravenosa, recomenda-se a mudança de **PROGRAF** solução injetável para cápsulas assim que a terapia oral puder ser tolerada. Isso geralmente ocorre em 2-3 dias. A dose inicial de **PROGRAF** não deve ser administrada antes de decorridas 6 horas do transplante. Se você estiver 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 de **PROGRAF** cápsulas para adultos é de 0,10 a 0,15 mg/kg/dia, dividida em duas doses, com intervalo de 12 horas.

Em receptores de transplante hepático, a administração concomitante com suco de toranja (grapefruit) aumenta as concentrações mínimas de tacrolimo no sangue. Seu médico irá ajustar a dose com base em avaliações clínicas 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.

Transplante renal

No transplante de rim, a dose oral inicial recomendada de **PROGRAF** cápsulas é de 0,2 mg/kg/dia administrada a cada 12 horas, em duas doses. A dose inicial de **PROGRAF** pode ser administrada 24 horas após o transplante, mas deve ser adiada até a recuperação da função renal (conforme indicado, por exemplo, por creatinina sérica ≤ 4 mg/dL). Pacientes afro-americanos podem precisar de doses mais elevadas para atingir concentrações sanguíneas comparáveis.

Transplante de coração

Em adultos, **PROGRAF** pode ser usado com indução de anticorpos (permitido com o 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 do transplante, 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 com uma dose de 0,01 a 0,02 mg/kg/dia de **PROGRAF** deverá ser iniciada como infusão contínua de 24 horas.

Pacientes pediátricos

Crianças que receberam transplante de fígado e que não apresentavam comprometimento renal ou hepático antes da cirurgia precisam e toleram receber doses mais elevadas que a dos adultos para atingirem concentrações semelhantes no sangue. Portanto, recomenda-se que a terapia em crianças seja iniciada com uma dose intravenosa inicial de 0,03 a 0,05 mg/kg/dia ou uma dose oral inicial de 0,15 a 0,20 mg/kg/dia. Podem ser necessários ajustes na dose. A experiência com pacientes pediátricos submetidos a transplante de rim é limitada.

Transplante de coração: **PROGRAF** foi usado com ou sem indução de anticorpo em transplante cardíaco em crianças. Em pacientes sem indução de anticorpo, 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 anticorpo, 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

De modo geral, a seleção da dose para um paciente idoso deve ser cuidadosa, iniciando-se pela extremidade inferior do intervalo de dose, refletindo a maior frequência de diminuição das funções hepática, renal ou cardíaca, e de doença concomitante ou tratamento com outras drogas.

Pacientes com disfunção renal ou hepática

Devido ao potencial de toxicidade aos rins, pacientes com comprometimento renal ou hepático devem receber as doses mais baixas das faixas de dose intravenosa e oral recomendadas. Podem ser necessárias reduções adicionais na dose abaixo dessas faixas.

Em geral, para os pacientes submetidos a transplante de rim e com frequência de micção pós-cirúrgica diminuída (oligúria pós-operatória), a dose inicial de **PROGRAF** deve ser administrada não antes de 6 horas e dentro de 24 horas do transplante, mas o médico poderá adiá-la até que a função renal apresente evidências de recuperação.

Pacientes com grave comprometimento hepático podem requerer doses mais baixas de **PROGRAF**. É preciso que seja feito um controle rigoroso das concentrações sanguíneas.

O uso de **PROGRAF** em pacientes submetidos a transplante de fígado e que apresentam comprometimento hepático após o transplante pode estar associado com maior risco de desenvolvimento de insuficiência renal causada por concentrações elevadas de tacrolimo no sangue total. Esses pacientes devem ser atentamente monitorados, e deve-se considerar a possibilidade de fazer ajustes na dose. Algumas evidências indicam que devem ser usadas doses mais baixas para esses pacientes.

Conversão de um tratamento imunossupressor para outro

PROGRAF não deve ser usado simultaneamente com ciclosporina.

O uso de **PROGRAF** ou ciclosporina deve ser interrompido pelo menos 24 horas antes que seja iniciado o outro medicamento. Em caso de concentrações elevadas de **PROGRAF** ou ciclosporina, a administração do medicamento geralmente deve ser adiada.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Se você se esquecer de tomar **PROGRAF**, tome a dose recomendada assim que se lembrar. Se estiver muito próximo ao horário da dose seguinte, pule a dose que se esqueceu de tomar e tome a dose seguinte no horário recomendado. Não tome uma dose dobrada para compensar a dose esquecida.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Como qualquer medicamento, **PROGRAF** pode provocar reações adversas efeitos colaterais, embora nem todas as pessoas os manifestem.

PROGRAF reduz o mecanismo de defesa (sistema imune) do seu corpo que não será tão eficaz no combate a infecções. Por esse motivo, você pode ficar mais propenso a infecções enquanto estiver tomando **PROGRAF**.

Podem ocorrer efeitos graves, inclusive reações alérgicas e anafiláticas. Foram relatados casos de tumores benignos e malignos após o tratamento com **PROGRAF**.

Foram relatados casos de aplasia eritrocítica pura (redução bastante acentuada na contagem de glóbulos vermelhos), agranulocitose (contagem muito baixa de glóbulos brancos), anemia hemolítica (número reduzido de glóbulos vermelhos devido a uma destruição anormal, neutropenia febril (uma diminuição na parte principal dos glóbulos brancos chamados neutrófilos, acompanhada de febre), e neuropatia óptica (anormalidade do nervo óptico que pode resultar em perda ou alteração de cor ou visão) e síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR) (uma condição reversível envolvendo o cérebro que pode causar convulsão, rapidamente piorando as dores de cabeça, confusão ou outros problemas de visão).

Reações adversas muito comuns (ocorrem em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- Glicemia elevada.
- Diabetes mellitus.
- Nível elevado de potássio no sangue.
- Dificuldade para dormir.
- Tremores, dor de cabeça.
- Pressão arterial alta.

- Testes de função hepática alterados.
- Diarreia, náusea.
- Problemas renais.

Reações adversas comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- Redução na contagem de células sanguíneas (plaquetas, glóbulos vermelhos ou brancos), elevação na contagem de glóbulos brancos, alterações na contagem de glóbulos vermelhos (observadas em exames de sangue).
- Nível reduzido de magnésio, fosfato, potássio, cálcio ou sódio no sangue, consumo excessivo de líquidos elevação de ácido úrico ou lipídios no sangue, perda de apetite, acidez elevada do sangue, outras alterações nos sais do sangue (observados em exames de sangue).
- Sintomas de ansiedade, confusão e desorientação, depressão, alterações do humor, pesadelos, alucinações, distúrbios mentais.
- Convulsões, distúrbios de consciência, formigamento e dormência (às vezes dolorosos) nas mãos e nos pés, tontura, capacidade de escrita comprometida, distúrbios do sistema nervoso.
- Visão turva, sensibilidade elevada à luz, distúrbios oculares.
- Zumbido nos ouvidos.
- Fluxo sanguíneo reduzido nos vasos do coração, batimentos cardíacos acelerados.
- Sangramento, bloqueio parcial ou completo de vasos sanguíneos, pressão arterial baixa.
- Falta de ar, distúrbios dos tecidos respiratórios do pulmão, acúmulo de líquidos ao redor do pulmão, inflamação da faringe, tosse, sintomas semelhantes aos da gripe.
- Problemas estomacais, como inflamação ou úlcera, causando dor abdominal ou diarreia, sangramento no estômago, inflamação ou úlcera na boca, acúmulo de líquidos no abdômen, vômito, dor abdominal, má digestão, prisão de ventre, flatulência, distensão abdominal, fezes moles.
- Distúrbios no duto biliar, amarelamento da pele por problemas hepáticos, dano no tecido hepático e inflamação do fígado.
- Coceira, erupção cutânea, queda de cabelo, acne, sudorese excessiva.
- Dor nas articulações, nos membros ou nas costas, cãibras musculares e espasmos musculares.
- Função renal insuficiente, produção reduzida de urina, micção difícil ou dolorosa.
- Fraqueza geral, febre, acúmulo de líquidos no corpo, dor e desconforto, aumento da enzima fosfatase alcalina no sangue, ganho de peso, sensação de temperatura desregulada.
- Função insuficiente do órgão transplantado.
- Percepção perturbada da temperatura corporal.

