

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Prograf 0,5 mg cápsulas

Prograf 1 mg cápsulas

Prograf 5 mg cápsulas

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Prograf 0,5 mg cápsulas

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

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

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

### Prograf 1 mg cápsulas

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

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

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

### Prograf 5 mg cápsulas

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

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

### Prograf 0,5 mg cápsulas

Cápsula

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

### Prograf 1 mg cápsulas

Cápsula

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

### Prograf 5 mg cápsulas

Cápsula

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

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

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

controle de doentes transplantados, devem prescrever este medicamento, assim como iniciar alterações na terapêutica imunossupressora.

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

### 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 monitorização do nível sanguíneo (ver recomendações sobre a concentração pretendida no sangue total). Se os sinais clínicos de rejeição forem aparentes, deve ser considerada a alteração do regime imunossupressor.

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

Por rotina, o Prograf é administrado conjuntamente com outros agentes 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 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 com 0,075-0,100 mg/kg/dia em perfusão contínua de 24 horas.

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

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

##### Terapêutica de rejeição – adultos e crianças

O aumento das doses de Prograf, uma terapêutica suplementar com corticosteroides e a introdução de curtos períodos terapêuticos com anticorpos mono/policlonais têm sido os métodos utilizados para controlar os episódios de rejeição. Se forem detetados sinais de toxicidade (por exemplo, reações adversas pronunciadas - ver secção 4.8), a dose de Prograf poderá necessitar de ser reduzida.

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

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

#### Posologias recomendadas - Transplantação cardíaca

##### Profilaxia da rejeição do transplante – adultos

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

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

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

##### Profilaxia da rejeição do transplante - crianças

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

Em doentes sem indução de anticorpos, se a terapêutica com Prograf é iniciada via intravenosa, a dose inicial recomendada é de 0,03 – 0,05 mg/kg/dia, em perfusão contínua de 24 horas até atingir uma concentração no sangue total de tacrolímus de 15 – 25 ng/ml. Os doentes devem passar à terapêutica

oral assim que for clinicamente praticável. A primeira dose da terapêutica oral deve ser de 0,30mg/kg/dia iniciando-se 8 a 12 horas após a descontinuação da terapêutica intravenosa. Após a indução de anticorpos, se a terapêutica com Prograf for iniciada por via oral, a dose inicial recomendada é de 0,10 – 0,30 mg/kg/dia dividida em duas tomas (por exemplo, de manhã e à noite).

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

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

#### Terapêutica de rejeição – adultos e crianças

O aumento das doses de Prograf, uma terapêutica suplementar com corticosteroides e a introdução de curtos períodos terapêuticos com anticorpos mono/policlonais, têm sido os métodos utilizados para controlar os episódios de rejeição.

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

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

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

#### Posologias recomendadas – Terapêutica de rejeição, outros 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 deva ser ajustada na população idosa.

##### Conversão de ciclosporina

Devem ser tomadas as devidas precauções quando os doentes submetidos a uma terapêutica à base de ciclosporina são convertidos para uma terapêutica à base de Prograf (ver 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, as concentrações sanguíneas têm sido mantidas, de um modo geral, entre 5 e 15 ng/ml, nos recetores de transplantes hepáticos, renais e cardíacos.

### Modo de administração

Recomenda-se que a dose oral diária seja administrada em duas tomas (por exemplo: de manhã e à noite). As cápsulas devem ser tomadas imediatamente a seguir a serem retiradas do blister. Os doentes devem ser avisados para não ingerirem o excipiente. As cápsulas devem ser engolidas inteiras com um líquido (de preferência água).

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

### Duração do tratamento

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

## **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade ao tacrolímus ou a outros macrólidos.

Hipersensibilidade a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

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

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

Durante o período pós-transplante inicial, a monitorização dos parâmetros a seguir referidos deve ser feita como rotina: determinações de tensão arterial, ECG, visão e estado neurológico, glicemia em

jejum, eletrólitos (particularmente potássio), testes da função hepática e renal, parâmetros hematológicos, valores de coagulação e proteínas plasmáticas. Caso sejam observadas alterações clinicamente relevantes, 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 de tacrolímus semelhante. 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 em 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 em níveis sanguíneos supratrapêuticos de tacrolímus e que reque 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 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 o tacrolímus é administrado a doentes que receberam previamente ciclosporina (ver secção 4.2 e 4.5).

