

1. NOME DO MEDICAMENTO

Prograf 0,5 mg cápsulas

Prograf 1 mg cápsulas

Prograf 5 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Prograf 0,5 mg cápsulas

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

Excipiente com efeito conhecido: 62,85 mg de lactose mono-hidratada

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).

Prograf 1 mg cápsulas

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

Excipiente com efeito conhecido: 61,35 mg de lactose mono-hidratada

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).

Prograf 5 mg cápsulas

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

Excipiente com efeito conhecido: 123,60 mg de lactose mono-hidratada

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Prograf 0,5 mg cápsulas

Cápsula

Cápsulas de gelatina de cor amarelo claro opaco gravadas em vermelho com “0,5 mg” e “[f] 607”, contendo pó branco.

Prograf 1 mg cápsulas

Cápsula

Cápsulas de gelatina de cor branco opaco gravadas em vermelho com “1 mg” e “[f] 617”, contendo pó branco.

Prograf 5 mg cápsulas

Cápsula

Cápsulas de gelatina de cor vermelho acinzentado opaco gravadas em branco com “5 mg” e “[f] 657”, contendo pó branco.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Profilaxia da rejeição do transplante nos recetores do transplante alogénico de fígado, rim ou coração.

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

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica com Prograf 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 à rejeição do enxerto ou ao aumento da incidência de efeitos secundários, 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; alterações na formulação ou no regime posológico só podem ser feitas 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 de dose para assegurar que a exposição sistémica de tacrolímus é mantida.

Considerações gerais

As doses iniciais recomendadas a seguir referidas são apenas orientadoras. A dose de Prograf deve ser baseada em primeiro lugar na avaliação clínica da rejeição e tolerabilidade de cada doente, auxiliada pela monitorização dos parâmetros sanguíneos (ver recomendações sobre a concentração pretendida no sangue total). Se os sinais clínicos de rejeição forem aparentes, deve ser considerada a alteração do regime imunossupressor.

O Prograf pode ser administrado por via intravenosa ou oral. Em geral, a administração pode iniciar-se por via oral; se necessário, em doentes com entubação nasogástrica pode administrar-se o conteúdo das cápsulas suspenso em água.

Por rotina, o Prograf é administrado conjuntamente com outros agentes imunossuppressores no período pós-operatório inicial. A dose de Prograf pode variar, dependendo do regime imunossupressor escolhido.

Posologia

Posologias recomendadas - Transplantação hepática

Profilaxia da rejeição do transplante - adultos

A terapêutica oral com Prograf pode iniciar-se com doses de 0,10-0,20 mg/kg/dia, divididas em duas tomas (por exemplo, de manhã e à noite). A administração pode iniciar-se aproximadamente 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 0,01-0,05 mg/kg/dia, por perfusão contínua de 24 horas.

Profilaxia da rejeição do transplante – crianças

Deve ser administrada por via oral uma dose inicial de 0,30 mg/kg/dia, dividida em duas tomas (por exemplo, de manhã e à noite). Se o estado clínico do doente for impeditivo da terapêutica oral, deve então ser administrada uma dose intravenosa inicial de 0,05 mg/kg/dia em perfusão contínua de 24 horas.

Ajustes posológicos durante o período pós-transplante em adultos e crianças

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

Terapêutica de rejeição – adultos e crianças

O aumento das doses de Prograf, 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 forem detetados sinais de toxicidade (por exemplo, reações adversas pronunciadas - ver secção 4.8), a dose de Prograf poderá necessitar de ser reduzida.

Na conversão para Prograf, o tratamento deve iniciar-se com a dose oral recomendada para a imunossupressão primária.

Para informação sobre a conversão da ciclosporina para Prograf, ver no final desta secção o item “Ajustes posológicos em populações específicas de doentes”.

Posologias recomendadas - Transplantação renal

Profilaxia da rejeição do transplante – adultos

A terapêutica oral com Prograf deve iniciar-se com a dose de 0,20-0,30 mg/kg/dia, dividida em duas 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 por via oral, devido ao estado clínico do doente, deve ser iniciada a terapêutica intravenosa com 0,05-0,10 mg/kg/dia em perfusão contínua de 24 horas.

