

1. NOME DO MEDICAMENTO

Modigraf 0,2 mg granulado para suspensão oral

Modigraf 1 mg granulado para suspensão oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Modigraf 0,2 mg granulado para suspensão oral

Cada saqueta contém 0,2 mg de tacrolímus (mono-hidrato).

Excipiente com efeito conhecido:

Cada saqueta contém 94,7 mg de lactose (mono-hidratada).

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

Modigraf 1 mg granulado para suspensão oral

Cada saqueta contém 1 mg de tacrolímus (mono-hidrato).

Excipiente com efeito conhecido:

Cada saqueta contém 473 mg de lactose (mono-hidratada).

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Granulado para suspensão oral.

Granulado branco.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Profilaxia da rejeição do transplante alogénico de fígado, rim ou coração em recetores adultos e pediátricos.

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

4.2 Posologia e modo de administração

Apenas médicos com experiência na terapêutica imunossupressora e no controlo de doentes transplantados, devem prescrever este medicamento, assim como iniciar alterações na terapêutica imunossupressora. O Modigraf é uma formulação granulada de tacrolímus, para administração duas vezes por dia. A terapêutica com Modigraf requer uma monitorização cuidadosa por pessoal adequadamente equipado e qualificado.

Posologia

As doses iniciais recomendadas, a seguir referidas, são apenas orientadoras. O Modigraf 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 dose de Modigraf deve ser baseada em primeiro lugar na avaliação clínica da rejeição e tolerabilidade de cada doente, auxiliada pela monitorização dos parâmetros sanguíneos (ver “Monitorização terapêutica do fármaco”). Se os sinais clínicos de rejeição forem aparentes, deve ser considerada a alteração do regime imunossupressor.

É recomendada uma monitorização cuidadosa e frequente dos níveis mínimos de tacrolímus durante as primeiras duas semanas após transplante, de forma a garantir a exposição adequada à substância ativa no

período imediato pós-transplante. Como o tacrolímus é uma substância com uma depuração plasmática baixa, pode levar vários dias, após os ajustes na dose de Modigraf, até que seja atingido o estado estacionário (ver “Monitorização terapêutica do fármaco” e secção 5.2).

O Modigraf não deve ser trocado pelas cápsulas de libertação prolongada (Advagraf), uma vez que não pode ser excluída uma diferença clinicamente relevante na biodisponibilidade das duas formulações. Em geral, a troca inadvertida, involuntária ou não vigiada das formulações de libertação imediata ou prolongada de tacrolímus não é segura. Isto pode levar à rejeição do enxerto ou ao aumento da incidência de efeitos indesejáveis, incluindo a sub- ou sobreimunossupressão, devido a diferenças clinicamente relevantes na exposição sistémica ao tacrolímus. Os doentes devem ser mantidos numa única formulação de tacrolímus com o correspondente regime posológico; só devem ocorrer alterações na formulação ou no regime posológico sob a 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 os ajustes na dose para assegurar que a exposição sistémica de tacrolímus é mantida.

Profilaxia da rejeição do transplante renal

Adultos

A terapêutica oral com Modigraf deve iniciar-se com 0,20-0,30 mg/kg/dia, dividida em 2 tomas (por exemplo, de manhã e à noite). A administração deve ser iniciada dentro das 24 horas após a conclusão da cirurgia.

Se a administração não puder ser feita por via oral devido ao estado clínico do doente, deve ser iniciada a terapêutica intravenosa (com Prograf 5 mg/ml concentrado para solução para perfusão) de 0,05–0,10 mg/kg/dia, por perfusão contínua de 24 horas.

População pediátrica

Deve ser administrada uma dose inicial de 0,30 mg/kg/dia dividida em 2 tomas (por exemplo, de manhã e à noite). Se a administração não puder ser feita por via oral devido ao estado clínico do doente, deve ser iniciada a terapêutica intravenosa (com Prograf 5 mg/ml concentrado para solução para perfusão) de 0,075-0,100 mg/kg/dia, por perfusão contínua de 24 horas.

Ajuste posológico durante o período pós-transplante em doentes adultos e pediátricos

Normalmente, no período pós-transplante, as doses de tacrolímus são reduzidas. Em alguns casos é possível descontinuar a terapêutica imunossupressora concomitante, passando a utilizar-se tacrolímus em dupla terapia. As melhorias 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

Adultos

A terapêutica oral com Modigraf deve iniciar-se com 0,10-0,20 mg/kg/dia, dividida em 2 tomas (por exemplo, de manhã e à noite). A administração deve ser iniciada dentro das 12 horas após a conclusão da cirurgia.

