

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Advagraf 0,5 mg cápsulas de libertação prolongada

Advagraf 1 mg cápsulas de libertação prolongada

Advagraf 3 mg cápsulas de libertação prolongada

Advagraf 5 mg cápsulas de libertação prolongada

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Advagraf 0,5 mg cápsulas de libertação prolongada

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

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

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

Advagraf 1 mg cápsulas de libertação prolongada

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

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

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

Advagraf 3 mg cápsulas de libertação prolongada

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

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

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

Advagraf 5 mg cápsulas de libertação prolongada

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

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

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsulas de libertação prolongada.

Advagraf 0,5 mg cápsulas de libertação prolongada

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

Advagraf 1 mg cápsulas de libertação prolongada

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

Advagraf 3 mg cápsulas de libertação prolongada

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

### Advagraf 5 mg cápsulas de libertação prolongada

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

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Profilaxia da rejeição do transplante em recetores adultos de aloenxertos renais ou hepáticos.

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

### **4.2 Posologia e modo de administração**

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

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

#### Posologia

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

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

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

#### Profilaxia da rejeição do transplante renal

A terapêutica com Advagraf deve iniciar-se com uma dose de 0,20-0,30 mg/kg/dia, administrada uma vez por dia de manhã. A administração deve ser iniciada dentro das 24 horas após a conclusão da cirurgia.

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

#### Profilaxia da rejeição do transplante hepático

A terapêutica com Advagraf deve iniciar-se com uma dose de 0,10-0,20 mg/kg/dia, administrada uma vez por dia de manhã. A administração deve ser iniciada aproximadamente 12 a 18 horas após a conclusão da cirurgia.

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

#### Conversão de doentes tratados com Prograf para Advagraf

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

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

#### 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 secções 4.4 e 4.5). Não é recomendada a administração combinada de ciclosporina e tacrolímus. A terapêutica com Advagraf deve ser iniciada após avaliação das concentrações séricas de ciclosporina e do estado clínico do doente. A administração do fármaco deverá ser retardada na presença de níveis sanguíneos elevados de ciclosporina. Na prática, a terapêutica com tacrolímus tem sido iniciada 12 a 24 horas após a descontinuação da ciclosporina. A monitorização dos níveis sanguíneos de ciclosporina deve continuar a ser feita após a conversão, uma vez que a depuração plasmática da ciclosporina pode ser afetada.

#### Terapêutica de rejeição do aloenxerto

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

#### Tratamento da rejeição do aloenxerto após transplantação renal e hepática

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

#### Tratamento da rejeição do aloenxerto após transplantação cardíaca

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

#### Tratamento da rejeição do aloenxerto após transplante de outros órgãos

Embora não exista experiência clínica com Advagraf em doentes sujeitos a transplantes pulmonar, pancreático ou intestinal, o Prograf tem sido usado em doentes com transplante pulmonar numa dose

oral inicial de 0,10-0,15 mg/kg/dia, em doentes com transplante pancreático numa dose oral inicial de 0,2 mg/kg/dia e na transplantação intestinal numa dose inicial de 0,3 mg/kg/dia.

#### Monitorização terapêutica do fármaco

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

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

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

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

#### Populações especiais

##### *Compromisso hepático*

Pode ser necessária uma redução da dose em doentes com 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 uma monitorização cuidadosa da função renal (incluindo a avaliação seriada da concentração de creatinina sérica, a determinação da depuração plasmática da creatinina e a monitorização do débito de urina).

##### *Raça*

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

### *Género*

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

### *População idosa*

Não existem evidências atualmente disponíveis que indiquem que a dosagem deve ser ajustada na população idosa.

### *População pediátrica*

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

### Modo de administração

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

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

## **4.3 Contraindicações**

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

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

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

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

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

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

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

### Substâncias com potencial para interação

Os inibidores ou indutores do CYP3A4 apenas devem ser coadministrados com tacrolímus depois de consultar um especialista em transplantação, devido às potenciais interações medicamentosas que podem resultar em reações adversas graves, incluindo rejeição ou toxicidade (ver secção 4.5).

#### *Inibidores do CYP3A4*

A utilização concomitante com inibidores do CYP3A4 pode aumentar os níveis sanguíneos de tacrolímus, que pode levar a reações adversas graves, incluindo nefrotoxicidade, neurotoxicidade e prolongamento do intervalo QT. É recomendado evitar a utilização concomitante de inibidores fortes do CYP3A4 (tais como ritonavir, cobicistate, cetoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicina, claritromicina ou josamicina) com tacrolímus. Se não for possível evitar a utilização concomitante, os níveis sanguíneos de tacrolímus devem ser monitorizados frequentemente, começando nos primeiros dias após a coadministração, sob supervisão de um especialista em transplantação, para ajustar a dose de tacrolímus se apropriado para manter uma exposição semelhante a tacrolímus. Devem também ser monitorizados cuidadosamente a função renal, o ECG incluindo o intervalo QT, e a condição clínica do doente.

