

PROGRAF

(tacrolimo)

Astellas Farma Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos

Ltda.

Cápsulas de Liberação Prolongada

1 mg e 5 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

PROGRAF® XL
tacrolimo

Cápsulas de liberação prolongada

APRESENTAÇÕES

PROGRAF XL é apresentado na forma de cápsulas de liberação prolongada contendo 1 mg e 5 mg de tacrolimo nas seguintes embalagens:

- **PROGRAF XL 1 mg**: embalagens contendo 50 cápsulas.

- **PROGRAF XL 5 mg**: embalagens contendo 50 cápsulas.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

PROGRAF XL 1 mg: cada cápsula de liberação prolongada contém 1 mg de tacrolimo.

Excipientes: etilcelulose, estearato de magnésio, dióxido de titânio, gelatina, hipromelose, lactose monoidratada, laurilsulfato de sódio, óxido férrico amarelo, óxido férrico vermelho, Opacode vermelho (goma laca, lecitina de soja, óxido férrico vermelho e simeticona).

PROGRAF XL 5 mg: cada cápsula de liberação prolongada contém 5 mg de tacrolimo.

Excipientes: etilcelulose, estearato de magnésio, dióxido de titânio, gelatina, hipromelose, lactose monoidratada, laurilsulfato de sódio, óxido férrico amarelo, óxido férrico vermelho, Opacode vermelho (goma laca, lecitina de soja, óxido férrico vermelho e simeticona).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

PROGRAF XL é indicado para a profilaxia da rejeição de órgãos em pacientes submetidos à transplantes alogênicos de fígado e rins. Recomenda-se que **PROGRAF XL** seja utilizado concomitantemente com corticosteroides adrenais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Pacientes adultos submetidos a transplante renal *de novo*

A eficácia e a segurança de **PROGRAF XL** + micofenolato de mofetila (MMF) e corticosteroides (n = 214) foram comparadas com as de **PROGRAF** + MMF + corticosteroides e ciclosporina + MMF + corticosteroides (n = 212) em um estudo clínico de Fase III multicêntrico, aberto, comparativo, randomizado, de não inferioridade em pacientes receptores de transplante renal *de novo*. Os medicamentos do estudo foram administrados nas seguintes doses orais: **PROGRAF** 0,075-0,10 mg/kg duas vezes ao dia; **PROGRAF XL** 0,15-0,20 mg/kg uma vez ao dia pela manhã; ciclosporina 4-5 mg/kg duas vezes ao dia. MMF foi administrado de acordo com a recomendação contida na bula do produto. O esquema posológico desses imunossuppressores foi ajustado com base na evidência clínica de eficácia, segurança e/ou concentrações mínimas em sangue total. Os pacientes receberam duas doses intravenosas de 20 mg de basiliximabe como terapia de indução. A falha de eficácia abrangeu um resultado ampliado para qualquer paciente que faleceu, apresentou perda de enxerto (retorno à diálise > 30 dias pós-tratamento ou retransplante), apresentou rejeição aguda comprovada por biópsia ou para quem teve perda de seguimento. As taxas de falha de eficácia em 1 ano foram similares entre os grupos de tratamento (veja a tabela abaixo).

Falha de eficácia em pacientes de transplante renal *de novo* em 1 ano

	PROGRAF XL / MMF (n = 214)	PROGRAF /MMF (n = 212)	ciclosporina / MMF (n = 212)
Falha de eficácia	14,0%	15,1%	17,0%
Diferença de tratamento	-3,0%	-1,9%	
95,2% IC	-9,9% , 4,0%	-9,8% , 5,2%	

IC = intervalo de confiança. As diferenças de tratamento são relativas ao grupo tratado com ciclosporina (**PROGRAF XL** menos ciclosporina; **PROGRAF** menos ciclosporina). MMF=micofenolato de mofetila.

Sobrevida do paciente e do enxerto em pacientes receptores de transplante renal *de novo* em 1 ano após o transplante

	PROGRAF XL/MMF (n=214)	PROGRAF / MMF (n=212)	ciclosporina/ MMF (n=212)
Sobrevida do paciente	98,6%	95,7%	97,6%
Diferença estimada por Kaplan Meier	1,0%	-1,9%	
95% IC	-1,6% , 3,6%	-5,3% , 1,5%	
Sobrevida do enxerto	96,7%	92,9%	95,7%
Diferença estimada por Kaplan Meier	1,0%	-2,9%	
95% IC	-2,7% , 4,6%	-7,3% , 1,6%	

IC = intervalo de confiança As diferenças de tratamento estimadas por Kaplan Meier são relativas ao grupo tratado com ciclosporina (PROGRAF XL menos ciclosporina; PROGRAF menos ciclosporina). Dados corrigidos no momento do último acompanhamento.

FUNÇÃO RENAL EM PACIENTES RECEPTORES DE TRANSPLANTE RENAL *DE NOVO* AOS 6 E 12 MESES APÓS O TRANSPLANTE

	PROGRAF XL / MMF (n = 214)	PROGRAF / MMF (n=212)	Ciclosporina/MMF (n=212)	Valor P	
				PROGRAF XL versus ciclosporina	PROGRAF® versus ciclosporina
Nível médio de creatinina sérica (mg/dL)					
6 meses	1,46±0,55	1,42±0,43	1,51±0,50	0,238	0,015
12 meses	1,39±0,44	1,42±0,56	1,48±0,51	0,047	0,057
Nível médio de depuração da creatinina (mL/min)					
6 meses	56,7±18,24	56,8±17,25	53,6±15,92	0,036	0,015
12 meses	59,7±18,26	57,5±18,81	54,6±17,60	0,008	0,013

DADOS ADICIONAIS DE EFICÁCIA EM PACIENTES RECEPTORES DE TRANSPLANTE RENAL *DE NOVO* 1 ANO APÓS O TRANSPLANTE

	PROGRAF XL / MMF (n = 214)	PROGRAF /MM F (n=212)	Cyclosporine/M MF (n=212)	Valor P	
				PROGRAF XL versus ciclosporina	PROGRAF versus ciclosporina
Falha do tratamento	14,5%	15,6%	28,8%	< 0,001	0,001
Mudança devida a falha do tratamento	4,7%	2,8%	18,4%	< 0,001	< 0,001
Descontinuação do tratamento					
Evento adverso	8,9%	10,8%	17,5%	0,010	0,069
Não adesão	0,9%	1,9%	2,4%	0,283	1,000
Rejeição	0,5%	0	7,5%	< 0,001	< 0,001

Falha do tratamento = descontinuação do medicamento do estudo por qualquer razão

Pacientes adultos submetidos a transplante hepático *de novo*

Um estudo europeu de Fase II, multicêntrico, aberto, randomizado, para avaliação da eficácia e segurança de **PROGRAF XL** (n = 67) em comparação com **PROGRAF** (n = 62) foi conduzido em pacientes adultos receptores de transplante hepático *de novo*. Os dados comparativos de eficácia 6 semanas após o transplante são apresentados na tabela abaixo.

	PROGRAF (n = 62)	PROGRAF XL (n = 67)
Sobrevida do paciente	98,1%	98,4%
Sobrevida do enxerto	93,3%	96,9%
Livre de rejeição aguda confirmada por biópsia	68,8%	70,1%

Receptores de transplante convertidos de PROGRAF para PROGRAF XL

Dados de estudos de Fase II abertos, comparativos, randomizados, mostraram que a conversão de **PROGRAF** (duas vezes ao dia) para **PROGRAF XL** (uma vez ao dia) foi feita de maneira segura em receptores de transplante hepático e renal, com base na dose total diária (1:1, mg:mg) para obter concentrações apropriadas de tacrolimo em sangue total. Para a maioria dos pacientes desses estudos, não foi necessário ajustar a dose no período inicial de conversão.

Sobrevida do paciente e do enxerto em receptores estáveis 1 ou 2 anos após a conversão de PROGRAF para PROGRAF XL

	Sobrevida do paciente	Sobrevida do enxerto
Estudo americano de transplante renal em adultos (1 ano)	100%	98,5%
Estudo americano de transplante renal em adultos (2 anos)	97,0%	97,0%
Estudo americano de transplante hepático em adultos (2 anos)	98,1%	98,1%
Estudo americano de transplante renal em pacientes pediátricos (1 ano)	100%	100%

Estimativas de Kaplan-Meier

Não houve perda do enxerto devido à rejeição nesses estudos de conversão em transplante renal e hepático.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O tacrolimo prolonga a sobrevida do receptor e dos órgãos transplantados em modelos animais de fígado, rins, coração, medula óssea, intestino delgado e pâncreas, pulmão e traqueia, pele, córnea e membros.

Em animais, demonstrou-se que tacrolimo causa supressão da imunidade humoral e, com maior extensão, as reações mediadas por células, tais como a rejeição alográfica, hipersensibilidade do tipo tardia, artrite induzida por colágeno, encefalomielite alérgica experimental e doença do enxerto contra hospedeiro.

Mecanismo de ação

À nível molecular, os efeitos do tacrolimo parecem ser mediados através da ligação à uma proteína citosólica (FKBP12), responsável pelo acúmulo intracelular do composto. O complexo FKBP12-tacrolimo liga-se especificamente e competitivamente à calcineurina inibindo-a, levando a uma inibição dependente de cálcio das vias de transdução de sinal das células T. Dessa forma, evita-se a transcrição de um conjunto distinto de genes de citocina.

Tacrolimo é um agente imunossupressor altamente potente e que demonstra sua atividade tanto *in vitro* quanto *in vivo*.

Em particular, o tacrolimo inibe a formação de linfócitos citotóxicos que são os principais responsáveis pela rejeição do enxerto. O tacrolimo suprime a ativação das células T, a proliferação de células T-helper dependentes de células B, bem como a formação de linfoquinas (tais como interleucinas-2, -3 e interferon gama) e a expressão do receptor de interleucina-2.

Propriedades Farmacocinéticas

A atividade do tacrolimo é devida, principalmente, ao fármaco-mãe. Os parâmetros farmacocinéticos do tacrolimo foram determinados após administração intravenosa e oral em voluntários saudáveis, em pacientes receptores de transplante renal e em pacientes receptores de transplante hepático.

PROGRAF XL - Parâmetros farmacocinéticos

População	N	Dose ¹	Dias ²	Parâmetros farmacocinéticos		
				C _{máx} ⁴ (ng/mL)	t _{máx} ³ (h)	AUC ₀₋₂₄ ⁴ (ng.h/mL)
Voluntários saudáveis	24	4 mg	Dia 1	6,2	2,0	74,3
			Dia 10	11,6	2,0	155,0
Pacientes adultos – transplante renal <i>de novo</i>	34	0,19 mg/kg	Dia 1	18,2	3,0	231,9
		0,20 mg/kg	Dia 14	29,9	2,0	363,9
Pacientes adultos- conversão - transplante renal	66	5,8 mg	Dia 1	14,8	2,0	204,6
		6,1 mg	Dia 14	14,2	2,0	197,6
Pacientes adultos – transplante hepático <i>de novo</i>	45	0,12 mg/kg	Dia 1	10,6	4,0	146,0
		0,22 mg/kg	Dia 14	25,7	2,0	324,2
Pacientes adultos- conversão - transplante hepático	62	5,2 mg	Dia 14	13,3	2,0	184,0
Pacientes pediátricos - conversão – transplante hepático	18	5,4 mg	Dia 7	15,2	2,0	193,0

¹Dose média diária uma vez ao dia (pacientes transplantados) ou dose real administrada (voluntários saudáveis). ²Dia do tratamento com PROGRAF XL. ³Média. ⁴Médias aritméticas.