Reações adversas incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- Alterações na coagulação sanguínea, redução do número de todos os tipos de células sanguíneas (observadas em exames de sangue).
- Desidratação, incapacidade de urinar.
- Resultados alterados dos exames de sangue: proteínas ou açúcar reduzidos, fosfato elevado, aumento da enzima lactato desidrogenase.
- Coma, sangramento no cérebro, acidente vascular cerebral, paralisia, distúrbio cerebral, anormalidades da fala e linguagem, problemas de memória.
- Turvamento do cristalino (olho), audição deficiente.
- Batimentos cardíacos irregulares, parada dos batimentos cardíacos, desempenho reduzido do coração, distúrbio do músculo cardíaco, aumento do músculo cardíaco, batimento cardíaco mais forte, ECG alterado, frequência cardíaca e pulsação alteradas.
- Coágulo na veia de um membro, choque.
- Dificuldades para respirar, distúrbios do trato respiratório, asma.
- Obstrução intestinal, nível elevado da enzima amilase, refluxo do conteúdo estomacal para a garganta, esvaziamento retardado do estômago.
- Inflamação da pele, sensação de queimação quando sob a luz solar.
- Distúrbios nas articulações.
- Menstruação dolorosa e sangramento menstrual anormal.
- Falência múltipla de órgãos, doença semelhante à gripe, sensibilidade elevada ao calor e ao frio, sensação de pressão no peito, agitação ou sensação anormal, perda de peso.

Reações adversas raras (ocorrem entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- Pequenos sangramentos na pele devido a coágulos sanguíneos.
- Maior rigidez muscular.
- Cegueira, surdez.
- Acúmulo de líquido ao redor do coração.
- Falta de ar aguda.
- Formação de cisto no pâncreas.
- Problemas no fluxo sanguíneo no fígado.
- Doença grave com formação de bolhas na pele, boca, olhos e genitais; aumento dos pelos.
- Sede, quedas, sensação de pressão no peito, mobilidade reduzida, úlcera.
- Hepatite granulomatosa.
- Plexopatia braquial.
- Lesão de nervo periférico.
- Perda da capacidade de falar (mudez).

Reações adversas muito raras (ocorrem em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- Fraqueza muscular.
- Ecocardiograma alterado.
- Insuficiência hepática.
- Micção dolorosa com presença de sangue na urina.
- Aumento do tecido gorduroso.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Se você ingerir acidentalmente uma quantidade maior de **PROGRAF**, poderá apresentar as reações adversas mencionadas no item "**8**. **QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?**". Se isso acontecer, avise seu médico e ele recomendará o tratamento adequado.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. 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 03/07/2020.

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

277984-PRG-BRA
[logotipo:] Astellas

PROGRAF® XL

(tacrolimo)

Astellas Farma Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos Ltda

Cápsulas de Liberação Prolongada

1 mg e 5 mg

PROGRAF® XL **Cápsulas de liberação prolongada**
tacrolimo

APRESENTAÇÃO

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 AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

PROGRAF XL é recomendado depois que você é submetido a um transplante de rim, fígado ou coração, a fim de evitar que o seu organismo rejeite o órgão transplantado. Recomenda-se que **PROGRAF XL** seja utilizado concomitantemente com corticosteroides.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

PROGRAF XL é um medicamento que reduz a resposta do seu sistema imunológico e atua como medicamento antirrejeição, evitando que o seu organismo rejeite o órgão que você recebeu.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você não deve tomar PROGRAF XL se for alérgico a tacrolimo (ingrediente ativo) ou a qualquer componente da fórmula do medicamento.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Advertências e precauções:

Gerenciamento da imunossupressão (redução da atividade ou da eficiência do sistema imune)

Somente médicos com experiência em terapia imunossupressora e tratamento de pacientes com transplante de órgãos 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

Você deve manter contato regular com seu médico. Ocasionalmente, seu médico pode precisar de exames de sangue, urina, do coração ou dos olhos, para definir a dose certa de **PROGRAF XL**.

Informe o seu médico se você:

- Tem ou já teve problemas de fígado;
- Tiver diarreia por mais de um dia;
- Sentir forte dor abdominal acompanhada ou não de outros sintomas, tais como calafrios, febre, náuseas ou vômitos;
- Tem uma alteração da atividade elétrica do coração chamada "prolongamento do intervalo QT".

Uma vez que **PROGRAF XL** pode causar alterações no funcionamento do rim ou do fígado, seu médico solicitará exames de sangue com frequência.

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

- **pressão arterial, para avaliar possível hipertensão (aumento da pressão sanguínea);**
- **exames do coração, como eletrocardiograma (ECG);**
- **estado neurológico e visual;**
- **níveis de glicose no sangue (glicemia em jejum), para investigar possível aumento de glicose sanguínea (hiperglicemia) ou diabetes mellitus;**
- **níveis de eletrólitos no sangue (particularmente do potássio, para investigar possível aumento dos níveis de potássio no sangue - hiperpotassemia);**
- **testes de função do fígado e rins;**
- **parâmetros hematológicos;**
- **valores de coagulação e proteínas presentes no plasma sanguíneo.**

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 no sangue 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 de 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 só devem ser feitas sob a supervisão atenta de um médico especialista em transplante.

Hipertrofia do miocárdio (aumento do coração)

Hipertrofia ventricular ou hipertrofia do septo, tipos de doenças cardíacas caracterizadas pelo aumento do coração, 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.

Portanto, os pacientes de alto risco, principalmente crianças que estão recebendo imunossupressão substancial, devem ser monitorados com exames como ecocardiograma e eletrocardiograma (ECG) pré e pós-transplante (por exemplo, inicialmente aos três meses e, depois, aos 9-12 meses).

Se você tiver aumento do coração durante o tratamento com **PROGRAF XL**, seu médico poderá reduzir a dose ou interromper o tratamento.

Hipertensão (aumento da pressão sanguínea)

Aumento da pressão arterial (hipertensão arterial) é um efeito adverso comum inerente à terapia com **PROGRAF XL**, e você 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 ao aumento dos níveis de potássio no sangue.

Se você apresentar aumento da pressão sanguínea durante o tratamento com **PROGRAF XL**, seu médico poderá receitar medicamentos anti-hipertensivos.

Prolongamento do intervalo QT (alterações na atividade elétrica do coração)

PROGRAF XL pode causar arritmias (irregularidades dos batimentos do coração), como alterações no eletrocardiograma (alterações na atividade elétrica do coração, como prolongamento do intervalo QT e Torsades de pointes). Portanto, seu médico irá lhe informar sobre as precauções a serem tomadas caso você use **PROGRAF XL** e tenha tais situações clínicas.

Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, diminuição da frequência cardíaca (bradiarritmia), aqueles que tomam certos medicamentos que alteram a atividade elétrica do coração e aqueles com diminuição dos níveis sanguíneos de potássio, cálcio ou magnésio, deve-

se considerar a realização de eletrocardiograma e monitoramento de eletrólitos (magnésio, potássio, cálcio) periodicamente durante o tratamento com PROGRAF XL.

Infecções graves

O tratamento com **PROGRAF XL** diminuirá a sua imunidade e você estará mais sujeito a contrair infecções por bactérias, vírus, fungos ou protozoários. Por isso, é importante que avise seu médico se tiver febre.

Este medicamento pode aumentar o risco de infecções. Informe ao seu médico qualquer alteração no seu estado de saúde.

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

Este medicamento pode aumentar o risco de sangramento em caso de dengue.

Diabetes mellitus pós-transplante (DMPT)

Nos pacientes submetidos a transplante de rim, fígado e coração, o tratamento com **PROGRAF XL** pode provocar o aparecimento de diabetes, que se manifesta por aumento da frequência de micção, aumento da sede e do apetite. Portanto, avise seu médico se apresentar algum desses sintomas.

Nefrotoxicidade (toxicidade renal)

Deve-se tomar cuidado ao utilizar tacrolimo com outros medicamentos nefrotóxicos (que causam danos aos rins). Em especial, para evitar nefrotoxicidade excessiva, **PROGRAF XL** não deve ser usado simultaneamente com ciclosporina ou outros medicamentos com efeitos nefrotóxicos conhecidos.

O uso de tacrolimo pode causar comprometimento da função renal em pacientes transplantados. O comprometimento renal, que geralmente é reversível, pode acarretar aumento dos níveis sanguíneos de creatinina, potássio e ácido úrico e diminuição da secreção de ureia.