O ajuste da dose necessita de ser baseado na situação individual de cada doente. Pode ser necessário reduzir a dose imediatamente no momento de iniciar o tratamento (ver secção 4.5).

Da mesma forma, a descontinuação dos inibidores do CYP3A4 pode afetar a taxa do metabolismo de tacrolímus, originando níveis sanguíneos subterapêuticos de tacrolímus, e que conseqüentemente requer monitorização cuidadosa e supervisão de um especialista em transplantação.

#### *Indutores do CYP3A4*

A utilização concomitante com indutores do CYP3A4 pode diminuir os níveis sanguíneos de tacrolímus, aumentando potencialmente o risco de rejeição de transplante. É recomendado evitar a utilização concomitante de indutores fortes do CYP3A4 (tais como rifampicina, fenitoína, carbamazepina) com tacrolímus. Se não for possível evitar a utilização concomitante, os níveis sanguíneos de tacrolímus devem ser monitorizados frequentemente, começando nos primeiros dias da coadministração, sob a supervisão de um especialista em transplantação, para ajustar a dose de tacrolímus se apropriado, para manter uma exposição semelhante de tacrolímus. Deve ser também monitorizada cuidadosamente a função do enxerto (ver secção 4.5).

Da mesma forma, a descontinuação dos indutores do CYP3A4 pode afetar a taxa do metabolismo de tacrolímus, originando níveis sanguíneos supratrapêuticos de tacrolímus, e que conseqüentemente requer monitorização cuidadosa e supervisão de um especialista em transplantação.

#### *Glicoproteína P*

Recomenda-se precaução em caso de coadministração de tacrolímus e fármacos que inibem a glicoproteína P, uma vez que pode ocorrer um aumento dos níveis de tacrolímus. Os níveis de tacrolímus no sangue total e o estado clínico do doente devem ser cuidadosamente monitorizados. Pode ser necessário um ajuste da dose de tacrolímus (ver secção 4.5).

#### *Preparações à base de plantas*

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

#### *Outras interações*

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 secções 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 neurotóxicos podem aumentar o risco desses 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 o tacrolímus. Deve ser evitado o uso de vacinas de vírus vivos atenuados.

#### Nefrotoxicidade

Tacrolímus pode originar compromisso da função renal em doentes pós-transplante. O compromisso renal agudo sem intervenção ativa pode progredir para compromisso renal crónico. Os doentes com compromisso da função renal devem ser monitorizados cuidadosamente, uma vez que a dosagem de tacrolímus poderá ter de ser reduzida. O risco de nefrotoxicidade pode aumentar quando tacrolímus é administrado concomitantemente com fármacos associados a nefrotoxicidade (ver secção 4.5). A utilização concomitante de tacrolímus com fármacos com efeitos nefrotóxicos conhecidos deve ser evitada. Quando não for possível evitar a coadministração, deve ser realizada uma monitorização cuidadosa dos níveis sanguíneos mínimos de tacrolímus e da função renal e deve ser considerada a redução da dosagem se ocorrer nefrotoxicidade.

#### 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.

Como os níveis de tacrolímus no sangue podem variar significativamente durante episódios de diarreia, é recomendada uma monitorização adicional da concentração de tacrolímus durante episódios de diarreia.

#### Cardiopatias

Foram observados casos raros de hipertrofia ventricular ou hipertrofia do septo, notificadas como cardiomiopatias, em doentes tratados com Prograf, podendo também ocorrer com Advagraf. A maioria dos casos foram reversíveis, tendo ocorrido com concentrações sanguíneas mínimas de tacrolímus muito superiores aos níveis máximos recomendados. Foram observados outros fatores que aumentam o risco destas situações clínicas, incluindo a existência prévia de doença cardíaca, o uso de corticosteroides, hipertensão, disfunção renal ou hepática, infeções, sobrecarga de líquidos e edema. Consequentemente, os doentes de alto risco submetidos a terapêutica imunossupressora com doses elevadas, devem ser monitorizados, utilizando-se métodos como ecocardiografia ou ECG no pré- e pós-transplante (por exemplo, inicialmente aos 3 meses e depois aos 9-12 meses). Se se desenvolverem anomalias, deve ser considerada a redução da dose de Advagraf, ou a alteração de tratamento para outro agente imunossupressor. O tacrolímus pode prolongar o intervalo QT e pode provocar *Torsades de pointes*. Devem ser tomadas precauções em doentes com fatores de risco de prolongamento do intervalo QT, incluindo doentes com história pessoal ou familiar de prolongamento do intervalo QT, insuficiência cardíaca congestiva, bradiarritmias e anomalias electrolíticas. Também devem ser tomadas precauções em doentes diagnosticados ou com suspeita de terem Síndrome do segmento QT Longo Congénito ou prolongamento do intervalo QT adquirido, ou em doentes a tomar concomitantemente medicamentos que prolonguem o intervalo QT, que induzam anomalias electrolíticas ou que aumentem a exposição ao tacrolímus (ver secção 4.5).

