

Prograf®

cápsulas / solução injetável

tacrolimo

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Cápsulas em embalagem com 100 cápsulas de 1 mg.

Cápsulas em embalagem com 50 cápsulas de 5 mg.

Solução injetável estéril concentrada em embalagem com 10 ampolas de 1.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de 1 mg contém:

tacrolimo.....1 mg

Excipientes: croscarmelose sódica, estearato de magnésio, hipromelose e lactose.

Externamente (cápsulas): dióxido de titânio e gelatina.

Cada cápsula de 5 mg contém:

tacrolimo5 mg

Excipientes: croscarmelose sódica, estearato de magnésio, hipromelose e lactose.

Externamente (cápsulas): dióxido de titânio, óxido férrico e gelatina.

Cada ampola de 1 mL contém:

tacrolimo.....5 mg

Excipientes: álcool anidro e óleo de rícino hidrogenado.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento

Prograf cápsulas é recomendado depois de você ser submetido a um transplante de rim ou fígado para evitar que o seu sistema imunológico rejeite o órgão transplantado.

Cuidados de Armazenamento

Prograf cápsulas deve ser armazenado em temperatura ambiente (temperatura entre 15° e 30°C). Proteger da umidade.

Prograf solução injetável concentrada deve ser armazenado em temperatura entre 5°C e 25°C.

Prazo de validade

Observe atentamente o prazo de validade na embalagem externa. Não tome medicamento vencido. Pode ser perigoso para sua saúde.

Gravidez e Lactação

Prograf deve ser usado durante a gravidez apenas sob orientação de seu médico. Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após seu término

Uma vez que o tacrolimo é excretado no leite humano, a amamentação durante o tratamento deve ser evitada. Informar ao médico se está amamentando.

Cuidados de administração

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. **Prograf** solução concentrada poderá ser usado até 24 horas após a diluição em cloreto de sódio ou glicose. **Prograf** não deve ser administrado junto com medicamentos antiviróticos como ganciclovir e aciclovir.

Interrupção do tratamento

Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações adversas

Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis. As reações adversas observadas com maior frequência durante o tratamento com **Prograf** são: tremores, dor de cabeça, diarreia, hipertensão e náuseas. Em pacientes que foram submetidos a transplante de rim, o tratamento com **Prograf** pode provocar o aparecimento de diabetes que se manifesta por aumento da frequência de micção, aumento da sede ou do apetite. Portanto, informe seu médico se você apresentar algum destes sintomas. O tratamento com **Prograf** irá diminuir a sua imunidade e você estará mais sujeito a contrair infecções. Assim, é importante relatar ao seu médico se você tiver febre. Se você apresentar aumento da pressão sanguínea durante o tratamento com **Prograf**, seu médico poderá receitar-lhe medicamentos anti-hipertensivos. Como em pacientes recebendo outros imunossupressores, pacientes recebendo **Prograf** tem um risco aumentado de desenvolver doenças malignas da pele. Portanto a exposição ao sol e luz ultravioleta deve ser limitada através do uso de roupas protetoras e um protetor solar com alto fator de proteção.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias

Foi relatado que a administração concomitante com suco de grapefruit aumentou a concentração mínima sanguínea total de tacrolimo em pacientes receptores de transplante hepático.

Contra-indicações

Prograf é contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade ao tacrolimo ou a qualquer componente da fórmula do medicamento. **Prograf** injetável é contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade ao HCO-60 (óleo de castor polioxil 60 hidrogenado).

Precauções e Advertências

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento. Uma vez que **Prograf** pode apresentar alterações do funcionamento do rim ou fígado, seu médico irá solicitar exames de sangue com freqüência.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

INFORMAÇÃO TÉCNICA**Farmacodinâmica**

O tacrolimo prolonga a sobrevivência do hospedeiro e órgãos transplantados em modelos animais de transplantes de fígado, rins, coração, medula óssea, intestino delgado e pâncreas, pulmão e traquéia, 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 hospedeiro versus enxerto.