Pacientes com comprometimento renal devem ser monitorados atentamente, já que pode ser necessária a redução da dose de tacrolimo ou a suspensão temporária do tratamento.

Neurotoxicidade (toxicidade do sistema nervoso)

O tacrolimo pode causar neurotoxicidade (alteração da atividade normal do sistema nervoso, causando dano ao tecido nervoso), especialmente quando usado em doses elevadas.

As neurotoxicidades mais graves são síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR) e doenças que afetam o sistema nervoso, como delírio e coma.

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. A maioria dos pacientes recupera-se completamente após serem tomadas medidas adequadas.

Ocorreram casos de convulsões em pacientes adultos e pediátricos que receberam **PROGRAF XL**.

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

Se você apresentar tremores, dor de cabeça e alteração dos movimentos durante o tratamento com **PROGRAF XL**, informe seu médico, pois poderá ser necessário ajustar a dose que você está tomando.

Hiperpotassemia (aumento do nível de potássio no sangue)

Foi relatada a ocorrência de hiperpotassemia (aumento do nível de potássio no sangue) com o uso de tacrolimo. Portanto, o nível de potássio no sangue deve ser monitorado. O uso de diuréticos poupadores de potássio ou o alto consumo de potássio deve ser evitado durante o tratamento com **PROGRAF XL**.

Distúrbios linfoproliferativos (alguns tipos de câncer do sistema linfático) e outras neoplasias malignas

Como resultado da imunossupressão, a suscetibilidade a infecções e ao possível desenvolvimento de linfoma e outras neoplasias malignas (alguns tipos de câncer) em indivíduos tratados com tacrolimo pode ser maior que na população sadia normal.

Um distúrbio linfoproliferativo relacionado à infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV) foi relatado em receptores de órgãos imunossuprimidos. O risco de distúrbios linfoproliferativos é maior em crianças menores que estão sob o risco de infecção primária por EBV enquanto estão imunossuprimidas ou que passam a receber PROGRAF XL após um longo período de terapia de imunossupressão. Foi relatado que a redução ou descontinuação da imunossupressão pode levar à regressão das lesões.

A maior incidência de neoplasias malignas (alguns tipos de câncer) é uma complicação reconhecida da imunossupressão em receptores de órgãos. As formas mais comuns de neoplasia são linfomas não Hodgkin e cânceres de pele. Portanto, a exposição ao sol e à luz ultravioleta deve ser limitada através do uso de roupas protetoras e filtro solar com alto fator de proteção.

Imunizações

Algumas vacinas são contraindicadas para quem está tomando medicamentos imunossupressores. Antes de tomar qualquer vacina, informe ao profissional de saúde que você está tomando medicamentos imunossupressores.

Durante o tratamento com **PROGRAF XL**, você não deve tomar nenhuma vacina sem antes consultar um médico, pois a vacina pode não funcionar como deveria ou provocar efeitos colaterais.

Aplasia pura da série vermelha (interrupção na produção de glóbulos vermelhos)

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

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

Perfuração gastrointestinal

Há relatos de perfuração gastrointestinal em pacientes tratados com tacrolimo.

Como a perfuração gastrointestinal é um evento clinicamente importante que pode resultar em doença grave ou ameaça à vida, se você apresentar qualquer sintoma contate seu médico imediatamente para que tratamentos adequados, incluindo cirurgia, sejam considerados.

Excipientes

PROGRAF XL contém lecitina de soja.

A tinta usada na impressão das cápsulas de **PROGRAF XL** contém lecitina de soja. Se você for alérgico a amendoim ou soja, informe seu médico para determinar se você deve usar este medicamento.

PROGRAF XL contém lactose (açúcar do leite). Se o seu médico disse que você tem intolerância a alguns açúcares, entre em contato com ele antes de tomar esse medicamento.

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.

Conversão de ciclosporina para tacrolimo

Tacrolimo não deve ser usado simultaneamente com ciclosporina. O uso de **PROGRAF XL** ou ciclosporina deve ser interrompido pelo menos 24 horas antes que seja iniciado o outro medicamento. Em caso de concentração elevada de tacrolimo ou de ciclosporina, o uso do outro medicamento deve ser adiado.

A administração concomitante de ciclosporina e tacrolimo não é recomendada.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Tacrolimo pode causar distúrbios visuais e neurológicos. Esse efeito pode ser acentuado se o tacrolimo for administrado em associação com álcool.

Populações especiais

Pacientes com comprometimento renal e hepático

Se você recebeu um transplante de fígado e não está bem, o uso de tacrolimo pode estar associado a um maior risco para desenvolvimento de insuficiência renal causada por níveis elevados de tacrolimo no sangue total. Nesse caso, o médico fará o monitoramento atento da situação até o final do tratamento e, se necessário, fará ajustes à dose de **PROGRAF XL.**

Para os pacientes submetidos a transplante de fígado ou de coração e que possuam insuficiência renal preexistente, uma dose reduzida de **PROGRAF XL** deverá ser considerada.

Pacientes pediátricos

Pacientes pediátricos geralmente requerem doses maiores de **PROGRAF XL** para manter concentrações sanguíneas semelhantes às de adultos.

Raça

Uma comparação retrospectiva de pacientes afro-americanos e brancos submetidos a transplante de rim mostrou que os pacientes afro-americanos precisavam de doses mais elevadas de tacrolimo para atingir concentrações mínimas semelhantes.

Pacientes idosos

Não foram observadas diferenças na segurança ou eficácia entre pacientes idosos e mais jovens, mas a maior sensibilidade de alguns pacientes idosos não pode ser descartada. Em geral, recomenda-se cautela quanto à seleção de dose para pacientes idosos, tendo em vista a maior frequência de redução nas funções hepática e renal e de doenças concomitantes ou uso de outros medicamentos.

Gravidez

Não existem estudos adequados e bem-controlados com mulheres grávidas. O tacrolimo atravessa a placenta. **PROGRAF XL** só deverá ser usado durante a gravidez se o benefício para a mãe justificar o risco potencial para o feto.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação de um médico ou cirurgião-dentista.

Lactação

Como o tacrolimo é excretado no leite materno, a amamentação deve ser interrompida durante o tratamento com **PROGRAF XL**.

Durante o período de amamentação ou doação de leite materno, só use medicamentos com o conhecimento de seu médico ou dentista, pois alguns medicamentos podem ser excretados no leite materno, causando efeitos indesejáveis no bebê.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

Interações medicamentosas

Alguns medicamentos (inclusive fitoterápicos, como erva-de-são-joão e suplementos vitamínicos) e alguns alimentos podem interferir na ação de **PROGRAF XL**. Portanto, sempre verifique com seu médico se você pode tomar qualquer outro medicamento.

Os níveis de **PROGRAF XL** no sangue podem ser afetados por outros medicamentos que você tomar, e os níveis sanguíneos de outros medicamentos podem ser afetados pelo uso de **PROGRAF XL**, que pode precisar ser interrompido, ter a dose aumentada ou reduzida. Um efeito nos níveis de **PROGRAF XL** no sangue pode ocorrer logo após o início do uso de outro medicamento, portanto, monitoramento contínuo frequente do nível de **PROGRAF XL** no seu sangue pode ser necessário. Em especial, você deve informar seu médico se estiver tomando ou tiver tomado recentemente medicamentos como:

- medicamentos usados para tratar problemas de pressão arterial ou de coração: nifedipina, nicardipina, diltiazem e verapamil;
- antibióticos macrolídeos: eritromicina, claritromicina, josamicina, troleandomicina;
- agentes antifúngicos (para tratar micoses): clotrimazol, fluconazol, itraconazol, cetoconazol, voriconazol, posaconazol;
- agentes gastrointestinais procinéticos: cisaprida, metoclopramida;
- inibidores de bomba de prótons: lansoprazol, omeprazol;
- outros medicamentos: amiodarona, bromocriptina, cloranfenicol, cimetidina, ciclosporina, danazol, etinilestradiol, prednisolona, metilprednisolona, medicamentos usados no tratamento contra o vírus HIV (ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tenofovir), medicamentos usados no tratamento contra o vírus dahepatite C (telaprevir, boceprevir), nefazodona, hidróxido de magnésio e alumínio, letermovir antiviral usado para tratar citomegalovírus (CMV), extrato de *Schisandra sphenanthera*; ácido micofenólico, usado para suprimir o sistema imune na prevenção de rejeição de transplante;
- medicamentos conhecidos como "estatinas" usados no tratamento de níveis elevados de

colesterol e triglicérides.

