

1. NOME DO MEDICAMENTO

Advagraf 0,5 mg cápsulas de libertação prolongada
Advagraf 1 mg cápsulas de libertação prolongada
Advagraf 3 mg cápsulas de libertação prolongada
Advagraf 5 mg cápsulas de libertação prolongada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Advagraf 0,5 mg cápsulas de libertação prolongada

Cada cápsula de libertação prolongada contém 0,5 mg de tacrolímus (como mono-hidrato).

Excipientes com efeito conhecido: Cada cápsula contém 51,09 mg de lactose.

Cada cápsula contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg).

A tinta de impressão utilizada para marcar a cápsula contém quantidades mínimas de lecitina de soja (0,48% da composição total da tinta de impressão).

Advagraf 1 mg cápsulas de libertação prolongada

Cada cápsula de libertação prolongada contém 1 mg de tacrolímus (como mono-hidrato).

Excipientes com efeito conhecido: Cada cápsula contém 102,17 mg de lactose.

Cada cápsula contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg).

A tinta de impressão utilizada para marcar a cápsula contém quantidades mínimas de lecitina de soja (0,48% da composição total da tinta de impressão).

Advagraf 3 mg cápsulas de libertação prolongada

Cada cápsula de libertação prolongada contém 3 mg de tacrolímus (como mono-hidrato).

Excipientes com efeito conhecido: Cada cápsula contém 306,52 mg de lactose.

Cada cápsula contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg).

A tinta de impressão utilizada para marcar a cápsula contém quantidades mínimas de lecitina de soja (0,48% da composição total da tinta de impressão).

Advagraf 5 mg cápsulas de libertação prolongada

Cada cápsula de libertação prolongada contém 5 mg de tacrolímus (como mono-hidrato).

Excipientes com efeito conhecido: Cada cápsula contém 510,9 mg de lactose.

Cada cápsula contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg).

A tinta de impressão utilizada para marcar a cápsula contém quantidades mínimas de lecitina de soja (0,48% da composição total da tinta de impressão).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas de libertação prolongada.

Advagraf 0,5 mg cápsulas de libertação prolongada

Cápsulas de gelatina gravadas a vermelho com “0,5 mg” na zona amarela da cápsula e “★ 647” na zona laranja da cápsula, contendo pó branco.

Advagraf 1 mg cápsulas de libertação prolongada

Cápsulas de gelatina gravadas a vermelho com “1 mg” na zona branca da cápsula e “★ 677” na zona laranja da cápsula, contendo pó branco.

Advagraf 3 mg cápsulas de libertação prolongada

Cápsulas de gelatina gravadas a vermelho com “3 mg” na zona laranja da cápsula e “★ 637” na zona laranja da cápsula, contendo pó branco.

Advagraf 5 mg cápsulas de libertação prolongada

Cápsulas de gelatina gravadas a vermelho com “5 mg” na zona vermelha acinzentada da cápsula e “★ 687” na zona laranja da cápsula, contendo pó branco.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Profilaxia da rejeição do transplante alogénico de fígado ou rim em recetores adultos.

Tratamento da rejeição do transplante alogénico resistente às terapêuticas com outros medicamentos imunossuppressores em doentes adultos.

4.2 Posologia e modo de administração

Advagraf é uma formulação oral de tacrolímus de toma única diária. A terapêutica com Advagraf requer uma monitorização cuidadosa por pessoal adequadamente equipado e qualificado. Apenas, médicos com experiência na terapêutica imunossupressora e no controlo de doentes transplantados, devem prescrever este medicamento, assim como iniciar alterações na terapêutica imunossupressora.

A troca inadvertida, involuntária ou não vigiada das formulações de libertação imediata ou prolongada de tacrolímus não é segura. Isto pode levar a uma rejeição do enxerto ou ao aumento da incidência de reações adversas, incluindo a sub- ou sobreimunossupressão, devido a diferenças clinicamente relevantes na exposição sistémica ao tacrolímus. Os doentes devem ser mantidos com uma única formulação de tacrolímus com o correspondente regime posológico diário; só devem ocorrer alterações na formulação ou no regime posológico sob apertada supervisão de um especialista em transplantação (ver secções 4.4 e 4.8). Após a conversão para qualquer formulação alternativa, deve efetuar-se a monitorização terapêutica do fármaco e ajustes na dose para assegurar que a exposição sistémica de tacrolímus é mantida.

Posologia

As doses iniciais recomendadas, abaixo apresentadas são apenas orientadoras. O Advagraf é administrado por rotina em conjugação com outros agentes imunossuppressores no período pós-operatório inicial. A dose pode variar consoante o regime imunossupressor escolhido. A dosagem de Advagraf deve ser baseada em primeiro lugar na avaliação clínica da rejeição e tolerabilidade de cada doente, com o auxílio da monitorização dos parâmetros sanguíneos (ver “Monitorização terapêutica do fármaco”). Se os sinais clínicos de rejeição forem evidentes, deve ser considerada a alteração do regime imunossupressor.

Em doentes com transplante renal e hepático *de novo* a AUC_{0-24} de tacrolímus com o Advagraf no Dia 1 foi inferior 30% e 50% respetivamente, quando comparado com as cápsulas de libertação imediata (Prograf) em doses equivalentes. No Dia 4, os níveis de exposição sistémica medidos pelos níveis mínimos são similares para as duas formulações nos doentes com transplante de rim e fígado. É recomendada uma monitorização cuidadosa e frequente dos níveis mínimos de tacrolímus com o Advagraf durante as primeiras duas semanas após o transplante de forma a garantir a exposição adequada ao medicamento no período imediato pós-transplante. Como o tacrolímus é uma substância com uma depuração plasmática baixa, os ajustes na dose de Advagraf podem levar vários dias até que seja atingido o estado estacionário.

De modo a suprimir a rejeição do órgão transplantado, deve ser mantida a imunossupressão; consequentemente, não pode ser estabelecido qualquer limite quanto à duração da terapêutica oral.

Profilaxia da rejeição do transplante renal

A terapêutica com Advagraf deve iniciar-se com a dose de 0,20-0,30 mg/kg/dia, administrada uma vez por dia de manhã. A administração deve ser iniciada dentro das 24 horas após a conclusão da cirurgia. Normalmente, no período pós-transplante, as doses de Advagraf são reduzidas. Em alguns casos é possível descontinuar a terapêutica imunossupressora concomitante, passando utilizar-se o Advagraf em monoterapia. As alterações pós-transplante do estado do doente podem alterar a farmacocinética de tacrolímus, podendo ser necessários ajustes adicionais da dose.

Profilaxia da rejeição do transplante hepático

A terapêutica com Advagraf deve iniciar-se com doses de 0,10-0,20 mg/kg/dia, administrada uma vez por dia de manhã. A administração deve ser iniciada aproximadamente 12 a 18 horas após a conclusão da cirurgia. Normalmente, no período pós-transplante, as doses de Advagraf são reduzidas. Em alguns casos é possível descontinuar a terapêutica imunossupressora concomitante, passando a utilizar-se o Advagraf em monoterapia. A melhoria do estado do doente no pós-transplante pode alterar a farmacocinética de tacrolímus, podendo ser necessários ajustes adicionais da dose.

Conversão de doentes tratados com Prograf para Advagraf

Os doentes com transplante alogénico mantidos com uma dosagem de duas vezes por dia de Prograf cápsulas, requerendo conversão para o Advagraf uma vez por dia, devem ser convertidos numa base de 1:1 (mg:mg) da dose diária total. O Advagraf deve ser administrado de manhã.