Se a administração não puder ser feita por via oral devido ao estado clínico do doente, deve ser iniciada a terapêutica intravenosa (com Prograf 5 mg/ml concentrado para solução para perfusão) de 0,01-0,05 mg/kg/dia, por perfusão contínua de 24 horas.

População pediátrica

Deve ser administrada uma dose inicial de 0,30 mg/kg/dia dividida em 2 tomas (por exemplo, de manhã e à noite). Se a administração não puder ser feita por via oral devido ao estado clínico do doente, deve ser iniciada a terapêutica intravenosa (com Prograf 5 mg/ml concentrado para solução para perfusão) de 0,05 mg/kg/dia, por perfusão contínua de 24 horas.

Ajuste posológico durante o período pós-transplante em doentes adultos e pediátricos

Normalmente, no período pós-transplante, as doses de tacrolímus são reduzidas. Em alguns casos é possível descontinuar a terapêutica imunossupressora concomitante, passando a utilizar-se tacrolímus em monoterapia. As melhorias pós-transplante do estado do doente podem alterar a farmacocinética de tacrolímus, podendo ser necessários ajustes adicionais da dose.

Profilaxia da rejeição do transplante cardíaco

Adultos

O Modigraf pode ser usado com indução de anticorpos (permitindo o atraso no início da terapêutica com tacrolímus) ou alternativamente sem indução de anticorpos em doentes clinicamente estáveis.

Após a indução com anticorpos, a terapêutica oral com Modigraf deve iniciar-se com a dose de 0,075 mg/kg/dia, dividida em 2 tomas (por exemplo, de manhã e à noite). A administração deve ser iniciada dentro de 5 dias após a conclusão da cirurgia, assim que a condição clínica do doente estabilizar. Se a administração não puder ser por via oral devido ao estado clínico do doente, deve ser iniciada a terapêutica intravenosa (com Prograf 5 mg/ml concentrado para solução para perfusão) com 0,01-0,02 mg/kg/dia, em perfusão contínua de 24 horas.

Foi publicada uma estratégia alternativa em que o tacrolímus oral foi administrado dentro de 12 horas após a transplantação. Esta abordagem foi reservada para doentes sem disfunção de órgãos (por exemplo, disfunção renal). Neste caso, foi usada uma dose inicial de 2 a 4 mg de tacrolímus por dia em combinação com micofenolato de mofetil e corticosteroides ou em combinação com sirolímus e corticosteroides.

População pediátrica

O tacrolímus tem sido administrado com ou sem indução de anticorpos na transplantação cardíaca em crianças. Em doentes sem indução de anticorpos, se a terapêutica com tacrolímus é iniciada por via intravenosa, a dose inicial recomendada é de 0,03 - 0,05 mg/kg/dia (com Prograf 5 mg/ml concentrado para solução para perfusão) em perfusão contínua de 24 horas até atingir uma concentração no sangue total de tacrolímus de 15–25 nanogramas/ml. Os doentes devem passar à terapêutica oral assim que for clinicamente praticável. A primeira dose da terapêutica oral deve ser de 0,30 mg/kg/dia iniciando-se 8 a 12 horas após a descontinuação da terapêutica intravenosa.

Após a indução de anticorpos, se a terapêutica com Modigraf for iniciada por via oral, a dose inicial recomendada é de 0,10–0,30 mg/kg/dia, dividida em 2 tomas (por exemplo, de manhã e à noite).

Ajuste posológico durante o período pós-transplante em adultos e crianças

Normalmente, no período pós-transplante, as doses de tacrolímus são reduzidas. A melhoria do estado do doente no pós-transplante pode alterar a farmacocinética de tacrolímus, podendo ser necessários ajustes adicionais da dose.

Conversão entre as formulações de tacrolímus Modigraf e Prograf

Em doentes saudáveis, a exposição sistémica ao tacrolímus (AUC) para Modigraf foi aproximadamente 18% mais elevada que para Prograf cápsulas quando administrada como dose única. Não existem dados de segurança disponíveis na utilização de Modigraf granulado após a troca temporária de Prograf ou Advagraf em doentes críticos.