Conversão = conversão (1:1, mg:mg) de PROGRAF para PROGRAF XL com base na dose total diária

Houve uma acentuada redução da variabilidade intra-sujeitos para a exposição (AUC₀₋₂₄) em pacientes negros receptores de transplante renal em estado estacionário, após a conversão de PROGRAF (% coeficiente de variação; % CV = 25,4%) para PROGRAF XL (% CV = 12,2%). Em pacientes brancos receptores de transplante renal, a variabilidade intra-sujeitos para a exposição no estado estacionário foi similar após a conversão de PROGRAF (% CV = 12,2%) para PROGRAF XL (% CV = 14,1%).

Devido à variabilidade inter-sujeitos na farmacocinética do tacrolimo, é necessária a individualização da posologia para a otimização da terapia. Os dados farmacocinéticos indicam que as concentrações no sangue total, e não as concentrações plasmáticas, representam o compartimento de amostragem mais apropriado para descrever a farmacocinética do tacrolimo.

Absorção

No homem, o tacrolimo demonstrou ser absorvido ao longo do trato gastrointestinal.

Geralmente, o tacrolimo disponível é rapidamente absorvido. PROGRAF XL é uma formulação de liberação prolongada resultando em um perfil de absorção oral prolongado com um tempo médio para a concentração sanguínea máxima (C_{máx}) de cerca de 2 horas (t_{máx}).

A absorção é variável e a biodisponibilidade oral média de tacrolimo (investigada com a formulação de PROGRAF) varia de 20% - 25% (a variação individual em pacientes adultos é de 6% - 43%).

A biodisponibilidade oral de PROGRAF XL é foi reduzida quando administrado após uma refeição. Tanto a taxa e extensão da absorção de PROGRAF XL foram reduzidas quando administrado com alimentos.

O fluxo biliar não influencia a absorção de tacrolimo e, portanto, o tratamento com **PROGRAF XL** pode iniciar-se por via oral.

Existe uma forte correlação entre a AUC e os níveis mínimos no sangue total no estado de equilíbrio de **PROGRAF XL**. Monitoramento dos níveis no sangue total fornece uma boa estimativa da exposição sistêmica.

Efeito dos Alimentos

A presença de alimentos afeta a absorção do tacrolimo. A taxa e a extensão de absorção são maiores sob condições de jejum. A administração de **PROGRAF XL** em 24 voluntários sadios imediatamente após uma refeição rica em lipídios (150 calorias de proteína, 250 calorias de carboidrato e 500 a 600 calorias de gordura) reduziu a C_{\max} , a AUC_T e a AUC_{inf} de tacrolimo em aproximadamente 25%, comparado aos valores em jejum. O alimento atrasou a mediana do t_{\max} de 2 horas, no estado de jejum, para 4 horas no estado pós-prandial. Entretanto, a meia-vida terminal permaneceu 36 horas independente das condições de dosagem.

O período quando a refeição é consumida também afeta a biodisponibilidade do tacrolimo. Quando **PROGRAF XL** foi administrado em 24 voluntários sadios 1,5 horas após o consumo de um café da manhã rico em lipídios, a exposição de tacrolimo diminuiu em aproximadamente 35%. A administração de **PROGRAF XL** 1 hora antes de um café da manhã com alto teor de gordura diminuiu a exposição de tacrolimo em aproximadamente 10%.

As cápsulas de **PROGRAF XL** devem ser tomadas preferencialmente com o estômago vazio, pelo menos 1 hora antes das refeições ou 2 horas após as refeições.

Efeito Cronofarmacocinético

Em 23 indivíduos saudáveis, efeitos diurnos sobre a absorção de tacrolimo foram observados. A administração noturna de **PROGRAF XL** reduziu a AUC_{inf} em 35% em relação à administração realizada pela manhã. As cápsulas de **PROGRAF XL** devem ser tomadas de forma consistente, no mesmo horário todas as manhãs.

Receptores de transplante estáveis convertidos de **PROGRAF** para **PROGRAF XL**

Em 20 voluntários sadios, a administração de uma suspensão aquosa de **PROGRAF XL** foi associada a uma $AUC_{0-\text{inf}}$ 5% maior e a uma C_{\max} 30% mais elevada do que a administração de cápsulas intactas. A administração de uma suspensão aquosa via sonda nasogástrica foi associada a uma $AUC_{0-\text{inf}}$ 17% menor e uma C_{\max} 28% mais elevada do que as cápsulas intactas.

Pacientes receptores de transplante renal e hepático podem ser convertidos de **PROGRAF**, duas vezes ao dia, para **PROGRAF XL** uma vez ao dia com base na dose total diária (1:1, mg : mg) para obter concentrações sanguíneas apropriadas de tacrolimo (veja tabela abaixo).

Biodisponibilidade relativa (AUC_{0-24}) em estado estacionário em receptores de transplante estáveis convertidos de **PROGRAF para **PROGRAF XL****

População	N	PROGRAF XL / PROGRAF	IC 90%
Pacientes adultos de transplante renal	66	95,0%	90,7% , 99,4%
Pacientes adultos de transplante hepático	62	88,8%	85,4% , 92,3%
Pacientes pediátricos de transplante hepático	18	100,9%	90,8% , 112,1%

IC = intervalo de confiança A média dos quadrados mínimos dos parâmetros foi gerada por análise de variância (ANOVA). A razão da média dos quadrados mínimos da AUC_{0-24} e os intervalos de confiança de 90% consistem em valores transformados em logaritmos naturais (expressos como porcentagem) transformados novamente para escala linear. Para todos os estudos em adultos, os dados representam uma comparação de dois perfis no estado estacionário para cada fármaco.

Houve uma correlação forte entre a concentração mínima (C_{\min}) e a exposição (AUC_{0-24}) após a administração de **PROGRAF XL** em pacientes receptores de transplante *de novo* renal ($r = 0,83$) e hepático ($r = 0,92$), assim como na pós-conversão para **PROGRAF XL** em receptores de transplante renal ($r = 0,86$) e hepático ($r = 0,90$).

Distribuição e eliminação

No homem, a distribuição de tacrolimo após infusão intravenosa pode ser descrita como bifásica.

Na circulação sistêmica, o tacrolimo liga-se fortemente aos eritrócitos, resultando em uma proporção de distribuição das concentrações de sangue total / plasma de aproximadamente 20:1.

No plasma, o tacrolimo é altamente ligado às proteínas plasmáticas (> 98,8%), principalmente à albumina sérica e à α -1-glicoproteína ácida.

O tacrolimo é amplamente distribuído no organismo. O volume de distribuição no estado de equilíbrio, com base nas concentrações plasmáticas, é de aproximadamente 1.300 L (indivíduos sadios). Dados correspondentes derivados do sangue total foram em média de 47,6 L.

A distribuição do tacrolimo entre o sangue total e o plasma depende de vários fatores, tais como hematócrito, temperatura no momento da separação do plasma, concentração do fármaco e a concentração de proteínas plasmáticas.

O tacrolimo é uma substância com baixa depuração. Em indivíduos sadios, a média da depuração corporal total, estimada a partir de concentrações no sangue total, foi de 2,25 L/h. Em pacientes adultos submetidos ao transplante de fígado, rim e de coração, foram observados os valores de 4,1 L/h, 6,7 L/h e 3,9 L/h, respectivamente.

Receptores pediátricos de transplante de fígado apresentaram uma depuração corporal total aproximadamente duas vezes maior que aquela apresentada por pacientes adultos submetidos ao transplante de fígado. Fatores como baixos níveis de hematócrito e de proteínas, que

resultam em um aumento na fração não ligada de tacrolimo, ou aumento do metabolismo induzido por corticosteroides, são considerados como responsáveis pelas taxas de depuração superiores observadas após o transplante.

A meia-vida do tacrolimo é longa e variável. Em indivíduos saudáveis, a meia-vida média no sangue total é de aproximadamente 43 horas.

Metabolismo e Biotransformação

O tacrolimo é extensivamente metabolizado no fígado, principalmente pelo citocromo P450-3A4. O tacrolimo é também consideravelmente metabolizado na parede intestinal. Existem vários metabólitos identificados. Apenas um deles demonstrou ter atividade imunossupressora *in vitro* semelhante ao tacrolimo. Os outros metabólitos têm apenas fraca ou nenhuma atividade imunossupressora. Na circulação sistêmica, apenas um dos metabólitos inativos está presente em baixas concentrações. Portanto, os metabólitos não contribuem para a atividade farmacológica do tacrolimo.

Excreção

Após a administração intravenosa e oral de tacrolimo marcado com ¹⁴C, a maior parte da radioatividade foi eliminada nas fezes. Aproximadamente 2% da radioatividade foi eliminada na urina. Menos de 1% de tacrolimo inalterado foi detectado na urina e nas fezes, indicando que o tacrolimo é quase completamente metabolizado antes da eliminação: a bile foi a principal via de eliminação.

Dados Pré-clínicos de Segurança

Os rins e o pâncreas foram os principais órgãos afetados nos estudos de toxicidade realizados em ratos e babuínos. Em ratos, o tacrolimo causou efeitos tóxicos para o sistema nervoso e olhos. Efeitos cardiotoxicos reversíveis foram observados em coelhos após a administração intravenosa de tacrolimo.

Quando o tacrolimo é administrado por via intravenosa como uma injeção rápida de infusão / bolus a uma dose de 0,1 a 1,0 mg / kg, observa-se um prolongamento do intervalo QTc em algumas espécies animais. Os picos de concentração sanguínea obtidos com estas doses foram superiores a 150 ng/mL, que é mais de 6 vezes superior ao pico médio de concentrações observado com **PROGRAF XL** em transplantes clínicos.

Foi observada toxicidade embriofetal em ratos e coelhos e limitada a doses que causam toxicidade significativa nas progenitoras. Em ratos, a função reprodutora feminina, incluindo o nascimento foi prejudicada em doses tóxicas e a descendência apresentava reduzido peso de nascimento, viabilidade e crescimento.

Foi observado um efeito negativo do tacrolimo na fertilidade masculina em ratos, sob a forma de redução da contagem e da motilidade dos espermatozoides.

Populações especiais

Pacientes pediátricos

A segurança e eficácia de **PROGRAF XL** em crianças menores de 18 anos não foi estabelecida. Estão disponíveis dados limitados, mas não se pode fazer recomendações sobre a posologia.

A farmacocinética de tacrolimo, como **PROGRAF**, foi estudada em pacientes receptores de transplante hepático, com idades entre 0,7 e 13,2 anos. Após administração via intravenosa de uma dose de 0,037 mg/kg/dia em 12 pacientes pediátricos, a meia-vida terminal média, o volume de distribuição médio e a depuração média foram de $11,5 \pm 3,8$ horas, $2,6 \pm 2,1$ L/kg e $0,138 \pm 0,071$ L/h/kg, respectivamente.