Em doentes estáveis que fizeram a conversão de Prograf cápsulas (duas vezes por dia) para Advagraf (uma vez por dia) numa base de 1:1 (mg:mg) da dose diária total, a exposição sistémica ao tacrolímus (AUC_{0-24}) para o Advagraf foi aproximadamente 10% inferior em relação ao Prograf. A relação entre os níveis mínimos de tacrolímus (C_{24}) e exposição sistémica (AUC_{0-24}) do Advagraf é semelhante à do Prograf. Na conversão de Prograf cápsulas para Advagraf, os níveis mínimos de tacrolímus devem ser medidos antes da conversão e até duas semanas após a conversão. Após a conversão, os níveis mínimos de tacrolímus devem ser monitorizados e, se necessário, devem ser feitos ajustes na dose de modo a manter uma exposição sistémica semelhante. Deverão ser feitos ajustes na dose para garantir que é mantida uma exposição sistémica similar.

Conversão de ciclosporina para tacrolímus

Devem ser tomadas as devidas precauções quando os doentes submetidos a uma terapêutica à base de ciclosporina são convertidos para uma terapêutica à base de tacrolímus (ver secção 4.4 e 4.5). Não é recomendada a administração combinada de ciclosporina e tacrolímus. A terapêutica com Advagraf deve ser iniciada após avaliação das concentrações séricas de ciclosporina e do estado clínico do doente. A administração do fármaco deverá ser retardada na presença de níveis sanguíneos elevados de ciclosporina. Na prática, a terapêutica com tacrolímus tem sido iniciada 12 a 24 horas após a descontinuação da ciclosporina. A monitorização dos níveis sanguíneos de ciclosporina deve continuar a ser feita após a conversão, uma vez que a depuração plasmática da ciclosporina pode ser afetada.

Terapêutica de rejeição do aloenxerto

O aumento das doses de tacrolímus, uma terapêutica suplementar com corticosteroides e a introdução de curtos períodos terapêuticos com anticorpos mono/policlonais, são medidas que têm sido utilizadas para controlar os episódios de rejeição. Se se verificarem sinais de toxicidade tais como reações adversas graves (ver secção 4.8), a dose de Advagraf poderá ter de ser reduzida.

Tratamento da rejeição do aloenxerto após transplantação renal e hepática

Para conversão de outros imunossupressores para o Advagraf uma vez por dia, o tratamento deve iniciar-se com a dose oral inicial recomendada para a transplantação renal e hepática respetivamente, para a profilaxia da rejeição do transplante.

Tratamento da rejeição do aloenxerto após transplantação cardíaca

Em doentes adultos convertidos para Advagraf, deve ser administrada uma dose inicial de 0,15 mg/kg/dia uma vez por dia de manhã.

Tratamento da rejeição do aloenxerto após transplante de outros órgãos

Embora não exista experiência clínica com Advagraf em doentes sujeitos a transplantes pulmonar, pancreático ou intestinal, o Prograf tem sido usado em doentes com transplante pulmonar numa dose oral inicial de 0,10-0,15 mg/kg/dia, em doentes com transplante pancreático numa dose oral inicial de 0,2 mg/kg/dia e na transplantação intestinal numa dose inicial de 0,3 mg/kg/dia.

Monitorização terapêutica do fármaco

A dosagem deve ser baseada em primeiro lugar na avaliação clínica da rejeição e da tolerabilidade de cada doente, auxiliada pela monitorização da concentração mínima de tacrolímus no sangue total.

Como auxílio para otimizar a dosagem, existem vários imunoensaios disponíveis para determinar as concentrações de tacrolímus no sangue total. A comparação entre os valores das concentrações publicadas na literatura e os valores individuais encontrados na prática clínica deve ser feita com cuidado e com conhecimento dos métodos de doseamento utilizados. Na prática clínica corrente, os níveis sanguíneos totais são monitorizados usando métodos de imunodoseamento. A relação entre os níveis mínimos de tacrolímus (C_{24}) e a exposição sistémica (AUC_{0-24}) é semelhante entre as duas formulações Advagraf e Prograf.

Os níveis sanguíneos mínimos de tacrolímus devem ser monitorizados durante o período de pós-transplantação. Os níveis sanguíneos mínimos de tacrolímus devem ser determinados aproximadamente 24 horas após a administração de Advagraf, imediatamente antes da próxima toma. É recomendada uma monitorização frequente dos níveis mínimos nas duas semanas iniciais após o transplante, seguida de uma monitorização periódica durante a terapêutica de manutenção. Os níveis mínimos de tacrolímus no sangue devem também ser cuidadosamente monitorizados após a conversão de Prograf para Advagraf, ajustes posológicos, alterações no regime imunossupressor, ou coadministração de substâncias que possam alterar as concentrações de tacrolímus no sangue total (ver secção 4.5). A frequência da monitorização dos níveis sanguíneos deve basear-se nas necessidades clínicas. Como o tacrolímus é uma substância com uma depuração plasmática baixa, após os ajustes do regime posológico de Advagraf, pode levar alguns dias até que seja alcançado o estado estacionário desejado.

Os dados dos estudos clínicos sugerem que a maioria dos doentes pode ser controlada com êxito se os níveis sanguíneos mínimos de tacrolímus se mantiverem abaixo dos 20 ng/ml. Na interpretação dos níveis no sangue total é necessário ter em consideração o estado clínico do doente. Na prática clínica, na fase inicial do período pós-transplante, os níveis mínimos no sangue total têm-se situado por norma entre 5 e 20 ng/ml nos recetores de transplantes hepáticos e entre 10 e 20 ng/ml nos recetores de transplante renal e cardíaco. Durante a terapêutica de manutenção subsequente, as concentrações sanguíneas encontram-se por norma entre o intervalo de 5 a 15 ng/ml, nos recetores de transplante hepático, renal e cardíaco.

Populações especiais

Compromisso hepático

Pode ser necessária uma redução da dose em doentes com afeção hepática grave, de modo a manter os níveis sanguíneos mínimos de tacrolímus dentro do intervalo recomendado.

Compromisso renal

Uma vez que a farmacocinética de tacrolímus não é afetada pela função renal (ver secção 5.2), não é necessário ajuste da dose. No entanto, devido ao potencial nefrotóxico de tacrolímus, recomenda-se a monitorização cuidada da função renal (incluindo a avaliação seriada da concentração de creatinina sérica, a determinação da depuração plasmática da creatinina e a monitorização do débito de urina).

Raça

Em comparação com os caucasianos, os doentes negros poderão necessitar de doses mais elevadas de tacrolímus de forma a atingir níveis mínimos semelhantes.

Género

Não existe evidência que indique que doentes do sexo masculino e feminino necessitem de doses diferentes para atingir níveis mínimos semelhantes.

População idosa

Não existe evidência atualmente disponível que indique que a dosagem deve ser ajustada na população idosa.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Advagraf em crianças com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas. Os dados disponíveis são limitados, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Modo de administração

O Advagraf é uma formulação oral de tacrolímus de toma única diária. Recomenda-se que a dose oral diária de Advagraf seja administrada uma vez por dia de manhã. As cápsulas de libertação prolongada de Advagraf devem ser tomadas imediatamente a seguir a serem retiradas do blister. Os doentes devem ser avisados para não ingerirem o excipiente. As cápsulas devem ser engolidas **inteiras** com um líquido (de preferência água). Por norma, o Advagraf deve ser administrado com o estômago vazio ou pelo menos 1 hora antes ou 2 a 3 horas após as refeições, para que seja atingida a absorção máxima (ver secção 5.2). Se o doente se esqueceu de tomar a dose de manhã, essa dose deverá ser tomada assim que possível no mesmo dia. Não deverá ser tomada uma dose dupla na manhã seguinte.