Deve evitar-se a administração de doses elevadas de potássio ou de diuréticos poupadores de potássio (ver secções 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 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 que desenvolveram afeções linfoproliferativas associadas ao Vírus de Epstein-Barr (EBV) e outras doenças malignas, incluindo cânceros da pele e sarcoma de Kaposi (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 EBV-PCR. O EBV-PCR positivo pode persistir durante alguns 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 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.

### 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 progredindo 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 referência 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 por 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 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 rapamicina 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 AEP, como a infecção por parvovírus B19, doença subjacente ou medicação concomitante associada à AEP.

#### Excipientes

Como Prograf contém lactose, os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

A tinta de impressão utilizada para marcar as cápsulas de Prograf 0,5 mg e 1 mg contém lecitina de soja. Em doentes que são hipersensíveis ao amendoim ou soja, deve ser ponderado o risco e gravidade da hipersensibilidade contra o benefício de usar Prograf. 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, 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 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 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 a 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 tacrolimus 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 tacrolimus no sangue total. Além disso, podem ocorrer efeitos nefrotóxicos sinérgicos/aditivos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | A utilização concomitante de ciclosporina e tacrolimus 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 tacrolimus.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | A utilização concomitante de tacrolimus 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 tacrolimus.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 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 dasabuvir), 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 tacrolimus 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].<br>Pode ocorrer aumento rápido e acentuado dos níveis de tacrolimus, observados a partir de 1 a 3 dias após a coadministração, independentemente de uma redução imediata da dose de tacrolimus.<br>No geral, a exposição de tacrolimus pode aumentar > 5 vezes. Quando são coadministradas combinações de ritonavir, a exposição de tacrolimus pode aumentar > 50 vezes.<br>Quase todos os doentes podem requerer uma redução da dose de tacrolimus, podendo também ser | É recomendado evitar a utilização concomitante. Se não for possível evitar a coadministração de um inibidor forte do CYP3A4, pondere omitir a dose de tacrolimus no dia em que o inibidor forte do CYP3A4 é iniciado. Reinicie o tacrolimus no dia seguinte a uma dose reduzida com base nas concentrações sanguíneas de tacrolimus. As alterações na dose e/ou na frequência de dosagem de tacrolimus devem ser individualizadas e ajustadas conforme necessário, com base nas concentrações mínimas de tacrolimus, 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 tacrolimus devem ser ajustadas em função das concentrações sanguíneas de |

| Nome ou classe do fármaco/substância                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Efeito da interação medicamentosa                                                                                                                                                                                                                                                                              | Recomendações relativas à coadministração                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | necessário interromper tacrolímus temporariamente. O efeito nas concentrações sanguíneas de tacrolímus pode manter-se durante vários dias após a conclusão da coadministração.                                                                                                                                 | 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 macrolídeos (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) com 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 seção 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 seção 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 <i>in vitro</i> 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 seção 4.4].                                                                                                                  | Monitorize as concentrações mínimas de tacrolímus no sangue total e se necessário reduza a dose de tacrolímus [ver seção 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 seção 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 |

| Nome ou classe do fármaco/substância                                                                                                                          | Efeito da interação medicamentosa                                                                                                                                                                                                                   | Recomendações relativas à coadministração                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                     | 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 <i>[ver secção 4.4]</i> .                                                                                                                       | Monitorize as concentrações mínimas de tacrolímus no sangue total e se necessário aumente a dose de tacrolímus <i>[ver secção 4.2]</i> . 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 <i>[ver secção 4.2]</i> . 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 <i>[ver secções 4.2 e 4.4]</i> .              |
| 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 <i>[ver secção 4.2]</i> .                                                                                                                                              |
| 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 <i>[ver secção 4.2]</i> . 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                                                                                                                                                                              | Monitorize as concentrações mínimas de tacrolímus no sangue total e se necessário                                                                                                                                                                                                    |

| Nome ou classe do fármaco/substância              | Efeito da interação medicamentosa                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Recomendações relativas à coadministração                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                   | aumentar o risco de rejeição [ver secção 4.4].                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 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 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 e se necessário ajuste a dose de tacrolímus 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 plasmática de contraceptivos 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 imunossuppressores podem afetar a resposta à vacinação e as vacinas poderão ter menor eficácia durante o tratamento com tacrolímus. Deve ser evitado o uso de vacinas de vírus vivos atenuados (ver secção 4.4).

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

##### Gravidez

Dados em 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 o tacrolímus pode ser considerado em mulheres grávidas quando não existir uma alternativa segura e quando o benefício esperado justifique o potencial risco para o feto. No caso de exposição *in utero*, recomenda-se a monitorização do recém-nascido para potenciais efeitos adversos de tacrolímus (em particular os efeitos nos rins).