Profilaxia da rejeição do transplante - crianças

A administração da dose oral inicial de 0,30 mg/kg/dia deve ser dividida em duas tomas (por exemplo, de manhã e à noite). Se a administração não puder ser por via oral, devido ao estado clínico do doente, deve ser iniciada a terapêutica intravenosa com 0,075-0,100 mg/kg/dia em perfusão contínua de 24 horas.

Ajustes posológicos durante o período pós-transplante em adultos e crianças

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

Terapêutica de rejeição – adultos e crianças

O aumento das doses de Prograf, 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 forem detetados sinais de toxicidade (por exemplo, reações adversas pronunciadas - ver secção 4.8), a dose de Prograf poderá necessitar de ser reduzida.

Na conversão para Prograf, o tratamento deve iniciar-se com a dose oral recomendada para a imunossupressão primária.

Para informação sobre a conversão da ciclosporina para Prograf, ver no final desta secção o item “Ajustes posológicos em populações específicas de doentes”.

Posologias recomendadas - Transplantação cardíaca

Profilaxia da rejeição do transplante – adultos

O Prograf pode ser usado com indução de anticorpos (permitido no caso do atraso do início da terapêutica com Prograf) ou alternativamente sem indução de anticorpos em doentes clinicamente estáveis.

Após a indução de anticorpos, a terapêutica oral com Prograf deve iniciar-se com a dose de 0,075 mg/kg/dia, dividida em duas tomas (por exemplo, de manhã e à noite). A administração deve ser iniciada dentro dos 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 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.

Profilaxia da rejeição do transplante - crianças

O Prograf tem sido administrado com ou sem indução de anticorpos na transplantação cardíaca em crianças.

Em doentes sem indução de anticorpos, se a terapêutica com Prograf é iniciada via intravenosa, a dose inicial recomendada é de 0,03 – 0,05 mg/kg/dia, em perfusão contínua de 24 horas até atingir uma concentração no sangue total de tacrolímus de 15 – 25 ng/ml. Os doentes devem passar à terapêutica oral assim que for clinicamente praticável. A primeira dose da terapêutica oral deve ser de 0,30mg/kg/dia iniciando-se 8 a 12 horas após a descontinuação da terapêutica intravenosa.

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

Ajustes posológicos durante o período pós-transplante em adultos e crianças

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

Terapêutica de rejeição – adultos e crianças

O aumento das doses de Prograf, 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.

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

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

Para informação sobre a conversão da ciclosporina para Prograf, ver no final desta secção o item “Ajustes posológicos em populações específicas de doentes”.

Posologias recomendadas – Terapêutica de rejeição, outros transplantes alogénicos

As posologias recomendadas para os transplantes de pulmão, pâncreas e intestino são baseadas em estudos clínicos prospetivos limitados. O Prograf tem sido usado numa dose oral inicial de 0,10 – 0,15 mg/kg/dia no caso de transplante de pulmão, 0,2 mg/kg/dia no caso de transplante de pâncreas e 0,3 mg/kg/dia no caso de transplante intestinal.

Ajustes posológicos em populações específicas de doentes

Doentes com disfunção hepática

Nos doentes com disfunção hepática grave, poderá ser necessária uma redução da dose, de modo a manter os níveis sanguíneos mínimos dentro do intervalo recomendado.

Doentes com disfunção renal

Uma vez que a farmacocinética de tacrolímus não é afetada pela função renal, não deverá ser necessário qualquer ajuste da dose. No entanto, devido ao potencial nefrotóxico de tacrolímus, recomenda-se a monitorização cuidada da função renal (incluindo as concentrações de creatinina séricas periódicas, a determinação da depuração da creatinina e a monitorização da excreção urinária).

População pediátrica

De um modo geral, os doentes pediátricos necessitam de doses 1½ a 2 vezes superiores às doses para os adultos, para atingirem níveis sanguíneos similares.

População idosa

Atualmente não existem provas indicativas de que a posologia deva ser ajustada na população idosa.

Conversão de ciclosporina

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 Prograf (ver secção 4.4 e 4.5). A terapêutica com Prograf 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 Prograf 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.

Recomendações sobre a concentração pretendida no sangue total

A posologia deve ser baseada em primeiro lugar na avaliação clínica da rejeição e tolerabilidade de cada doente.

Como auxílio para otimizar o doseamento, existem vários imunoensaios para determinar as concentrações de tacrolímus no sangue total, incluindo um imunodoseamento enzimático de micropartículas (MEIA - *microparticle enzyme immunoassay*) semiautomático. 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.