Nos doentes impossibilitados de tomar a medicação oral durante o período imediatamente após o transplante, a terapêutica com tacrolímus pode ser iniciada por via intravenosa (ver Resumo das Características do Medicamento Prograf 5 mg/ml concentrado para solução para perfusão), numa dose de aproximadamente 1/5 da dose oral recomendada para a indicação correspondente.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade a tacrolímus ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
Hipersensibilidade a outros macrólidos.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Observaram-se erros de medicação, incluindo a troca inadvertida, involuntária ou não vigiada das formulações de libertação imediata ou prolongada de tacrolímus. Isto levou a reações adversas graves, incluindo rejeição do órgão, ou outras reações adversas que podem ser uma consequência de uma sub- ou sobreexposição ao tacrolímus. Os doentes devem ser mantidos com uma única formulação de tacrolímus com o correspondente regime posológico diário; alterações na formulação ou no regime só podem suceder sob a apertada supervisão de um especialista em transplantação (ver secções 4.2 e 4.8).

Não é recomendado o uso de Advagraf em crianças com menos de 18 anos uma vez que existem dados limitados de segurança e/ou eficácia.

Para o tratamento de rejeição de aloenxerto resistente ao tratamento com outros medicamentos imunossuppressores em doentes adultos, ainda não se encontram disponíveis dados clínicos para a formulação de libertação prolongada do Advagraf.

Para a profilaxia da rejeição do transplante em recetores adultos de aloenxerto de coração, ainda não se encontram disponíveis os dados clínicos para o Advagraf.

Durante o período pós-transplante inicial, a monitorização dos parâmetros a seguir referidos deve ser feita por rotina: tensão arterial, ECG, visão e estado neurológico, glicemia em jejum, eletrólitos (particularmente potássio), testes da função hepática e renal, parâmetros hematológicos, valores de coagulação e determinação das proteínas plasmáticas. Caso sejam observadas alterações clinicamente relevantes, deve considerar-se o ajuste da terapêutica imunossupressora.

Quando substâncias com um potencial para interação (ver secção 4.5) – particularmente, inibidores fortes do CYP3A4 (tais como telaprevir, boceprevir, ritonavir, cetoconazol, voriconazol, itraconazol,

telitromicina ou claritromicina) ou indutores do CYP3A4 (tais como a rifampicina ou rifabutina) – são combinados com tacrolímus, os níveis sanguíneos de tacrolímus devem ser monitorizados, para ajustar a dose de tacrolímus conforme apropriado para manter uma exposição de tacrolímus semelhante.

Deve ser evitada a toma concomitante de Advagraf com preparações à base de plantas contendo hipericão (*Hypericum perforatum*) ou outras preparações à base de plantas, devido ao risco de interações que originam uma diminuição da concentração sanguínea de tacrolímus e redução clínica do efeito de tacrolímus ou um aumento da concentração sanguínea de tacrolímus e risco de toxicidade (ver secção 4.5).

A administração concomitante de ciclosporina e tacrolímus deve ser evitada e é necessário cuidado quando o tacrolímus é administrado a doentes que receberam previamente ciclosporina (ver secção 4.2 e 4.5).

Deve evitar-se a administração de doses elevadas de potássio ou de diuréticos poupadores de potássio (ver secção 4.5).

Certas combinações de tacrolímus com fármacos conhecidos por terem efeitos nefrotóxicos ou neurotóxicos podem aumentar o risco desses efeitos (ver secção 4.5).

Os imunossuppressores podem afetar a resposta à vacinação e as vacinas poderão ter menor eficácia durante o tratamento com o tacrolímus. Deve ser evitado o uso de vacinas de vírus vivos atenuados.

Doenças gastrointestinais

Foram notificados casos de perfuração gastrointestinal em doentes tratados com tacrolímus. A perfuração gastrointestinal é um acontecimento clinicamente relevante que pode levar a uma condição grave ou de risco de vida, pelo que devem considerar-se os tratamentos adequados imediatamente após a ocorrência de sinais ou sintomas suspeitos.

Uma vez que os níveis de tacrolímus no sangue podem variar significativamente durante episódios de diarreia, é recomendada a monitorização adicional da concentração de tacrolímus durante episódios de diarreia.

Doenças cardíacas

Observaram-se casos raros de hipertrofia ventricular ou hipertrofia do septo, notificadas como cardiomiopatias, em doentes tratados com Prograf, podendo também ocorrer com Advagraf. A maioria dos casos foi reversível, tendo ocorrido com concentrações sanguíneas mínimas de tacrolímus muito superiores aos níveis máximos recomendados. Observou-se que outros fatores aumentam o risco destas situações clínicas, incluindo a existência prévia de doença cardíaca, o uso de corticosteroides, hipertensão, disfunção renal ou hepática, infeções, sobrecarga de líquidos e edema.

Consequentemente, os doentes de alto risco submetidos a terapêutica imunossupressora com doses elevadas, devem ser monitorizados utilizando-se métodos como ecocardiografia ou ECG no pré- e pós-transplante (por exemplo, inicialmente aos 3 meses e depois aos 9-12 meses). Se se desenvolverem anomalias, deve ser considerada a redução da dose de Advagraf, ou a alteração de tratamento para outro agente imunossupressor. O tacrolímus pode prolongar o intervalo QT e pode provocar *Torsades de Pointes*. Devem ser tomadas precauções em doentes com fatores de risco de prolongamento do intervalo QT, incluindo doentes com história pessoal ou familiar de prolongamento do intervalo QT, insuficiência cardíaca congestiva, bradiarritmias e anomalias electrolíticas. Também devem ser tomadas precauções em doentes diagnosticados ou com suspeita de terem Síndrome do segmento QT Longo Congénito ou prolongamento do intervalo QT adquirido, ou em doentes a tomar concomitantemente medicamentos que prolonguem o intervalo QT, que induzam anomalias electrolíticas ou que aumentem a exposição ao tacrolímus (ver secção 4.5).

Afeções linfoproliferativas e malignidade

Existem registos de doentes tratados com tacrolímus que desenvolveram afeções linfoproliferativas associadas ao Vírus de Epstein-Barr (EBV) (ver secção 4.8). A combinação de imunossuppressores tais como anticorpos anti-linfócitos (por exemplo, basiliximab, daclizumab) administrados

concomitantemente aumenta o risco de afeções linfoproliferativas associadas ao EBV. Os doentes com EBV-Antigénio da Cápside Viral (VCA)-negativo foram registados como tendo um risco aumentado de desenvolverem afeções linfoproliferativas. Deste modo, neste grupo de doentes, deve ser verificada a serologia EBV-VCA antes de iniciar o tratamento com Advagraf. Durante o tratamento, é recomendada uma monitorização cuidadosa através de EBV-PCR. O EBV-PCR positivo poderá persistir por vários meses e não é por si só indicativo de doença linfoproliferativa ou linfoma.

Tal como para os outros compostos imunossupressores potentes, o risco de cancro secundário é desconhecido (ver secção 4.8).

Tal como para outros agentes imunossupressores, a exposição à luz solar e luz UV deve ser limitada através do uso de roupas protetoras e de protetor solar com fator de proteção elevado, devido ao risco potencial de alterações cutâneas malignas.

Infeções, incluindo infeções oportunistas

Os doentes tratados com imunossupressores, incluindo Advagraf, apresentam risco aumentado para infeções, incluindo infeções oportunistas (bacterianas, fúngicas, virais e protozoárias), tais como nefropatia associada ao vírus BK e a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) associada ao vírus JC. Os doentes apresentam igualmente um risco acrescido para infeções hepáticas virais (por exemplo, reativação da hepatite B e C e infeção *de novo*, bem como hepatite E, que podem tornar-se crónicas). Estas infeções estão frequentemente relacionadas com elevada carga imunossupressora total e podem originar condições graves ou fatais que os médicos devem considerar num diagnóstico diferencial em doentes imunodeprimidos com função hepática ou renal em deterioração ou sintomas neurológicos. A prevenção e a gestão devem ser feitas de acordo com orientações clínicas adequadas.

Síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES)

Foi notificado o desenvolvimento de síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES) em doentes tratados com tacrolímus. Deverá ser realizado um exame radiológico (por exemplo Imagiologia de Ressonância Magnética), se os doentes a tomar tacrolímus apresentarem sintomas indicativos de PRES, tais como: cefaleias, estado mental alterado, crises convulsivas e perturbações visuais. Caso seja diagnosticado PRES, é recomendado um controlo adequado da pressão sanguínea e das crises convulsivas, bem como a descontinuação imediata de tacrolímus. Depois de terem sido tomadas as medidas apropriadas, a maior parte dos doentes recuperam completamente.

Afeções oculares

Foram notificadas afeções oculares, por vezes progredindo para perda de visão em doentes tratados com tacrolímus. Alguns casos notificados evoluíram para resolução após a alteração para terapêutica imunossupressora alternativa. Os doentes devem ser aconselhados a comunicar alterações na acuidade visual, alterações na visão cromática, visão turva ou alteração no campo visual e, nesses casos, recomenda-se a avaliação imediata e referência para um oftalmologista, se adequado.

Aplasia eritrocitária pura

Foram notificados casos de aplasia eritrocitária pura (AEP) em doentes tratados com tacrolímus. Todos os doentes apresentavam fatores de risco para a AEP, como a infeção por parvovírus B19, doença subjacente ou medicação concomitante associada à AEP.

Populações especiais

Existe pouca experiência em doentes não caucasianos e doentes com risco imunológico elevado (por exemplo: retransplantações, evidência de anticorpos reativos ao painel (ARP)).

Pode ser necessária a redução da dose em doentes com afeção hepática grave (ver secção 4.2).

Excipientes

As cápsulas de Advagraf contêm lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência em Lapp lactase ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

A tinta de impressão utilizada para marcar as cápsulas de Advagraf contém lecitina de soja. Em doentes que são hipersensíveis ao amendoim ou soja, deve ser ponderado o risco e gravidade da hipersensibilidade contra o benefício de usar Advagraf.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O tacrolímus disponível sistemicamente é metabolizado por via hepática pelo CYP3A4. Existe também evidência de metabolismo gastrointestinal pelo CYP3A4 na parede intestinal. O uso concomitante de substâncias reconhecidamente inibidoras ou indutoras do CYP3A4 pode afetar o metabolismo de tacrolímus e, conseqüentemente, aumentar ou diminuir os níveis sanguíneos de tacrolímus.

Recomenda-se fortemente uma monitorização apertada dos níveis sanguíneos de tacrolímus, bem como, de prolongamento do intervalo QT (com ECG), da função renal e outros efeitos secundários, sempre que sejam usadas concomitantemente substâncias com potencial para alterar o metabolismo do CYP3A4, ou que de outro modo influenciem os níveis sanguíneos de tacrolímus, e suspender ou ajustar a dose de tacrolímus de modo apropriado para manter uma exposição semelhante de tacrolímus (ver secção 4.2 e 4.4).

Inibidores do CYP3A4 que potencialmente levam ao aumento dos níveis sanguíneos de tacrolímus

Foi demonstrado clinicamente que as seguintes substâncias aumentam os níveis sanguíneos de tacrolímus:

Observaram-se interações fortes com antifúngicos como o cetoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol e isavuconazol, com o antibiótico macrólido eritromicina, com inibidores da protease do VIH (p.ex: ritonavir, nelfinavir, saquinavir), inibidores da protease do VHC (p.ex: telaprevir, boceprevir, e a combinação de ombitasvir e paritaprevir com ritonavir, quando usados com ou sem dasabuvir), ou o antiviral para CMV letermovir, o indutor farmacocinético cobicistat, e os inibidores da tirosina cinase nilotinib e imatinib. O uso concomitante destas substâncias pode requerer a diminuição das doses de tacrolímus em praticamente todos os doentes. Estudos farmacocinéticos indicaram que o aumento dos níveis sanguíneos é principalmente resultante de um aumento da biodisponibilidade oral de tacrolímus devido à inibição do metabolismo gastrointestinal. O efeito na depuração hepática é menos pronunciado.

Observaram-se interações mais fracas com clotrimazol, claritromicina, josamicina, nifedipina, nicardipina, diltiazem, verapamilo, amiodarona, danazol, etinilestradiol, omeprazol, nefazodona e produtos à base de plantas (chinesas) contendo extratos de *Schisandra sphenanthera*.

As substâncias a seguir indicadas são potenciais inibidoras *in vitro* do metabolismo de tacrolímus: bromocriptina, cortisona, dapsona, ergotamina, gestodeno, lidocaína, mefenitoína, miconazol, midazolam, nilvadipina, noretindrona, quinidina, tamoxifeno e (triacetil) oleandomicina.

O sumo de toranja tem sido relacionado com o aumento dos níveis sanguíneos de tacrolímus pelo que deverá ser evitado.

O lansoprazol e a ciclosporina podem potencialmente inibir o metabolismo de tacrolímus mediado pelo CYP3A4 e assim aumentar as concentrações de tacrolímus no sangue total.

Outras interações que potencialmente levam ao aumento dos níveis sanguíneos de tacrolímus

O tacrolímus liga-se fortemente às proteínas plasmáticas. Devem ter-se em consideração possíveis interações com outros medicamentos com conhecida elevada afinidade para as proteínas plasmáticas (p.ex: AINEs, anticoagulantes orais ou antidiabéticos orais).

Outras potenciais interações que podem aumentar a exposição sistémica de tacrolímus incluem os agentes procinéticos (como a metoclopramida e a cisaprida), a cimetidina e o hidróxido de alumínio e magnésio.

Indutores do CYP3A4 que potencialmente levam à diminuição dos níveis sanguíneos de tacrolímus

Foi demonstrado clinicamente que as seguintes substâncias diminuem os níveis sanguíneos de tacrolímus:

Observaram-se interações fortes com rifampicina, fenitoína e hipericão (*Hypericum perforatum*), o que pode requerer o aumento das doses de tacrolímus em praticamente todos os doentes. Foram também observadas interações clinicamente significativas com o fenobarbital. As doses de manutenção com corticosteroides demonstraram reduzir os níveis sanguíneos de tacrolímus.

Doses elevadas de prednisolona ou metilprednisolona administradas para o tratamento da rejeição aguda têm o potencial de aumentar ou diminuir os níveis sanguíneos de tacrolímus.

A carbamazepina, metamizol e isoniazida têm potencial para diminuir as concentrações de tacrolímus.

Efeito de tacrolímus no metabolismo de outros medicamentos

O tacrolímus é um conhecido inibidor do CYP3A4; deste modo, o uso concomitante de tacrolímus com medicamentos que sejam metabolizados pelo CYP3A4 pode afetar o metabolismo desses medicamentos.

A semivida da ciclosporina é prolongada quando administrada concomitantemente com tacrolímus. Além disso, podem ocorrer efeitos nefrotóxicos sinérgicos/aditivos. Por estas razões, não é recomendada a administração combinada de ciclosporina e tacrolímus devendo ser tomadas as devidas precauções aquando da administração de tacrolímus a doentes previamente submetidos a terapêutica com ciclosporina. (ver secção 4.2 e 4.4).

O tacrolímus demonstrou aumentar os níveis sanguíneos de fenitoína.

Como o tacrolímus pode reduzir a depuração de contraceptivos esteroides, levando a um aumento da exposição hormonal, devem ser tomadas precauções especiais antes da decisão sobre qualquer medida contraceptiva.

O conhecimento disponível sobre a interação entre o tacrolímus e estatinas é limitado. Os dados clínicos sugerem que a farmacocinética das estatinas não sofre grande alteração pela coadministração de tacrolímus.