Os doentes transplantados estáveis mantidos com Modigraf granulado e que requerem conversão para Prograf cápsulas, devem ser convertidos numa base de 1:1 mg:mg da dose diária total. Se não forem possíveis doses iguais, a dose total diária de Prograf deve ser arredondada para cima para a quantidade mais próxima possível, com a dose maior administrada de manhã e a dose mais baixa à noite.

De igual modo, na conversão de doentes de Prograf cápsulas para Modigraf granulado, a dose diária total de Modigraf deve ser preferencialmente igual à dose total diária de Prograf. Se a conversão baseada em quantidades iguais não for possível, a dose total de Modigraf deve ser arredondada para baixo para a quantidade mais próxima possível com saquetas de 0,2 mg e 1 mg.

A dose total diária de Modigraf granulado deve ser administrada em 2 doses iguais. Se não forem possíveis doses iguais, então a dose maior deve ser administrada de manhã e a dose mais baixa à noite. As saquetas de Modigraf não podem ser usadas parcialmente.

Exemplo: A dose diária total de Prograf cápsulas é administrada com 1 mg de manhã e 0,5 mg à noite. Então administra-se uma dose total diária de Modigraf de 1,4 mg dividida em 0,8 mg de manhã e 0,6 mg à noite.

Os níveis mínimos de tacrolímus devem ser medidos antes da conversão e até 1 semana após a conversão. 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 tacrolímus deve ser iniciada após avaliação das concentrações sanguíneas 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 enxerto

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

Tratamento da rejeição do enxerto após transplantação renal e hepática – doentes adultos e pediátricos

Para conversão de outros imunossuppressores para o Modigraf duas vezes por dia, o tratamento deve iniciar-se com a dose oral inicial recomendada para a imunossupressão primária.

Tratamento da rejeição do enxerto após terapêutica de transplantação cardíaca – doentes adultos e pediátricos

Em doentes adultos convertidos para Modigraf, deve ser administrada uma dose inicial de 0,15 mg/kg/dia dividida em 2 tomas (por exemplo, de manhã e à noite).

Em doentes pediátricos, convertidos para tacrolímus, deve ser administrada uma dose oral inicial de 0,20-0,30 mg/kg/dia dividida em 2 tomas (por exemplo, de manhã e à noite).

Tratamento da rejeição do enxerto após transplante de outros órgãos

As doses recomendadas para a transplantação de pulmão, pâncreas e intestino são baseadas em dados limitados de ensaios clínicos prospetivos com a formulação de Prograf. O Prograf tem sido usado em doentes transplantados pulmonares numa dose oral inicial de 0,10-0,15 mg/kg/dia, em doentes transplantados pancreáticos numa dose oral inicial de 0,2 mg/kg/dia e na transplantação intestinal numa dose oral inicial de 0,3 mg/kg/dia.

Monitorização terapêutica do fármaco

A posologia 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 o doseamento, 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_{12}) e a exposição sistémica (AUC_{0-12}) é semelhante entre as duas formulações Modigraf granulado e Prograf cápsulas.

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 12 horas após a administração de Modigraf granulado, 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 monitorizados, pelo menos duas vezes por semana, na fase inicial do período pós-transplante e, depois, periodicamente durante a terapêutica de manutenção. Os níveis mínimos de sangue de tacrolímus devem também ser cuidadosamente monitorizados quando são observados sinais clínicos de toxicidade ou rejeição aguda, após a conversão entre o Modigraf granulado e Prograf cápsulas, ajustes posológicos, alteração 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, pode levar alguns dias, após os ajustes do regime posológico do Modigraf, que seja alcançado o estado estacionário desejado (ver secção 5.2).

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 nanogramas/ml. Na interpretação dos níveis sanguíneos no sangue total é necessário ter em consideração o estado clínico do doente. Na prática clínica, no período inicial pós- transplante, os níveis mínimos no sangue têm-se situado, por norma, entre 5 e 20 nanogramas/ml nos recetores de transplantes hepáticos e entre 10 e 20 nanogramas/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 nanogramas/ml, nos recetores de transplantes hepáticos, renais e cardíacos.

Populações especiais

Compromisso hepático

Pode ser necessária uma redução da dose em doentes com compromisso hepático 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 concentrações de creatinina sérica periódicas, a determinação da depuração plasmática da creatinina e a monitorização da excreção urinária).