Com base nos dados de 18 pacientes pediátricos estáveis submetidos a transplante hepático (com idade entre 5 e 13 anos) que foram convertidos de **PROGRAF** para **PROGRAF XL**, pacientes pediátricos transplantados hepáticos podem ser convertidos de **PROGRAF** duas vezes ao dia para **PROGRAF XL** uma vez ao dia, de acordo com a dose total diária (1:1, mg : mg) para atingir concentrações sanguíneas adequadas de tacrolimo (veja as tabelas “**Biodisponibilidade relativa**” e “**Posologia**”).

Após a administração de **PROGRAF**, as concentrações mínimas no sangue total de 31 pacientes com menos de 12 anos de idade mostraram que pacientes pediátricos necessitam de doses mais elevadas que os adultos para alcançar uma concentração mínima similar de tacrolimo.

Pacientes com insuficiência renal

A farmacocinética do tacrolimo após a administração de dose única intravenosa foi determinada em 12 pacientes (7 não estavam em diálise e 5 estavam em diálise, creatinina sérica de $3,9 \pm 1,6$ e $12,0 \pm 2,4$ mg/dL, respectivamente) anteriormente ao transplante renal. Os parâmetros farmacocinéticos obtidos foram similares em ambos os grupos.

A depuração média de tacrolimo em pacientes com disfunção renal foi similar a de voluntários normais.

Pacientes com insuficiência hepática

A farmacocinética do tacrolimo foi determinada em 6 pacientes com disfunção hepática leve (média do escore de Pugh: 6,2) após administrações de dose única via oral e intravenosa. A depuração média de tacrolimo em pacientes com disfunção hepática leve não foi substancialmente diferente da depuração de voluntários normais.

A farmacocinética do tacrolimo foi estudada em 6 pacientes com disfunção hepática grave (média do escore de Pugh: > 10). A depuração média foi substancialmente menor nos pacientes com disfunção hepática grave, independentemente da via de administração.

Raça

Pacientes negros podem necessitar de doses mais elevadas **PROGRAF XL** para atingir concentrações mínimas semelhantes aos dos pacientes caucasianos.

A farmacocinética do tacrolimo foi estudada após uma única administração intravenosa e oral de **PROGRAF** aos seguintes voluntários sadios: 10 negros, 12 latino-americanos e 10 caucasianos. Não houve diferenças farmacocinéticas significativas entre os três grupos étnicos após uma infusão IV de 0,015 mg/kg por 4 horas. Entretanto, após uma única administração oral de 5 mg, o C_{\max} médio (\pm DP) de tacrolimo em negros ($23,6 \pm 12,1$ ng / mL) foi significativamente menor do que em caucasianos ($40,2 \pm 12,6$ ng / mL) e nos latino-americanos ($36,2 \pm 15,8$ ng / mL) ($p < 0,01$).

A AUC_{0-12h} média tendeu a ser menor em negros (203 ± 115 ng • h / mL) do que nos caucasianos (344 ± 186 ng • h / mL) e latino-americanos (274 ± 150 ng • h / mL).

A média da biodisponibilidade oral absoluta (F) (\pm DP) em negros ($12 \pm 4,5\%$) e latino-americanos ($14 \pm 7,4\%$) foi significativamente menor que nos caucasianos ($19 \pm 5,8\%$, $p = 0,011$).

Não houve diferença significativa na média do $T_{1/2}$ terminal entre os três grupos étnicos (variação de aproximadamente 25 a 30 horas).

Sexo

NÃO FOI CONDUZIDO ESTUDO FORMAL PARA AVALIAR O EFEITO DO SEXO NA FARMACOCINÉTICA DE TACROLIMO. NO ENTANTO, NÃO SE OBSERVA DIFERENÇA NA DOSAGEM POR SEXO NOS ESTUDOS CLÍNICOS ENVOLVENDO TRANSPLANTE RENAL. UMA COMPARAÇÃO RETROSPECTIVA DA FARMACOCINÉTICA EM VOLUNTÁRIOS SADIOS, PACIENTES RECEPTORES DE TRANSPLANTE RENAL E PACIENTES RECEPTORES DE TRANSPLANTE HEPÁTICO INDICA QUE NÃO HÁ DIFERENÇAS RELACIONADAS AO SEXO.

Diabetes

Receptores de transplante renal e hepático, estáveis, que tinham diabetes ou foram diagnosticados com diabetes após o transplante e foram convertidos para **PROGRAF XL** apresentavam razões das médias dos quadrados mínimos (**PROGRAF XL: PROGRAF**) para AUC_{0-24} de 92,0% [90% IC: 84,8%, 99,7%] em receptores de transplante renal ($n = 13$) e de 85,4% [90% IC: 79,6%, 91,5%] em receptores de transplante hepático estáveis ($n = 23$).

4. CONTRAINDICAÇÕES

PROGRAF XL é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade ao tacrolimo ou a qualquer componente da fórmula do medicamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerenciamento da imunossupressão

Somente médicos com experiência em terapia imunossupressora e tratamento de pacientes com transplante de órgãos devem prescrever **PROGRAF XL**. Pacientes que usam o medicamento devem ser monitorados em instituições com recursos médicos e laboratoriais adequados. O médico responsável pela terapia de manutenção deve ter todas as informações necessárias para monitorar o paciente.

Monitoramento de Rotina

Durante o período inicial após o transplante, os seguintes parâmetros devem ser monitorados de forma rotineira:

- pressão arterial para possível hipertensão;
- eletrocardiograma (ECG);
- estado neurológico e visual;
- níveis de glicemia em jejum para possível hiperglicemia ou diabetes mellitus;
- níveis de eletrólitos no sangue (particularmente potássio sérico para possível hiperpotassemia);
- testes de função hepática e renal;
- parâmetros hematológicos;
- valores de coagulação e proteínas plasmáticas;

Se alterações clinicamente relevantes forem observadas, deve-se considerar o ajuste do esquema imunossupressor.

Os níveis de tacrolimo no sangue podem variar significativamente durante episódios de diarreia. Por essa razão, recomenda-se monitoramento extra da concentração de tacrolimo durante esses episódios.

Erros de Medicacões

Erros de medicação, incluindo a substituição inadvertida, não intencional ou não supervisionada de formulações de tacrolimo com liberação imediata ou prolongada foram observados. Isso resultou em reações adversas graves, incluindo rejeição de enxerto, ou outras reações adversas que poderiam ocorrer como consequência da exposição insuficiente ou excessiva ao tacrolimo. Os pacientes devem ser mantidos sob uma única formulação de tacrolimo com o regime de dose diário correspondente. Alterações na formulação ou no regime de dose devem ser feitas somente sob a supervisão atenta de um médico especialista em transplante.

Hipertrofia do Miocárdio

Hipertrofia ventricular ou hipertrofia do septo, relatadas como cardiomiopatias, têm sido observadas em raras ocasiões em pacientes tratados com **PROGRAF**, mas também podem ocorrer em pacientes tratados com **PROGRAF XL**. A maioria dos casos foi reversível, ocorrendo principalmente em crianças com concentrações sanguíneas mínimas de tacrolimo muito superiores aos níveis máximos recomendados.

Outros fatores observados que aumentam o risco destas situações clínicas incluíram doença cardíaca preexistente, uso de corticosteroides, hipertensão, disfunção renal ou hepática, infecções, sobrecarga de fluidos e edema. Consequentemente, **os pacientes de alto risco, principalmente crianças que receberam imunossupressão substancial, devem ser monitorados utilizando procedimentos como ecocardiografia ou ECG pré e pós-transplante (por exemplo, inicialmente aos três meses e, então, aos 9-12 meses).**

Caso se desenvolva anomalias, deve-se considerar a redução da dose de **PROGRAF XL** ou a alteração de tratamento para outro agente imunossupressor.

Hipertensão

Hipertensão arterial é um efeito adverso comum da terapia com **PROGRAF XL** e pode necessitar de tratamento anti-hipertensivo. O controle da pressão sanguínea pode ser obtido com o uso de qualquer agente anti-hipertensivo comum, embora se deva ter cautela ao usar determinados agentes anti-hipertensivos associados à hiperpotassemia (por exemplo, diuréticos poupadores de potássio, inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores da angiotensina).

Os agentes bloqueadores dos canais de cálcio podem aumentar as concentrações sanguíneas de tacrolimo e, portanto, requerem redução da dose de **PROGRAF XL**.

Prolongamento do intervalo QT

PROGRAF XL pode prolongar o intervalo QT / QTc e pode causar *Torsade de Pointes*. Evite o uso de **PROGRAF XL** em pacientes com síndrome do QT longo congênito.

Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, bradiarritmias, aqueles que tomam certos medicamentos antiarrítmicos ou outros medicamentos que levam ao prolongamento do intervalo QT, e aqueles com distúrbios eletrolíticos como hipopotassemia, hipocalcemia ou hipomagnesemia, considerar a realização de eletrocardiograma e monitoramento de eletrólitos (magnésio, potássio, cálcio) periodicamente durante o tratamento.

Infecções Graves

Pacientes recebendo imunossupressores, incluindo tacrolimo, têm maior risco de desenvolvimento de infecções bacterianas, virais, fúngicas e por protozoários, incluindo reativação de infecção (p.ex. reativação de hepatite B) e infecções oportunistas (por exemplo, leucoencefalopatia progressiva multifocal associada ao vírus JC).

Estas infecções podem levar a resultados graves e/ou fatais. Devido ao perigo de supressão excessiva do sistema imunológico, o que pode aumentar a susceptibilidade à infecção, a combinação de terapia imunossupressora deve ser utilizada com cautela.

Infecções por Polyomavírus

Os pacientes recebendo agentes imunossupressores, incluindo **PROGRAF XL**, possuem maior risco em apresentar infecções oportunistas, incluindo infecções por Polyomavírus. Infecções pelo vírus Polyomavírus em pacientes transplantados podem ter desfechos graves e, às vezes, fatais. Estes incluem nefropatia associada ao Polyomavírus (NAPV), principalmente devido à infecção pelo vírus BK, e leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) associada ao vírus JC, que foram observadas em pacientes que receberam **PROGRAF XL**.

A NAPV está associada a desfechos graves, incluindo a deterioração da função renal e perda do enxerto renal. O monitoramento do paciente pode ajudar a detectar aqueles com risco de NAPV.

Casos de LMP foram relatados em pacientes tratados com **PROGRAF XL**. A LMP, que às vezes é fatal, comumente apresenta-se com hemiparesia, apatia, confusão, deficiências cognitivas e ataxia. Os fatores de risco para LMP incluem o tratamento com terapias imunossupressoras e comprometimento da função imunológica. Em pacientes imunodeprimidos, os médicos devem considerar a investigação de LMP no diagnóstico diferencial em pacientes que relataram sintomas neurológicos, assim como a consulta à um neurologista deve ser considerada como clinicamente indicada.

Deve-se considerar reduções na imunossupressão para pacientes que desenvolverem evidências de NAPV ou LMP. Os médicos também devem considerar o risco que a redução da imunossupressão pode representar para o funcionamento do enxerto.

Infecções por Citomegalovírus (CMV)

Pacientes recebendo agentes imunossupressores, incluindo **PROGRAF XL**, possuem maior risco para desenvolver viremia por citomegalovírus (CMV) e doença por CMV.

O risco da doença por CMV é maior entre pacientes transplantados que eram soronegativos para CMV no momento do transplante e que receberam um enxerto de um doador soropositivo para CMV. Existem abordagens terapêuticas para limitar a doença por CMV e devem ser rotineiramente consideradas.