Dados em animais demonstraram que o tacrolímus pode potencialmente diminuir a depuração e aumentar a semivida do pentobarbital e da antipirina.

Ácido micofenólico. Recomenda-se precaução ao alterar a terapêutica combinada com ciclosporina, que interfere com a circulação entero-hepática do ácido micofenólico, para tacrolímus, que é desprovido deste efeito, uma vez que tal pode resultar em alterações da exposição ao ácido micofenólico. Fármacos que interferem no ciclo entero-hepático do ácido micofenólico têm potencial para reduzir o seu nível plasmático e a eficácia do ácido micofenólico. A monitorização sérica do ácido micofenólico deve ser recomendada quando se substitui a toma de ciclosporina por tacrolímus e vice-versa.

Outras interações que originam efeitos clínicos prejudiciais

O uso concomitante de tacrolímus com medicamentos conhecidos por terem efeitos nefrotóxicos ou neurotóxicos pode potenciar esses efeitos (p. ex.: os aminoglicosídeos, os inibidores da girase, a vancomicina, o cotrimoxazol, os AINEs, o ganciclovir ou o aciclovir).

Observou-se um aumento da nefrotoxicidade após a administração de anfotericina B e ibuprofeno conjuntamente com tacrolímus.

Como o tratamento com tacrolímus pode estar associado a hipercaliemia, ou pode aumentar a hipercaliemia pré-existente, deve evitar-se a administração de doses elevadas de potássio, ou de diuréticos poupadores de potássio (p. ex.: amilorida, triamtereno e espironolactona) (ver secção 4.4).

Os imunossuppressores podem afetar a resposta à vacinação e as vacinas poderão ter menor eficácia durante o tratamento com o tacrolímus. Deve ser evitado o uso de vacinas de vírus vivos atenuados (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Dados em seres humanos demonstram que o tacrolímus atravessa a placenta. Dados limitados de recetores de transplante de órgãos demonstram não existir evidência de aumento do risco de acontecimentos adversos durante e após a gravidez sob tratamento com tacrolímus comparando com outros fármacos imunossuppressores. No entanto, foram notificados casos de abortos espontâneos. Até à data, não se encontram disponíveis outros dados epidemiológicos relevantes. O tratamento com tacrolímus pode ser considerado em mulheres grávidas quando não existir uma alternativa segura e quando o benefício esperado justifique o potencial risco para o feto. No caso de exposição *in utero*,

recomenda-se a monitorização do recém-nascido para potenciais acontecimentos adversos de tacrolímus (em particular efeitos nos rins). Existe um risco de parto prematuro (< 37 semanas) (incidência de 66 em 123 nascimentos, ou seja 53,7%; no entanto, os dados demonstram que a maioria dos recém-nascidos apresentava um peso de nascimento normal para a sua idade gestacional) assim como de hipercaliemia do recém-nascido (com uma incidência de 8 em 111 recém-nascidos, ou seja 7,2%), o que, no entanto, normaliza espontaneamente. Em ratos e coelhos, o tacrolímus causou toxicidade embriofetal em doses que demonstraram toxicidade materna (ver secção 5.3).

Amamentação

Dados em seres humanos demonstram que o tacrolímus é excretado no leite materno. Como não é possível excluir os efeitos prejudiciais do fármaco sobre o recém-nascido, as mulheres submetidas a terapêutica com Advagraf não devem amamentar.

Fertilidade

Observou-se um efeito negativo de tacrolímus na fertilidade masculina de ratos na forma de contagem reduzida de espermatozóides e reduzida mobilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O tacrolímus pode causar perturbações visuais e neurológicas. Este efeito poderá ser aumentado se o tacrolímus for administrado em associação com álcool.

Não foram estudados os efeitos de tacrolímus (Advagraf) sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

O perfil de reações adversas associado aos agentes imunossuppressores é muitas vezes difícil de estabelecer devido à doença subjacente e ao uso concomitante de múltiplos medicamentos.

As reações adversas medicamentosas notificadas mais frequentemente (ocorrendo em > 10% dos doentes) são tremores, compromisso renal, estados hiperglicémicos, diabetes mellitus, hipercaliemia, infeções, hipertensão e insónia.

A frequência das reações adversas é definida como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, < 1/10); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, < 1/100); raros ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000); muito raros (< 1/10.000); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Infeções e infestações

Tal como é bem conhecido para outros agentes imunossuppressores potentes, os doentes submetidos a terapêutica com tacrolímus apresentam frequentemente um risco aumentado para infeções (virais, bacterianas, fúngicas, por protozoários). A evolução de eventuais infeções pré-existentes pode ser agravada. Podem ocorrer infeções generalizadas e localizadas.

Foram notificados casos de nefropatia associada ao vírus BK, bem como casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) associada ao vírus JC, em doentes tratados com agentes imunossuppressores, incluindo Advagraf.

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas

Os doentes submetidos a terapêutica imunossupressora apresentam um risco aumentado no que se refere ao desenvolvimento de doenças malignas. Foram descritos tanto neoplasmas benignos como neoplasmas malignos, incluindo doenças linfoproliferativas associadas a EBV e doenças malignas da pele, em associação ao tratamento com o tacrolímus.

Doenças do sangue e do sistema linfático

frequentes:	anemia, trombocitopenia, leucopenia, análises anormais de eritrócitos, leucocitose
pouco frequentes:	coagulopatias, pancitopenia, neutropenia, análises anormais de coagulação e hemorragia
raros:	púrpura trombocitopénica trombótica, hipoprotrombinemia, microangiopatia trombótica.
desconhecido:	aplasia eritrocitária pura, agranulocitose, anemia hemolítica

Doenças do sistema imunitário

Foram descritas reações alérgicas e do tipo anafilático em doentes submetidos a terapêutica com tacrolímus (ver secção 4.4).

Doenças endócrinas

raros:	hirsutismo
--------	------------

Doenças do metabolismo e da nutrição

muito frequentes:	diabetes mellitus, estados hiperglicémicos, hipercaliemia
frequentes:	acidoses metabólicas, outras alterações eletrolíticas, hiponatremia, sobrecarga de líquidos, hiperuricemia, hipomagnesemia, hipocaliemia, hipocalcemia, diminuição do apetite, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipofosfatemia
pouco frequentes:	desidratação, hipoglicemia, hipoproteinemia, hiperfosfatemia

Perturbações do foro psiquiátrico

muito frequentes:	insónia
frequentes:	confusão e desorientação, depressão, sintomas de ansiedade, alucinação, perturbações mentais, humor depressivo, perturbações e alterações do humor, pesadelos
pouco frequentes:	perturbações psicóticas

Doenças do sistema nervoso

muito frequentes:	cefaleias, tremores
frequentes:	doenças do sistema nervoso, convulsões, perturbações da consciência, neuropatias periféricas, tonturas, parestesias e disestesias, alteração da escrita
pouco frequentes:	encefalopatia, hemorragias do sistema nervoso central e acidentes vasculares cerebrais, coma, anomalias da fala e da linguagem, paralisia e parese, amnésia
raros:	hipertonia
muito raros:	miastenia

Afeções oculares

frequentes:	afeções oculares, visão turva, fotofobia,
pouco frequentes:	cataratas
raros:	cegueira
desconhecido:	neuropatia ótica

Afeções do ouvido e do labirinto

frequentes:	acúfenos
pouco frequentes:	hipoacusia
raros:	surdez neurosensorial
muito raros:	deficiência auditiva

Doenças cardíacas

frequentes:	arteriopatia coronária isquémica, taquicardia
pouco frequentes:	insuficiências cardíacas, arritmias ventriculares e paragem cardíaca, arritmias supraventriculares, cardiomiopatias, hipertrofia ventricular, palpitações
raros:	derrame pericárdico
muito raros:	<i>Torsades de Pointes</i>