Alguns medicamentos que podem diminuir a concentração de **PROGRAF XL** no sangue são:
- anticonvulsivantes: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína;
- antimicrobianos: rifabutina, caspofungina, rifampicina;
- fitoterápicos: erva-de-são-joão;
- outros medicamentos: sirolimo.

Uso de sirolimo com tacrolimo: o uso do tacrolimo em combinação com sirolimo em pacientes submetidos a transplante de rim não é recomendado.

Uso de sirolimo com tacrolimo em pacientes submetidos a transplante de fígado foi associado a um aumento de mortalidade, perda do órgão transplantado e trombose da artéria do fígado. Portanto o uso de sirolimo com tacrolimo não é recomendado em pacientes submetidos a transplante de fígado.

O uso de sirolimo com tacrolimo em pacientes submetidos a transplante do coração está associado ao aumento do risco de danos à função dos rins, complicações na cicatrização de feridas e diabetes mellitus insulino-dependente após o transplante. Portanto, o uso de sirolimo com tacrolimo não é recomendado em pacientes submetidos a transplante de coração.

Informe seu médico se estiver recebendo tratamento para hepatite C. O tratamento com medicamento para hepatite C pode alterar sua função hepática e pode afetar os níveis do tacrolimo no sangue. Seu médico pode precisar monitorar de perto os níveis do tacrolimo no sangue e fazer ajustes necessários da dose de **PROGRAF XL** após você iniciar o tratamento para hepatite C.

Informe seu médico se estiver tomando ou precisar tomar ibuprofeno (usado para tratar febre, inflamação e dor), anfotericina B (usada para tratar infecções fúngicas) ou antivirais (usados para tratar infecções virais, por exemplo, aciclovir, ganciclovir). Esses medicamentos podem agravar problemas renais ou do sistema nervoso quando tomados junto com **PROGRAF XL**.

O médico também precisa saber se você está tomando suplementos de potássio ou alguns diuréticos usados para insuficiência cardíaca, hipertensão arterial e doença renal (por exemplo, amilorida, triantereno e espironolactona); anti-inflamatórios não esteroides (AINEs, por exemplo, ibuprofeno) usados para febre, inflamação e dor, anticoagulantes (diluidores do sangue); ou medicamentos orais para diabetes enquanto está tomando **PROGRAF XL**.

Durante o tratamento com **PROGRAF XL**, você não deve tomar nenhuma vacina sem antes consultar um médico, pois a vacina pode não funcionar como deveria.

Interação com alimentos

A administração concomitante com suco de toranja (grapefruit) aumentou a concentração mínima de tacrolimo no sangue total em pacientes receptores de transplante de rins, fígado ou coração.

Portanto, você não deve tomar suco de toranja (grapefruit) ou comer essa fruta durante o tratamento com **PROGRAF XL**.

A presença de alimento no estômago retarda a absorção do tacrolimo.

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, a eficácia e a segurança de **PROGRAF XL**. Portanto, os pacientes não devem ingerir bebida alcoólica com **PROGRAF XL**.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Você deve conservar **PROGRAF XL** em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da umidade.

Este produto é válido por 36 meses a partir da 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 XL 1 mg: apresenta-se na forma de cápsula de liberação prolongada, com tampa branca contendo gravação de "1 mg" em tinta vermelha e corpo laranja com gravação de " 677" em tinta vermelha.

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

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 advertidos 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 ou 2 a 3 horas depois das 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) ou beber o suco dessa fruta em combinação com **PROGRAF XL**.

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

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Com base nos efeitos imunossupressores do tacrolimo, inalação ou contato direto com a pele ou as 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 dose de **PROGRAF XL** será determinada pelo médico e ajustada de acordo com os resultados dos exames de sangue realizados para dosar a concentração do medicamento no sangue e sua avaliação clínica.

PROGRAF XL – Resumo das recomendações de dose oral inicial e concentrações sanguíneas mínimas

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 renal

A dose 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 após o transplante, mas deve ser adiada até a recuperação da função renal. A dose é determinada pelo médico com base em avaliações clínicas de rejeição e tolerabilidade e para manter a concentração desejada do medicamento no sangue.

Se você estava tomando **PROGRAF** e começou a tomar **PROGRAF XL**, deve tomar uma única dose de **PROGRAF XL** pela manhã, equivalente em mg à dose anterior diária total de **PROGRAF**. O médico ajustará as doses posteriores de **PROGRAF XL** para manter as concentrações mínimas em nível similar ao das doses anteriores à conversão.

Os dados obtidos com a administração de **PROGRAF XL** em receptores de transplante renal indicam que os pacientes afro-americanos precisam de doses mais elevadas para atingir concentrações sanguíneas semelhantes às dos pacientes brancos.

Transplante hepático

A dose inicial de **PROGRAF XL** deve ser tomada somente de 12 a 18 horas após o transplante. A dose inicial recomendada de **PROGRAF XL** é de 0,10 a 0,15 mg/kg/dia, uma vez ao dia, pela manhã. A dose deve ser determinada pelo médico com base em avaliações clínicas de rejeição e tolerabilidade e para manter a concentração desejada do medicamento no sangue.

Doses mais baixas de **PROGRAF XL** podem ser suficientes como tratamento de manutenção.

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 pediátricos

A experiência com pacientes pediátricos submetidos a transplante de rim é menor do que a de adultos.

Crianças que recebiam **PROGRAF** e passaram a tomar **PROGRAF XL** devem tomar uma única dose de **PROGRAF XL** pela manhã, equivalente à dose diária total anterior de **PROGRAF**.

As doses subsequentes de **PROGRAF XL** devem ser ajustadas para manter as concentrações mínimas em níveis similares àquelas anteriores à conversão.

Transplantes de fígado: crianças que receberam transplante de fígado e que não apresentavam comprometimento renal nem hepático antes da cirurgia precisam e toleram receber doses mais elevadas de **PROGRAF XL** do que adultos para atingirem concentrações semelhantes no sangue. Portanto, recomenda-se que a terapia em crianças seja iniciada com uma dose inicial de 0,15 a 0,20 mg/kg/dia, pela manhã. Podem ser necessários ajustes na dose.

Pacientes idosos

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

Pacientes com disfunção renal ou hepática

Se você apresentar insuficiência hepática grave, seu médico poderá recomendar doses menores de **PROGRAF XL**.

Devido ao potencial de toxicidade aos rins, pacientes com comprometimento renal ou hepático devem receber as doses mais baixas das faixas de dose intravenosa e oral recomendadas. Podem ser necessárias reduções adicionais na dose abaixo dessas faixas.

Em geral, para os pacientes submetidos a transplante de rim e com frequência de micção pós-cirúrgica diminuída (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 o médico poderá adiá-la até que a função renal apresente evidências de recuperação.

Pacientes com grave comprometimento hepático podem requerer doses mais baixas de **PROGRAF XL**. É preciso que seja feito um controle rigoroso das concentrações sanguíneas.

Conversão de um tratamento imunossupressor para outro

PROGRAF XL não deve ser usado simultaneamente com ciclosporina.

O uso de **PROGRAF XL** ou ciclosporina deve ser interrompido pelo menos 24 horas antes que seja iniciado o outro medicamento. Em caso de concentrações elevadas de **PROGRAF XL** ou ciclosporina, a administração do medicamento geralmente deve ser adiada.

Os receptores de transplante renal ou hepático podem passar de **PROGRAF** para **PROGRAF XL** uma vez ao dia, com a dose total diária (1 mg:1 mg) para atingir a concentração sanguínea adequada de tacrolimo.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Se você se esquecer de tomar **PROGRAF XL** pela manhã, tome a dose recomendada assim que se lembrar. Não tome uma dose dobrada na manhã seguinte para compensar a dose esquecida.

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

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

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Como qualquer medicamento, **PROGRAF XL** pode provocar reações adversas, embora nem todas as pessoas os manifestem.

PROGRAF XL reduz o mecanismo de defesa (sistema imune) do seu corpo que não será tão eficaz no combate a infecções. Por esse motivo, você pode ficar mais propenso a infecções enquanto estiver tomando **PROGRAF XL**.

Podem ocorrer efeitos graves, inclusive reações alérgicas e anafiláticas. Foram relatados casos de tumores benignos e malignos após o tratamento com **PROGRAF XL**.