O monitoramento do paciente pode ajudar a detectar pacientes com risco de doença por CMV. Deve-se considerar a redução da quantidade de imunossupressão nos pacientes que desenvolvem viremia por CMV e/ou doença por CMV.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que monitoram pacientes imunossuprimidos devem estar alerta quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa e devem, portanto, tomar todas as precauções cabíveis para o diagnóstico e o tratamento precoces.

Em caso de suspeita de dengue, a prescrição deste medicamento ou a manutenção do tratamento com ele deve ser reavaliada, devido a seu potencial hemorrágico.

Diabetes mellitus pós-transplante (DMTP)

PROGRAF XL mostrou ser a causa de novos quadros de diabetes mellitus em estudos clínicos realizados com pacientes submetidos ao transplante de rim. A diabetes mellitus pós-transplante pode ser reversível em alguns pacientes. Pacientes hispânicos e negros submetidos ao transplante de rim apresentam maior risco. As concentrações de glicose no sangue devem ser monitoradas com frequência em pacientes tratados com **PROGRAF XL**.

O surgimento de diabetes mellitus pós-transplante (definida pela ocorrência de ≥ 2 valores de glicose plasmática em jejum ≥ 126 mg/dL por ≥ 30 dias não consecutivos, uso de insulina ≥ 30 dias consecutivos, uso de hipoglicemiante oral por ≥ 30 dias consecutivos e/ou $HbA_{1c} \geq 6,5\%$) está resumido tabela abaixo com dados de dois estudos randomizados, multicêntricos, controlados por ativo (Estudo 1 e Estudo 2), realizados para avaliar a segurança e eficácia de **PROGRAF XL** em transplantes de rim. Os estudos foram conduzidos durante o período de 1 ano após o transplante.

Dados dos Estudo 1 e Estudo 2 sobre a incidência de diabetes mellitus ao longo de 1 ano pós-transplante

	Estudo 1		Estudo 2	
	PROGRAF XL n (%) (N = 162)	PROGRAF n (%) (N = 151)	PROGRAF XL n (%) (N = 288)	PROGRAF n (%) (N = 299)
Dados combinados de DMTP	58 (36)	53 (35)	105 (37)	90 (30)
≥ 2 valores de glicose plasmática em jejum Glicemia em jejum ≥ 126 mg/dL por ≥ 30 dias não consecutivos	42 (26)	35 (23)	51 (18)	47 (16)
Uso de insulina por ≥ 30 dias consecutivos	10 (6)	12 (8)	29 (10)	29 (10)
Uso de hipoglicemiante oral por ≥ 30 dias consecutivos	22 (14)	13 (9)	20 (7)	23 (8)
$HbA_{1c} \geq 6,5\%$	31 (19)	33 (22)	48 (17)	39 (13)

DMTP: diabetes mellitus pós-transplante.

Nefrotoxicidade

O tacrolimo pode causar nefrotoxicidade aguda ou crônica, particularmente quando usado em doses elevadas.

Nefrotoxicidade foi relatada em 36,9% dos pacientes receptores de transplante renal *de novo* e em 55,2% dos pacientes receptores de transplante hepático *de novo* que receberam **PROGRAF XL**. Em pacientes receptores de transplante renal *de novo*, aumento da creatinina foi relatado em 18,7% dos pacientes tratados com **PROGRAF XL** e em 22,6% daqueles tratados com ciclosporina. A maior incidência de nefrotoxicidade é vista logo após o transplante, caracterizada pelo aumento da creatinina sérica e decréscimo da produção urinária.

O uso de tacrolimo pode resultar em comprometimento da função renal em pacientes transplantados devido ao efeito vasoconstritor na vasculatura renal. O comprometimento renal agudo, geralmente reversível na maioria dos casos, pode resultar em alto nível de creatinina sérica, hiperpotassemia, secreção reduzida de uréia e hiperuricemia.

Pacientes com função renal comprometida devem ser monitorados atentamente uma vez que pode ser necessário reduzir a dose de tacrolimo ou suspendê-lo temporariamente.

O comprometimento renal agudo sem manejo efetivo pode progredir para um comprometimento renal crônico caracterizado por disfunção renal progressiva, aumento da uréia e proteinúria no sangue. O uso concomitante de tacrolimo com medicamentos com efeitos nefrotóxicos conhecidos deve ser evitado.

Para os pacientes com elevações persistentes de creatinina sérica que não respondem aos ajustes de dose, deve-se considerar a mudança para outra terapia imunossupressora.

Neurotoxicidade

PROGRAF XL pode causar diferentes neurotoxicidades, particularmente quando usado em doses elevadas. A maioria das neurotoxicidades graves inclui encefalopatia posterior reversível (PRES), delírio e coma.

Pacientes tratados com tacrolimo relataram o desenvolvimento da síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES). Caso os pacientes que estejam tomando tacrolimo apresentem sintomas indicativos de PRES, tais como dor de cabeça, alteração do estado mental, convulsões e distúrbios visuais, um exame radiológico (por exemplo, Ressonância Magnética) deve ser realizado. Caso seja diagnosticado PRES, aconselha-se o controle adequado da pressão arterial e a suspensão imediata do tacrolimo sistêmico. A maioria dos pacientes recupera-se completamente após serem tomadas medidas adequadas.

Coma e delírio, na ausência de PRES, também foram associados à altas concentrações plasmáticas de tacrolimo. Convulsões ocorreram em pacientes adultos e pediátricos que receberam **PROGRAF XL**.

Neurotoxicidades menos graves incluem tremores, parestesias, dor de cabeça e outras alterações na função motora, estado mental e função sensorial. Tremor e dor de cabeça foram associados à altas concentrações de tacrolimo no sangue e podem responder ao ajuste de dose.

Hiperpotassemia

Hiperpotassemia leve a grave, com possível necessidade de tratamento, foi relatada em 22,0% dos pacientes receptores de transplante renal *de novo* e em 13,4% dos pacientes receptores de transplante hepático *de novo* tratados com **PROGRAF XL**.

Os níveis séricos de potássio devem ser monitorados. O uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio ou alta ingestão de potássio devem ser evitados.

Distúrbios linfoproliferativos e outras malignidades

Como resultado da imunossupressão, pode ocorrer suscetibilidade aumentada a infecções e possível desenvolvimento de linfoma.

Assim como com outros agentes imunossupressores potentes, houve relatos de pacientes tratados com tacrolimo que desenvolveram distúrbios linfoproliferativos associados ao vírus Epstein Barr (EBV).

Uma combinação de imunossupressores, como anticorpos antilinfocíticos administrados concomitantemente, aumenta o risco de distúrbios linfoproliferativos associados com o EBV. Foi observado que crianças muito jovens (< 2 anos), negativas para EBV, têm risco elevado para desenvolver distúrbios linfoproliferativos. Por isso, nesse grupo de pacientes, a sorologia para EBV deve ser verificada antes de iniciar o tratamento com tacrolimo. Durante o tratamento, recomenda-se monitoramento atento da sorologia de EBV.

Os pacientes recebendo agentes imunossupressores, incluindo PROGRAF XL, estão em maior risco de desenvolver linfomas e outros tumores malignos, particularmente da pele. O risco parece estar relacionado mais com a intensidade e duração do efeito imunossupressor do que com o uso de qualquer agente específico. Como de costume, para os pacientes com maior risco de câncer de pele, a exposição à luz solar e luz UV deve ser condicionada pela utilização de roupa protetora e uso de filtro solar com alto fator de proteção.

Assim como com outras substâncias imunossupressoras potentes, o risco de câncer secundário é desconhecido.

Imunizações

Agentes imunossupressores podem afetar a resposta à imunização e as vacinas podem tornar-se menos efetivas durante o tratamento com tacrolimo. A utilização de vacinas vivas atenuadas deve ser evitada.

Aplasia pura da série vermelha (PRCA)

Casos de aplasia pura da série vermelha (PRCA) foram relatados em pacientes tratados com tacrolimo. Todos os pacientes relataram fatores de risco para PRCA, tais como infecção por parvovírus B19, doença de base ou medicamentos concomitantes associados com PRCA.

Se a PRCA for diagnosticada, deve-se considerar a interrupção do tratamento com **PROGRAF XL**.

Perfuração gastrointestinal

Há relatos de perfuração gastrointestinal em pacientes tratados com tacrolimo, embora todos os casos tenham sido considerados como uma complicação da cirurgia de transplante ou acompanhados por infecção, divertículo ou neoplasia maligna. Como a perfuração gastrointestinal é considerada um evento clinicamente importante, que pode resultar em uma condição grave ou com risco à vida, tratamentos adequados, incluindo cirurgia, devem ser considerados imediatamente após a ocorrência de um sintoma suspeito.

Uso com inibidores e indutores do CYP3A

Quando substâncias com potencial de interação - particularmente, fortes inibidores do CYP3A4 (por exemplo: telaprevir, boceprevir, ritonavir, cetoconazol, voriconazol, itraconazol, telitromicina ou claritromicina) ou indutores do CYP3A4 (por exemplo: rifampicina, rifabutina), são combinadas com tacrolimo, os níveis sanguíneos de tacrolimo devem ser monitorados para o seu ajuste de dose, conforme necessidade, de modo a manter uma exposição semelhante de tacrolimo.

Ao coadministrar **PROGRAF XL** com outros substratos e/ou inibidores de CYP3A4 que também tenham o potencial de prolongar o intervalo QT, recomenda-se uma redução da dose de tacrolimo, monitoramento atento das concentrações de tacrolimo no sangue total e monitoramento do prolongamento do intervalo QT.

Foi relatado que o uso de tacrolimo com amiodarona resulta em concentrações elevadas de tacrolimo no sangue total, com ou sem prolongamento concomitante do intervalo QT.

Erva de são-joão e outras preparações a base de plantas

Preparações contendo erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*) ou de outras preparações à base de outras plantas devem ser evitadas durante o uso de **PROGRAF XL**, devido ao risco de interações que levam à diminuição da concentração sanguínea de tacrolimo e à redução do efeito clínico dessa substância (vide seção 6. **INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA**).

Excipientes

PROGRAF XL contém lecitina de soja.

A tinta usada na impressão das cápsulas de **PROGRAF XL** contém lecitina de soja. Se o paciente for alérgico a amendoim ou soja, o médico deve ser informado para determinar se este medicamento pode ser usado.

PROGRAF XL contém lactose.

Como **PROGRAF XL** contém lactose, deve-se ter cuidado especial em pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase Lapp ou má absorção de glicose-galactose.

Cápsula de PROGRAF XL de 1 mg:

Aviso: Este produto contém 107,28 mg de lactose monoidratada por cápsula; portanto, deve ser usado com cautela por pessoas com diabetes.

Cápsula de PROGRAF XL de 5 mg:

Aviso: Este produto contém 536,40 mg de lactose monoidratada por cápsula; portanto, deve ser usado com cautela por pessoas com diabetes.

Conversão de Ciclosporina para Tacrolimo

A administração concomitante de ciclosporina e tacrolimo deve ser evitada. Deve-se ter cuidado ao administrar tacrolimo à pacientes que receberam previamente ciclosporina (vide seção 6. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Efeito sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Tacrolimo pode causar transtornos visuais e neurológicos. Nenhum estudo sobre os efeitos de tacrolimo sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas foi realizado.