O tacrolimo inibe a ativação do linfócito-T, apesar de seu exato mecanismo de ação não ser conhecido. Evidências experimentais sugerem que o tacrolimo se liga a uma proteína intracelular, FKBP-12. Um complexo de tacrolimo-FKBP-12, cálcio, calmodulina e calcineurina então se forma e a ação da fosfatase da calcineurina é inibida. Esse efeito pode impedir a desfosforilação e translocação do fator nuclear das células T-ativadas (NF-AT), um componente nuclear que inicia a transcrição genética para a formação de linfocinas (tais como interleucina-2, interferon gama). O resultado do mecanismo é a inibição da ativação do linfócito-T (isto é, imunossupressão).

Farmacocinética

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

| População | N | Via de administração (dose) | Parâmetros (Média ± DP****) | | | | | |
|------------------------------------|----|-----------------------------|-----------------------------|----------------------|----------------|----------------------|---------------|-------------|
| | | | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (h) | AUC (ng•h/mL) | t _{1/2} (h) | Cl (L/h/kg) | V (L/kg) |
| Voluntários sadios | 8 | IV (0,025 mg/kg/4h) | - | - | 598 ± 125* | 34,2 ± 7,7 | 0,040 ± 0,009 | 1,91 ± 0,31 |
| | 16 | VO (5 mg) | 29,7 ± 7,2 | 1,6 ± 0,7 | 243 ± 73** | 34,8 ± 11,4 | 0,041 ± 0,008 | 1,94 ± 0,53 |
| Receptores de transplante renal | 26 | IV (0,02 mg/kg/12h) | - | - | 294 ± 262*** | 18,8 ± 16,7 | 0,083 ± 0,050 | 1,41 ± 0,66 |
| | | VO (0,2 mg/kg/dia) | 19,2 ± 10,3 | 3,0 | 203 ± 42*** | # | # | # |
| | | VO (0,3 mg/kg/dia) | 24,2 ± 15,8 | 1,5 | 288 ± 93*** | # | # | # |
| Receptores de transplante hepático | 17 | IV (0,05 mg/kg/12h) | - | - | 3300 ± 2130*** | 11,7 ± 3,9 | 0,053 ± 0,017 | 0,85 ± 0,30 |
| | | VO (0,3 mg/kg/dia) | 68,5 ± 30,0 | 2,3 ± 1,5 | 519 ± 179*** | # | # | # |

Corrigido por biodisponibilidade individual

* AUC₀₋₁₂₀

**AUC₀₋₇₂

***AUC_{0-inf}

****DP = Desvio Padrão

- Não aplicável

Dado indisponível

Devido a variabilidade interindividual 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 mais que as concentrações plasmáticas representam o compartimento de amostragem mais apropriado para descrever a farmacocinética do tacrolimo.

Absorção

A absorção de tacrolimo a partir do trato gastrointestinal após a administração oral é incompleta e variável. A biodisponibilidade absoluta de tacrolimo foi de 17±10% em pacientes adultos receptores de transplante renal (N=26), 22±6% em pacientes adultos receptores de transplante hepático (N=17) e 18±5% em voluntários saudáveis (N=16).

Um estudo com doses únicas conduzido em 32 voluntários sadios estabeleceu a bioequivalência de cápsulas com 1 mg e 5 mg. Em outro estudo com doses únicas em 32 voluntários sadios estabeleceu a bioequivalência entre as cápsulas de 0,5 mg e 1 mg de tacrolimo. A concentração máxima de tacrolimo no sangue ($C_{m\acute{a}x}$) e a área sob a curva (AUC) apresentaram um aumento proporcional à dose em 18 voluntários sadios em jejum que receberam uma dose única oral de 3,7 e 10 mg.

Em 18 pacientes receptores de transplante renal, concentrações mínimas de tacrolimo de 3 a 30 ng/mL medidas 10 a 12 horas após a administração ($C_{m\acute{i}n}$) tiveram boa correlação com a AUC (coeficiente de correlação 0,93). Em 24 pacientes receptores de transplante hepático em uma faixa de concentração de 10 a 60 ng/mL, o coeficiente de correlação foi 0,94.