#### Afeções linfoproliferativas e malignidade

Foram notificados casos de doentes tratados com tacrolímus que desenvolveram afeções linfoproliferativas associadas ao Vírus de Epstein-Barr (EBV) e outras doenças malignas, incluindo cancro da pele e sarcoma de Kaposi (ver secção 4.8).

Uma combinação de imunossuppressores, tais como anticorpos anti-linfócitos (por exemplo, basiliximab, daclizumab) administrados concomitantemente, aumenta o risco de afeções linfoproliferativas associadas ao EBV. Foram notificados casos de doentes com EBV-Antigénio da Cápside Viral (VCA)-negativo como tendo um risco aumentado de desenvolverem afeções linfoproliferativas. Portanto, neste grupo de doentes, deve ser verificada a serologia EBV-VCA antes de se iniciar o tratamento com Advagraf. Durante o tratamento, é recomendada uma monitorização cuidadosa através de EBV-PCR. O EBV-PCR positivo poderá persistir por vários meses e não é por si só indicativo de doença linfoproliferativa ou linfoma.

O sarcoma de Kaposi, incluindo casos com formas agressivas da doença e consequências fatais, foi notificado em doentes tratados com tacrolímus. Em alguns casos, foi observada regressão do sarcoma de Kaposi após a redução da intensidade da imunossupressão.

Tal como para outros agentes imunossuppressores, a exposição à luz solar e luz UV deve ser limitada através do uso de vestuário protetor 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.

#### Infeções, incluindo infeções oportunistas

Os doentes tratados com imunossuppressores, incluindo Advagraf, apresentam risco aumentado para infeções, incluindo infeções oportunistas (bacterianas, fúngicas, virais e protozoárias), tais como infeção por CMV, 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 incluindo rejeição do enxerto 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 (SEPR)

Foi notificado o desenvolvimento de síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR) 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 SEPR, tais como: cefaleias, estado mental alterado, crises convulsivas e perturbações visuais. Caso seja diagnosticado SEPR, é recomendado um controlo adequado da tensão arterial e das crises convulsivas, bem como a descontinuação imediata de tacrolímus. Depois de terem sido tomadas as medidas apropriadas, a maioria recuperou completamente.

#### Afeções oculares

Foram notificadas afeções oculares, que por vezes progrediram para perda de visão, em doentes tratados com tacrolímus. Foram notificados alguns casos que 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 do campo visual, nesses casos, recomenda-se a avaliação imediata e referenciação para um oftalmologista, se adequado.

#### Microangiopatia trombótica (MAT) (incluindo síndrome urémica hemolítica (SUH) e púrpura trombocitopénica trombótica (PTT))

O diagnóstico de MAT, incluindo púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) e síndrome urémica hemolítica (SUH), que pode por vezes levar a insuficiência renal ou um resultado fatal, deve ser considerado em doentes com anemia hemolítica, trombocitopenia, fadiga, manifestação neurológica flutuante, compromisso renal e febre. Se MAT for diagnosticada, é necessário tratamento imediato, e a descontinuação de tacrolímus deve ser considerada de acordo com o critério do médico.

A administração concomitante de tacrolímus com um inibidor alvo da ripamicina nos mamíferos (mTOR) (ex. sirolímus, everolímus) pode aumentar o risco de microangiopatia trombótica (incluindo síndrome urémica hemolítica e púrpura trombocitopénica trombótica).

#### Aplasia Eritrocitária Pura

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

#### Populações especiais

Existe experiência limitada 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 compromisso hepático grave (ver secção 4.2).

#### Excipientes

Uma vez que as cápsulas de Advagraf contêm lactose, os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase total ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

A tinta de impressão utilizada para marcar as cápsulas de Advagraf contém lecitina de soja. Em doentes que são hipersensíveis ao amendoim ou soja, deve ser ponderado o risco e gravidade da hipersensibilidade contra o benefício de usar Advagraf. Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por cápsula, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### **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 reconhecidos como inibidores ou indutores do CYP3A4 podem afetar o metabolismo de tacrolímus e, conseqüentemente, aumentar ou diminuir os níveis sanguíneos de tacrolímus. Da mesma forma, a descontinuação destes medicamentos ou medicamentos à base de plantas pode afetar a taxa do metabolismo de tacrolímus e, deste modo, os níveis sanguíneos de tacrolímus.

Os estudos farmacocinéticos indicaram que o aumento dos níveis sanguíneos de tacrolímus, quando coadministrado com inibidores do CYP3A4, resulta sobretudo do aumento da biodisponibilidade oral de tacrolímus devido à inibição do metabolismo gastrointestinal. O efeito na depuração hepática é menos pronunciado.