Vasculopatias

muito frequentes:	hipertensão
frequentes:	episódios tromboembólicos e isquêmicos, afeções de hipotensão vascular, hemorragia, afeções vasculares periféricas
pouco frequentes:	enfarte, flebotrombose profunda dos membros, choque

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

frequentes:	afeções pulmonares parenquimatosas, dispneia, derrame pleural, tosse, faringite, inflamações e congestão nasal
pouco frequentes:	insuficiências respiratórias, anomalias das vias respiratórias, asma
raros:	síndrome de sofrimento respiratório agudo

Doenças gastrointestinais

muito frequentes:	diarreia, náuseas
frequentes:	sinais e sintomas gastrointestinais, vômitos, dores gastrointestinais e abdominais, quadros inflamatórios gastrointestinais, hemorragias gastrointestinais, perfuração e ulceração gastrointestinal, ascite, estomatite e ulceração bucal, obstipação, sinais e sintomas dispépticos, flatulência, entumescimento e distensão, fezes soltas
pouco frequentes:	pancreatite crônica e aguda, íleus paralítico, doença de refluxo gastroesofágico, alteração da evacuação gástrica
raros:	pseudoquisto pancreático, subileus

Afeções hepatobiliares

frequentes:	afeções do canal biliar, lesão hepatocelular e hepatite, colestase e icterícia
raros:	doença hepática veno-oclusiva, trombose da artéria hepática
muito raros:	insuficiência hepática

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

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

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

frequentes:	artralgia, dorsalgia, espasmos musculares, dor nas extremidades
pouco frequentes:	afeções das articulações
raros:	diminuição da mobilidade

Doenças renais e urinárias

muito frequentes:	compromisso renal
frequentes:	insuficiência renal, insuficiência renal aguda, nefropatia tóxica, necrose tubular renal, anomalias urinárias, oligúria, sintomas vesicais e uretrais
pouco frequentes:	síndrome urémico hemolítico, anúria
muito raros:	nefropatia, cistite hemorrágica

Doenças dos órgãos genitais e da mama

pouco frequentes:	dismenorreia e hemorragia uterina
-------------------	-----------------------------------

Perturbações gerais e alterações no local de administração

frequentes:	estados febris, dor e mal-estar, estados asténicos, edema, alteração na percepção da temperatura corporal
pouco frequentes:	estado gripal, sensação de nervosismo, sensação anormal, insuficiência multiorgânica, sensação de opressão torácica, intolerância à temperatura
raros:	queda, úlcera, aperto torácico, sede
muito raros:	aumento do tecido adiposo

desconhecido: neutropenia febril

Exames complementares de diagnóstico

muito frequentes: análises de função hepática anormais
frequentes: aumento da fosfatase alcalina sanguínea, aumento de peso
pouco frequentes: amilase aumentada, anomalias no ECG, anomalias na taxa cardíaca e pulso, diminuição de peso, lactato desidrogenase no sangue aumentada
muito raros: ecocardiograma anormal, intervalo QT prolongado (ECG)

Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações

frequentes: disfunção de enxerto primário
Observaram-se erros de medicação, incluindo a troca inadvertida, involuntária ou não vigiada das formulações de libertação imediata ou prolongada de tacrolímus. Foi notificado um número de casos associados à rejeição do órgão (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Descrição de reações adversas selecionadas

A dor nas extremidades foi publicada em vários casos como parte da Síndrome da Dor Induzida por Inibidor da Calcineurina (SDIIC). Geralmente apresenta-se como uma dor bilateral e simétrica, intensa e ascendente nos membros inferiores e pode estar associada a níveis supratrapêuticos de tacrolímus. O síndrome pode responder à redução da dose de tacrolímus. Em alguns casos, foi necessário mudar para imunossupressão alternativa.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

A experiência com casos de sobredosagem é limitada. Foram descritos diversos casos de sobredosagem acidental com tacrolímus; os sintomas incluíram tremor, cefaleias, náuseas e vómitos, infeções, urticária, letargia e aumentos do azoto ureico, da creatinina sérica e dos níveis da alanina aminotransferase.

Não existe qualquer antídoto específico para a terapêutica com tacrolímus. Caso ocorra sobredosagem, devem ser implementadas medidas de suporte gerais e efetuado o tratamento sintomático.

Com base no seu peso molecular elevado, fraca solubilidade em água e a forte ligação aos eritrócitos e às proteínas plasmáticas, pode prever-se que o tacrolímus não seja dialisável. Em casos isolados de doentes com níveis plasmáticos muito elevados, a hemofiltração ou a diafiltração foi eficaz na redução de concentrações tóxicas. Nos casos de intoxicação oral, poderá ser útil a lavagem gástrica e/ou o uso de adsorventes (como o carvão ativado), se usados logo após a ingestão.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossuppressores, inibidores da Calcineurina, código ATC: L04AD02

Mecanismo de ação

A nível molecular, os efeitos de tacrolímus parecem ser mediados pela ligação a uma proteína citosólica (FKBP12) que é responsável pela acumulação intracelular do composto. O complexo FKBP12-tacrolímus liga-se de forma específica e competitiva à calcineurina, inibindo-a, conduzindo à inibição cálcio-dependente das vias de transdução do sinal das células T, prevenindo desse modo a transcrição de um conjunto distinto de genes de citocina.

O tacrolímus é um agente imunossupressor altamente potente e demonstrou a sua atividade tanto em experiências *in vitro* como *in vivo*.

Em particular, o tacrolímus inibe a formação de linfócitos citotóxicos que são principalmente responsáveis pela rejeição de transplantes. O tacrolímus suprime a ativação das células T e a proliferação das células B induzida pelas células T-Helper, assim como a formação de linfocinas (como as interleuquinas-2, -3 e o interferão γ) e a expressão dos recetores da interleuquina-2.

Resultados de ensaios clínicos realizados com Advagraf tacrolímus uma vez por dia

Transplantação hepática

A eficácia e segurança do Advagraf e Prograf, ambos em combinação com corticosteroides, foram comparadas em 471 recetores de transplante hepático *de novo*. A taxa de rejeição aguda confirmada por biopsia nas primeiras 24 semanas após o transplante foi de 32,6% no grupo tratado com o Advagraf (N=237) e 29,3% no grupo tratado com o Prograf (N=234). A diferença no tratamento (Advagraf-Prograf) foi de 3,3% (intervalo de confiança de 95% [-5,7%; 12,3%]). As taxas de sobrevida de doentes ao fim de 12 meses foram de 89,2% com o Advagraf e 90,8% com o Prograf; no grupo de tratamento com o Advagraf morreram 25 doentes (14 doentes do sexo feminino e 11 do sexo masculino) e no grupo com o Prograf morreram 24 doentes (5 do sexo feminino e 19 do sexo masculino). A sobrevida do enxerto ao fim de 12 meses foi de 85,3% com o Advagraf e 85,6% com o Prograf.

Transplantação renal

A eficácia e segurança do Advagraf e Prograf, ambos em combinação com micofenolato de mofetil (MMF) e corticosteroides, foram comparadas em 667 recetores de transplante renal *de novo*. A taxa de rejeição aguda confirmada por biopsia nas primeiras 24 semanas após o transplante foi de 18,6% no grupo tratado com Advagraf (N=331) e 14,9% no grupo tratado com o Prograf (N=336). A diferença no tratamento (Advagraf-Prograf) foi de 3,8% (intervalo de confiança de 95% [-2,1%; 9,6%]). As taxas de sobrevida de doentes ao fim de 12 meses foram de 96,9% com o Advagraf e 97,5% com o Prograf; no grupo de tratamento com o Advagraf morreram 10 doentes (3 do sexo feminino e 7 do sexo masculino) e no grupo de tratamento com o Prograf morreram 8 doentes (3 do sexo feminino e 5 do sexo masculino). A sobrevida do enxerto ao fim de 12 meses foi de 91,5% com o Advagraf e 92,8% com o Prograf.