##### *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 nascidos-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, tacrolímus causou toxicidade embriofetal em doses com toxicidade materna demonstrada (ver secção 5.3).

##### Amamentação

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

##### Fertilidade

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**

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

## 4.8 Efeitos indesejáveis

O perfil de reações adversas medicamentosas associado aos agentes 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 ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

### Infeções e infestações

Tal como é bem conhecido para outros agentes imunossupressores 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 preexistentes 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 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 notificados tanto neoplasias benignas como neoplasias malignas, incluindo afeções linfoproliferativas associadas a EBV, doenças malignas de pele e sarcoma de Kaposi, em associação com o tratamento com o tacrolimus.

### 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 tacrolimus (ver secção 4.4).

### Doenças endócrinas

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

### Doenças do metabolismo e nutrição

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

### Perturbações do foro psiquiátrico

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

### Doenças do sistema nervoso

|                   |                                                                                                                                                               |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| muito frequentes: | tremores, cefaleias                                                                                                                                           |
| frequentes:       | convulsões, perturbações da consciência, parestesias e disestesias, neuropatias periféricas, tonturas, dificuldade de escrever, distúrbios do sistema nervoso |
| pouco frequentes: | coma, hemorragias do sistema nervoso central e acidentes cerebrovasculares, paralisia e paresia, encefalopatia, perturbações na fala e discurso, amnésia      |
| raros:            | hipertonia                                                                                                                                                    |
| muito raros:      | miastenia                                                                                                                                                     |
| 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, |
| raros:            | efusão pericárdica                                                                                                                                    |
| muito raros:      | <i>Torsades de pointes</i>                                                                                                                            |

### Vasculopatias

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

### Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

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

### Doenças gastrointestinais

|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| muito frequentes: | diarreia, náuseas                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| frequentes:       | condições inflamatórias gastrointestinais, perfuração e ulceração gastrointestinais, hemorragia gastrointestinal, estomatite e ulceração, ascite, vômitos, dor gastrointestinal e abdominal, sinais e sintomas dispépticos, obstipação, flatulência, inchaço e distensão, fezes moles, sinais e sintomas gastrointestinais |
| pouco frequentes: | íleo paralítico, pancreatite 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, alopecia, acne, aumento da sudorese  
pouco frequentes: dermatite, fotossensibilidade  
raros: necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell)  
muito raros: síndrome de Stevens-Johnson

#### Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

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

#### Doenças renais e urinárias

muito frequentes: comprometimento 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: dismenorrea e hemorragia uterina

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

frequentes: estados astênicos, estados febris, edema, dor e mal-estar, alteração na percepção da temperatura corporal  
pouco frequentes: insuficiência multiorgânica, sintomas de gripe, intolerância à temperatura, sensação de pressão torácica, sensação de nervosismo, sensação anormal  
raros: sede, queda, opressão no peito, úlcera  
muito raros: aumento do tecido adiposo

#### Exames complementares de diagnóstico

muito frequentes: análises de função hepática anormais  
frequentemente: 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  
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 (SDIC). Geralmente apresenta-se como uma dor bilateral e simétrica, intensa e ascendente nos membros inferiores e pode estar associada a níveis supratóxicos 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; os sintomas incluíram tremor, cefaleias, náuseas e vômitos, infeções, urticária, letargia, aumento do azoto ureico no sangue e concentrações elevadas de creatinina sérica e aumento dos níveis da alanina aminotransferase.

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

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

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossuppressores, inibidores da calcineurina Código ATC: L04AD02

#### Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

A nível molecular, os efeitos de tacrolímus parecem ser mediados pela ligação a uma proteína citosólica (FKBP12), 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 discreto 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  $\gamma$ ) 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 bronquiólite obliterante foi notificada dentro do primeiro ano após transplantação (em valores de 2,86% *versus* 8,57%). A taxa de sobrevida de doentes no primeiro ano foi de 80,8% no grupo tratado com tacrolímus e de 83% no grupo tratado com ciclosporina (Treede *et al.*, 3<sup>rd</sup> 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 bronquiólite obliterante em 21,7% dos doentes no grupo tratado com tacrolímus comparado com 38,0% dos doentes tratados com ciclosporina ( $p=0,025$ ). O número de doentes tratados com ciclosporina ( $n=13$ ) que necessitou de conversão para tacrolímus foi significativamente superior aos doentes tratados com tacrolímus convertidos para ciclosporina ( $n=2$ ) ( $p=0,02$ ) (Keenan *et al.*, Ann Thoracic Surg 1995;60:580). Num estudo adicional em dois centros, 26 doentes foram aleatorizados para o tacrolímus *versus* 24 doentes para a ciclosporina. O tacrolímus foi iniciado como perfusão intravenosa contínua numa dose de 0,05 mg/kg/dia e o tacrolímus oral foi administrado numa dose de 0,1 a 0,3 mg/kg/dia com os subsequentes ajustes de dose para se atingir a concentração mínima pretendida de 12 a 15 ng/ml. As taxas de sobrevida de doentes ao fim de um ano foram de 73,1% para o tacrolímus *versus* 79,2% no grupo da ciclosporina. A ausência de rejeição aguda foi superior no grupo de tacrolímus aos 6 meses (57,7% *versus* 45,8%) e após um ano da transplantação pulmonar (50% *versus* 33,3%) (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 bronquiólite obliterante com o tacrolímus.