Os níveis sanguíneos mínimos de tacrolímus devem ser monitorizados durante a fase inicial do período de pós-transplantação. Quando administrado oralmente, os níveis sanguíneos mínimos devem ser determinados aproximadamente 12 horas após a administração, imediatamente antes da próxima toma. A frequência da monitorização dos níveis sanguíneos deve basear-se nas necessidades clínicas. Como o Prograf é um medicamento com uma depuração plasmática baixa, os ajustes do regime posológico podem levar alguns dias até as alterações nos níveis sanguíneos serem aparentes. Os níveis sanguíneos mínimos devem ser monitorizados aproximadamente duas vezes por semana, durante a fase inicial do período pós-transplante e depois, periodicamente, durante a terapêutica de manutenção. Os níveis mínimos sanguíneos de tacrolímus também devem ser monitorizados após o ajuste posológico, as alterações no regime imunossupressor, ou a seguir à coadministração de substâncias que possam alterar as concentrações de tacrolímus no sangue total (ver secção 4.5).

A análise de um estudo clínico sugere que a maioria dos doentes pode ser controlada com êxito desde que os níveis sanguíneos mínimos de tacrolímus se mantenham 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, 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 transplantes renais e coração, na fase inicial do período pós-transplante. Subsequentemente, durante a terapêutica de manutenção, as concentrações sanguíneas têm sido mantidas, de um modo geral, entre 5 e 15 ng/ml, nos recetores de transplantes hepáticos, renais e cardíacos.

Modo de administração

Recomenda-se que a dose oral diária seja administrada em duas tomas divididas (por exemplo: de manhã e à noite). As cápsulas 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 com um líquido (de preferência água).

Por norma, as cápsulas devem ser administradas com o estômago vazio ou pelo menos 1 hora antes ou 2 – 3 horas após as refeições, para que seja atingida a absorção máxima (ver secção 5.2).

Duração do tratamento

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.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade ao tacrolímus ou a outros macrólidos.

Hipersensibilidade a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

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 acontecimentos adversos graves, incluindo rejeição do órgão, ou outros efeitos secundários 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 como rotina: determinações de tensão arterial, ECG, estado neurológico e visual, glicemia 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.

Substâncias com potencial para interação

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 como apropriado para manter uma exposição de tacrolímus semelhante.

Deve ser evitada a toma concomitante de Prograf com preparações à base de plantas contendo hipericão (*Hypericum perforatum*) ou outras preparações à base de plantas, devido ao risco de interações que originam a diminuição da concentração sanguínea de tacrolímus e redução do efeito clínico 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).

O uso concomitante de tacrolímus com medicamentos com efeitos nefrotóxicos ou neurotóxicos conhecidos poderá aumentar esses efeitos (ver secção 4.5).

Vacinação

Os imunossuppressores podem afetar a resposta à vacinação e as vacinas poderão ter menor eficácia durante o tratamento com 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 essencialmente nas crianças com concentrações sanguíneas mínimas de tacrolímus muito superiores aos níveis máximos recomendados. Outros fatores para os quais foi observado que o risco destas situações clínicas está aumentado incluem a preexistência de doença cardíaca, o uso de corticosteroides, hipertensão, disfunção renal ou hepática, infeções, sobrecarga de fluidos e edema. Consequentemente, os doentes de alto risco, particularmente crianças e aqueles que recebem terapêutica imunossupressora em doses elevadas, devem ser monitorizados utilizando-se métodos como ecocardiografia ou ECG pré e pós-transplante (por exemplo, inicialmente aos três meses e depois aos 9-12 meses). Se se desenvolverem anomalias, deve ser considerada a redução da dose da terapia com Prograf, ou a mudança de tratamento para outro agente imunossupressor. O tacrolímus pode prolongar o intervalo QT e pode causar *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 eletrolíticas. 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 a tacrolímus (ver secção 4.5).

Afeções linfoproliferativas e malignidade

Foram notificados casos de doentes tratados com Prograf que desenvolveram perturbações linfoproliferativas associadas ao Vírus de Epstein-Barr (EBV) (ver secção 4.8). Os doentes que mudaram para a terapêutica com Prograf não devem receber concomitantemente tratamento antilinfocitário. Foi descrito que crianças muito jovens (< 2 anos) EBV-VCA-negativas apresentam um risco acrescido de desenvolvimento de perturbações linfoproliferativas. Por conseguinte, neste grupo de doentes, a serologia EBV-VCA deve ser determinada antes do início da terapêutica com Prograf. Durante o tratamento, recomenda-se monitorização cuidada com EBV-PCR. O EBV-PCR positivo pode persistir durante alguns meses e não é por si só indicativo de doença linfoproliferativa ou linfoma.