A eficácia e segurança de Prograf, ciclosporina e Advagraf, todos em combinação com a terapêutica de indução com o anticorpo basiliximab, MMF e corticosteroides, foram comparadas em 638 recetores de transplante renal *de novo*. A incidência de falta de eficácia aos 12 meses (definida como morte, perda do enxerto, rejeição aguda confirmada por biopsia ou perda no seguimento) foi de 14,0% no grupo tratado com o Advagraf (N=214), 15,1% no grupo tratado com Prograf (N=212) e 17,0% no grupo tratado com ciclosporina (N=212). A diferença no tratamento foi de -3,0% (Advagraf-ciclosporina) (intervalo de confiança de 95,2% [-9,9%; 4,0%]) com o Advagraf vs. ciclosporina e -1,9% (Prograf-ciclosporina) (intervalo de confiança de 95,2% [-8,9%, 5,2%]) com o Prograf vs. ciclosporina. As taxas de sobrevida de doentes ao fim de 12 meses foram de 98,6% com o Advagraf, 95,7% com o Prograf e 97,6% com a ciclosporina; no grupo de tratamento com o Advagraf morreram 3 doentes (todos do sexo masculino), no grupo de tratamento com o Prograf morreram 10 doentes (3 do sexo feminino e 7 do sexo masculino) e no grupo de tratamento com a ciclosporina morreram 6 doentes (3 do sexo feminino e 3 do sexo masculino). A sobrevida do enxerto ao fim de 12 meses foi de 96,7% com o Advagraf, 92,9% com o Prograf e 95,7% com a ciclosporina.

Eficácia clínica e segurança de Prograf cápsulas, duas vezes por dia, em transplantação de órgão primário

Em estudos prospectivos, o Prograf oral foi investigado como imunossupressor primário em aproximadamente 175 doentes após transplante de pulmão, 475 doentes após transplante do pâncreas e 630 doentes após transplante de intestino. Em geral, o perfil de segurança do Prograf oral nestes estudos publicados assemelha-se ao notificado em estudos de grande dimensão, onde o Prograf foi usado como tratamento primário na transplantação de fígado, rim e coração. Os resultados de eficácia em cada indicação obtidos nos estudos de maior dimensão encontram-se resumidos de seguida.

Transplantação pulmonar

A análise preliminar de um estudo multicêntrico recente usando Prograf oral avaliou 110 doentes que foram aleatorizados na proporção de 1:1 para tacrolímus ou ciclosporina. O tacrolímus foi iniciado como perfusão intravenosa contínua numa dose de 0,01 a 0,03 mg/kg/dia e o tacrolímus oral foi administrado numa dose de 0,05 a 0,3 mg/kg/dia. Durante o primeiro ano após a transplantação foi notificada uma menor incidência de episódios de rejeição aguda em doentes tratados com tacrolímus *versus* doentes tratados com ciclosporina (11,5% *versus* 22,6%) e uma menor incidência de rejeição crónica, a síndrome de bronquiólite obliterante (2,86% *versus* 8,57%). A taxa de sobrevida de doentes ao fim de um ano foi de 80,8% no grupo tratado com tacrolímus e de 83% no grupo tratado com ciclosporina.

Outro estudo aleatorizado incluiu 66 doentes com tacrolímus *versus* 67 doentes com ciclosporina. O tacrolímus foi iniciado como perfusão intravenosa contínua numa dose de 0,025 mg/kg/dia e o tacrolímus oral foi administrado numa dose de 0,15 mg/kg/dia com os subsequentes ajustes de dose para se atingir a concentração mínima pretendida de 10 a 20 ng/ml. A sobrevida de doentes ao fim de um ano foi de 83% no grupo tratado com tacrolímus e de 71% no grupo tratado com ciclosporina e as taxas de sobrevida ao fim de dois anos foram de 76% e 66%, respetivamente. Os episódios de rejeição aguda por 100 doentes-dia foram numericamente inferiores no grupo de tacrolímus (0,85 episódios) em relação ao grupo da ciclosporina (1,09 episódios). Ocorreu bronquiólite obliterante em 21,7% dos doentes no grupo tratado com tacrolímus comparado com 38,0% dos doentes tratados com ciclosporina ($p=0,025$). O número de doentes tratados com ciclosporina ($n=13$) que necessitou de conversão para tacrolímus foi significativamente superior aos doentes tratados com tacrolímus convertidos para ciclosporina ($n=2$) ($p=0,02$) (Keenan *et al.*, *Ann Thoracic Surg* 1995;60:580).

Num estudo adicional em dois centros, 26 doentes foram aleatorizados para o tacrolímus *versus* 24 doentes para a ciclosporina. O tacrolímus foi iniciado como perfusão intravenosa contínua numa dose de 0,05 mg/kg/dia e o tacrolímus oral foi administrado numa dose de 0,1 a 0,3 mg/kg/dia com os subsequentes ajustes de dose para se atingir a concentração mínima pretendida de 12 a 15 ng/ml. As taxas de sobrevida de doentes ao fim de um ano foram de 73,1% para o tacrolímus *versus* 79,2% no grupo da ciclosporina. A ausência de rejeição aguda foi superior no grupo de tacrolímus aos 6 meses (57,7% *versus* 45,8%) e após um ano da transplantação pulmonar (50% *versus* 33,3%).

Os três estudos demonstraram taxas de sobrevida semelhantes. A incidência de rejeição aguda foi numericamente inferior com o tacrolímus nos três estudos e um dos estudos notificou uma incidência significativamente inferior de síndrome de bronquiólite obliterante com o tacrolímus.

Transplantação pancreática

Um estudo multicêntrico usando Prograf oral incluiu 205 doentes submetidos ao transplante simultâneo de pâncreas e rim, os quais foram aleatorizados para tacrolímus ($n=103$) ou ciclosporina ($n=102$). De acordo com o protocolo, a dose oral inicial de tacrolímus foi de 0,2 mg/kg/dia com os subsequentes ajustes de dose para se atingir a concentração mínima pretendida de 8 a 15 ng/ml ao quinto dia e 5 a 10 ng/ml depois do sexto mês. A sobrevida do enxerto na transplantação pancreática ao fim de 1 ano foi significativamente superior com o tacrolímus: 91,3% *versus* 74,5% com ciclosporina ($p<0,0005$), enquanto a taxa de sobrevida do enxerto na transplantação renal foi semelhante em ambos os grupos. No total, 34 doentes mudaram o tratamento de ciclosporina para tacrolímus, enquanto apenas 6 doentes tratados com tacrolímus necessitaram de terapêutica alternativa.

Transplantação intestinal

A experiência clínica publicada de um centro com o uso de Prograf oral para o tratamento primário após a transplantação intestinal demonstrou que a taxa de sobrevida atuarial de 155 doentes (65 apenas intestino, 75 fígado e intestino e 25 multivisceral) a receber tacrolímus e prednisolona foi de 75% ao fim de um ano, 54% ao fim de 5 anos e 42% ao fim de 10 anos. Nos anos iniciais a dose oral inicial de

tacrolímus foi de 0,3 mg/kg/dia. Os resultados melhoraram continuamente com o aumento da experiência ao longo de 11 anos. A variedade de inovações, tais como as técnicas para a detecção precoce de infeções por Epstein-Barr (EBV) e CMV, aumento da medula óssea, o uso auxiliar do antagonista da interleucina-2, o daclizumab, doses iniciais baixas de tacrolímus com níveis mínimos de 10 a 15 ng/ml, e mais recentemente a irradiação de transplantes alogénicos, contribuíram para melhorar os resultados nesta indicação ao longo do tempo.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

No ser humano, o tacrolímus demonstrou ser capaz de ser absorvido pelo trato gastrointestinal. O tacrolímus disponível é em geral rapidamente absorvido. O Advagraf é uma formulação de libertação prolongada de tacrolímus resultando num perfil de absorção oral prolongado com um tempo médio para a concentração sanguínea máxima (C_{max}) de aproximadamente 2 horas (t_{max}).

