1. NOME DO MEDICAMENTO

Prograf 5 mg/ml concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml de concentrado para solução para perfusão contém 5 mg de tacrolímus.
Excipientes com efeito conhecido: 200 mg de óleo de rícino hidrogenado de polioxietileno e 638 mg de álcool desidratado. Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão.
O concentrado é uma solução límpida e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Profilaxia da rejeição do transplante em recetores aloenxertos renais, hepáticos e cardíacos.

Tratamento da rejeição do aloenxerto resistente às terapêuticas com outros medicamentos imunossupressores.

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica com Prograf 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.

Considerações gerais
As doses iniciais recomendadas abaixo apresentadas são apenas orientadoras. A dosagem de Prograf 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 recomendações sobre a concentração pretendida no sangue total). Se os sinais clínicos de rejeição forem aparentes, deve ser considerado 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 imunossupressores 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 uma dose 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 impedir a terapêutica oral, deve 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 o 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 uma dose de 0,20-0,30 mg/kg/dia, divididas 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 o estado clínico do doente impedir a terapêutica oral, deve ser administrada uma dose intravenosa inicial 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 o 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 por 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 0,30 mg/kg/dia iniciando-se 8 a 12 horas após a descontinuação da terapêutica intravenosa.
Após a indução de anticorpos, se a terapêutica com 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 aloenxertos
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
Em geral, os doentes pediátricos necessitam de doses 1½ a 2 vezes superiores às doses para os adultos, para atingirem níveis sanguíneos semelhantes.

População idosa
Não existem evidências atualmente disponíveis que indiquem que a dosagem deve 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 secções 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, 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
O concentrado deve ser usado para perfusão intravenosa apenas após ser diluído com um meio adequado.
A concentração da solução para perfusão deve situar-se entre o intervalo 0,004 - 0,100 mg/ml. O volume total de perfusão durante um período de 24 horas deve estar dentro do intervalo 20 – 500 ml. A solução diluída não deve ser administrada como um bólus (ver secção 6.6).

Duração do tratamento
Logo que as circunstâncias individuais do doente permitam, deve substituir-se a medicação intravenosa por oral. A terapêutica intravenosa não deve ser continuada por mais de 7 dias.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade ao tacrolímus ou a outros macrólidos.
Hipersensibilidade a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 - em particular o óleo de rícino hidrogenado polioxietilado ou compostos estruturalmente relacionados.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Durante o período pós-transplante inicial, a monitorização dos parâmetros a seguir referidos deve ser feita como rotina: tensão arterial, ECG, visão e estado neurológico, glicémia em jejum, eletrólitos (particularmente potássio), testes da função hepática e renal, parâmetros hematológicos, valores de coagulação e proteínas plasmáticas. Caso sejam observadas alterações clinicamente relevantes, 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 em 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 ser também 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 da iniciação do 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 consequentemente requer uma 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 transplantes. 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 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 supraterapêuticos de tacrolímus e que requer uma 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 Prograf com preparações à base de plantas contendo hipericão (*Hypericum perforatum*) ou de quaisquer 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)

Outras interações
A administração concomitante de ciclosporina e tacrolímus deve ser evitada e é necessário cuidado quando é administrado o tacrolímus 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 imunossupressores 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.

Nefrotoxicidade
Tacrolímus pode originar em 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. A maioria dos casos foram reversíveis, tendo ocorrido essencialmente nas crianças 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 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 ao tacrolímus (ver secção 4.5).

Afeções linfoproliferativas e malignidade
Foram notificados casos de doentes tratados com Prograf desenvolveram afeções 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 afeções linfoproliferativas. Portanto, neste grupo de doentes, a serologia EBV-VCA deve ser determinada antes do início da terapêutica com Prograf. Durante o tratamento, recomenda-se monitorização cuidadosa com EVB-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 imunossupressores, 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 imunossupressores potentes, o risco de cancro secundário é desconhecido (ver secção 4.8).

Síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR)
Foi notificado o desenvolvimento da 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 e, nesses casos, recomenda-se a avaliação imediata e referenciação para um oftalmologista, se adequado.

Infeções, incluindo infeções oportunistas
Os doentes tratados com imunossupressores, incluindo Prograf, 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 *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.

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), por vezes pode 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 notificaram fatores de risco para a AEP, como a infeção por parvovírus B19, doença subjacente ou medicação concomitante associada à AEP.

Excipientes

O Prograf 5 mg/ml, concentrado para solução para perfusão, contém óleo de rícino hidrogenado polioxietilado, o qual foi descrito como sendo causador de reações do tipo anafilático. Deste modo, são necessárias precauções especiais nos doentes previamente tratados com fármacos contendo derivados de óleo de rícino polioxietilado, quer por injeção intravenosa quer por perfusão e nos doentes com predisposição alérgica. O risco de anafilaxia pode ser reduzido pela administração lenta da perfusão do Prograf 5 mg/ml concentrado para solução para perfusão reconstituído ou pela administração prévia de um anti-histamínico. Os doentes devem ser observados nos primeiros 30 minutos após a infusão devido a uma possível reação do tipo anafilático. Este medicamento contém 638 mg de álcool (etanol) numa solução de 5 mg/ml de para perfusão IV, o que é equivalente a 16 ml de cerveja ou 7 ml de vinho. A quantidade reduzida de álcool neste medicamento não terá quaisquer efeitos percetíveis.

Se administrado acidentalmente, quer por via arterial quer por via perivasal, o Prograf 5 mg/ml concentrado para solução para perfusão reconstituído pode provocar irritação no local da injeção.

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, consequentemente, 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 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 substâncias com potencial para alterar o metabolismo do CYP3A4 são usadas concomitantemente, e ajustar ou suspender a dose de tacrolímus se apropriado de modo a 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: aminoglicosidos, 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	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	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 conforme 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

antibiótico macrólido eritromicina	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 sanguíneas de tacrolímus pode manter-se durante vários dias após a conclusão da coadministração.	frequência de dosagem de tacrolímus devem ser ajustadas em função das concentrações sanguíneas de tacrolímus. Monitorize cuidadosamente a 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 e imatinib e medicamentos à base de plantas (chinesas) que contêm extratos de *Schisandra sphenanthera*	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.
In vitro, as seguintes substâncias têm demonstrado ser potenciais inibidoras *in vitro* do metabolismo de tacrolímus: bromocriptina, cortisona, dapsona, ergotamina, gestodeno, lidocaína, mefenitoína, midazolam, nilvadipina, noretisterona, quinidina, tamoxifeno	Podem 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 (*Hypericum perforatum*)	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	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

	alcançado 1 a 2 semanas após a coadministração. O efeito pode manter-se 1 a 2 semanas após a conclusão do tratamento.	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. 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 as 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 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.
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 ou metilprednisolona	Pode ter efeito sobre os níveis sanguíneos de tacrolímus (aumento ou diminuição) quando administrada para o tratamento da rejeição aguda.	Monitorize as concentrações mínimas de tacrolímus no sangue total e ajuste a dose de tacrolímus se for necessário.
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 VHC. 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 levar ao aumento dos níveis sanguíneos de tacrolímus.	Monitorize as concentrações mínimas de tacrolímus no sangue total se necessário e ajuste a dose de tacrolímus para assegurar a manutenção da eficácia e segurança.

A administração concomitante de tacrolímus com um inibidor de alvo da ripamicina 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.

<u>Efeito de tacrolímus no metabolismo de outros medicamentos</u>
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 plasmática de contracetivos esteroides, levando a um aumento da exposição à hormona, devem ser tomadas precauções especiais antes da decisão sobre qualquer medida contracetiva.
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 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 imunossupressores 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 reações adversas durante e após a gravidez, sob tratamento com tacrolímus comparado com outros medicamentos imunossupressores. No entanto, foram notificados casos de abortos espontâneos. Até à data, não se encontram disponíveis outros dados epidemiológicos relevantes. O tratamento com tacrolímus pode ser considerado em mulheres grávidas quando não existir uma alternativa segura e quando o benefício esperado justifique o potencial risco para o feto. No caso de exposição *in utero*, recomenda-se a monitorização do recém-nascido para potenciais 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 do fármaco no recém-nascido, as mulheres submetidas a terapêutica com Prograf não devem amamentar.