Efeitos da alimentação: A taxa e a extensão da absorção de tacrolimo foram maiores em condições de jejum. A presença e a composição do alimento diminuíram tanto a taxa como a extensão da absorção de tacrolimo quando administrado em 15 voluntários sadios.

O efeito foi mais pronunciado com uma refeição rica em lipídios (848 kcal, 46% de lipídios): a AUC e a $C_{m\acute{a}x}$ médias decresceram 37% e 77%, respectivamente; o $T_{m\acute{a}x}$ se prolongou 5 vezes. Uma refeição rica em carboidratos (668 kcal, 85% de carboidratos) fez com que a AUC e a $C_{m\acute{a}x}$ médias decrescessem 28% e 65%, respectivamente.

Em voluntários sadios (N=16), o tempo da refeição também afetou a biodisponibilidade de tacrolimo. Quando administrado imediatamente após a refeição, a $C_{m\acute{a}x}$ média foi reduzida em 71% e a AUC média foi reduzida em 39% em relação às condições de jejum. Quando administrado 1,5 horas após a refeição, a $C_{m\acute{a}x}$ média foi reduzida em 63% e a AUC média foi reduzida em 39% em relação às condições de jejum.

Em 11 pacientes receptores de transplante hepático, Prograf* administrado 15 minutos após um café da manhã rico em lipídios (400 kcal, 34% de lipídios), resultou em decréscimo da AUC ($27\pm 18\%$) e da $C_{m\acute{a}x}$ ($50\pm 19\%$), quando comparado às condições de jejum.

Distribuição

A ligação de tacrolimo às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 99% e é independente da concentração dentro da faixa de 5 a 50 ng/mL. O tacrolimo é ligado principalmente à albumina e à alfa-1-glicoproteína ácida, e possui um elevado nível de associação com eritrócitos. A distribuição do tacrolimo entre o sangue total e plasma depende de alguns fatores como hematócrito, temperatura no momento da separação do plasma, concentração do fármaco e a concentração de proteínas plasmáticas. Em um estudo norte americano a taxa média das concentrações plasmáticas totais foi de 35 (intervalo de 12 a 67).

Metabolismo

O tacrolimo é extensivamente metabolizado pelo sistema de oxidase de função mista, primariamente o sistema citocromo P-450 (CPY3A). Foi proposto um caminho metabólico que leva à formação de 8 metabólitos possíveis. A desmetilação e a hidroxilação foram identificadas como os mecanismos primários de biotransformação *in vitro*. O metabólito principal identificado em incubações com microsomas hepáticos humanos é o 13-desmetil tacrolimo. Em estudos *in vitro*, foi relatado que um metabólito 31-desmetil possui a mesma atividade do tacrolimo.

Excreção

A depuração média após administração intravenosa de tacrolimo em voluntários saudáveis, pacientes adultos submetidos a transplante de rim e pacientes adultos submetidos a transplante de fígado é 0,040; 0,083 e 0,053 L/h/kg, respectivamente. Em humanos, menos de 1% da dose administrada foi excretada inalterada na urina.

Em um estudo de balanço de massa com tacrolimo radiomarcado administrado via intravenosa em 6 voluntários saudáveis, a recuperação média de material radiomarcado foi de 77,8±12,7%. A eliminação fecal foi responsável por 92,4±1,0% e a meia-vida de eliminação baseada na radioatividade foi de 48,1±15,9 horas enquanto que a meia-vida baseada na concentração de tacrolimo foi 43,5±11,6 horas. A depuração média do tacrolimo radiomarcado foi de 0,029±0,015 L/h/kg e a depuração média de tacrolimo não marcado foi de 0,029±0,009 L/h/kg. Quando administrado via oral, a recuperação média de tacrolimo radiomarcado foi 94,9±30,7%. A eliminação fecal foi responsável por 92,6±30,7%, a eliminação urinária por 2,3±1,1% e a meia-vida de eliminação baseada na radioatividade foi de 31,9±10,5 horas enquanto que a baseada na concentração de tacrolimo foi de 48,4±12,3 horas. A depuração média do tacrolimo radiomarcado foi 0,226±0,116 L/h/kg e a depuração do tacrolimo não marcado foi 0,172±0,088 L/h/kg.