Populações especiais

Pacientes com comprometimento renal e hepático

Para pacientes com insuficiência renal, algumas evidências sugerem que devem ser utilizadas doses menores.

A utilização de tacrolimo por pacientes receptores de transplante hepático sofrendo de insuficiência hepática pós-transplante pode ser associada com o risco aumentado de desenvolvimento de insuficiência renal relacionada aos níveis elevados de tacrolimo no sangue total. Esses pacientes devem ser monitorados até o final do tratamento e ajustes na dose devem ser considerados. Algumas evidências sugerem que devem ser usadas doses menores para esses pacientes.

Pacientes pediátricos

O uso de tacrolimo em pacientes pediátricos (menores de 18 anos) baseia-se nos dados de estudos controlados em adultos.

Transplantes hepáticos bem-sucedidos foram observados em pacientes pediátricos (idade até 16 anos) utilizando **PROGRAF**. Por exemplo, dois estudos randomizados, com controle ativo e uso de **PROGRAF** em transplante primário de fígado incluíram 56 pacientes pediátricos. Trinta e um pacientes foram randomizados para receber **PROGRAF** e 25 para receber ciclosporina.

A experiência clínica de 1994 a 2005 com tacrolimo em pacientes pediátricos inclui mais de 7.600 receptores de transplante renal e hepático.

Dezoito pacientes pediátricos receptores de transplante hepático, com idade entre 5 e 13 anos, foram convertidos de **PROGRAF** para **PROGRAF XL** com base na dose total diária (1:1, mg:mg). Não houve relato de episódios de rejeição aguda ou falha do enxerto, tampouco óbitos e nenhum paciente foi retirado do estudo devido a eventos adversos 1 ano após a conversão. Em geral, os pacientes pediátricos precisam de doses maiores de tacrolimo, como **PROGRAF**, para manter concentrações mínimas similares às de pacientes adultos.

Pacientes Geriátricos

Os ensaios clínicos de **PROGRAF XL** não incluíram um número suficiente de indivíduos com 65 anos ou mais para determinar se eles respondem ao tratamento de maneira diferente dos indivíduos mais jovens. Outra experiência clínica relatada não identificou diferenças nas respostas obtidas entre os pacientes idosos e pacientes jovens. De forma geral, a seleção de dose para um paciente idoso deve ser feita com cautela, geralmente começando na extremidade baixa da escala de dose, refletindo a maior frequência de redução nas funções hepática, renal ou cardíaca, e de doença concomitante ou uso de outros medicamentos.

Gravidez (Categoria C)

Uso durante a gravidez: Estudos em animais demonstraram risco, mas não há estudos disponíveis conduzidos em gestantes. A prescrição deste medicamento depende da avaliação da relação risco-benefício para a paciente.

Em estudos de reprodução em ratos e coelhos, efeitos adversos foram observados nos fetos, principalmente em doses elevadas que foram tóxicas para as fêmeas. O tacrolimo, administrado em doses orais de 0,32 e 1,0 mg/kg durante a organogênese em coelhos, foi associado à toxicidade materna, assim como um aumento na incidência de abortos; essas doses são equivalentes a 0,5-1,0 vez e 1,6-3,3 vezes a faixa de

dose clínica recomendada (0,1-0,2 mg/kg) baseada na adequação para a área da superfície corporal. Somente em doses elevadas, foram observados também, um aumento na incidência de malformações e variações de desenvolvimento. O tacrolimo, administrado por via oral em doses de 3,2 mg/kg durante a organogênese em ratos, foi associado com toxicidade materna e causou aumento na reabsorção tardia, decréscimo no número de nascimentos vivos e diminuição no peso e na viabilidade dos filhotes. O tacrolimo foi associado com a redução no peso dos filhotes, quando administrado por via oral na dose de 1,0 e 3,2 mg/kg (equivalente a 0,7-1,4 e 2,3-4,6 vezes a faixa de dose clínica recomendada baseada na adequação para a área da superfície corporal) em ratos prenhas após a organogênese e durante a lactação.

Dados em humanos mostram que tacrolimo consegue atravessar a placenta. Dados limitados de pacientes transplantados não mostram evidência de um risco elevado de efeitos adversos no decorrer e no resultado da gravidez sob tratamento com tacrolimo em comparação com outros agentes imunossuppressores. O uso de tacrolimo durante a gravidez foi associado ao parto pré-termo, hiperpotassemia neonatal e disfunção renal. Devido à necessidade de tratamento, tacrolimo pode ser considerado para gestantes quando não houver uma alternativa mais segura e quando o benefício percebido para a mãe justificar o risco potencial ao feto.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

Dados em humanos demonstram que tacrolimo é excretado no leite materno. Uma vez que efeitos nocivos sobre o recém-nascido não podem ser descartados, as mulheres não devem amamentar quando estiverem sendo tratadas com tacrolimo.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação do risco/benefício. Quando utilizado, pode ser necessária monitorização clínica e/ou laboratorial do lactente.

Carcinogenicidade, mutagenicidade e comprometimento da fertilidade

- Carcinogênese e mutagenicidade

O aumento da incidência de neoplasias malignas é uma complicação reconhecida da imunossupressão em receptores de transplante de órgãos. As formas mais comuns de neoplasia são linfomas não-Hodgkin e carcinomas cutâneos. Como acontece com outras terapias imunossupressoras, o risco de neoplasias malignas em indivíduos tratados com tacrolimo pode ser maior que na população sadia normal.

Foram observadas doenças linfoproliferativas associadas com a infecção pelo vírus Epstein-Barr. Foi relatado que a redução ou descontinuação da imunossupressão pode levar à regressão das lesões.

Não foram observadas evidências de genotoxicidade em ensaios de mutagenicidade *in vitro* em bactérias (*Salmonella* e *E. coli*) ou mamíferos (células derivadas do pulmão de hamster chinês), no ensaio de mutagenicidade *in vitro* CHO/GHPRT ou em ensaios de clastogenicidade *in vivo* realizados em camundongos; o tacrolimo não causou síntese não programada de DNA em hepatócitos de roedores.

Estudos de carcinogenicidade foram conduzidos em ratos e camundongos machos e fêmeas. No estudo de 80 semanas em camundongos e no estudo de 104 semanas em ratos não foi encontrada nenhuma relação entre a incidência de tumor e a dose de tacrolimo. As doses mais altas usadas nos estudos em ratos e camundongos foram 0,8-2,5 vezes (camundongos) e 3,5-7,1 vezes (ratos) a faixa de dose clinicamente recomendada de 0,1-0,2 mg/kg/dia quando corrigida para a área de superfície corporal.

- Comprometimento da fertilidade

Nos estudos em ratos machos e fêmeas não foi demonstrado comprometimento da fertilidade. O tacrolimo, administrado por via oral na dose de 1,0 mg/kg (0,7-1,4 vezes a faixa de dose clinicamente recomendada de 0,1-0,2 mg/kg/dia quando corrigida para a área de superfície corporal) em ratos machos e fêmeas antes e durante o acasalamento, assim como para as fêmeas durante a gestação e a lactação, foi associado com letalidade embrionária e efeitos adversos na reprodução das fêmeas. Os efeitos sobre a função reprodutora das fêmeas (parto) e efeitos letais para o embrião foram indicados por uma taxa maior de perda pós-implantação e número aumentado de filhotes não nascidos e não viáveis. Quando administrado na dose de 3,2 mg/kg (2,3-4,6 vezes a faixa de dose clinicamente recomendada baseada na área de superfície corporal) o tacrolimo foi associado com toxicidade materna e paterna, assim como toxicidade reprodutiva, incluindo efeitos adversos acentuados sobre o ciclo estral, parto, viabilidade e mal-formação de filhotes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de tacrolimo com medicamentos cujo efeito nefrotóxico ou neurotóxico é conhecido pode aumentar o nível de toxicidade. Já que o tratamento com tacrolimo pode ser associado com hiperpotassemia ou pode aumentar a hiperpotassemia preexistente, deve-se evitar o consumo elevado de potássio ou diuréticos poupadores de potássio.

Devido ao potencial para insuficiência renal aditiva ou sinérgica, é preciso cautela ao administrar **PROGRAF XL** com medicamentos que possam estar relacionados com disfunção renal. Esses medicamentos incluem, mas não estão limitados a, aminoglicosídeos, anfotericina B ou ibuprofeno e cisplatina.

Experimentos clínicos iniciais com a coadministração de **PROGRAF** e ciclosporina resultaram em nefrotoxicidade aditiva/sinérgica. Os pacientes que trocaram o tratamento com ciclosporina por **PROGRAF XL** só devem receber a primeira dose de tacrolimo 24 horas após a última dose de ciclosporina. A administração de **PROGRAF XL** deve ser adiada na presença de níveis elevados de ciclosporina.

Medicamentos que podem alterar as concentrações de tacrolimo

A terapia sistêmica com tacrolimo exige monitoramento atento quando coadministrada com medicamentos com interação potencial e, quando necessário, deve-se interromper ou ajustar a dose de tacrolimo.

COMO TACROLIMO É METABOLIZADO PRINCIPALMENTE PELO SISTEMA ENZIMÁTICO CYP3A, SUBSTÂNCIAS QUE INIBEM ESTAS ENZIMAS PODEM REDUZIR O METABOLISMO OU AUMENTAR A BIODISPONIBILIDADE DE TACROLIMO, RESULTANDO EM AUMENTO NAS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS OU NO SANGUE TOTAL. OS FÁRMACOS QUE INDUZEM ESTES SISTEMAS ENZIMÁTICOS PODEM AUMENTAR O METABOLISMO OU DIMINUIR A BIODISPONIBILIDADE DE TACROLIMO, RESULTANDO EM REDUÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES NO SANGUE TOTAL OU PLASMA. MONITORAMENTO DAS CONCENTRAÇÕES SANGUÍNEAS E AJUSTES DE DOSE SÃO ESSENCIAIS QUANDO TAIS DROGAS SÃO USADAS CONCOMITANTEMENTE:

Fármacos que podem aumentar as concentrações de tacrolimo no sangue

Bloqueadores de canal de cálcio	Antibióticos macrolídeos	Agentes antifúngicos	Agentes gastrintestinais pró-cinéticos	Outros fármacos
diltiazem nicardipina nifedipina verapamil	claritromicina eritromicina troleandomicina josamicina	clotrimazol fluconazol itraconazol cetoconazol voriconazol	cisaprida metoclopramida	amiodarona bromocriptina cloranfenicol cimetidina ciclosporina danazol etinilestradiol metilprednisolona omeprazol lansoprazol inibidores de protease do HIV inibidores de protease do HCV nefazodona hidróxido de magnésio e alumínio extrato de <i>Schisandra sphenanthera</i>

Tacrolimo também demonstrou efeito inibidor amplo e forte sobre o metabolismo dependente de CYP3A4. Assim, o uso concomitante de tacrolimo com fármacos conhecidamente metabolizados por vias dependentes de CYP3A4 pode afetar o metabolismo desses fármacos. Tacrolimo se liga de forma extensa à proteínas plasmáticas. Possíveis interações com outros fármacos com alta afinidade conhecida para proteínas plasmáticas devem ser consideradas.

O suco de toranja (grapefruit) afeta o metabolismo mediado por CYP3A, resultando em aumento da concentração de tacrolimo no sangue; portanto, deve ser evitado.