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

Em geral, os doentes pediátricos requerem doses 1½ -2 vezes mais elevadas que as doses dos adultos para atingir níveis sanguíneos semelhantes.

Modo de administração

A terapêutica com tacrolímus é geralmente iniciada por via oral. Se necessário, a dose de tacrolímus pode ser iniciada administrando o Modigraf granulado suspenso em água, por entubação nasogástrica.

Recomenda-se que a dose oral diária de Modigraf seja dividida em 2 tomas (por exemplo, de manhã e à noite).

Por norma, o Modigraf granulado 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).

A dose necessária é calculada a partir do peso do doente, usando o menor número de saquetas possível. Devem ser utilizados 2 ml de água (à temperatura ambiente) por 1 mg de tacrolímus para preparar a suspensão (até um máximo de 50 ml, dependendo do peso corporal) num copo. Não devem ser usados materiais contendo cloreto de polivinil (PVC) (ver secção 6.2). O granulado é adicionado à água e misturado. Não é aconselhado o uso de quaisquer líquidos ou utensílios para esvaziar as saquetas. A suspensão pode ser retirada através de uma seringa ou engolida diretamente pelo doente. De seguida, enche-se novamente o copo com a mesma quantidade de água que deverá ser consumida pelo doente. A suspensão deve ser administrada imediatamente após a preparação.

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Não existem dados de segurança disponíveis para o uso de Modigraf granulado após a troca temporária de Prograf ou Advagraf em doentes críticos.

Modigraf não deve ser trocado por Advagraf, uma vez que não pode ser excluída uma diferença clinicamente relevante na biodisponibilidade das duas formulações. 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 sobre-exposição 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).

Durante o período pós-transplante inicial, a monitorização dos parâmetros a seguir referidos deve ser feita por rotina: determinações de tensão arterial, ECG, estado neurológico e visual, níveis glicémia em jejum, eletrólitos (particularmente potássio), testes da função hepática e renal, parâmetros hematológicos, valores de coagulação e proteínas plasmáticas. Caso sejam observadas alterações clinicamente relevantes, há que considerar 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, cetozonazol, 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 apropriada, de modo a manter uma exposição de tacrolímus semelhante.

Deve ser evitada a toma concomitante de Modigraf 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 do 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 os riscos desses efeitos (ver secção 4.5).

Os imunossupressores 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. A maioria dos casos foi reversível, tendo ocorrido com concentrações sanguíneas mínimas de tacrolímus, muito superiores aos níveis máximos recomendados. Outros fatores para os quais observou-se que o risco destas situações clínicas está aumentado incluíram a existência prévia de doença cardíaca, o uso de corticosteroides, hipertensão, disfunção renal ou hepática, infeções, sobrecarga de fluidos e edema. Consequentemente, os doentes de alto risco, em particular crianças e os 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 Modigraf ou a mudança 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 eletrolíticas ou que aumentem a exposição ao tacrolímus (ver secção 4.5).

Afeções linfoproliferativas e malignidade

Existem registos de doentes tratados com tacrolímus que desenvolveram perturbações linfoproliferativas associadas ao Vírus de Epstein-Barr (EBV), (ver secção 4.8). A combinação de imunossupressores tais como anticorpos antilinfócitos (por exemplo, basiliximab, daclizumab) administrados concomitantemente, aumenta o risco de perturbações linfoproliferativas associadas ao EBV. Os doentes com EBV- Antígeno da Cápside Viral (VCA)- negativo foram registados como tendo um risco aumentado de desenvolverem perturbações linfoproliferativas. Deste modo, neste grupo de doentes, deve ser verificada a serologia EBV-VCA antes de iniciar o tratamento com Modigraf. Durante o tratamento, é recomendada uma monitorização cuidadosa com o 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 lesões cutâneas malignas.

Infeções, incluindo infeções oportunistas

Os doentes tratados com imunossupressores, incluindo Modigraf, 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 da 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 encaminhamento para um oftalmologista, se adequado.

Aplasia eritrocitária pura

Foram notificados casos de aplasia eritrocitária pura (AEP) em doentes tratados com tacrolímus. Todos os doentes notificaram 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 disfunção hepática grave (ver secção 4.2).

Excipientes

O Modigraf granulado contém 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.