Foram relatados casos de aplasia eritrocítica pura (redução bastante acentuada na contagem de glóbulos vermelhos), agranulocitose (contagem muito baixa de glóbulos brancos), anemia hemolítica (número reduzido de glóbulos vermelhos devido a uma destruição anormal), neutropenia febril (uma diminuição na parte principal dos glóbulos brancos chamados neutrófilos, acompanhada de febre), e neuropatia óptica (anormalidade do nervo óptico que pode resultar em perda ou alteração de cor ou visão) e síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR) (uma condição reversível envolvendo o cérebro que pode causar convulsão, rapidamente piorando as dores de cabeça, confusão ou outros problemas de visão).

Reações adversas muito comuns (ocorrem em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- - Glicemia elevada.
- - Diabetes mellitus insulinodependente e não insulinodependente.
- - Nível elevado de potássio no sangue.
- - Dificuldade para dormir.
- - Tremores, dor de cabeça.
- - Pressão arterial alta.
- - Testes de função hepática alterados.
- - Diarreia, náusea.
- - Problemas renais.

Reações adversas comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- - Redução na contagem de células sanguíneas (plaquetas, glóbulos vermelhos ou brancos), elevação na contagem de glóbulos brancos, alterações na contagem de glóbulos vermelhos (observadas em exames de sangue).
- - Nível reduzido de magnésio, fosfato, potássio, cálcio ou sódio no sangue, consumo excessivo de líquidos, elevação de ácido úrico ou lipídios no sangue, perda de apetite, acidez elevada do sangue, outras alterações nos sais do sangue (observados em exames de sangue).
- - Sintomas de ansiedade, confusão e desorientação, depressão, alterações do humor, pesadelos, alucinações, distúrbios mentais.
- - Convulsões, distúrbios de consciência, formigamento e dormência (às vezes dolorosos) nas mãos e nos pés, tontura, capacidade de escrita comprometida, distúrbios do sistema nervoso.
- - Visão turva, sensibilidade elevada à luz, distúrbios oculares.
- - Zumbido nos ouvidos.
- - Fluxo sanguíneo reduzido nos vasos do coração, batimentos cardíacos acelerados.
- - Sangramento, bloqueio parcial ou completo de vasos sanguíneos, pressão arterial baixa.

- - Falta de ar, distúrbios dos tecidos respiratórios do pulmão, acúmulo de líquidos ao redor do pulmão, inflamação da faringe, tosse, sintomas semelhantes aos da gripe.
- - Problemas estomacais, como inflamação ou úlcera, causando dor abdominal ou diarreia, sangramento no estômago, inflamação ou úlcera na boca, acúmulo de líquidos no abdômen, vômito, dor abdominal, má digestão, prisão de ventre, flatulência, distensão abdominal, fezes moles.
- - Distúrbios no duto biliar, amarelamento da pele por problemas hepáticos, dano no tecido hepático e inflamação do fígado.
- - Coceira, erupção cutânea, queda de cabelo, acne, sudorese excessiva.
- - Dor nas articulações, nos membros ou nas costas, cãibras musculares e espasmos musculares.
- - Função renal insuficiente, produção reduzida de urina, micção difícil ou dolorosa.
- - Fraqueza geral, febre, acúmulo de líquidos no corpo, dor e desconforto, aumento da enzima fosfatase alcalina no sangue, ganho de peso, sensação de temperatura desregulada.
- - Função insuficiente do órgão transplantado.
- - Percepção perturbada da temperatura corporal.

Reações adversas incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- - Alterações na coagulação sanguínea, redução do número de todos os tipos de células sanguíneas (observadas em exames de sangue).
- - Desidratação, incapacidade de urinar.
- - Resultados alterados dos exames de sangue: proteínas ou açúcar reduzidos, fosfato elevado, aumento da enzima lactato desidrogenase.
- - Coma, sangramento no cérebro, acidente vascular cerebral, paralisia, distúrbio cerebral, anormalidades da fala e linguagem, problemas de memória.
- - Turvamento do cristalino (olho), audição deficiente.
- - Batimentos cardíacos irregulares, parada dos batimentos cardíacos, desempenho reduzido do coração, distúrbio do músculo cardíaco, aumento do músculo cardíaco, batimento cardíaco mais forte, ECG alterado, frequência cardíaca e pulsação alteradas.
- - Coágulo na veia de um membro, choque.
- - Dificuldades para respirar, distúrbios do trato respiratório, asma.
- - Obstrução intestinal, nível elevado da enzima amilase, refluxo do conteúdo estomacal para a garganta, esvaziamento retardado do estômago.
- - Inflamação da pele, sensação de queimação quando sob a luz solar.
- - Distúrbios nas articulações.
- - Menstruação dolorosa e sangramento menstrual anormal.
- - Falência múltipla de órgãos, doença semelhante à gripe, sensibilidade elevada ao calor e ao frio, sensação de pressão no peito, agitação ou sensação anormal, perda de peso.

Reações adversas raras (ocorrem entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- - Pequenos sangramentos na pele devido a coágulos sanguíneos.
- - Maior rigidez muscular.
- - Cegueira, surdez.
- - Acúmulo de líquido ao redor do coração.
- - Falta de ar aguda.
- - Formação de cisto no pâncreas.

- - Problemas no fluxo sanguíneo no fígado.
- - Doença grave com formação de bolhas na pele, boca, olhos e genitais; aumento dos pelos.
- - Sede, quedas, sensação de pressão no peito, mobilidade reduzida, úlcera.
- - Hepatite granulomatosa.
- - Plexopatia braquial.
- - Lesão de nervo periférico.
- - Perda da capacidade de falar (mudez).

Reações adversas muito raras (ocorrem em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- - Fraqueza muscular.
- - Ecocardiograma alterado.
- - Insuficiência hepática.
- - Micção dolorosa com presença de sangue na urina.
- - Aumento do tecido gorduroso.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Se você ingerir acidentalmente uma quantidade maior de **PROGRAF XL**, poderá apresentar as reações adversas mencionadas no item "**8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?**" Se isso acontecer, avise seu médico e ele recomendará o tratamento adequado.

Em caso de uso de uma grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. 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 03/07/2020.

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

277984-PXL-BRA
[logotipo:] Astellas

PROGRAF®

(tacrolimo)

Astellas Farma Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos Ltda

Solução Injetável

5 mg/mL

PROGRAF® **Solução Injetável**

tacrolimo

APRESENTAÇÃO

PROGRAF® é apresentado em 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 5 mg/mL: cada ampola de 1 mL contém 5 mg de tacrolimo.

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

PROGRAF é recomendado depois que você é submetido a um transplante de rim, fígado ou coração, a fim de evitar que o seu organismo rejeite o órgão transplantado. Recomenda-se que **PROGRAF** seja utilizado concomitantemente com corticosteroides.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

PROGRAF é um medicamento que reduz a resposta do seu sistema imunológico e atua como medicamento antirrejeição, evitando que o seu organismo rejeite o órgão que você recebeu.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você não deve tomar PROGRAF se for alérgico ao tacrolimo (ingrediente ativo) ou a qualquer componente da fórmula do medicamento.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Advertências e precauções:

Gerenciamento da imunossupressão (redução da atividade ou da eficiência do sistema imune)

Somente médicos com experiência em terapia imunossupressora e tratamento de pacientes com transplante de órgãos 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

Você deve manter contato regular com seu médico. Ocasionalmente, seu médico pode precisar de exames de sangue, urina, do coração ou dos olhos, para definir a dose certa de **PROGRAF**.

Informe o seu médico se você:

- Tem ou já teve problemas de fígado;
- Tiver diarreia por mais de um dia;
- Sentir forte dor abdominal acompanhada ou não de outros sintomas, tais como calafrios, febre, náuseas ou vômitos;
- Tem uma alteração da atividade elétrica do coração chamada "prolongamento do intervalo QT".

Uma vez que **PROGRAF** pode causar alterações no funcionamento do rim ou do fígado, seu médico solicitará exames de sangue com frequência.

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

- **pressão arterial para avaliar possível hipertensão (aumento da pressão sanguínea);**
- **exames do coração, como eletrocardiograma (ECG);**
- **estado neurológico e visual;**
- **níveis de glicose no sangue (glicemia em jejum), para investigar possível aumento de glicose sanguínea (hiperglicemia) ou diabetes mellitus;**
- **níveis de eletrólitos no sangue (particularmente do potássio, para investigar possível aumento dos níveis de potássio no sangue - hiperpotassemia);**
- **testes de função do fígado e rins;**
- **parâmetros hematológicos;**
- **valores de coagulação e proteínas presentes no plasma sanguíneo.**

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 no sangue durante esses episódios.