Reduções significativas da dose de tacrolimo e o prolongamento do intervalo de administração podem ser necessários quando coadministrado com fortes inibidores de CYP3A4, especialmente telaprevir. O monitoramento atento dos níveis de tacrolimo no sangue, além do monitoramento do prolongamento do intervalo QT com ECG, função renal e outros efeitos colaterais são fortemente recomendados.

O lansoprazol e omeprazol (CYP2C19, substrato de CYP3A4) tem o potencial de inibir o metabolismo do tacrolimo mediado por CYP3A4 e, portanto, aumentar consideravelmente as concentrações de tacrolimo no sangue total, especialmente em pacientes transplantados que são metabolizadores deficientes ou intermediários de CYP2C19, em comparação aos pacientes que metabolizam CYP2C19 de forma eficiente.

A cimetidina também pode inibir o metabolismo do CYP3A4 de tacrolimo e, assim, aumentar substancialmente as concentrações de tacrolimo no sangue total.

A maioria dos inibidores de protease inibe as enzimas de CYP3A e pode aumentar as concentrações de tacrolimo no sangue total. Recomenda-se evitar o uso concomitante de tacrolimo com nelfinavir, a menos que os benefícios justifiquem os riscos. As concentrações de tacrolimo no sangue total são acentuadamente elevadas quando há coadministração de telaprevir ou boceprevir. Recomenda-se o monitoramento das concentrações de tacrolimo no sangue total e das reações adversas associadas ao tacrolimo, além de ajustes adequados no esquema de dose de tacrolimo quando tacrolimo e inibidores de protease (por exemplo, ritonavir, telaprevir, boceprevir) são usados concomitantemente.

Telaprevir: em um estudo de dose única com 9 voluntários saudáveis, a coadministração de tacrolimo (dose única de 0,5 mg) com telaprevir (750 mg três vezes por dia por 13 dias) elevou a $C_{m\acute{a}x}$ de tacrolimo normalizado por dose em 9,3 vezes e a AUC em 70 vezes em comparação ao tacrolimo isolado.

Boceprevir: em um estudo de dose única com 12 sujeitos de estudo, a coadministração de tacrolimo (dose única de 0,5 mg) com boceprevir (800 mg três vezes por dia por 11 dias) elevou a $C_{m\acute{a}x}$ de tacrolimo em 9,9 vezes e a AUC em 17 vezes em comparação ao tacrolimo em monoterapia.

Nelfinavir: com base em um estudo clínico com 5 receptores de transplante hepático, a coadministração de tacrolimo e nelfinavir aumentou as concentrações de tacrolimo no sangue de forma significativa e, como resultado, uma redução de 16 vezes, em média, da dose de tacrolimo foi necessária para manter as concentrações médias de vale de tacrolimo de 9,7 ng/mL. Recomenda-se evitar o uso concomitante de **PROGRAF XL** com nelfinavir, a menos que os benefícios justifiquem os riscos.

HIDRÓXIDO DE ALUMÍNIO/MAGNÉSIO: EM UM ESTUDO CRUZADO DE DOSE ÚNICA EM PACIENTES SADIOS COM COADMINISTRAÇÃO ORAL DE TACROLIMO E HIDRÓXIDO DE ALUMÍNIO E MAGNÉSIO RESULTOU EM UM AUMENTO DE 21% NA AUC MÉDIA DO TACROLIMO, E NUMA REDUÇÃO DE 10% NA $C_{M\acute{A}X}$ MÉDIA DE TACROLIMO COM RELAÇÃO A SUA ADMINISTRAÇÃO ORAL ISOLADO.

Fármacos que podem diminuir a concentração do tacrolimo no sangue

Anticonvulsivantes	Antimicrobianos	Fitoterápicos	Outras drogas
carbamazepina fenobarbital fenitoína	rifabutina caspofungina rifampicina	Erva-de-são-joão	sirolimo

A ERVA-DE-SÃO-JOÃO (*HYPERICUM PERFORATUM*) INDUZ O CITOCROMO CYP3A4 E A GLICOPROTEÍNA P. UMA VEZ QUE O TACROLIMO É SUBSTRATO PARA O CITOCROMO CYP3A4, HÁ UM POTENCIAL DE QUE O USO DA ERVA-DE-SÃO-JOÃO EM PACIENTES RECEBENDO **PROGRAF XL** POSSA RESULTAR NA REDUÇÃO DOS NÍVEIS DE TACROLIMO.

RIFAMPICINA: EM UM ESTUDO COM 6 VOLUNTÁRIOS NORMAIS OBSERVOU-SE UMA SIGNIFICANTE REDUÇÃO NA BIODISPONIBILIDADE ORAL DE TACROLIMO (DE $14 \pm 6\%$ PARA $7 \pm 3\%$) QUANDO ADMINISTRADO CONCOMITANTEMENTE COM RIFAMPICINA (600 MG). ALÉM DISSO, HOVE UM AUMENTO SIGNIFICANTE DA DEPURAÇÃO DO TACROLIMO (DE $0,036 \pm 0,008$ L/H/KG PARA $0,053 \pm 0,010$ L/H/KG) EM ADMINISTRAÇÃO CONCOMITANTE COM RIFAMPICINA.

O suco de toranja (grapefruit) afeta o metabolismo mediado por CPY3A, resultando em aumento da concentração de tacrolimo no sangue, portanto deve ser evitado.

Após a administração concomitante de tacrolimo e sirolimo (2 ou 5 mg/dia) em pacientes receptores de transplante renal estáveis, a AUC_{0-12} média e a C_{min} reduziram em aproximadamente 30% com relação ao tacrolimo administrado isoladamente. Após a administração concomitante de tacrolimo e 1 mg/dia de sirolimo, a AUC_{0-12} média e a C_{min} reduziram em aproximadamente 3% e 11%, respectivamente. A segurança e eficácia do uso do tacrolimo em combinação com o sirolimo para prevenção da rejeição a enxerto não foram estabelecidas, e seu uso não é recomendado.

Outras interações medicamentosas

Os imunossuppressores podem afetar a vacinação. Portanto, durante o tratamento com **PROGRAF XL**, a vacinação pode ser menos eficaz. O uso de vacinas vivas deve ser evitado; vacinas vivas incluem, mas não são limitadas a vacina intranasal contra gripe, sarampo, caxumba, rubéola, poliomielite, BCG, febre amarela, varicela e tifoide TY21a.

Informe a seu paciente que, durante tratamento, o uso de vacinas exige avaliação do profissional de saúde.

Interação com alimentos

A presença de alimentos afeta a absorção de tacrolimo. A taxa e a extensão da absorção de tacrolimo são maiores em condições de jejum.

Em 24 voluntários sadios, a administração de **PROGRAF XL** imediatamente após uma refeição rica em lipídios (150 calorias de proteína, 250 calorias de carboidratos e 500 a 600 calorias de gordura) reduziu a C_{max} , a AUC_{0-1} e a AUC_{0-inf} em aproximadamente 25%, em comparação aos valores em jejum. O alimento provocou um atraso médio de t_{max} de 2 horas, na condição em jejum, para 4 horas na condição pós-prandial; entretanto, a meia-vida terminal continuou sendo 36 horas independente das condições de administração.

O tempo da refeição em relação ao uso do medicamento afetou a biodisponibilidade do tacrolimo.

Quando **PROGRAF XL** foi administrado à 24 voluntários sadios, 1,5 h após o consumo de café da manhã rico em gordura, a exposição ao tacrolimo foi reduzida em aproximadamente 35%. A administração de **PROGRAF XL** 1 hora antes de um café da manhã rico em gordura reduziu em 10% a exposição do tacrolimo.

PROGRAF XL deve ser tomado preferencialmente com o estômago vazio, pelo menos 1 hora antes das refeições ou 2 horas após as refeições.

Álcool

O consumo de álcool com **PROGRAF XL** pode aumentar a taxa de liberação de tacrolimo e/ou alterar de forma negativa as propriedades farmacocinéticas, bem como a eficácia e segurança de **PROGRAF XL**. Portanto, bebidas alcoólicas não devem ser consumidas com **PROGRAF XL**.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

PROGRAF XL deve ser conservado em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C), protegido da umidade.

Este medicamento tem um prazo de validade de 36 meses após a data da fabricação.

Número do lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use este medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o na embalagem original.

Após aberto, é válido por 12 meses.

Aspecto físico

- **PROGRAF XL 1 mg**: apresenta-se na forma de cápsula de liberação prolongada, com tampa branca, contendo gravação “1 mg” em tinta vermelha e corpo laranja com gravação “ 677” em tinta vermelha.

- **PROGRAF XL 5 mg**: apresenta-se na forma de cápsula de liberação prolongada, com tampa vermelho acinzentada, contendo gravação “5 mg” em tinta vermelha e corpo laranja com gravação “ 687” em tinta vermelha.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de administração

PROGRAF XL deve ser administrado por via oral uma vez ao dia, pela manhã.

As cápsulas de **PROGRAF XL** devem ser tomadas imediatamente após a remoção do blister. Os pacientes devem ser aconselhados a não engolir o dessecante que acompanha o produto.

As cápsulas devem ser ingeridas inteiras com líquido (de preferência água) e com o estômago vazio ou, pelo menos, 1 hora antes das refeições ou de 2 a 3 horas após as refeições, para conseguir uma máxima absorção do medicamento, bem como a exposição máxima consistente e do medicamento.

As cápsulas de PROGRAF XL devem ser engolidas inteiras e não devem ser mastigadas, partidas ou esmagadas.

Os pacientes não devem comer toranja (grapefruit) ou beber o suco dessa fruta em combinação com **PROGRAF XL**.

Os pacientes não devem tomar **PROGRAF XL** com bebida alcoólica.

Caso o paciente esqueça de tomar uma dose de **PROGRAF XL**, a dose poderá ser tomada dentro de 14 horas após da hora programada (ou seja, se o paciente deveria tomar a dose de **PROGRAF XL** às 08h00 da manhã e não a tomou, ele poderá tomar essa dose até às 22h00).

Entretanto, se as 14 horas já tiverem passado, o paciente deverá esperar até o horário habitual na manhã seguinte para tomar a próxima dose de **PROGRAF XL**. Não é recomendado tomar a dose em dobro de **PROGRAF XL** para compensar a dose esquecida.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Posologia

A eficácia e a segurança de **PROGRAF XL** em combinação com micofenolato de mofetila (MMF) foram demonstradas em pacientes receptores de transplante renal *de novo*. **PROGRAF XL** foi utilizado com segurança em combinação com MMF ou azatioprina + esteroides em estudos clínicos em transplante renal e hepático.

A dose inicial de **PROGRAF XL** depende do órgão transplantado e de outros agentes imunossupressores utilizados. A dose inicial e a concentração mínima de tacrolimo no sangue total estão na tabela abaixo.

PARA A CONVERSÃO DE PACIENTES ESTÁVEIS, USAR O MESMO MONITORAMENTO DO INTERVALO ALVO DE CONCENTRAÇÃO MÍNIMA E CONCENTRAÇÃO NO SANGUE TOTAL USADO PARA **PROGRAF**.