É fortemente recomendada uma monitorização cuidadosa dos níveis sanguíneos de tacrolímus sob a supervisão de um especialista em transplantação, assim como a monitorização da função do enxerto, do prolongamento do intervalo QT (com ECG), da função renal e outros efeitos indesejáveis, incluindo neurotoxicidade, sempre que sejam usadas concomitantemente substâncias com potencial para alterar o metabolismo do CYP3A4 e ajustar ou suspender a dose de tacrolímus de modo apropriado para manter uma exposição semelhante de tacrolímus (ver secções 4.2 e 4.4). Da mesma forma, os doentes devem ser monitorizados cuidadosamente ao utilizar tacrolímus concomitantemente com múltiplas substâncias que afetam o CYP3A4, uma vez que os efeitos na exposição de tacrolímus podem ser exacerbados ou diminuídos.

Os medicamentos com efeito sobre tacrolímus estão indicados na tabela abaixo. Os exemplos de interações fármaco-fármaco não se destinam a ser inclusivos ou exaustivos, e portanto a informação do medicamento de cada fármaco coadministrado com tacrolímus deve ser consultada para obter informações relacionadas com a via metabólica, as vias de interação, os possíveis riscos e as ações específicas a tomar relativamente à coadministração.

Medicamentos que podem ter efeitos sobre tacrolímus

Nome ou classe do fármaco/substância	Efeito da interação medicamentosa	Recomendações relativas à coadministração
Toranja ou sumo de toranja	Pode aumentar as concentrações mínimas de tacrolímus no sangue total e aumentar o risco de reações adversas graves (p. ex., neurotoxicidade, prolongamento do intervalo QT) [ver secção 4.4].	Evitar toranja ou sumo de toranja
Ciclosporina	Pode aumentar as concentrações mínimas de tacrolímus no sangue total. Além disso, podem ocorrer efeitos nefrotóxicos sinérgicos/aditivos.	A utilização concomitante de ciclosporina e tacrolímus deve ser evitada [ver secção 4.4].
Medicamentos com efeitos nefrotóxicos ou neurotóxicos conhecidos: aminoglicosídeos, inibidores da girase, vancomicina, sulfametoxazol + trimetoprim, AINEs, ganciclovir, aciclovir, anfotericina B, ibuprofeno, cidofovir, foscarnet	Pode potenciar os efeitos nefrotóxicos ou neurotóxicos de tacrolímus.	A utilização concomitante de tacrolímus com fármacos com efeitos nefrotóxicos conhecidos deve ser evitada. Quando não for possível evitar a coadministração, monitorize a função renal e outros efeitos indesejáveis e se necessário ajuste a dose de tacrolímus.
Inibidores fortes do CYP3A4: agentes antifúngicos (p. ex., cetoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol), os antibióticos macrólidos (p. ex., telitromicina, troleandomicina, claritromicina, josamicina), inibidores da protease do VIH (p. ex., ritonavir, nelfinavir, saquinavir), inibidores de protease do VHC (p. ex., telaprevir, boceprevir e a combinação de ombitasvir e paritaprevir com ritonavir, com ou sem dasabusvir), nefazodona, o potenciador farmacocinético cobicistate e os inibidores de cinase idelalisib, ceritinib. Também foram observadas interações fortes com o antibiótico macrólido eritromicina	Podem aumentar as concentrações mínimas de tacrolímus no sangue total e aumentar o risco de reações adversas graves (p. ex., nefrotoxicidade, neurotoxicidade, prolongamento do intervalo QT), requerendo uma monitorização cuidadosa [ver secção 4.4]. Pode ocorrer aumento rápido e acentuado dos níveis de tacrolímus, observados a partir de 1 a 3 dias após a coadministração, independentemente de uma redução imediata da dose de tacrolímus. No geral, a exposição de tacrolímus pode aumentar > 5 vezes. Quando são coadministradas combinações de ritonavir, a exposição de tacrolímus pode aumentar > 50 vezes. Quase todos os doentes podem requerer uma redução da dose de tacrolímus, podendo também ser necessário interromper tacrolímus temporariamente. O efeito nas concentrações	É recomendado evitar a utilização concomitante. Se não for possível evitar a coadministração de um inibidor forte do CYP3A4, pondere omitir a dose de tacrolímus no dia em que o inibidor forte do CYP3A4 é iniciado. Reinicie o tacrolímus no dia seguinte a uma dose reduzida com base nas concentrações sanguíneas de tacrolímus. As alterações na dose e/ou na frequência de dosagem de tacrolímus devem ser individualizadas e ajustadas quando necessário com base nas concentrações mínimas de tacrolímus, as quais devem ser avaliadas ao iniciar a administração, monitorizadas frequentemente (iniciando nos primeiros dias) e reavaliadas ao concluir e após a conclusão do inibidor do CYP3A4. Após a conclusão, a dose e a frequência de dosagem de tacrolímus devem ser ajustadas em função das concentrações sanguíneas de tacrolímus. Monitorize cuidadosamente a