Erros de medicação

Foram observados erros de medicação, inclusive a troca 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 de 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 só devem ser feitas sob a supervisão atenta de um médico especialista em transplante.

Hipertrofia do Miocárdio (aumento do coração)

Hipertrofia ventricular e hipertrofia do septo, tipos de doenças cardíacas caracterizadas pelo aumento do coração, 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.

Portanto, os pacientes de alto risco, principalmente crianças que estão recebendo imunossupressão substancial, devem ser monitorados com exames como ecocardiograma e eletrocardiograma (ECG) pré e pós-transplante (por exemplo, inicialmente aos três meses e, depois, aos 9-12 meses).

Se você tiver aumento do coração durante o tratamento com **PROGRAF**, seu médico poderá reduzir a dose ou interromper o tratamento.

Hipertensão (aumento da pressão sanguínea)

Aumento da pressão sanguínea (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 ao aumento dos níveis de potássio no sangue.

Se você apresentar aumento da pressão sanguínea durante o tratamento com **PROGRAF**, seu médico poderá receitar medicamentos anti-hipertensivos.

Prolongamento do intervalo QT (alterações na atividade elétrica do coração)

PROGRAF pode causar arritmias (irregularidades dos batimentos do coração), como alterações no eletrocardiograma (alterações na atividade elétrica do coração, como prolongamento do intervalo QT e Torsades de pointes). Portanto, seu médico irá lhe informar sobre as precauções a serem tomadas caso você use **PROGRAF** e tenha tais situações clínicas.

Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, diminuição da frequência cardíaca (bradiarritmia), aqueles que tomam certos medicamentos que alteram a atividade elétrica do coração e aqueles com diminuição dos níveis sanguíneos de potássio, cálcio ou magnésio, deve-se considerar a realização de eletrocardiograma e monitoramento de eletrólitos (magnésio, potássio, cálcio) periodicamente durante o tratamento com PROGRAF.

Infecções graves

O tratamento com **PROGRAF** diminuirá a sua imunidade, e você estará mais sujeito a contrair infecções por bactérias, vírus, fungos ou protozoários. Por isso, é importante que avise seu médico se tiver febre.

Este medicamento pode aumentar o risco de infecções. Informe ao seu médico qualquer alteração no seu estado de saúde.

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

Este medicamento pode aumentar o risco de sangramento em caso de dengue.

Diabetes mellitus pós-transplante (DMPT)

Nos pacientes submetidos a transplante de rim, fígado ou coração, o tratamento com **PROGRAF** pode provocar o aparecimento de diabetes, que se manifesta por aumento da frequência de micção, aumento da sede ou do apetite. Portanto, avise seu médico se apresentar algum desses sintomas.

Nefrotoxicidade (toxicidade renal)
Deve-se tomar cuidado ao utilizar tacrolimo com outros medicamentos nefrotóxicos (que causam danos aos rins). Em especial, para evitar nefrotoxicidade excessiva, **PROGRAF** não deve ser usado simultaneamente com ciclosporina ou outros medicamentos com efeitos nefrotóxicos conhecidos.

O uso de tacrolimo pode causar comprometimento da função renal em pacientes transplantados. O comprometimento renal, que geralmente é reversível, pode acarretar aumento dos níveis sanguíneos de creatinina, potássio e ácido úrico e diminuição da secreção de ureia.

Pacientes com comprometimento renal devem ser monitorados atentamente, já que pode ser necessária a redução da dose de tacrolimo ou a suspensão temporária do tratamento.

Neurotoxicidade (toxicidade do sistema nervoso)
O tacrolimo pode causar neurotoxicidade (alteração da atividade normal do sistema nervoso, causando dano ao tecido nervoso), especialmente quando usado em doses elevadas.

As neurotoxicidades mais graves são síndrome da encefalopatia posterior reversível (SEPR) e doenças que afetam o sistema nervoso, como delírio e coma.

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. A maioria dos pacientes recupera-se completamente após serem tomadas medidas adequadas.

Ocorreram casos de convulsões em pacientes adultos e pediátricos que receberam **PROGRAF**.

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

Se você apresentar tremores, dor de cabeça e alteração dos movimentos durante o tratamento com **PROGRAF**, informe seu médico, pois poderá ser necessário ajustar a dose que você está tomando.

Hiperpotassemia (aumento do nível de potássio no sangue)

Foi relatada a ocorrência de hiperpotassemia (aumento do nível de potássio no sangue) com o uso de tacrolimo. Portanto, o nível de potássio no sangue deve ser monitorado. O uso de diuréticos poupadores de potássio ou o alto consumo de potássio deve ser evitado durante o tratamento com **PROGRAF**.

Distúrbios linfoproliferativos (alguns tipos de câncer do sistema linfático) e outras neoplasias malignas

Como resultado da imunossupressão, a suscetibilidade a infecções e ao possível desenvolvimento de linfoma e outras neoplasias malignas (alguns tipos de câncer) em indivíduos tratados com tacrolimo pode ser maior que na população sadia normal.

Um distúrbio linfoproliferativo relacionado à infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV) foi relatado em receptores de órgãos imunossuprimidos. O risco de distúrbios linfoproliferativos é maior em crianças menores que estão sob o risco de infecção primária por EBV enquanto estão imunossuprimidas ou que passam a receber PROGRAF após um longo período de terapia de imunossupressão. Foi relatado que a redução ou descontinuação da imunossupressão pode levar à regressão das lesões.

A maior incidência de neoplasias malignas (alguns tipos de câncer) é uma complicação reconhecida da imunossupressão em pacientes transplantados. As formas mais comuns de neoplasia são linfomas não Hodgkin e cânceres de pele. Portanto, a exposição ao sol e à luz ultravioleta deve ser limitada através do uso de roupas protetoras e de filtro solar com alto fator de proteção.

Imunizações

Algumas vacinas são contraindicadas para quem está tomando medicamentos imunossupressores. Antes de tomar qualquer vacina, informe ao profissional de saúde que você está tomando medicamentos imunossupressores.

Durante o tratamento com **PROGRAF**, você não deve tomar nenhuma vacina sem antes consultar um médico, pois a vacina pode não funcionar como deveria ou provocar efeitos colaterais.

Aplasia pura da série vermelha (interrupção na produção de glóbulos vermelhos)

Foram relatados casos de um tipo de anemia conhecida como aplasia pura da série vermelha (APSV) em pacientes tratados com tacrolimo. Todos os pacientes apresentavam fatores de risco para APSV, tais como infecção por parvovírus B19, doença de base ou medicamentos concomitantes associados com APVS.

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.

Como a perfuração gastrointestinal é um evento clinicamente importante que pode resultar em doença grave ou ameaça à vida, se você apresentar qualquer sintoma contate seu médico imediatamente para que tratamentos adequados, incluindo cirurgia, sejam considerados.

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 de polioxietileno, cujos relatos apontam como a causa de reações anafiláticas. Portanto, deve-se ter cautela com pacientes que receberam anteriormente preparações contendo derivados de óleo de rícino polioxietileno por infusão ou injeção intravenosa e pacientes com predisposição alérgica a esse composto.

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

Conversão de ciclosporina para tacrolimo

Tacrolimo não deve ser usado simultaneamente com ciclosporina. O uso de **PROGRAF** ou ciclosporina deve ser interrompido pelo menos 24 horas antes que seja iniciado o outro medicamento. Em caso de concentrações elevadas de **PROGRAF** ou de ciclosporina, o uso do outro medicamento deve ser adiado.

A administração concomitante de ciclosporina e tacrolimo não é recomendada.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Tacrolimo pode causar distúrbios visuais e neurológicos. Esse efeito pode ser acentuado se o tacrolimo for administrado em associação com álcool.

Populações especiais

Pacientes com comprometimento renal e hepático

Se você recebeu um transplante de fígado e não está bem, o uso de **PROGRAF** pode estar associado a um maior risco para desenvolvimento de insuficiência renal causada por níveis elevados de tacrolimo no sangue total. Nesse caso, o médico fará o monitoramento atento da situação até o final do tratamento e, se necessário, fará ajustes à dose de **PROGRAF**.