POPULAÇÕES ESPECIAIS

Pacientes Pediátricos

A farmacocinética de tacrolimo 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±3,8 horas, 2,6±2,1 L/kg e 0,138±0,071 L/h/kg, respectivamente.

Após administração oral em 9 pacientes, a AUC e a $C_{m\acute{a}x}$ médias foram 337±167 ng•h/mL e 43,4±27,9 ng/mL, respectivamente. A biodisponibilidade absoluta foi 31±21%.

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 Hepática e Renal

A médias dos parâmetros farmacocinéticos do tacrolimo, após administração única em pacientes com insuficiência hepática e renal são dadas na seguinte tabela.

| População (n° de pacientes) | Dose | AUC _{0-t} (ng•h/mL) | t _{1/2} (h) | V (L/kg) | Cl (L/h/kg) |
|---|------------------------|------------------------------|-----------------------------------|-------------|----------------|
| Insuficiência renal (n=12) | 0,02 mg/kg/4h IV | 393 ± 123 (t=60 h) | 26,3 ± 9,2 | 1,07 ± 0,20 | 0,038 ± 0,014 |
| Insuficiência hepática moderada (n=6) | 0,02 mg/kg/4h IV | 367 ± 107 (t=72 h) | 60,6 ± 43,8 Intervalo 27,8-141 | 3,1 ± 1,6 | 0,042 ± 0,02 |
| | 7,7 mg VO | 488 ± 320 (t=72 h) | 66,1 ± 44,8 Intervalo 29,5-138 | 3,7 ± 4,7* | 0,034 ± 0,019* |
| Insuficiência hepática severa (n=6, IV) | 0,02 mg/kg/4h IV (n=2) | 762 ± 204 (t=120 h) | 198 ± 158 Intervalo: 81-436 | 3,9 ± 1,0 | 0,017 ± 0,013 |
| | 0,01 mg/kg/8h IV (n=4) | 289 ± 117 (t=144 h) | | | |
| (n=5, VO)† | 8 mg VO (n=1) | 658 (t=120 h) | 119 ± 35 Intervalo: 85-178 | 3,1 ± 3,4* | 0,016 ± 0,011* |
| | 5 mg VO (n=4) | 533 ± 156 (t=144 h) | | | |
| | 4 mg VO (n=1) | | | | |

* corrigida para biodisponibilidade

† 1 paciente não recebeu dose por via oral

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 em diálise, creatinina sérica de 3,9±1,6 e 12,0±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 leve disfunção hepática (escala Pugh média: 6,2) após administração 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 severa (média do escore de Pugh > 10). A média da depuração foi substancialmente menor nos pacientes com disfunção hepática, sem considerar a via de administração.

Raça

Não foi conduzido nenhum estudo formal para avaliar a disposição da farmacocinética do tacrolimo em pacientes negros transplantados. No entanto, uma comparação retrospectiva entre pacientes negros e caucasianos receptores de transplante renal indicou que pacientes negros requerem doses mais altas de tacrolimo para atingir concentrações mínimas similares.

Sexo

Não foi conduzido estudo formal para avaliar o efeito do sexo na farmacocinética de tacrolimo. No entanto, não há diferença na dosagem por sexo nos estudos clínicos envolvendo transplante renal. Uma comparação retrospectiva da farmacocinética em voluntários saudáveis, pacientes receptores de transplante renal e pacientes receptores de transplante hepático indicam que não há diferenças relacionadas ao sexo.