Nome ou classe do fármaco/substância	Efeito da interação medicamentosa	Recomendações relativas à coadministração
	sanguíneas de tacrolímus pode manter-se durante vários dias após a conclusão da coadministração.	função renal, o prolongamento do intervalo QT no ECG e outros efeitos indesejáveis.
Inibidores moderados ou fracos do CYP3A4: agentes antifúngicos (p. ex., fluconazol, isavuconazol, clotrimazol, miconazol), os antibióticos macrólidos (p. ex., azitromicina), bloqueadores do canal de cálcio (p. ex., nifedipina, nicardipina, diltiazem, verapamilo), amiodarona, danazol, etinilestradiol, lansoprazol, omeprazol, os antivirais para VHC elbasvir/grazoprevir e glecaprevir/pibrentasvir, o antiviral para CMV letermovir e os inibidores da tirosina cinase nilotinib, crizotinib, imatinib e medicamentos à base de plantas (chinesas) que contém extratos de <i>Schisandra sphenanthera</i>	Pode aumentar as concentrações mínimas de tacrolímus no sangue total e aumentar o risco de reações adversas graves (p. ex., neurotoxicidade, prolongamento do intervalo QT) [ver secção 4.4]. Pode ocorrer um aumento rápido do nível de tacrolímus.	Monitorize as concentrações mínimas de tacrolímus no sangue total frequentemente, iniciando nos primeiros dias após a coadministração. Se necessário reduza a dose de tacrolímus [ver secção 4.2]. Monitorize cuidadosamente a função renal, o prolongamento do intervalo QT no ECG e outros efeitos indesejáveis.
<i>In vitro</i> , as seguintes substâncias têm demonstrado ser potenciais inibidoras do metabolismo de tacrolímus: bromocriptina, cortisona, dapsona, ergotamina, gestodeno, lidocaína, mefenitoína, midazolam, nilvadipina, noretisterona, quinidina, tamoxifeno	Pode aumentar as concentrações mínimas de tacrolímus no sangue total e aumentar o risco de reações adversas graves (p. ex., neurotoxicidade, prolongamento do intervalo QT) [ver secção 4.4].	Monitorize as concentrações mínimas de tacrolímus no sangue total e se necessário reduza a dose de tacrolímus [ver secção 4.2]. Monitorize cuidadosamente a função renal, o prolongamento do intervalo QT no ECG e outros efeitos indesejáveis.
Indutores fortes do CYP3A4: rifampicina, fenitoína, carbamazepina, apalutamida, enzalutamida, mitotano ou hipericão ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Pode diminuir as concentrações mínimas de tacrolímus no sangue total e aumentar o risco de rejeição [ver secção 4.4]. O efeito máximo nas concentrações sanguíneas de tacrolímus pode ser alcançado 1 a 2 semanas após a coadministração. O efeito pode manter-se 1 a 2 semanas após a conclusão do tratamento.	É recomendado evitar a utilização concomitante. Se isso não for evitável, os doentes podem requerer um aumento da dose de tacrolímus. As alterações na dose de tacrolímus devem ser individualizadas e ajustadas quando necessário com base nas concentrações mínimas de tacrolímus, as quais devem ser avaliadas ao iniciar a administração, monitorizadas frequentemente (iniciando nos primeiros dias) e reavaliadas ao concluir e após a conclusão do indutor do CYP3A4.

Nome ou classe do fármaco/substância	Efeito da interação medicamentosa	Recomendações relativas à coadministração
		Depois de concluir a utilização do indutor do CYP3A4, pode ser necessário ajustar a dose de tacrolímus gradualmente. Monitorize cuidadosamente a função do enxerto.
Indutores moderados do CYP3A4: metamizol, fenobarbital, isoniazida, rifabutina, efavirenz, etravirina, nevirapina; indutores fracos do CYP3A4: flucloxacilina	Pode diminuir as concentrações mínimas de tacrolímus no sangue total e aumentar o risco de rejeição [ver secção 4.4].	Monitorize as concentrações mínimas de tacrolímus no sangue total e se necessário aumente a dose de tacrolímus [ver secção 4.2]. Monitorize cuidadosamente a função do enxerto.
Caspofungina	Pode diminuir as concentrações mínimas de tacrolímus no sangue total e aumentar o risco de rejeição. O mecanismo de interação não foi confirmado.	Monitorize as concentrações mínimas de tacrolímus no sangue total e se necessário aumente a dose de tacrolímus [ver secção 4.2]. Monitorize cuidadosamente a função do enxerto.
Canabidiol (inibidor da gp-P)	Foram notificados aumentos dos níveis sanguíneos de tacrolímus durante a utilização concomitante de tacrolímus e canabidiol. Isto pode dever-se à inibição da glicoproteína P intestinal, levando a um aumento da biodisponibilidade de tacrolímus.	O tacrolímus e o canabidiol devem ser coadministrados com precaução, monitorizando atentamente os efeitos indesejáveis. Monitorize as concentrações mínimas de tacrolímus no sangue total e ajuste a dose de tacrolímus, se necessário [ver secções 4.2 e 4.4].
Medicamentos com conhecida afinidade elevada para proteínas plasmáticas, p. ex.: AINEs, anticoagulantes orais, antidiabéticos orais	O tacrolímus liga-se extensivamente às proteínas plasmáticas. Devem ser consideradas possíveis interações com outras substâncias ativas conhecidas que têm elevada afinidade para as proteínas plasmáticas.	Monitorize as concentrações mínimas de tacrolímus no sangue total e se necessário ajuste a dose de tacrolímus [ver secção 4.2].
Agentes procinéticos: metoclopramida, cimetidina e hidróxido de alumínio e magnésio	Pode aumentar as concentrações mínimas de tacrolímus no sangue total e aumentar o risco de reações adversas graves (p. ex., neurotoxicidade, prolongamento do intervalo QT).	Monitorize as concentrações mínimas de tacrolímus no sangue total se necessário reduza a dose de tacrolímus [ver secção 4.2]. Monitorize cuidadosamente a função renal, o prolongamento do intervalo QT no ECG e outros efeitos indesejáveis.
Doses de manutenção de corticosteroides	Pode diminuir as concentrações mínimas de tacrolímus no sangue total e aumentar o risco de rejeição [ver secção 4.4].	Monitorize as concentrações mínimas de tacrolímus no sangue total e se necessário aumente a dose de tacrolímus [ver secção 4.2]. Monitorize cuidadosamente a função do enxerto.
Dose elevada de prednisolona	Pode ter efeito sobre os níveis	Monitorize as concentrações