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 pela 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, do 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 de outro modo influenciar os níveis sanguíneos de tacrolímus, sejam usadas concomitantemente, e suspender ou ajustar de modo apropriado a dose de tacrolímus para manter uma exposição semelhante de tacrolímus (ver secção 4.2 e 4.4).

Inibidores da 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 os antifúngicos cetoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol e isavuconazol, com o antibiótico macrólido eritromicina, inibidores da protease do VIH (por exemplo, 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, fenitoína, miconazol, midazolam, nilvadipina, noretisterona, quinidina, tamoxifeno e troleandomicina.

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 inibir potencialmente 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 (por exemplo, os AINEs, os anticoagulantes orais ou os 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 estearato de hidróxido de alumínio e magnésio.

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

As substâncias a seguir indicadas demonstraram diminuir clinicamente os níveis sanguíneos de tacrolímus: Observaram-se interações fortes com rifampicina, fenitoína ou 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 poder 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 as 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 diminuir potencialmente a depuração e aumentar a semivida do pentobarbital e da fenazona.

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 podem aumentar o risco desses efeitos (por exemplo, os aminoglicosídeos, os inibidores da girase, a vancomicina, o sulfametoxazol + trimetopim, 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 (por exemplo, amilorida, triamtereno e espironolactona) (ver secção 4.4).

Os imunossupressores 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 órgãos transplantados demonstram não existir evidência de aumento do risco de reações adversas durante e após a gravidez sob tratamento com tacrolímus comparado com outros fármacos imunossupressores. 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 com toxicidade materna demonstrada (ver secção 5.3). O tacrolímus afetou a fertilidade em ratos machos (ver secção 5.3).

Amamentação

Dados em seres humanos demonstram que 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 tacrolímus não devem amamentar.

Fertilidade

Observou-se um efeito negativo de tacrolímus na fertilidade masculina de ratos na forma de contagem reduzida de espermatozoides e na sua 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 tacrolímus for administrado em associação com álcool.

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

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

Lista de reações adversas

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 preexistentes 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 Modigraf.

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl.quistos e polipos)

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 com o 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 trombótica trombocitopénica, 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, hipervolemia, 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 do humor, sintomas de ansiedade, alucinações, distúrbios mentais, estado depressivo, perturbações e distúrbios do estado de espírito, pesadelos

pouco frequentes: distúrbios psicóticos

Doenças do sistema nervoso

muito frequentes: cefaleias, tremores

frequentes: distúrbios do sistema nervoso, apoplexia, perturbações da consciência, neuropatias periféricas, tonturas, parestesias e disestesias, dificuldade em escrever

pouco frequentes: encefalopatia, hemorragias do sistema nervoso central e acidentes cerebrovasculares, coma, perturbações na fala e discurso, paralisia e paresia, amnésia

raros: hipertonia

muito raros: miastenia

Afeções oculares

frequentes: perturbações visuais, visão enevoada, fotofobia,

pouco frequentes: cataratas

raros: cegueira
desconhecido: neuropatia ótica

Afeções do ouvido e do labirinto

frequentes: zumbidos
pouco frequentes: hipoacusia
raros: surdez neurosensorial
muito raros: audição debilitada

Doenças cardíacas

frequentes: perturbações isquémicas da artéria coronária, taquicardia
pouco frequentes: insuficiência cardíaca, arritmia ventricular e paragem cardíaca, arritmias supraventriculares, cardiomiopatias, hipertrofia ventricular, palpitações
raros: efusão pericárdica
muito raros: *Torsades de Pointes*

Vasculopatias

muito frequentes: hipertensão
frequentes: episódios tromboembólicos e isquémicos, distúrbios vasculares hipotensivos, hemorragia, distúrbios vasculares periféricos
pouco frequentes: trombose venosa profunda dos membros, choque, enfarte

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

frequentes: alterações no parênquima do pulmão, dispneia, efusão pleural, tosse, faringite, congestão e inflamação nasais
pouco frequentes: falha respiratória, distúrbios do trato respiratório, asma
raros: síndrome de dificuldade respiratória aguda

Doenças gastrointestinais

muito frequentes: diarreia, náuseas
frequentes: sinais e sintomas gastrointestinais, vômitos, dor gastrointestinal e abdominal, condições inflamatórias gastrointestinais, hemorragia gastrointestinal, perfuração e ulceração gastrointestinais, ascite, estomatite e ulceração, obstipação, sinais e sintomas dispépticos, flatulência, inchaço e distensão, fezes moles,
pouco frequentes: pancreatite crónica e aguda, íleo paralítico, doença do refluxo gastroesofágico, esvaziamento gástrico comprometido
raros: pseudoquistos pancreáticos, subíleo