Tal como para outros agentes imunossuppressores, 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.

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

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 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 referenciação para um oftalmologista, se adequado.

Infeções, incluindo infeções oportunistas

Os doentes tratados com imunossuppressores, incluindo Prograf, apresentam risco aumentado para infeções, incluindo infeções oportunistas (bacterianas, fúngicas, virais e por 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 com função hepática ou renal em deterioração ou sintomas neurológicos. A prevenção e a gestão devem ser feitas de acordo com orientações clínicas adequadas.

Aplasia Eritrocitária Pura

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

Excipientes

Como Prograf contém lactose, deve-se ter especial atenção a doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou má absorção de glucose-galactose.

A tinta de impressão utilizada para marcar as cápsulas de Prograf 0,5 mg e 1 mg 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 Prograf.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações metabólicas

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 medicamentos ou medicamentos à base de plantas reconhecidamente inibidores ou indutores 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 substâncias com potencial para alterar o metabolismo do CYP3A4 são usadas concomitantemente, e suspender ou ajustar de modo apropriado a dose de tacrolímus de modo a manter uma exposição semelhante de tacrolímus (ver secções 4.2 e 4.4).

Inibidores do metabolismo

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 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 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. Observaram-se interações mais fracas com clotrimazol, claritromicina, josamicina, nifedipina, nicardipina, diltiazem, verapamil, amiodarona, danazol, etinilestradiol, omeprazol, nefazodona e produtos à base de plantas (chinesas) contendo extratos de *Schisandra sphenanthera*. Estudos *in vitro*, demonstram que as substâncias a seguir indicadas são potenciais inibidores do metabolismo de tacrolímus: bromocriptina, cortisona, dapsona, ergotamina, gestodeno, lidocaína, fenitoína, miconazol, midazolam, nilvadipina, noretisterona, quinidina, tamoxifeno, 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 (p. ex: os AINEs, os anticoagulantes orais ou os antidiabéticos orais). Outras potenciais interações que podem aumentar a exposição sistémica de tacrolímus incluem o agente procinético metoclopramida, a cimetidina e o hidróxido de alumínio e magnésio.

Indutores do metabolismo

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 plasmática de contraceptivos esteroides levando a um aumento da exposição à hormona, 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 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 originaram efeitos clínicos prejudiciais

O uso concomitante de tacrolímus com medicamentos com efeitos nefrotóxicos ou neurotóxicos conhecidos poderá aumentar os níveis de toxicidade (por exemplo, os aminoglicosídeos, os inibidores da girase, a vancomicina, o sulfametoxazol + trimetoprim, 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 com hipercaliemia, ou aumentar a hipercaliemia preexistente, 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 imunossuppressores podem afetar a resposta à vacinação e as vacinas poderão ter menor eficácia durante o tratamento com 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 efeitos adversos durante e após a gravidez sob tratamento com tacrolímus comparado com outros fármacos imunossuppressores. No entanto, foram notificados casos de abortos espontâneos. Até à data, não estão disponíveis outros dados epidemiológicos relevantes. Quando o tratamento é necessário, o 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 efeitos adversos de tacrolímus (em particular os efeitos nos rins). Existe um risco de

parto prematuro (< 37 semanas) assim como de hipercaliemia do recém-nascido, o que, no entanto, normaliza espontaneamente.

Em ratos e coelhos, tacrolímus causou toxicidade embriofetal em doses com toxicidade materna demonstrada (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 no recém-nascido, as mulheres submetidas a terapêutica com Prograf não devem amamentar.

Fertilidade

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

4.8 Efeitos indesejáveis

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

Muitas das reações adversas medicamentosas abaixo indicadas são reversíveis e/ou respondem à redução da dose. Em comparação com o uso intravenoso, a administração oral parece estar associada com uma baixa incidência de reações adversas medicamentosas. As reações adversas abaixo são listadas por ordem decrescente de frequência de ocorrência: 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).

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 Prograf.

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)

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 de pele, em associação com o tratamento com o tacrolímus.