Nome ou classe do fármaco/substância	Efeito da interação medicamentosa	Recomendações relativas à coadministração
ou metilprednisolona	sanguíneos de tacrolímus (aumento ou diminuição) quando administrada para o tratamento da rejeição aguda.	mínimas de tacrolímus no sangue total e se necessário ajuste a dose de tacrolímus.
Terapêutica antiviral de ação direta (DAA)	Pode ter efeito sobre a farmacocinética de tacrolímus através de alterações na função hepática durante a terapêutica DAA, relacionada com a depuração plasmática do vírus da hepatite. Pode ocorrer uma diminuição dos níveis sanguíneos de tacrolímus. No entanto, o potencial de inibição do CYP3A4 de alguns DAAs pode contrariar esse efeito ou resultar no aumento dos níveis sanguíneos de tacrolímus.	Monitorize as concentrações mínimas de tacrolímus no sangue total e se necessário ajuste a dose de tacrolímus se for necessário para assegurar a manutenção da eficácia e segurança.

A administração concomitante de tacrolímus com um inibidor de alvo da rapamicina nos mamíferos (mTOR) (ex. sirolímus, everolímus) pode aumentar o risco de microangiopatia trombótica (incluindo síndrome urémica hemolítica e púrpura trombocitopénica trombótica) (ver secção 4.4).

Como o tratamento com tacrolímus pode estar associado a hipercaliemia ou pode aumentar a hipercaliemia preexistente deve evitar-se a ingestão de doses elevadas de potássio, ou diuréticos poupadores de potássio (p. ex., amilorida, triamtereno, espironolactona) (ver secção 4.4). É necessário cuidado quando tacrolímus é co-administrado com outros agentes que aumentam os níveis séricos de potássio, tais como trimetoprim e cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), pois o trimetoprim é conhecido por atuar como um diurético poupador de potássio, como a amilorida. É recomendada uma monitorização cuidadosa do nível sérico de potássio.

#### 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 de tais 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 secções 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 potencialmente diminuir a depuração e aumentar a semivida do pentobarbital e da antipirina.

Ácido micofenólico. Recomenda-se precaução ao alterar a terapêutica combinada com ciclosporina, que interfere com a recirculação 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.

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

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

Dados em mulheres demonstram que tacrolímus atravessa a placenta. Existe o risco de hipercaliemia no recém-nascido (p. ex., incidência em neonatos de 7,2%, ou seja, 8 em 111) que tende a normalizar espontaneamente. 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).

##### *Resultados de um estudo de segurança pós-autorização não-intervencional [EUPAS37025]*

Um estudo de segurança pós-autorização analisou 2905 gravidezes a partir do *Transplant Pregnancy Registry Internacional* (TPRI), avaliando os resultados em mulheres tratadas com tacrolímus (383 comunicadas de forma prospetiva, incluindo 247 doentes com transplante renal e 136 com transplante hepático), e nas tratadas com outros imunossuppressores. Com base em dados limitados (289 gravidezes comunicadas de forma prospetiva com exposição a tacrolímus no 1º trimestre), os resultados do estudo não indicaram um risco aumentado de malformações graves. Foi observada uma maior prevalência de aborto espontâneo entre as mulheres tratadas com tacrolímus em comparação com as tratadas com imunossuppressores alternativos. Entre os doentes com transplante renal, existiu uma maior prevalência de pré-eclampsia em mulheres tratadas com tacrolímus. No entanto, no geral, não existiram evidências suficientes para tirar conclusões acerca do risco destes resultados. Entre os doentes com transplante renal e hepático expostos a tacrolímus, 45%-55% dos respetivos nados-vivos foram prematuros, com 75%-85% a ter um peso de nascimento normal para a idade gestacional. Resultados semelhantes foram observados com outros imunossuppressores, embora as conclusões tenham sido prejudicadas por evidências limitadas.