Afeções hepatobiliares

frequentes: perturbações do ducto biliar, dano hepatocelular e hepatite, colestase e icterícia
raros: doença hepática venoclusiva, trombose arterial hepática
muito raros: falha hepática

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

frequentes: erupção cutânea, prurido, alopecia, acne, aumento da sudação
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 perceção da temperatura corporal
pouco frequentes: sintomas de gripe, sensação de nervosismo, sensação anormal insuficiência multiorgânica, sensação de opressão torácica, intolerância à temperatura
raros: queda, úlcera, opressão no peito, 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 primária do transplante

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 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

Foram descritos diversos casos de sobredosagem acidental com tacrolímus; os sintomas incluíram tremor, cefaleias, náuseas e vômitos, infeções, urticária, letargia e aumentos sanguíneos do azoto ureico, concentrações 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 e efeitos farmacodinâmicos

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 linfoquina.

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 linfoquinas (como as interleuquinas-2, -3 e o interferão γ) e a expressão dos recetores da interleuquina-2.

Eficácia clínica e segurança de tacrolímus administrado duas vezes por dia em transplantação primária de outros órgãos

Em estudos prospetivos publicados, o tacrolímus oral (administrado como Prograf cápsulas) 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 de tacrolímus oral nestes estudos publicados assemelha-se ao notificado em estudos de grande dimensão, onde o tacrolímus 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 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* ciclosporina (11,5% *versus* 22,6%) e uma menor incidência de rejeição crónica, a síndrome de bronquiólite obliterante foi notificada dentro do primeiro ano após transplantação (em valores de 2,86% *versus* 8,57%). A taxa de sobrevida de doentes no primeiro 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 tacrolímus oral foi administrado numa dose de 0,15 mg/kg/dia com os subseqüentes ajustes de dose para a concentração mínima pretendida de 10 a 20 nanogramas/ml. A sobrevida de doentes no primeiro ano foi de 83% no grupo tratado com tacrolímus e de 71% no grupo tratado com ciclosporina e no segundo ano a taxa de sobrevida foi 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 ($n=2$) ($p=0,02$).

Num estudo adicional em 2 centros, 26 doentes foram aleatorizados para o tacrolímus versus 24 doentes para a ciclosporina. O tacrolímus foi iniciado com a 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 a concentração mínima pretendida de 12 a 15 nanogramas/ml. As taxas de sobrevida de doentes no primeiro 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 3 estudos demonstraram taxas de sobrevida semelhantes. A incidência de rejeição aguda foi numericamente inferior com o tacrolímus nos 3 estudos e um dos estudos notificou uma incidência significativamente inferior da síndrome de bronquiólite obliterante com o tacrolímus.

Transplantação pancreática

Um estudo multicêntrico incluiu 205 doentes submetidos ao transplante simultâneo de pâncreas e rim, os quais foram aleatorizados para tacrolímus (n=103) ou ciclosporina (n=102). No início, a dose oral por protocolo de tacrolímus foi de 0,2 mg/kg/dia com os subsequentes ajustes de dose para a concentração mínima pretendida de 8 a 15 nanogramas/ml no quinto dia e 5 a 10 nanogramas/ml após o 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 que 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 que apenas 6 doentes tratados com tacrolímus necessitaram de terapêutica alternativa.

Transplantação intestinal

Experiência clínica publicada de um centro no uso de tacrolímus 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% no primeiro ano, 54% ao fim de 5 anos e 42% ao fim de 10 anos. Nos anos iniciais a dose oral 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 deteção 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 nanograma/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 Modigraf granulado é uma formulação de libertação imediata de tacrolímus administrado duas vezes por dia. Após a administração oral de Modigraf granulado, o pico da concentração (C_{max}) de tacrolímus no sangue é em média atingido em aproximadamente 2 a 2,5 horas.