Doenças do sangue e do sistema linfático

| | |
|-------------------|--|
| frequentes: | anemia, leucopenia, trombocitopenia, leucocitose, análises anormais de eritrócitos |
| pouco frequentes: | coagulopatias, análises anormais de coagulação e hemorragia, pancitopenia, neutropenia |
| 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 nutrição

muito frequentes: hiperglicemia, *diabetes mellitus*, hipercaliemia
frequentes: hipomagnesemia, hipofosfatemia, hipocaliemia, hipocalcemia, hiponatremia, hipervolemia, hiperuricemia, diminuição do apetite, acidoses metabólicas, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, outras alterações eletrolíticas
pouco frequentes: desidratação, hipoproteinemia, hiperfosfatemia, hipoglicemia

Perturbações do foro psiquiátrico

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

Doenças do sistema nervoso

muito frequentes: tremores, cefaleias
frequentes: convulsões, perturbações da consciência, parestesias e disestesias, neuropatias periféricas, tonturas, dificuldade de escrever, distúrbios do sistema nervoso
pouco frequentes: coma, hemorragias do sistema nervoso central e acidentes cerebrovasculares, paralisia e paresia, encefalopatia, perturbações na fala e discurso, amnésia
raros: hipertonia
muito raros: miastenia

Afeções oculares

frequentes: visão enevoadada, fotofobia, perturbações visuais
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: arritmia ventricular e paragem cardíaca, insuficiência cardíaca, cardiomiopatias, hipertrofia ventricular, arritmias supraventriculares, palpitações,
raros: efusão pericárdica
muito raros: *Torsades de Pointes*

Vasculopatias

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

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

| | |
|-------------------|---|
| frequentes: | dispneia, alterações no parênquima do pulmão, efusão pleural, faringite, tosse, 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: | condições inflamatórias gastrointestinais, perfuração e ulceração gastrointestinais, hemorragia gastrointestinal, estomatite e ulceração, ascite, vômitos, dor gastrointestinal e abdominal, sinais e sintomas dispépticos, obstipação, flatulência, inchaço e distensão, fezes moles, sinais e sintomas gastrointestinais |
| pouco frequentes: | íleo paralítico, pancreatite crônica e aguda, doença do refluxo gastroesofágico, esvaziamento gástrico comprometido |
| raros: | subíleo, pseudoquistos pancreáticos |

Afeções hepatobiliares

| | |
|--------------|---|
| frequentes: | colestase e icterícia, dano hepatocelular e hepatite, colangite |
| raros: | trombose arterial hepática, doença hepática veno-oclusiva |
| muito raros: | insuficiência hepática, estenose do ducto biliar |

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

| | |
|-------------------|--|
| frequentes: | prurido, exantema, alopecia, acne, aumento da sudorese |
| 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, espasmos musculares, dor nas extremidades, dorsalgia |
| pouco frequentes: | afeções nas articulações |
| raros: | diminuição da mobilidade |

Doenças renais e urinárias

| | |
|-------------------|--|
| muito frequentes: | compromisso renal |
| frequentes: | insuficiência renal, insuficiência renal aguda, oligúria, necrose tubular renal, nefropatia tóxica, anomalias urinárias, sintomas uretrais e da bexiga |
| pouco frequentes: | anúria, síndrome urémico hemolítico |
| 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 asténicos, estados febris, edema, dor e mal-estar, alteração na percepção da temperatura corporal |
|-------------|---|

| | |
|-------------------|--|
| pouco frequentes: | insuficiência multiorgânica, sintomas de gripe, intolerância à temperatura, sensação de pressão torácica, sensação de nervosismo, sensação anormal |
| raros: | sede, queda, opressão no peito, úlcera |
| muito raros: | aumento do tecido adiposo |
| desconhecido: | neutropenia febril |

Exames complementares de diagnóstico

| | |
|-------------------|--|
| frequentes: | enzimopatias e disfunções hepáticas, 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 do enxerto primário |
|-------------|-------------------------------|

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. Pedese 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; os sintomas incluíram tremor, cefaleias, náuseas e vômitos, infeções, urticária, letargia, aumento do azoto ureico no sangue e concentrações elevadas de creatinina sérica e aumento dos níveis da alanina aminotransferase.

Não existe qualquer antídoto específico para a terapêutica com Prograf. 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 usada 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), 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 discreto conjunto 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.