A absorção é variável e a biodisponibilidade oral média de tacrolímus (investigada com a formulação Prograf) encontra-se no intervalo de 20% – 25% (intervalo individual em doentes adultos 6% - 43%). A biodisponibilidade oral do Advagraf foi reduzida quando foi administrado após a refeição. Tanto a taxa como a extensão de absorção de Advagraf foram reduzidas quando administrado com alimentos. O fluxo biliar não influencia a absorção de tacrolímus pelo que o tratamento com Advagraf pode iniciar-se oralmente.

Para o Advagraf existe uma forte correlação entre a AUC e os níveis mínimos no sangue total, no estado estacionário. A monitorização dos níveis no sangue total constitui uma boa estimativa da exposição sistémica.

Distribuição

No ser humano, a distribuição de tacrolímus após perfusão intravenosa pode ser descrita como bifásica.

Na circulação sistémica, o tacrolímus liga-se fortemente aos eritrócitos, o que resulta numa taxa de distribuição das concentrações sangue total/plasma de aproximadamente 20:1. No plasma, o tacrolímus liga-se fortemente às proteínas plasmáticas (> 98,8%), principalmente à albumina sérica e à glicoproteína ácida α -1.

O tacrolímus é extensamente distribuído no organismo. O volume de distribuição no estado estacionário baseado nas concentrações plasmáticas é de aproximadamente 1300 l (em indivíduos saudáveis). Dados correspondentes baseados nas concentrações no sangue total foram em média 47,6 l.

Metabolismo

O tacrolímus é amplamente metabolizado no fígado, principalmente pelo citocromo P450-3A4. O tacrolímus é também consideravelmente metabolizado na parede do intestino. Existem vários metabolitos identificados. Apenas um demonstrou ter atividade imunossupressora *in vitro* semelhante ao tacrolímus. Os outros metabolitos têm apenas atividade imunossupressora fraca ou não possuem atividade imunossupressora. Na circulação sistémica está presente apenas um dos metabolitos inativos em baixas concentrações. Deste modo, os metabolitos não contribuem para a atividade farmacológica de tacrolímus.

Excreção

O tacrolímus é uma substância com uma depuração baixa. Nos indivíduos saudáveis, a depuração total média no organismo, calculada a partir das concentrações no sangue total, foi de 2,25 l/h. Nos doentes adultos submetidos a transplantes hepáticos, renais e cardíacos, foram observados valores de 4,1 l/h, 6,7 l/h e 3,9 l/h, respetivamente. Fatores tais como baixos níveis de hematócrito e proteínas, que resultam num aumento da fração não ligada de tacrolímus, ou metabolismo aumentado induzido por corticosteroides, são considerados como sendo responsáveis pelas taxas de depuração superiores observadas após o transplante.

A semivida de tacrolímus é longa e variável. Nos indivíduos saudáveis, a semivida média no sangue total é de aproximadamente 43 horas.

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

de tacrolímus inalterado foi detetado na urina e nas fezes, indicando que o tacrolímus é quase completamente metabolizado antes da eliminação: sendo a biliar a principal via de eliminação.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

Quando o tacrolímus é administrado por via intravenosa em perfusão rápida/injeção em bolus numa dose de 0,1 a 1,0 mg/kg, observou-se em algumas espécies animais o prolongamento do intervalo QTc. As concentrações sanguíneas máximas alcançadas com estas doses foram superiores a 150 ng/mL, o que é mais do que seis vezes superior às concentrações máximas médias observadas com Advagraf em transplantes clínicos.

Foi observada toxicidade embriofetal em ratos e coelhos e esta foi limitada a doses que causam toxicidade significativa nas progenitoras. Em ratos, verificou-se que a função reprodutora feminina, incluindo o nascimento, se encontrava comprometida com dosagens tóxicas e a descendência apresentava redução no peso à nascença, viabilidade e crescimento.

Observou-se um efeito negativo de tacrolímus na fertilidade masculina de ratos na forma de redução das contagens de espermatozoides e na sua mobilidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula:

Hipromelose

Etilcelulose

Lactose mono-hidratada

Estearato de magnésio

Revestimento da cápsula:

Dióxido de titânio (E 171)

Óxido de ferro amarelo (E 172)

Óxido de ferro vermelho (E 172)

Laurilsulfato de sódio

Gelatina

Tinta de impressão (Opacode S-1-15083):

Goma laca

Lecitina de soja

Simeticone

Óxido de ferro vermelho (E172)

Hidroxipropilcelulose.

6.2 Incompatibilidades

O tacrolímus não é compatível com PVC (cloreto de polivinilo). Os sistemas de administração, seringas e qualquer outro equipamento usado para preparar uma suspensão do conteúdo de Advagraf cápsulas não podem conter PVC.

6.3 Prazo de validade

3 anos

Após a abertura da bolsa de alumínio: 1 ano

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem e em local seco para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PVC/PVDC alumínio transparente ou blisters destacáveis para dose unitária envoltos num invólucro de alumínio com exsicante, contendo 10 cápsulas por blister.

Advagraf 0,5 mg cápsulas de libertação prolongada

Tamanho da embalagem: 30, 50 e 100 cápsulas de libertação prolongada em blisters ou 30×1, 50×1 e 100×1 cápsulas de libertação prolongada em blisters destacáveis para dose unitária.

Advagraf 1 mg cápsulas de libertação prolongada

Tamanho da embalagem: 30, 50, 60 e 100 cápsulas de libertação prolongada em blisters ou 30×1, 50×1, 60×1 e 100×1 cápsulas de libertação prolongada em blisters destacáveis para dose unitária.

Advagraf 3 mg cápsulas de libertação prolongada

Tamanho da embalagem: 30, 50 e 100 cápsulas de libertação prolongada em blisters ou 30×1, 50×1 e 100×1 cápsulas de libertação prolongada em blisters destacáveis para dose unitária.

Advagraf 5 mg cápsulas de libertação prolongada

Tamanho da embalagem: 30, 50 e 100 cápsulas de libertação prolongada em blisters ou 30×1, 50×1 e 100×1 cápsulas de libertação prolongada em blisters destacáveis para dose unitária.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Países Baixos

8. NÚMEROS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Advagraf 0,5 mg cápsulas de libertação prolongada

EU/1/07/387/001
EU/1/07/387/002
EU/1/07/387/009
EU/1/07/387/014
EU/1/07/387/015
EU/1/07/387/016

Advagraf 1 mg cápsulas de libertação prolongada

EU/1/07/387/003
EU/1/07/387/004
EU/1/07/387/005
EU/1/07/387/006
EU/1/07/387/017

EU/1/07/387/018
EU/1/07/387/019
EU/1/07/387/020

Advagraf 3 mg cápsulas de libertação prolongada

EU/1/07/387/011
EU/1/07/387/012
EU/1/07/387/013
EU/1/07/387/021
EU/1/07/387/p022
EU/1/07/387/023

Advagraf 5 mg cápsulas de libertação prolongada

EU/1/07/387/007
EU/1/07/387/008
EU/1/07/387/010
EU/1/07/387/024
EU/1/07/387/025
EU/1/07/387/026

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 23 de abril de 2007
Data da última renovação: 13 de abril de 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

19/09/2019

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.