ESTUDOS CLÍNICOS

Transplante Hepático

A segurança e eficácia da imunossupressão baseada em **Prograf** após transplante ortotópico de fígado foi associada a dois estudos prospectivos, multicêntricos, abertos e randomizados. O grupo controle ativo foi tratado com regime de imunossupressão baseado em ciclosporina. Ambos estudos utilizaram concomitantemente corticosteróides adrenais como parte do regime imunossupressor. Tais estudos foram elaborados com o objetivo de avaliar se os regimes imunossupressores são equivalentes, tendo como desfecho primário a sobrevivência de 12 meses após o transplante do paciente e do enxerto. A terapia de imunossupressão baseada em **Prograf** se mostrou equivalente ao regime imunossupressor baseado em ciclosporina.

Em um ensaio envolvendo 529 pacientes em 12 centros nos Estados Unidos, antes da cirurgia 263 pacientes foram randomizados para o tratamento baseado em **Prograf**, enquanto 266 para o regime imunossupressor baseado em ciclosporina (CBIR). Em 10 dos 12 centros o mesmo protocolo de CBIR foi utilizado, enquanto 2 centros utilizaram protocolos diferentes. Este ensaio clínico excluiu pacientes com disfunção renal, falência

hepática fulminante com encefalopatia estágio IV e câncer. Foi permitida a inclusão de pacientes pediátricos (idade \leq 12 anos).

Em um segundo ensaio clínico, 545 pacientes foram incluídos em 8 centros na Europa, antes da cirurgia 270 pacientes foram randomizados para o tratamento baseado em **Prograf**, enquanto 275 para CBIR. Neste estudo cada centro utilizou o próprio protocolo padrão de CBIR no braço controle-ativo. Não foram incluídos pacientes pediátricos, mas permitia a inclusão de indivíduos com disfunção renal, falência hepática fulminante com encefalopatia estágio IV e outros cânceres com metástases além do primário hepático.

A sobrevida do paciente e do enxerto após 1 ano do transplante no grupo com regime imunossupressor baseado em **Prograf** são equivalentes àquela observada nos grupos tratados com CBIR em ambos estudos. A sobrevida geral do paciente (grupos recebendo regime imunossupressor baseado em **Prograf** e CBIR combinados) foi de 88% no estudo americano e 78% no estudo europeu.

A sobrevida geral do enxerto após 1 ano do transplante (grupos recebendo regime imunossupressor baseado em **Prograf** e CBIR combinados) foi de 81% no estudo americano e 73% no estudo europeu. Nos dois estudos a mediana de tempo de conversão da via de administração do **Prograf** de IV para oral foi de 2 dias.

Devido a natureza e desenho dos estudos, a comparação de desfechos secundários, como incidência de rejeição aguda, rejeição refratária ou uso de OKT3 para rejeição esteróide-resistente, não pôde ser realizada adequadamente.

Transplante Renal

Foi realizado um estudo clínico de fase III, prospectivo, randomizado, aberto, multicêntrico, com imunossupressão baseada em **Prograf** após transplante renal. Foram incluídos 412 pacientes receptores de transplante renal em 19 centros de estudo nos Estados Unidos. A terapia iniciou-se assim que a função renal foi estabelecida, como indicado pela creatinina sérica \leq 4 mg/dL (mediana de 4 dias após o transplante, intervalo de 1 a 14 dias). Pacientes com menos de 6 anos de idade foram excluídos do ensaio.

Neste estudo foram incluídos 205 pacientes no grupo que recebeu imunossupressão baseada em **Prograf**, enquanto 207 pacientes foram randomizados no grupo, recebendo regime de imunossupressão com ciclosporina. Todos os pacientes receberam terapia de indução profilática, consistente de uma preparação de anticorpos antilinfócito, corticosteróides e azatioprina.

A sobrevida geral de 1 ano dos pacientes do enxerto foram de 96,1% e 89,6%, respectivamente, e foi equivalente entre os dois tratamentos do estudo.

Devido a natureza e desenho dos estudos, a comparação de desfechos secundários, como incidência de rejeição aguda, rejeição refratária ou uso de OKT-3 para rejeição esteróide-resistente, não pôde ser realizada adequadamente.