Resumo das recomendações de dose oral inicial e concentrações mínimas no sangue total

População de pacientes	Dose oral inicial – uma vez ao dia pela manhã	Concentrações mínimas no sangue total
Adultos - Transplante renal	0,2 mg/kg/dia	mês 1 - 3: 7-16 ng/mL mês 4 - 12: 5-15 ng/mL
Adultos - Transplante hepático	0,10 – 0,15 mg/kg/dia	mês 1 - 12: 5-20 ng/mL
Crianças - Transplante hepático	0,15 – 0,20 mg/kg/dia	mês 1 - 12: 5-20 ng/mL

A TITULAÇÃO DA DOSE DEVE SER FEITA PARA MANTER A CONCENTRAÇÃO SANGUÍNEA MÍNIMA INDICADA ACIMA.

Transplante hepático

A dose inicial de **PROGRAF XL** não deve ser administrada antes de 12-18 horas depois do transplante. A dose oral inicial recomendada de **PROGRAF XL** é de 0,10-0,15 mg/kg/dia uma vez ao dia pela manhã. A dose deve ser titulada com base na avaliação clínica de rejeição e tolerabilidade e para manter as concentrações mínimas mencionadas abaixo. Doses menores de **PROGRAF XL** podem ser suficientes como terapia de manutenção. A terapia concomitante com corticosteroides é recomendada imediatamente após o transplante. Doses posteriores de **PROGRAF XL** devem ser ajustadas para manter as concentrações mínimas em nível similar àquelas anteriores à conversão.

Ajuste de dose durante o período pós-transplante

As doses de **PROGRAF XL** são geralmente reduzidas no período pós-transplante. É possível, em alguns casos, que a terapia imunossupressora concomitante seja interrompida, considerando somente a monoterapia com **PROGRAF XL**. As alterações do estado do paciente após o transplante podem modificar a farmacocinética do tacrolimo, podendo ser necessário ajustes adicionais da dose.

Terapia de rejeição

O aumento das doses de **PROGRAF XL**, tratamento suplementar com corticosteróides e a introdução de cursos de curta duração de anticorpos mono / policlonais, têm sido métodos utilizados para controlar os episódios de rejeição. Caso sinais de toxicidade sejam observados, a redução da dose de **PROGRAF XL** pode ser necessária.

Transplante renal

A dose oral inicial recomendada de **PROGRAF XL** é de 0,2 mg/kg/dia uma vez ao dia pela manhã. A dose inicial de **PROGRAF XL** pode ser administrada 24 horas depois do transplante, mas deve ser adiada até que a função renal seja recuperada (como indicado, por exemplo, pela creatinina sérica ≤ 4 mg/dL). A dose deve ser titulada com base na avaliação clínica de rejeição e tolerabilidade e para manter as concentrações mínimas mencionadas acima.

Os pacientes convertidos de **PROGRAF** para **PROGRAF XL** devem receber uma dose única de **PROGRAF XL** pela manhã, equivalente à dose total diária anteriormente administrada de **PROGRAF**. Posteriormente, as doses de **PROGRAF XL** devem ser ajustadas para manter as concentrações mínimas em nível similar àquelas anteriores à conversão.

Os dados obtidos referentes à administração de **PROGRAF XL** em receptores de transplante renal indicam que os pacientes negros necessitam doses mais elevadas para alcançar concentrações sanguíneas comparáveis às de pacientes caucasianos.

Período pós-transplante	Pacientes caucasianos N=160		Pacientes negros N=41	
	Dose	Concentrações mínimas	Dose	Concentrações mínimas
Dia 7	0,14 mg/kg	10,65ng/mL	0,14 mg/kg	7,78 ng/mL
Mês 1	0,14 mg/kg	11,11 ng/mL	0,17 mg/kg	10,92 ng/mL
Mês 6	0,10 mg/kg	7,95ng/mL	0,13 mg/kg	8,42 ng/mL
Mês 12	0,09 mg/kg	7,53ng/mL	0,12 mg/kg	7,33 ng/mL

Ajuste de dose durante o período pós-transplante

As doses de **PROGRAF XL** são geralmente reduzidas no período pós-transplante. É possível, em alguns casos, que a terapia imunossupressora concomitante seja interrompida, considerando somente a monoterapia com **PROGRAF XL**. As alterações do estado do paciente após o transplante podem alterar a farmacocinética do tacrolimo, podendo ser necessário ajustes adicionais da dose.

Terapia de rejeição

O aumento das doses de **PROGRAF XL**, tratamento suplementar com corticosteróides e a introdução de cursos de curta duração de anticorpos mono / policlonais, têm sido métodos utilizados para controlar os episódios de rejeição. Caso sinais de toxicidade sejam observados, a redução da dose de **PROGRAF XL** pode ser necessária.

Conversão de um Tratamento Imunossupressivo para Outro

PROGRAF XL não deve ser usado simultaneamente com ciclosporina. O uso de **PROGRAF XL** ou ciclosporina deve ser interrompido no mínimo 24 horas antes do início do outro medicamento. Na presença de concentrações elevadas de **PROGRAF XL** ou ciclosporina, a administração do medicamento deve, em geral, ser adiada.

Conversão de pacientes tratados com **PROGRAF** para **PROGRAF XL**

Os pacientes receptores de transplante renal ou hepático podem ser convertidos de **PROGRAF** para **PROGRAF XL** uma vez ao dia, com base na dose total diária (1:1, mg : mg) para obter as concentrações adequadas de tacrolimo no sangue.

Em pacientes estáveis convertidos de **PROGRAF** cápsulas (duas vezes por dia) para **PROGRAF XL** (uma vez por dia) na proporção de 1: 1 (mg : mg) da dose diária total, a exposição sistêmica ao tacrolimo (AUC_{0-24}) para **PROGRAF XL** foi aproximadamente 10% menor do que para **PROGRAF**. A relação entre os níveis mínimos de tacrolimo (C_{24}) e a exposição sistêmica (AUC_{0-24}) de **PROGRAF XL** é semelhante à de **PROGRAF**.

Na conversão de **PROGRAF** cápsulas para **PROGRAF XL**, os níveis mínimos devem ser medidos antes da conversão e até duas semanas após a conversão. Após a conversão, os níveis mínimos de tacrolimo devem ser monitorizados e, se necessário, um ajuste de dose deve ser feito para manter uma exposição sistêmica semelhante. Ajustes de dose devem ser feitos para assegurar que a exposição sistêmica semelhante seja mantida.

Populações especiais

PACIENTES INCAPAZES DE TOMAR AS CÁPSULAS DE **PROGRAF XL**

Em pacientes incapazes de tomar as cápsulas de **PROGRAF XL**, o tratamento deve ser iniciado com **PROGRAF** injetável e, posteriormente, o paciente deve ser convertido para **PROGRAF XL**.

A dose inicial recomendada de **PROGRAF** injetável é 0,03-0,05 mg/kg/dia, sob a forma de infusão intravenosa. Os pacientes adultos devem receber doses nos limites inferiores da faixa de dose.

Pacientes pediátricos receptores de transplante hepático sem comprometimento renal ou hepático preexistente exigem e toleram doses mais elevadas que os adultos para alcançar concentrações sanguíneas similares. Portanto, se a administração intravenosa for necessária, é recomendável iniciar a terapia com **PROGRAF** solução injetável em crianças na dose inicial de 0,03-0,05 mg/kg/dia.

Terapia concomitante com corticosteroides adrenais é recomendada logo após o transplante. A infusão intravenosa contínua de **PROGRAF** solução injetável deve ocorrer somente até o paciente conseguir tolerar a administração oral de **PROGRAF XL** cápsulas.

Pacientes pediátricos

Pacientes pediátricos receptores de transplante hepático sem disfunção renal ou hepática preexistente requereram e toleraram doses mais elevadas que os adultos para alcançar concentrações sanguíneas similares.

Portanto, recomenda-se que a terapia seja iniciada em pacientes pediátricos com uma dose intravenosa inicial de 0,03-0,05 mg/kg/dia e uma dose oral inicial de 0,15-0,20 mg/kg/dia. Ajustes na dose podem ser necessários. A experiência em pacientes pediátricos receptores de transplante de rim é limitada.

Os pacientes convertidos de **PROGRAF** para **PROGRAF XL** devem receber uma dose única de **PROGRAF XL** pela manhã, equivalente à dose total diária anterior de **PROGRAF**. Doses posteriores de **PROGRAF XL** devem ser ajustadas para manter as concentrações mínimas em nível similar àquelas anteriores à conversão.

Pacientes geriátricos

Não há evidências atualmente disponíveis que a dose de **PROGRAF XL** deva ser ajustada em pacientes geriátricos.

Pacientes com comprometimento hepático e renal

Devido à depuração reduzida e à meia-vida prolongada, pacientes com insuficiência hepática grave (Pugh \geq 10) podem necessitar de doses menores de **PROGRAF XL**. É essencial monitorar as concentrações de tacrolimo no sangue. Devido ao potencial de nefrotoxicidade, pacientes com disfunção renal ou hepática devem receber doses no limite inferior das faixas de dose intravenosa e oral recomendadas. Reduções adicionais na dose abaixo dessas faixas podem ser necessárias. A terapia de **PROGRAF XL** usualmente deve ser adiada em 48 horas ou mais em pacientes com oligúria pós-operatória.

Monitoramento da concentração sanguínea

- Considerações gerais

O monitoramento das concentrações de tacrolimo no sangue junto a outros parâmetros laboratoriais e clínicos é considerado um auxílio essencial para tratamento dos pacientes para avaliação de rejeição, toxicidade, ajustes da dose e adesão ao tratamento. Os fatores que influenciam a frequência de monitoramento incluem, entre outros, disfunção hepática ou renal, adição ou descontinuação de medicamentos com interação potencial e o tempo pós-transplante. O monitoramento das concentrações no sangue não substitui o monitoramento das funções renais e hepáticas e biópsias de tecido.

Métodos normalmente usados para o ensaio de tacrolimo incluem cromatografia líquida de alta eficiência com detecção de massa em associação com espectrometria (HPLC / MS / MS) e os imunoensaios. Os imunoensaios podem reagir com metabólitos, bem como com o composto principal. Portanto, os resultados dos ensaios obtidos com os imunoensaios podem ter um viés positivo em relação aos resultados de HPLC / MS. A polarização pode depender de ensaios laboratoriais específicos. A comparação das concentrações na literatura publicada a concentração de pacientes, utilizando os ensaios atuais devem ser feitas com conhecimento detalhado dos métodos de ensaio e matrizes biológicas utilizadas.

O sangue total é a matriz de escolha e as amostras devem ser coletadas em tubos contendo anticoagulante ácido etilendiaminotetracético (EDTA). A anticoagulação com heparina não é recomendada devido à tendência de formar coágulos durante o armazenamento. As amostras não analisadas imediatamente devem ser armazenadas em temperatura ambiente ou refrigeradas e ensaiadas em até 7 dias; caso seja necessário armazenar as amostras por mais tempo, elas devem ser congeladas a -20°C. Um estudo demonstrou uma recuperação droga > 90% para as amostras armazenadas a -20 ° C durante 6 meses, com recuperação reduzida observada após 6 meses.