Para os pacientes submetidos a transplante de fígado ou de coração e que possuam insuficiência renal preexistente, uma dose reduzida de **PROGRAF** deverá ser considerada.

Pacientes pediátricos

Pacientes pediátricos geralmente requerem doses maiores de **PROGRAF** para manter concentrações sanguíneas semelhantes às de adultos.

Raça

Uma comparação retrospectiva de pacientes afro-americanos e brancos submetidos a transplante de rim mostrou que os pacientes afro-americanos precisavam de doses mais elevadas de tacrolimo para atingir concentrações mínimas semelhantes.

Pacientes idosos

Não foram observadas diferenças na segurança ou eficácia entre pacientes idosos e mais jovens, mas a maior sensibilidade de alguns pacientes idosos não pode ser descartada. Em geral, recomenda-se cautela quanto à seleção de dose para pacientes idosos, tendo em vista a maior frequência de redução nas funções hepática e renal e de doenças concomitantes ou uso de outros medicamentos.

Gravidez

Não existem estudos adequados e bem-controlados em mulheres grávidas. O tacrolimo atravessa a placenta. **PROGRAF** só deverá ser usado durante a gravidez se o benefício para a mãe justificar o risco potencial para o feto.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação de um médico ou um cirurgião-dentista.

Lactação

Como o tacrolimo é excretado no leite materno, a amamentação deve ser interrompida durante o tratamento com **PROGRAF**.

Durante o período de aleitamento ou doação de leite materno, só use medicamentos com o conhecimento do seu médico ou cirurgião-dentista, pois alguns medicamentos podem ser excretados no leite materno, causando reações indesejáveis no bebê.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

Interações medicamentosas

Alguns medicamentos (inclusive fitoterápicos, como erva-de-são-joão e suplementos vitamínicos) e alguns alimentos podem interferir na ação de **PROGRAF**. Portanto, sempre verifique com seu médico se você pode tomar qualquer outro medicamento.

Os níveis de **PROGRAF** no sangue podem ser afetados por outros medicamentos que você tomar, e os níveis sanguíneos de outros medicamentos podem ser afetados pelo uso de **PROGRAF**, que pode precisar ser interrompido, ter a dose aumentada ou reduzida. Um efeito nos níveis de **PROGRAF** no sangue pode ocorrer logo após o início do uso de outro medicamento, portanto, monitoramento contínuo frequente do nível do **PROGRAF** no seu sangue pode ser necessário. Em especial, você deve informar seu médico se estiver tomando ou tiver tomado recentemente medicamentos como:

- medicamentos usados para tratar problemas de pressão arterial ou de coração: nifedipina, nicardipina, diltiazem e verapamil;
- antibióticos macrolídeos: eritromicina, claritromicina, josamicina, troleandomicina;
- agentes antifúngicos (para tratar micoses): clotrimazol, fluconazol, itraconazol, cetoconazol, voriconazol, posaconazol;
- agentes gastrointestinais procinéticos: cisaprida, metoclopramida;
- inibidores de bomba de prótons: lansoprazol, omeprazol;
- outros medicamentos: amiodarona, bromocriptina, cloranfenicol, cimetidina, ciclosporina, danazol, etinilestradiol, prednisolona, metilprednisolona, medicamentos usados no tratamento contra o vírus HIV (ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tenofovir), medicamentos usados no tratamento contra o vírus da hepatite C (telaprevir, boceprevir), nefazodona, hidróxido de magnésio e alumínio, letermovir antiviral usado para tratar citomegalovírus (CMV), extrato de *Schisandra sphenanthera;* ácido micofenólico, usado para suprimir o sistema imune na prevenção de rejeição de transplante;
- medicamentos conhecidos como "estatinas" usados no tratamento de níveis elevados de colesterol e triglicérides.

Alguns medicamentos que podem diminuir a concentração de **PROGRAF** no sangue são:
- anticonvulsivantes: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína;
- antimicrobianos: rifabutina, caspofungina, rifampicina;
- fitoterápicos: erva-de-são-joão;
- outros medicamentos: sirolimo.

Uso de sirolimo com tacrolimo: o uso do tacrolimo em combinação com o sirolimo em pacientes submetidos ao transplante de rim não é recomendado.

Uso de sirolimo com tacrolimo em pacientes submetidos a transplante de fígado foi associado a um aumento de mortalidade, perda do órgão transplantado e trombose da artéria do fígado. Portanto o uso de sirolimo com tacrolimo não é recomendado em pacientes submetidos a transplante de fígado.

O uso de sirolimo com tacrolimo em pacientes submetidos a transplante do coração está associado ao aumento do risco de danos à função dos rins, complicações na cicatrização de

feridas e diabetes mellitus insulinodependente após o transplante. Portanto, o uso de sirolimo com tacrolimo não é recomendado em pacientes submetidos a transplante de coração.

Informe seu médico se estiver recebendo tratamento para hepatite C. O tratamento com medicamento para hepatite C pode alterar sua função hepática e pode afetar os níveis de tacrolimo no sangue. Seu médico pode precisar monitorar de perto os níveis de tacrolimo no sangue e fazer ajustes necessários da dose de **PROGRAF** após você iniciar o tratamento para hepatite C.

Informe seu médico se estiver tomando ou precisar tomar ibuprofeno (usado para tratar febre, inflamação e dor), anfotericina B (usada para tratar infecções fúngicas) ou antivirais (usados para tratar infecções virais, por exemplo, aciclovir, ganciclovir). Esses medicamentos podem agravar problemas renais ou do sistema nervoso quando tomados junto com **PROGRAF**.

O seu médico também precisa saber se você está tomando suplementos de potássio ou certos diuréticos usados para insuficiência cardíaca, hipertensão arterial e doença renal (por exemplo, amilorida, triantereno e espironolactona); anti-inflamatórios não esteroides (AINEs, por exemplo, ibuprofeno) usados para febre, inflamação e dor, anticoagulantes (diluidores do sangue); ou medicamentos orais para diabetes enquanto está tomando **PROGRAF**.

Durante o tratamento com **PROGRAF**, você não deve tomar nenhuma vacina sem antes consultar um médico, pois a vacina pode não funcionar como deveria.

Interação com alimentos

A administração concomitante com suco de toranja (grapefruit) aumentou a concentração mínima de tacrolimo no sangue total em pacientes receptores de transplante de rim, fígado, ou coração. Portanto, você não deve tomar suco de toranja (grapefruit) ou comer essa fruta durante o tratamento com **PROGRAF**.

A presença de alimento no estômago retarda a absorção do tacrolimo.

Álcool

Você não deve consumir bebidas alcoólicas durante o tratamento com **PROGRAF**.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

PROGRAF solução injetável deve ser armazenado em temperatura entre 5°C e 25°C, protegido da luz e em sua embalagem original.

Este medicamento tem um prazo de validade de 24 meses a partir da 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.

Depois de preparado, PROGRAF solução injetável deve ser armazenado por 24 horas 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 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. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Modo de administração

A preparação e aplicação do medicamento devem ser feitas exclusivamente por profissional de saúde com experiência e capacitação.

PROGRAF solução injetável é somente para infusão intravenosa e deve ser reservado para pacientes impossibilitados de tomar **PROGRAF cápsulas** por via oral.

Se for necessária terapia intravenosa (IV), 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 2-3 dias.

A terapia intravenosa não deve se estender por mais de 7 dias.

Em pacientes que receberam 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 perivasal, pode ocorre irritação no local da aplicação.

Com base nos efeitos imunossupressores do tacrolimo, inalação ou contato direto com a pele ou as 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.

Posologia

A dose inicial de **PROGRAF** não deve ser administrada antes de decorridas 6 horas do transplante.

A dose inicial recomendada de **PROGRAF solução injetável** é 0,03 a 0,05 mg/kg/dia, administrada em infusão IV 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 uma terapia concomitante com corticosteroides adrenais logo após o transplante.

Conversão de um tratamento imunossupressor para outro

PROGRAF não deve ser usado simultaneamente com ciclosporina.

O uso de **PROGRAF** ou ciclosporina deve ser interrompido pelo menos 24 horas antes que seja iniciado o outro medicamento. Em caso de concentrações elevadas de **PROGRAF** ou ciclosporina, a administração do medicamento geralmente deve ser adiada.

Populações especiais

Pacientes pediátricos

Transplante de fígado: crianças que receberam transplante de fígado e que não apresentavam comprometimento renal ou hepático antes da cirurgia precisam e toleram receber doses mais elevadas que os 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. Podem ser necessários ajustes na dose. A experiência com pacientes pediátricos receptores de transplante de rim é limitada.