Resultados de dados publicados em transplantação primária de outros órgãos

A terapêutica com Prograf tem evoluído, sendo hoje um medicamento aceite na imunossupressão primária após a transplantação do pâncreas, pulmão ou intestino. Em estudos prospetivos publicados, o tacrolímus 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 nestes estudos publicados assemelha-se ao reportado 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 seguidamente.

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 bronquiolite 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 (Treede *et al.*, 3rd ICI San Diego, US, 2004; Abstract 22).

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 a concentração mínima pretendida de 10 a 20 ng/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 bronquiolite 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 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 ng/ml. As taxas de sobrevivência 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%) (Treede *et al.*, J Heart Lung Transplant 2001;20:511).

Os três estudos demonstraram taxas de sobrevivência semelhantes. A incidência de rejeição aguda foi numericamente inferior com o tacrolímus nos três 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). A dose inicial por dose 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 ng/ml no quinto dia e 5 a 10 ng/ml após o sexto mês. A sobrevivência do enxerto na transplantação pancreática ao fim de 1 ano foi significativamente superior com o tacrolímus: 91,3% *versus* 74,5% com a ciclosporina (p<0,0005), enquanto a taxa de sobrevivência 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 (Bechstein *et al.*, Transplantation 2004;77:1221).

Transplantação intestinal

Experiência clínica publicada de um centro, no uso de tacrolímus para o tratamento primário após a transplantação intestinal, demonstrou que a taxa de sobrevivência 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, do daclizumab, doses iniciais baixas de tacrolímus com níveis mínimos de 10 a 15 ng/ml, e mais recentemente a irradiação de transplante alogénico, contribuíram para melhorar os resultados nesta indicação ao longo do tempo (Abu-Elmagd *et al.*, Ann Surg 2001;234:404).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

No ser humano, o tacrolímus demonstrou ser capaz de ser absorvido pelo trato gastrointestinal. Após a administração oral de Prograf cápsulas, o pico das concentrações máximas (C_{max}) de tacrolímus no sangue são atingidas em aproximadamente 1 a 3 horas. Em alguns doentes, o tacrolímus parece ser absorvido continuamente por um período prolongado de tempo, estabelecendo um perfil de absorção relativamente plano. A biodisponibilidade oral média de tacrolímus encontra-se no intervalo de 20% – 25%.

Após administração oral (0,30 mg/kg/dia), em doentes submetidos a transplante hepático, as concentrações de Prograf no estado estacionário foram atingidas em 3 dias, na maioria dos doentes.

Em indivíduos saudáveis, Prograf cápsulas 0,5 mg, 1 mg e 5 mg demonstraram ser bioequivalentes, quando administradas em doses equivalentes.

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 Prograf diminuiu quando foi administrado após uma refeição de teor lipídico moderado (34% de calorías). 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 Prograf 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.

O fluxo biliar não influencia a absorção de Prograf.

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 e eliminação

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

Na circulação sistémica, o Prograf 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 litros.

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. As crianças recetoras de transplantes hepáticos apresentaram uma depuração total média no organismo cerca de duas vezes superior à dos adultos submetidos a transplante hepático. 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. Nos doentes submetidos a transplantes hepáticos, tanto adultos como crianças, são em média de 11,7 e de 12,4 horas, respetivamente, comparativamente com as 15,6 horas observadas nos recetores adultos de transplantes renais. Taxas de depuração aumentadas contribuem para a menor semivida observada nos recetores de transplantes.

Metabolismo e biotransformação

O tacrolímus é largamente metabolizado no fígado, primariamente 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

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.

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 bólus numa dose de 0,1 a 1,0 mg/kg, foi observado 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 Prograf em transplantes clÍnicos.

Foi observada toxicidade embriofetal em ratos e coelhos e limitada a doses que causaram toxicidade significativa nas progenitoras. Em ratos, verificou-se que a função reprodutiva feminina incluindo o nascimento se encontrava debilitada em dosagens tóxicas e a descendência apresentava peso à nascença, viabilidade e crescimento reduzidos.