Fertilidade
Foi observado um efeito negativo de tacrolímus na fertilidade masculina em 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

Não relevante.

4.8 Efeitos indesejáveis

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

A maioria 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 apresentadas por ordem decrescente de frequência de ocorrência: muito frequentes (≥ 1/10); frequentes (≥ 1/100, < 1/10); pouco frequentes (≥ 1/1.000, < 1/100); raros (≥ 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 imunossupressores 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 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 imunossupressores, incluindo Prograf.

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 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, microangiopatia trombótica
raros:	púrpura trombótica trombocitopénica, 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 tacrolímus (ver secção 4.4 em Excipientes).

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, hipercolesterolémia, 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
desconhecido:	síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR)

Afeções oculares

frequentes:	visão turva, fotofobia, afeções oculares
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

Cardiopatias

frequentes:	perturbações isquémicas da artéria coronária, taquicardia
pouco frequentes:	arritmia ventricular e paragem cardíaca, insuficiência cardíaca, cardiomiopatias, hipertrofia ventricular, arritmias supraventriculares, palpitações, anomalias no ECG, anomalias na taxa cardíaca e pulso
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, flebotrombose 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, vómitos, dor gastrointestinal e abdominal, sinais e sintomas dispépticos, obstipação, flatulência, inchaço e distensão, fezes moles, sinais e sintomas gastrointestinais
pouco frequentes:	íleo paralítico, pancreatite crónica e aguda, doença do refluxo gastroesofágico, alteração da evacuação gástrica
raros:	subileus, 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, alopécia, acne, aumento da sudação
pouco frequentes:	dermatite, fotossensibilidade
raros:	necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell)
muito raros:	síndrome de Stevens-Johnson

Afeções musculosqueléticas 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 perceção 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

Exames complementares de diagnóstico

muito frequentes:	análises de função hepática anormais
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 supraterapêuticos de tacrolímus. A síndrome pode responder à redução da dose de tacrolímus. 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.

4.9 Sobredosagem

A experiência com casos de sobredosagem é limitada. Foram notificados diversos casos de sobredosagem acidental; os sintomas incluíram tremor, cefaleias, náuseas e vómitos, 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: Imunossupressores, inibidores da calcineurina, Código ATC: L04AD02

Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos
A nível molecular, os efeitos de tacrolímus parecem ser mediados pela ligação a uma proteína citosólica (FKBP12) que é responsável pela acumulação intracelular do composto. O complexo FKBP12-tacrolímus liga-se de forma específica e competitiva à calcineurina, inibindo-a, conduzindo à inibição cálcio-dependente das vias de transdução do sinal das células T, prevenindo desse modo a transcrição de um conjunto distinto de genes de linfoquina.
O tacrolímus é um agente imunossupressor altamente potente e demonstrou a sua atividade tanto em experiências *in vitro* como *in vivo*.
Em particular, o tacrolímus inibe a formação de linfócitos citotóxicos que são principalmente responsáveis pela rejeição de transplantes. O tacrolímus suprime a ativação das células T e a proliferação das células B induzida pelas células T-Helper, assim como a formação de linfoquinas (como as interleuquinas-2, -3 e o interferão γ) e a expressão dos recetores da interleuquina-2.