Em ratos e coelhos, o tacrolímus causou toxicidade embriofetal em doses que demonstraram toxicidade materna (ver secção 5.3).

##### Amamentação

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

##### Fertilidade

Foi observado um efeito negativo de tacrolímus na fertilidade masculina em ratos na forma de contagem reduzida de espermatozóides e reduzida mobilidade (ver secção 5.3).

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

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

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

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

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

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

A frequência das reações adversas é definida como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas 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 tacrolimus apresentam frequentemente um risco aumentado para infeções (virais, bacterianas, fúngicas, por protozoários). A evolução de eventuais infeções pré-existentes pode ser agravada. Podem ocorrer infeções generalizadas e localizadas.

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

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

Os doentes submetidos à terapêutica imunossupressora apresentam um risco aumentado no que se refere ao desenvolvimento de doenças malignas. Foram notificadas tanto neoplasias benignas como neoplasias malignas, incluindo afeções linfoproliferativas associadas a EBV, doenças malignas da pele e sarcoma de Kaposi, em associação ao tratamento com o tacrolimus.

#### 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, microangiopatia trombótica
raros:	púrpura trombocitopénica trombótica, hipoprotrombinemia
desconhecido:	aplasia eritrocitária pura, agranulocitose, anemia hemolítica, neutropenia febril

#### Doenças do sistema imunitário

Foram observadas reações alérgicas e anafilactóides em doentes submetidos a terapêutica com tacrolimus (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, hipovolemia, hiperuricemia, hipomagnesemia, hipocaliemia, hipocalcemia, diminuição do apetite, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipofosfatemia
pouco frequentes:	desidratação, hipoglicemia, hipoproteinemia, hiperfosfatemia

#### Perturbações do foro psiquiátrico

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

#### Doenças do sistema nervoso

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

#### Afeções oculares

frequentes:	afeções oculares, visão turva, 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:	deficiência auditiva

#### Cardiopatias

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

#### Vasculopatias

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

#### Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

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

#### Doenças gastrointestinais

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

#### Afeções hepatobiliares

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

#### Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

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

#### Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

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

#### Doenças renais e urinárias

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

#### Doenças dos órgãos genitais e da mama

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

#### Perturbações gerais e alterações no local de administração

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

#### Exames complementares de diagnóstico

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

#### Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações

frequentes:	disfunção de enxerto primário
-------------	-------------------------------

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

#### Descrição de reações adversas selecionadas

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

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

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

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

ou através dos seguintes contactos:  
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos  
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53  
1749-004 Lisboa  
Tel: +351 21 798 73 73  
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)  
e-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

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

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

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

### 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

##### Mecanismo de ação

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

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  $\gamma$ ) e a expressão dos recetores da interleuquina-2.

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

##### Transplantação hepática

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

##### Transplantação renal

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

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

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

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

#### *Transplantação pulmonar*

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

Outro estudo aleatorizado incluiu 66 doentes com tacrolímus *versus* 67 doentes com ciclosporina. O tacrolímus foi iniciado como perfusão intravenosa contínua numa dose de 0,025 mg/kg/dia e o tacrolímus oral foi administrado numa dose de 0,15 mg/kg/dia com os subsequentes ajustes de dose para se atingir a concentração mínima pretendida de 10 a 20 ng/ml. A sobrevida de doentes ao fim de um ano foi de 83% no grupo tratado com tacrolímus e de 71% no grupo tratado com ciclosporina e as taxas de sobrevida ao fim de dois anos foram de 76% e 66%, respetivamente. Os episódios de rejeição aguda por 100 doentes-dia foram numericamente inferiores no grupo de tacrolímus (0,85 episódios) em relação ao grupo da ciclosporina (1,09 episódios). Ocorreu 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 como perfusão intravenosa contínua numa dose de 0,05 mg/kg/dia e o tacrolímus oral foi administrado numa dose de 0,1 a 0,3 mg/kg/dia com os subsequentes ajustes de dose para se atingir a concentração mínima pretendida de 12 a 15 ng/ml. As taxas de sobrevida de doentes ao fim de um ano foram de 73,1% para o tacrolímus *versus* 79,2% no grupo da ciclosporina. A ausência de rejeição aguda foi superior no grupo de tacrolímus aos 6 meses (57,7% *versus* 45,8%) e após um ano da transplantação pulmonar (50% *versus* 33,3%). Os três estudos demonstraram taxas de sobrevida semelhantes. A incidência de rejeição aguda foi numericamente inferior com o tacrolímus nos três estudos e um dos estudos notificou uma incidência significativamente inferior de síndrome de bronquiólite obliterante com o tacrolímus.