A absorção de tacrolímus é variável. Os resultados de um estudo de bioequivalência de dose única em voluntários adultos saudáveis demonstraram que o Modigraf granulado foi aproximadamente 20% mais biodisponível que o Prograf cápsulas. A biodisponibilidade oral média de tacrolímus (investigada com a formulação Prograf cápsulas) encontra-se no intervalo de 20 – 25% (intervalo individual em doentes adultos 6 - 43%, em doentes pediátricos transplantados renais 3-77 %). A biodisponibilidade oral de tacrolímus foi reduzida quando foi administrado após a refeição.

O fluxo biliar não influencia a absorção de tacrolímus pelo que o tratamento com Modigraf granulado pode iniciar-se oralmente.

Em alguns doentes, o tacrolímus parece ser continuamente absorvido durante um período prolongado originando um perfil de absorção relativamente plano.

A velocidade e extensão de absorção de tacrolímus são superiores em jejum. A presença de alimentos diminui a velocidade e a extensão da absorção de tacrolímus e o efeito é mais notório após uma refeição de elevado teor lipídico. O efeito de uma refeição com elevado teor de hidratos de carbono é menos pronunciado.

Em doentes submetidos a transplante hepático e que se encontram em condições estáveis, a biodisponibilidade oral de tacrolímus diminuiu quando foi administrado após uma refeição de teor lipídico moderado (34% de calorias). Foram evidentes diminuições da AUC (27%) e da C_{max} (50%) e um aumento de t_{max} (173%) no sangue total.

Num estudo realizado em doentes renais transplantados e que se encontram em condições estáveis aos quais foi administrado tacrolímus imediatamente após a ingestão de um pequeno-almoço continental padrão, o efeito na biodisponibilidade oral foi menos pronunciado. Foi evidente a diminuição da AUC (de 2 a 12%) e da C_{max} (de 15 a 38%) e o aumento da t_{max} (de 38% a 80%) no sangue total.

Para Modigraf 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 1 300 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 foi de aproximadamente 43 horas. Nos doentes adultos e pediátricos submetidos a transplante hepático, a média é de 11,7 e de 12,4 horas, respetivamente, comparativamente com as 15,6 horas observadas nos recetores adultos submetidos a transplante renal. As taxas de depuração aumentadas contribuem para a menor semivida observada nos recetores de transplantes.

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: a bÍlis foi a principal via de eliminação.

Dados pediátricos

Em doentes pediátricos transplantados hepáticos, a biodisponibilidade oral média de tacrolímus (investigada com Modigraf granulado) é $26\% \pm 23\%$ (intervalo individual em doentes pediátricos transplantados hepáticos 4 - 80%).

Não estão disponíveis dados relativos à biodisponibilidade oral de Modigraf noutras indicações terapêuticas. Após administração oral (0,30 mg/kg/dia) a doentes pediátricos transplantados hepáticos, as concentrações de tacrolímus no estado estacionário foram alcançadas em 3 dias na maioria dos doentes.

Em doentes pediátricos transplantados hepáticos e renais, foram observados valores para depuração corporal total de $2,3 \pm 1,2$ ml/min/kg e $2,1 \pm 0,6$ ml/min/kg, respetivamente. Observaram-se, em limitadas investigações clínicas pediátricas, valores de semivida e depuração corporal total altamente variáveis e dependentes da idade, especialmente na primeira infância.

A semivida em doentes pediátricos transplantados é em média aproximadamente 12 horas.

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 nanograma/ml, o que é mais do que seis vezes superior às concentrações máximas médias observadas com Modigraf 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 debilitada em dosagens tóxicas e a descendência apresentava o peso à nascença, viabilidade e crescimento reduzidos.

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

Lactose mono-hidratada

Hipromelose (E464)

Croscarmelose sódica (E468)

6.2 Incompatibilidades

O tacrolímus não é compatível com plástico PVC (cloreto de polivinilo). Os materiais usados para preparar e administrar a suspensão, por exemplo recipiente para beber, copo ou tubo não podem conter PVC.

6.3 Prazo de validade

3 anos

Após preparação a suspensão deve ser imediatamente administrada.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Saquetas formadas por camadas de tereftalado de polietileno (PET), alumínio (Al) e polietileno (PE).

Tamanho da embalagem: embalagem contendo 50 saquetas.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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. NÚMERO(S) DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Modigraf 0,2 mg granulado para suspensão oral
EU/1/09/523/001

Modigraf 1 mg granulado para suspensão oral
EU/1/09/523/002

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

Data da primeira autorização: 15 de maio de 2009
Data da última renovação: 17 de fevereiro de 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

09/2019

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