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 hepática, renal e cardíaca. Os resultados de eficácia em cada indicação obtidos em 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 ao fim de um ano foi de 83% no grupo tratado com tacrolímus e de 71% no grupo tratado com ciclosporina e no segundo ano 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%) (Treede *et al.*, J Heart Lung Transplant 2001;20:511).
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 da síndrome de bronquiolite 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). De acordo com o protocolo, a dose oral inicial de tacrolímus foi de 0,2 mg/kg/dia com os subsequentes ajustes de dose para se atingir a concentração mínima pretendida de 8 a 15 ng/ml no 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 a ciclosporina ($p<0,0005$), enquanto que a taxa de sobrevida do enxerto na transplantação renal foi semelhante em ambos os grupos. No total 34 doentes mudaram o tratamento de ciclosporina para tacrolímus, enquanto que apenas 6 doentes tratados com tacrolímus necessitaram de terapêutica alternativa (Bechstein *et al.*, Transplantation 2004;77:1221).

Transplantação intestinal
A experiência clínica publicada de um centro com o uso de tacrolímus 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 1 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 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 homem, 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 taxa e extensão de absorção de tacrolímus são superiores em jejum. A presença de alimentos diminui a taxa 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 calorias). As diminuições da AUC (27%) e da C_{max} (50%) e um aumento de t_{max} (173%) foram evidentes no sangue total.
Num estudo realizado em doentes renais transplantados e que se encontram em condições estáveis estabilizados 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, para o Prograf. A monitorização dos níveis no sangue total constitui uma boa estimativa da exposição sistémica.

Distribuição e eliminação
No homem, 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 1300 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 plasmática 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, 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 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. 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 bólus 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 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.
Foi observado 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

Óleo de rícino hidrogenado de polioxietileno
Álcool desidratado

6.2 Incompatibilidades

Ao fazer a diluição, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos exceto aqueles referidos na secção 6.6.

O tacrolímus é absorvido por plásticos PVC. A tubagem, seringas e qualquer outro equipamento usado para preparar ou administrar Prograf 5mg/ml concentrado para solução para perfusão não deve conter PVC.

O tacrolímus é instável sob condições alcalinas. Deve ser evitada a combinação de Prograf 5mg/ml concentrado para solução para perfusão reconstituído com outros medicamentos que produzam uma solução fortemente alcalina (por exemplo: aciclovir e ganciclovir).

6.3 Prazo de validade

2 anos
A estabilidade química e física de utilização foi demonstrada por um período de 24 horas a 25ºC.

De um ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Caso não seja utilizado imediatamente, as condições e tempo de armazenamento anteriores à utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não deverão ser superiores a 24 horas entre 2 a 8ºC, a menos que a diluição tenha sido efetuada em condições controladas e com medidas de assepsia validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar as ampolas dentro da embalagem de origem para proteger da luz.
Não conservar acima de 25 °C.

Condições de conservação depois da diluição do medicamento, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Ampolas de vidro incolor, tipo I Ph. Eur., de 2 ml, contendo 1 ml de concentrado de solução para perfusão.

Cada embalagem contém 10 ampolas.

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.
Prograf 5 mg/ml concentrado para solução para perfusão não deve ser injetado sem ser diluído.

Prograf 5 mg/ml concentrado para solução para perfusão deve ser diluído em solução de dextrose a 5 % p/v ou soro fisiológico, em frascos de polietileno, polipropileno ou vidro, mas não em recipientes de PVC (ver secção 6.2). Apenas soluções transparentes e incolores deverão ser usadas.

A concentração da solução para perfusão deve situar-se dentro do intervalo 0,004 - 0,100 mg/ml. O volume total de perfusão durante um período de 24 horas deve estar dentro do intervalo 20 – 500 ml.

A solução diluída não deve ser administrada como um bólus.

Qualquer concentrado não usado existente numa ampola aberta ou a solução reconstituída não usada deve ser rejeitado imediatamente de acordo com os requisitos locais para evitar a contaminação.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Astellas Farma, Lda.
Lagoas Park,
Edifício 3, Piso 0,
2740-265 Porto Salvo
Portugal

8. NÚMEROS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 2899383 – 1 ml de concentrado para solução para perfusão, 5 mg/ml, ampola de vidro transparente

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

Data da primeira autorização: 21 abril 1999
Data da última renovação: 20 de janeiro de 2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

02/2024