Os dados de receptores de transplante renal e hepático recebendo tacrolimo indicam que as concentrações mínimas de tacrolimo no sangue total, medidas por IMx® MEIA (rim) e ELISA (fígado), foram variáveis durante a primeira semana de administração, e o risco relativo de toxicidade aumenta com concentrações mínimas mais elevadas. Portanto, o monitoramento das concentrações mínimas no sangue total é recomendado para auxiliar na avaliação clínica da toxicidade. Para pacientes estáveis convertidos de **PROGRAF** para **PROGRAF XL**, o mesmo tipo de monitoramento pode ser usado.

Em geral, pacientes de longo tempo após o transplante são mantidos com doses no limite inferior do intervalo recomendado.

- TRANSPLANTE HEPÁTICO

Os dados obtidos de um estudo de Fase II com **PROGRAF XL** indicam que as concentrações mínimas de tacrolimo no sangue total em pacientes receptores de transplante hepático *de novo* apresentaram maior variação na primeira semana após o tratamento. Nesse estudo, a média de concentração mínima foi 12,1 ng/mL para os meses 1 - 3 e 8,8 ng/mL para os meses 10 - 12 após o tratamento.

- Transplante renal

OS DADOS OBTIDOS DE UM ESTUDO DE FASE III COM **PROGRAF XL** INDICAM QUE AS CONCENTRAÇÕES MÍNIMAS DE TACROLIMO NO SANGUE TOTAL APRESENTARAM MAIOR VARIAÇÃO NA PRIMEIRA SEMANA DO TRATAMENTO. NA SEGUNDA SEMANA, 76% DOS PACIENTES TINHAM CONCENTRAÇÕES MÍNIMAS ENTRE 7 - 16 NG/ML E MAIS DE 78% MANTIVERAM CONCENTRAÇÕES ENTRE 5 - 15 NG/ML DA QUARTA SEMANA ATÉ O 12º MÊS.

9. REAÇÕES ADVERSAS

É geralmente difícil estabelecer o perfil de reações adversas associado a agentes imunossupressores devido à doença de base e ao uso concomitante de múltiplos medicamentos.

As reações adversas mais comumente relatadas (ocorrendo em > 10% dos pacientes) são tremor, comprometimento renal, condições de hiperglicemia, diabetes mellitus, hiperpotassemia, infecções, hipertensão e insônia.

A frequência de reações adversas é definida da seguinte forma: muito comuns ($\geq 1/10$); comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomuns ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raras ($< 1/10.000$), desconhecidas (não foi possível calcular a partir dos dados disponíveis). Em cada grupo de frequência, efeitos indesejados são apresentados em ordem decrescente de gravidade.

As reações adversas mencionadas acima foram observadas durante estudos clínicos e/ou durante o uso comercial.

Infecções e infestações

Como é conhecido para outros agentes imunossupressores potentes, pacientes tratados com tacrolimo estão, muitas vezes, sob risco elevado de infecções (virais, bacterianas, fúngicas e por protozoários). A evolução de infecções preexistentes pode ser agravada. Podem ocorrer infecções generalizadas e localizadas.

Casos de nefropatia associada ao vírus BK, além de casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) associada ao vírus JC, foram relatados em pacientes tratados com imunossupressores, incluindo **PROGRAF XL**.

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas

Pacientes recebendo terapia imunossupressora estão sob risco elevado de desenvolver malignidades. Neoplasias benignas e malignas, incluindo distúrbios linfoproliferativos associados ao vírus Epstein Barr (EBV) e neoplasias malignas cutâneas, foram relatadas em associação ao tratamento com tacrolimo.

Distúrbios do sistema nervoso

- muito comuns: dor de cabeça, tremor;
- comuns: distúrbios do sistema nervoso, convulsões, perturbações da consciência, neuropatias periféricas, tontura, parestesias e disestesias, escrita comprometida;
- incomuns: encefalopatia, hemorragias no sistema nervoso central e acidente vascular cerebral, coma, anormalidades da fala e linguagem, paralisia e parestesia, amnésia;
- raros: hipertonia; plexopatia braquial, lesão do nervo periférico;
- muito raros: miastenia.

Distúrbios psiquiátricos

- muito comuns: insônia;
- comuns: confusão e desorientação, depressão, sintomas de ansiedade, alucinação, distúrbios mentais, depressão, distúrbios e perturbações de humor, pesadelos;
- incomuns: distúrbio psicótico;
- raros: mudez.

Distúrbios oculares

- comuns: distúrbios oculares, visão turva, fotofobia;
- incomuns: catarata;
- raros: cegueira.

Distúrbios auditivos e de labirinto

- comuns: tinido;
- incomuns: hipoacusia;
- raros: surdez neurosensorial;
- muito raros: audição prejudicada.

Distúrbios gastrointestinais

- muito comuns: diarreia, náusea;
- comuns: sinais e sintomas gastrointestinais, vômito, dores gastrointestinais e abdominais, condições de inflamação gastrointestinal, hemorragias gastrointestinais, ulceração e perfuração gastrointestinal, ascite, estomatite e ulceração, prisão de ventre, sinais e sintomas dispépticos, flatulência, inchaço e distensão, fezes moles;
- incomuns: pancreatite aguda e crônica, peritonite, amilase sanguínea elevada, íleo paralítico, doença do refluxo gastroesofágico, esvaziamento gástrico comprometido;
- raros: pseudocisto pancreático, subíleo.

Distúrbios hepatobiliares

- muito comuns: testes de função hepática anormais;
- comuns: distúrbios do duto biliar, dano hepatocelular e hepatite, colestase e icterícia;
- raros: doença hepática veno-oclusiva, trombose da artéria hepática; doença hepática granulomatosa.
- muito raros: insuficiência hepática.

Distúrbios cardíacos

- comuns: distúrbios isquêmicos da artéria coronariana, taquicardia;
- incomuns: insuficiência cardíaca, arritmias ventriculares e parada cardíaca, arritmia supraventricular, cardiomiopatias, exames anormais de ECG, hipertrofia ventricular, palpitações, frequência cardíaca e pulsação anormais;
- raros: derrame pericárdico;
- muito raros: ecocardiograma anormal, QT prolongado ao eletrocardiograma, *Torsades de Pointes*.

Distúrbios vasculares

- muito comuns: hipertensão;
- comuns: eventos isquêmicos e tromboembólicos, distúrbios hipotensivos vasculares, hemorragia, distúrbios vasculares periféricos;
- incomuns: trombose venosa profunda, choque, infarto.

Distúrbios renais e urinários

- muito comuns: comprometimento renal;
- comuns: insuficiência renal, insuficiência renal aguda, nefropatia tóxica, necrose tubular renal, anormalidades urinárias, oligúria, sintomas da bexiga e da uretra;
- incomuns: síndrome urêmica hemolítica, anúria;
- muito raros: nefropatia, cistite hemorrágica.

Distúrbios do sistema reprodutor e mamas

- incomuns: dismenorreia e sangramento uterino.

Distúrbios da nutrição e do metabolismo

- muito comuns: diabetes mellitus Tipo I, diabetes mellitus Tipo II, condições hiperglicêmicas, hipercalemia;
- comuns: anorexia, acidoses metabólicas, outras anormalidades de eletrólitos, hiponatremia, sobrecarga de líquidos, hiperuricemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hipocalcemia, apetite reduzido, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipofosfatemia;
- incomuns: desidratação, hipoglicemia, hipoproteinemia, hiperfosfatemia, amilase sanguínea elevada.

Distúrbios endócrinos

- raros: hirsutismo.

Distúrbios do sistema hematológico e linfático

- comuns: anemia, trombocitopenia, leucopenia, análises anormais de eritrócitos, leucocitose;
- incomuns: coagulopatias, pancitopenia, neutropenia, anormalidades de coagulação e sangramento;
- raros: púrpura trombocitopênica trombótica, hipoprotrombinemia;
- desconhecidos: aplasia eritrocítica pura, agranulocitose, anemia hemolítica.

Distúrbios do sistema imunológico

Foram observadas reações alérgicas e anafilactoides em pacientes recebendo tacrolimo.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo

- comuns: artralgia, dor lombar, espasmos musculares, dor nos membros;
- incomuns: distúrbios nas articulações;
- raros: diminuição da mobilidade.

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastínicos

- comuns: distúrbios pulmonares parenquimais, dispneia, derrame pleural, tosse, faringite, congestão nasal e inflamações;
- incomuns: insuficiências respiratórias, distúrbios do trato respiratório, asma;
- raros: síndrome da angústia respiratória aguda.

Distúrbios gerais e condições no local da administração

- comuns: distúrbios febris, dor e desconforto, condições astênicas, edema, sensação de alteração da temperatura corporal, fosfatase alcalina sanguínea aumentada, elevação de peso;
- incomuns: redução de peso, quadro semelhante a gripe, lactato desidrogenase sanguínea elevada, sensação de tremor, sensação anormal, falência de múltiplos órgãos, sensação de pressão no peito, intolerância à temperatura;
- raros: quedas, úlcera, aperto no peito, mobilidade reduzida, sede;
- muito raros: aumento do tecido gorduroso.

Lesões, envenenamento e complicações de procedimento

- comuns: disfunção primária do enxerto.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

- comuns: erupção cutânea, prurido, alopecias, acne, sudorese excessiva;
- incomuns: dermatite, fotossensibilidade;
- raros: necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell);
- muito raros: síndrome de Stevens-Johnson.

Erros de medicação, incluindo a substituição inadvertida, não intencional ou não supervisionada de formulações de tacrolimo com liberação imediata ou prolongada foram observados. Diversos casos associados de rejeição ao transplante foram relatados (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A experiência com superdose é limitada. Diversos casos de superdose acidental foram relatados com tacrolimo. Os sintomas incluíram tremor, dor de cabeça, náusea e vômito, infecções, urticária, letargia e aumentos da ureia no sangue, níveis de creatinina sérica e alanino aminotransferase elevados.

Não existem antídotos específicos para tacrolimo. Se ocorrer superdose, deve-se tomar medidas gerais de suporte e iniciar tratamento sintomático.

Baseando-se no baixo peso molecular, baixa solubilidade aquosa e na extensiva ligação a eritrócitos e proteínas plasmáticas, presume-se que o tacrolimo não seja dialisável. Em pacientes isolados com níveis plasmáticos muito altos, hemofiltração ou diafiltração foram eficazes na redução das concentrações tóxicas. Em caso de intoxicação oral, lavagem gástrica e/ou uso de adsorventes (como carvão ativado) podem ser úteis se aplicados logo após a ingestão.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS-1.7717.0007

Farmacêutico responsável: Sandra Winarski CRF-SP: 18.496.

Fabricado e embalado por:

Astellas Ireland Co. Ltd.
Killorglin – Co. Kerry – Irlanda.

Registrado e importado por:

Astellas Farma Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos Ltda.
Av. Guido Caloi, 1935, Bloco B, 2º andar, Santo Amaro, CEP: 05802-140 – São Paulo – SP.

CNPJ 07.768.134/0001-04

PROGRAF® XL – Cápsulas de liberação prolongada
Bula dedicada aos Profissionais de Saúde



SAC 0800-6007080

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 05/01/2015.

[logo:] Astellas



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica		Dados da petição/notificação que altera bula			Dados das alterações de bulas				
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
05/01/2015	-	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Envio inicial do texto de bula em cumprimento ao Guia de submissão eletrônica de bula.	VPS e VP	Cápsulas 1 mg e 5 mg, solução injetável 5 mg/mL e cápsulas de liberação prolongada 1 mg e 5 mg