#### *Transplantação pancreática*

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

#### *Transplantação intestinal*

A experiência clínica publicada de um centro com o uso de Prograf oral para o tratamento primário após a transplantação intestinal demonstrou que a taxa de sobrevida atuarial de 155 doentes (65 apenas intestino, 75 fígado e intestino e 25 multivisceral) a receber tacrolímus e prednisolona foi de 75% ao fim de um ano, 54% ao fim de 5 anos e 42% ao fim de 10 anos. Nos anos iniciais a dose oral inicial de tacrolímus foi de 0,3 mg/kg/dia. Os resultados melhoraram continuamente com o aumento da experiência ao longo de 11 anos. A variedade de inovações, tais como as técnicas para a 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 ng/ml, e mais recentemente a irradiação de transplantes alogénicos, contribuíram para melhorar os resultados nesta indicação ao longo do tempo.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

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

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

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

### Distribuição

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

Na circulação sistêmica, 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  $\alpha$ -1.

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

### Metabolismo

O tacrolímus é amplamente metabolizado no fígado, principalmente pelo citocromo P450-3A4 (CYP3A4) e o citocromo P450-3A5 (CYP3A5). 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 sistêmica está presente apenas um dos metabolitos inativos em baixas concentrações. Deste modo, os metabolitos não contribuem para a atividade farmacológica de tacrolímus.

### Excreção

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

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

Após administração intravenosa e oral de tacrolímus marcado com  $^{14}\text{C}$ , a maior parte da radioatividade foi eliminada nas fezes. Aproximadamente 2% da radioatividade foi eliminada na urina. Menos de 1% de tacrolímus inalterado foi detetado na urina e nas fezes, indicando que o tacrolímus é quase completamente metabolizado antes da eliminação: sendo a bÍlis 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. Nos ratos, o tacrolímus causou efeitos tóxicos no sistema nervoso e nos olhos. Foram observados efeitos cardiotóxicos reversíveis em coelhos após a administração intravenosa de tacrolímus.

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

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

Foi observado um efeito negativo de tacrolímus na fertilidade masculina de ratos na forma de redução das contagens de espermatozóides e na sua mobilidade.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Conteúdo da cápsula:

Hipromelose  
Etilcelulose

Lactosemono-hidratada  
Estearato de magnésio

Revestimento da cápsula:

Dióxido de titânio (E 171)  
Óxido de ferro amarelo (E 172)  
Óxido de ferro vermelho (E 172)  
Laurilsulfato de sódio  
Gelatina

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

Goma laca  
Lecitina de soja  
Simeticone  
Óxido de ferro vermelho (E172)  
Hidroxipropilcelulose.

## 6.2 Incompatibilidades

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

## 6.3 Prazo de validade

3 anos.

Após a abertura da bolsa de alumínio: 1 ano

## 6.4 Precauções especiais de conservação

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

## 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

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

Advagraf 0,5 mg cápsulas de libertação prolongada

Tamanho da embalagem: 30, 50 e 100 cápsulas de libertação prolongada em blistersou30×1, 50×1 e 100×1 cápsulas de libertação prolongada em blisters destacáveis para dose unitária.

Advagraf 1 mg cápsulas de libertação prolongada

Tamanho da embalagem: 30, 50, 60 e 100 cápsulas de libertação prolongada em blistersou30×1, 50×1, 60×1 e 100×1 cápsulas de libertação prolongada em blisters destacáveis para dose unitária.

Advagraf 3 mg cápsulas de libertação prolongada

Tamanho da embalagem: 30, 50 e 100 cápsulas de libertação prolongada em blistersou30×1, 50×1 e 100×1 cápsulas de libertação prolongada em blisters destacáveis para dose unitária.

Advagraf 5 mg cápsulas de libertação prolongada

Tamanho da embalagem: 30, 50 e 100 cápsulas de libertação prolongada em blistersou30×1, 50×1 e 100×1 cápsulas de libertação prolongada em blisters destacáveis para dose unitária.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Baseado nos efeitos imunossupressores de tacrolímus, a inalação ou contacto direto com a pele ou membranas mucosas e as formulações injetáveis, em pó ou granulado dos medicamentos com tacrolímus, devem ser evitados durante a preparação. Se ocorrer este contacto, lave a pele e irrigue os olhos afetados.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMEROS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### Advagraf 0,5 mg cápsulas de libertação prolongada

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

### Advagraf 1 mg cápsulas de libertação prolongada

EU/1/07/387/003  
EU/1/07/387/004  
EU/1/07/387/005  
EU/1/07/387/006  
EU/1/07/387/017  
EU/1/07/387/018  
EU/1/07/387/019  
EU/1/07/387/020

### Advagraf 3 mg cápsulas de libertação prolongada

EU/1/07/387/011  
EU/1/07/387/012  
EU/1/07/387/013  
EU/1/07/387/021  
EU/1/07/387/022  
EU/1/07/387/023

### Advagraf 5 mg cápsulas de libertação prolongada

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

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

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

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

02/2025

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