Transplante de coração: **PROGRAF** foi usado com ou sem indução de anticorpos em transplante cardíaco em crianças. 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 anticorpo, 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 que a dose de **PROGRAF** deva ser ajustada em pacientes idosos.

Pacientes com disfunção renal ou hepática

Devido ao potencial de toxicidade aos rins, pacientes com comprometimento renal ou hepático devem receber as doses mais baixas das faixas de dose intravenosa e oral recomendadas. Podem ser necessárias reduções adicionais na dose abaixo dessas faixas.

Em geral, para os pacientes submetidos a transplante de rim e com frequência de micção pós-cirúrgica diminuída (oligúria pós-operatória), a dose inicial de **PROGRAF** deve ser administrada

não antes de 6 horas e dentro de 24 horas do transplante, mas o médico poderá adiá-la até que a função renal apresente evidências de recuperação.

Pacientes com grave comprometimento hepático podem requerer doses mais baixas de **PROGRAF**. É preciso que seja feito um controle rigoroso das concentrações sanguíneas.

O uso de **PROGRAF** em pacientes submetidos a transplante de fígado e que apresentam comprometimento hepático após o transplante pode estar associado com maior risco de desenvolvimento de insuficiência renal causada por concentrações elevadas de tacrolimo no sangue total. Esses pacientes devem ser atentamente monitorados e deve-se considerar a possibilidade de fazer ajustes na dose. Algumas evidências indicam que devem ser usadas doses mais baixas para esses pacientes.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Se você se esquecer de tomar **PROGRAF**, tome a dose recomendada assim que se lembrar. Se estiver muito próximo ao horário da dose seguinte, pule a dose que se esqueceu de tomar e tome a dose seguinte no horário recomendado. Não tome uma dose dobrada para compensar a dose esquecida.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Como qualquer medicamento, **PROGRAF** pode provocar reações adversas, embora nem todas as pessoas os manifestem.

PROGRAF reduz o mecanismo de defesa (sistema imune) do seu corpo que não será tão eficaz no combate a infecções. Por esse motivo, você pode ficar mais propenso a infecções enquanto estiver tomando **PROGRAF**.

Podem ocorrer efeitos graves, inclusive reações alérgicas e anafiláticas. Foram relatados casos de tumores benignos e malignos após o tratamento com **PROGRAF**.

Foram relatados casos de aplasia eritrocítica pura (redução bastante acentuada na contagem de glóbulos vermelhos), agranulocitose (contagem muito baixa de glóbulos brancos) anemia hemolítica (número reduzido de glóbulos vermelhos devido a uma destruição anormal), neutropenia febril (uma diminuição na parte principal dos glóbulos brancos chamados neutrófilos, acompanhada de febre), e neuropatia óptica (anormalidade do nervo óptico que pode resultar em perda ou alteração de cor ou visão) e síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR) (uma condição reversível envolvendo o cérebro que pode causar convulsão, rapidamente piorando as dores de cabeça, confusão ou outros problemas de visão).

Reações adversas muito comuns (ocorrem em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- Glicemia elevada.
- Diabetes mellitus.
- Nível elevado de potássio no sangue.
- Dificuldade para dormir.
- Tremores, dor de cabeça.
- Pressão alta.
- Testes de função hepática alterados.
- Diarreia, náusea.
- Problemas renais.

Reações adversas comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- Redução na contagem de células sanguíneas (plaquetas, glóbulos vermelhos ou brancos), elevação na contagem de glóbulos brancos, alterações na contagem de glóbulos vermelhos (observadas em exames de sangue).
- Nível reduzido de magnésio, fosfato, potássio, cálcio ou sódio no sangue, consumo excessivo de líquidos, elevação de ácido úrico ou lipídios no sangue, perda de apetite, acidez elevada do sangue, outras alterações nos sais do sangue (observados em exames de sangue).
- Sintomas de ansiedade, confusão e desorientação, depressão, alterações do humor, pesadelos, alucinações, distúrbios mentais.
- Convulsões, distúrbios de consciência, formigamento e dormência (às vezes dolorosos) nas mãos e nos pés, tontura, capacidade de escrita comprometida, distúrbios do sistema nervoso.
- Visão turva, sensibilidade elevada à luz, distúrbios oculares.
- Zumbido nos ouvidos.
- Fluxo sanguíneo reduzido nos vasos do coração, batimentos cardíacos acelerados.
- Sangramento, bloqueio parcial ou completo de vasos sanguíneos, pressão arterial baixa.
- Falta de ar, distúrbios dos tecidos respiratórios do pulmão, acúmulo de líquidos ao redor do pulmão, inflamação da faringe, tosse, sintomas semelhantes aos da gripe.
- Problemas estomacais, como inflamação ou úlcera, causando dor abdominal ou diarreia, sangramento no estômago, inflamação ou úlcera na boca, acúmulo de líquidos no abdômen, vômito, dor abdominal, má digestão, prisão de ventre, flatulência, distensão abdominal, fezes moles.
- Distúrbios no duto biliar, amarelamento da pele por problemas hepáticos, dano no tecido hepático e inflamação do fígado.
- Coceira, erupção cutânea, queda de cabelo, acne, sudorese excessiva.
- Dor nas articulações, nos membros ou nas costas, cãibras musculares e espasmos musculares.
- Função renal insuficiente, produção reduzida de urina, micção difícil ou dolorosa.
- Fraqueza geral, febre, acúmulo de líquidos no corpo, dor e desconforto, aumento da enzima fosfatase alcalina no sangue, ganho de peso, sensação de temperatura desregulada.
- Função insuficiente do órgão transplantado.
- Percepção perturbada da temperatura corporal.

Reações adversas incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- Alterações na coagulação sanguínea, redução do número de todos os tipos de células sanguíneas (observadas em exames de sangue).
- Desidratação, incapacidade de urinar.
- Resultados alterados dos exames de sangue: proteínas ou açúcar reduzidos, fosfato elevado, aumento da enzima lactato desidrogenase.
- Coma, sangramento no cérebro, acidente vascular cerebral, paralisia, distúrbio cerebral, anormalidades da fala e linguagem, problemas de memória.
- Turvamento do cristalino (olho), audição deficiente.
- Batimentos cardíacos irregulares, parada dos batimentos cardíacos, desempenho reduzido do coração, distúrbio do músculo cardíaco, aumento do músculo cardíaco, batimento cardíaco mais forte, ECG alterado, frequência cardíaca e pulsação alteradas.
- Coágulo na veia de um membro, choque.
- Dificuldades para respirar, distúrbios do trato respiratório, asma.
- Obstrução intestinal, nível elevado da enzima amilase, refluxo do conteúdo estomacal para a garganta, esvaziamento retardado do estômago.
- Inflamação da pele, sensação de queimação quando sob a luz solar.
- Distúrbios nas articulações.
- Menstruação dolorosa e sangramento menstrual anormal.
- Falência múltipla de órgãos, doença semelhante à gripe, sensibilidade elevada ao calor e ao frio, sensação de pressão no peito, agitação ou sensação anormal, perda de peso.

Reações adversas raras (ocorrem entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- Pequenos sangramentos na pele devido a coágulos sanguíneos.
- Maior rigidez muscular.
- Cegueira, surdez.
- Acúmulo de líquido ao redor do coração.
- Falta de ar aguda.
- Formação de cisto no pâncreas.
- Problemas no fluxo sanguíneo no fígado.
- Doença grave com formação de bolhas na pele, boca, olhos e genitais; aumento dos pelos.
- Sede, quedas, sensação de pressão no peito, mobilidade reduzida, úlcera.
- Hepatite granulomatosa.
- Plexopatia braquial.
- Lesão do nervo periférico.
- Perda da capacidade de falar (mudez).

Reações adversas muito raras (ocorrem em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- Fraqueza muscular.
- Ecocardiograma alterado.
- Insuficiência hepática.
- Micção dolorosa com presença de sangue na urina.
- Aumento do tecido gorduroso.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Se você ingerir acidentalmente uma quantidade maior de **PROGRAF**, poderá apresentar as reações adversas mencionadas no item "**8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?**". Se isso acontecer, avise seu médico e ele recomendará o tratamento adequado.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e, leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. 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 03/07/2020.

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

277984-PRG-BRA
[logotipo:] Astellas