### Transplantação pancreática

Um estudo multicêntrico incluiu 205 doentes submetidos ao transplante simultâneo de pâncreas e rim, os quais foram aleatorizados para tacrolímus ( $n=103$ ) ou ciclosporina ( $n=102$ ). De acordo com o protocolo, a dose oral inicial por dose protocolo 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 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 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  $\alpha$ -1.

O tacrolímus é extensamente distribuído no organismo. O volume de distribuição no estado estacionário baseado nas concentrações plasmáticas, é de aproximadamente 1 300 l (em indivíduos saudáveis). Dados correspondentes baseados nas concentrações no sangue total foram em média 47,6 litros.

O tacrolímus é uma substância com uma depuração 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 sistêmica 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  $^{14}\text{C}$ , a maior parte da radioatividade foi eliminada nas fezes. Aproximadamente 2% da radioatividade foi eliminada na urina. Menos de 1% de tacrolímus inalterado foi detectado na urina e nas fezes, indicando que o tacrolímus é quase completamente metabolizado antes da eliminação: a biliar 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. 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 bólus numa dose de 0,1 a 1,0 mg/kg, foi observado em algumas espécies animais o prolongamento do intervalo QTc. As concentrações sanguíneas máximas alcançadas com estas doses foram superiores a 150 ng/ml, o que é mais do que seis vezes superior às concentrações máximas médias observadas com Prograf em transplantes clínicos.

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

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**

Prograf 0,5 mg cápsulas

Conteúdo da cápsula:

Hipromelose

Croscarmellose sódica

Lactose mono-hidratada

Estearato de magnésio

Revestimento da cápsula:

Dióxido de titânio (E 171)

Óxido de ferro amarelo (E 172)

Gelatina

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

Prograf 1 mg cápsulas

Conteúdo da cápsula:

Hipromelose

Croscarmellose sódica  
Lactose mono-hidratada  
Estearato de magnésio

Revestimento da cápsula:  
Dióxido de titânio (E 171)  
Gelatina

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

#### Prograf 5 mg cápsulas

Conteúdo da cápsula:  
Hipromelose  
Croscarmellose sódica  
Lactose mono-hidratada  
Estearato de magnésio

Revestimento da cápsula:  
Dióxido de titânio (E 171)  
Óxido de ferro vermelho (E 172)  
Gelatina

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

## 6.2 Incompatibilidades

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

## 6.3 Prazo de validade

3 anos  
Após a abertura da bolsa de alumínio: 1 ano

## 6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.  
As cápsulas devem ser tomadas imediatamente após serem retiradas do blister.

## 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

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

#### Prograf 0,5 mg cápsulas

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

#### Prograf 1 mg cápsulas

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

#### Prograf 5 mg cápsulas

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

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

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### 6.6 Precauções especiais de eliminação 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 Farma, Lda.  
Lagoas Park,  
Edifício 3, Piso 0,  
2740-266 Porto Salvo  
Portugal

## 8. NÚMEROS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

#### Prograf 0,5 mg cápsulas

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

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

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

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

#### Prograf 1 mg cápsulas

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

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

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

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

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

#### Prograf 5 mg cápsulas

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

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

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

#### Prograf 0,5 mg cápsulas

Data da primeira autorização: 02 de março de 2000

Data da última renovação: 20 de janeiro de 2009

#### Prograf 1 mg cápsulas

Data da primeira autorização: 21 de abril de 1999

Data da última renovação: 20 de janeiro de 2009

#### Prograf 5 mg cápsulas

Data da primeira autorização: 21 de abril de 1999

Data da última renovação: 20 de janeiro de 2009

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

02/2025