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Prograf 0,5 mg cápsulas

Conteúdo da cápsula:

Hipromelose

Croscarmelose sódica

Lactose mono-hidratada

Estearato de magnésio

Revestimento da cápsula:

Dióxido de titânio (E 171)

Óxido de ferro amarelo (E 172)

Gelatina

Tinta de impressão do revestimento da cápsula: Goma laca, lecitina de soja, hidroxipropilcelulose, simeticone, óxido de ferro vermelho (E 172)

Prograf 1 mg cápsulas

Conteúdo da cápsula:

Hipromelose

Croscarmelose sódica

Lactose mono-hidratada

Estearato de magnésio

Revestimento da cápsula:

Dióxido de titânio (E 171)

Gelatina

Tinta de impressão do revestimento da cápsula: Goma laca, lecitina de soja, hidroxipropilcelulose, simeticone, óxido de ferro vermelho (E 172)

Prograf 5 mg cápsulas

Conteúdo da cápsula:

Hipromelose

Croscarmelose sódica

Lactose mono-hidratada

Estearato de magnésio

Revestimento da cápsula:

Dióxido de titânio (E 171)

Óxido de ferro vermelho (E 172)

Gelatina

Tinta de impressão do revestimento da cápsula: Goma laca, dióxido de titânio (E 171) e propilenoglicol.

6.2 Incompatibilidades

O tacrolímus não é compatível com PVC. A tubagem, seringas e qualquer outro equipamento usado para preparar ou administrar a suspensão do conteúdo de Prograf cápsulas não deve conter PVC.

6.3 Prazo de validade

3 anos

Após a abertura da bolsa de alumínio: 1 ano

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

As cápsulas devem ser tomadas imediatamente após serem retiradas do blister.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PVC/PVDC/Alumínio ou blisters destacáveis para dose unitária de alumínio PVC/PVDC. Dez cápsulas por blister. Dois, três, cinco, seis, nove ou dez blisters com excipiente em bolsa de alumínio.

Prograf 0,5 mg cápsulas

Embalagens de 20, 30, 50, 60 e 100 cápsulas em blisters.

Embalagens de 20x1, 30x1, 50x1, 60x1 e 100x1 cápsulas em blisters destacáveis para dose unitária.

Prograf 1 mg cápsulas

Embalagens de 20, 30, 50, 60, 90 e 100 cápsulas em blisters.

Embalagens de 20x1, 30x1, 50x1, 60x1, 90x1 e 100x1 cápsulas em blisters destacáveis para dose unitária.

Prograf 5 mg cápsulas

Embalagens de 30, 50, 60 e 100 cápsulas em blisters.

Embalagens de 30x1, 50x1, 60x1 e 100x1 cápsulas 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 Farma, Lda.
Lagoas Park
Edifício 5
Torre C, Piso 6,
2740-245 Porto Salvo
Portugal

8. NÚMEROS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Prograf 0,5 mg cápsulas

Nº de registo: 3117983 - 20 cápsulas, 0,5 mg, blisters de PVC/PVDC/Alu

Nº de registo: 3765781 - 30 cápsulas, 0,5 mg, blisters de PVC/PDVC/Alu

Nº de registo: 5345905 – 20x1 cápsulas, 0,5 mg, blisters de PVC/PVDC/Alu

Nº de registo: 5345913- 30x1 cápsulas, 0,5 mg, blisters de PVC/PDVC/Alu

Prograf 1 mg cápsulas

Nº de registo: 2899086 - 20 cápsulas, 1 mg, blisters de PVC/PDVC/Alu

Nº de registo: 2899185 - 60 cápsulas, 1 mg, blisters de PVC/PDVC/Alu

Nº de registo: 5345921- 20x1 cápsulas, 1 mg, blisters de PVC/PDVC/Alu

Nº de registo: 5345939- 30x1 cápsulas, 1 mg, blisters de PVC/PDVC/Alu

Nº de registo: 5335161 – 60x1 cápsulas, 1 mg, blisters de PVC/PDVC/Alu

Prograf 5 mg cápsulas

Nº de registo: 2899284 - 30 cápsulas, 5 mg, blisters de PVC/PDVC/Alu

Nº de registo: 5345947 - 30x1 cápsulas, 5 mg, blisters de PVC/PDVC/Alu

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

Prograf 0,5 mg cápsulas

Data da primeira autorização: 02 de março de 2000

Data da última renovação: 20 de janeiro de 2009

Prograf 1 mg cápsulas

Data da primeira autorização: 21 de abril de 1999

Data da última renovação: 20 de janeiro de 2009

Prograf 5 mg cápsulas

Data da primeira autorização: 21 de abril de 1999

Data da última renovação: 20 de janeiro de 2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

10/2019