INDICAÇÕES

Prograf é indicado para a profilaxia da rejeição de órgãos em pacientes que sofreram transplantes alogênicos de fígado e rins. É recomendado que **Prograf** seja utilizado concomitantemente com corticosteróides adrenais. Por causa do risco de anafilaxia, **Prograf** solução injetável deve ser reservado para aqueles pacientes que não estão capacitados a tomar **Prograf** cápsulas pela via oral.

CONTRA-INDICAÇÕES

Prograf é contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade ao tacrolimo ou a qualquer componente da fórmula do medicamento. **Prograf** injetável é contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade ao HCO-60 (óleo de castor polioxil 60 hidrogenado).

ADVERTÊNCIAS

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunossupressão devem estar alertas quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando, assim, todos os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

A suscetibilidade aumentada à infecções e o possível desenvolvimento de linfoma podem ser resultado da imunossupressão. Somente médicos com experiência em terapia de imunossupressão e tratamento de pacientes com órgãos transplantados devem prescrever **Prograf**. Pacientes que estão utilizando o medicamento devem ser acompanhados em instituições com recursos médicos e laboratoriais adequados. O médico responsável pela terapia de manutenção deve ter todas as informações necessárias para o acompanhamento do paciente.

Vinte por cento dos pacientes receptores de transplante renal que foram tratados com **Prograf** relataram *Diabetes Mellitus* Insulinodependente Pós-Transplante (DMPT). O tempo mediano para o início da *Diabetes Mellitus* Insulinodependente Pós-Transplante foi de 68 dias. A dependência de insulina foi revertida em 15% dos pacientes em um ano e em 50% em dois anos após o transplante. Pacientes negros e hispânicos transplantados apresentaram um risco mais elevado de desenvolver DMPT.

Incidência de *Diabetes Mellitus* Insulinodependente Pós-Transplante (DMPT) e Uso de Insulina em Pacientes 2 anos Após Transplantes Renais em Estudo Fase III

| Estado de DMPT* | Prograf | CBIR |
|---|--------------|------------|
| Pacientes sem histórico pré-transplante de <i>Diabetes Mellitus</i> . | 151 | 151 |
| Novos caso de DMPT*, 1º Ano | 30/151 (20%) | 6/151 (4%) |
| Continua insulinodependente após um ano, sem histórico anterior de diabete. | 25/151 (17%) | 5/151 (3%) |
| Novos caso de DMPT* após 1º Ano | 1 | 0 |
| Pacientes com DMPT* após 2 anos | 16/151 (11%) | 5/151 (3%) |

* uso de insulina por 30 dias consecutivos ou mais, com intervalo menor que 5 dias, sem histórico anterior de *Diabetes Mellitus* Insulinodependente ou *Diabetes Mellitus* não Insulinodependente.

Desenvolvimento de *Diabetes Mellitus* Insulinodependente Pós-Transplante por Raça e por Grupo de Tratamento durante o Primeiro Ano Após o Transplante Renal em um Estudo Clínico Fase III.

| Raça | Prograf | | CBIR | |
|------------|---------------------------|-----------------------------------|---------------------------|-----------------------------------|
| | Nº de Pacientes com Risco | Pacientes que desenvolveram DMPT* | Nº de Pacientes com Risco | Pacientes que desenvolveram DMPT* |
| Negro | 41 | 15 (37%) | 36 | 3 (8%) |
| Hispanico | 17 | 5 (29%) | 18 | 1 (6%) |
| Caucasiano | 82 | 10 (12%) | 87 | 1 (1%) |
| Outros | 11 | 0 (0%) | 10 | 1 (10%) |
| Total | 151 | 30 (20%) | 151 | 6 (4%) |

* uso de insulina por 30 dias consecutivos ou mais, com intervalo maior que 5 dias, sem histórico anterior de *Diabetes Mellitus* Insulinodependente ou *Diabetes Mellitus* não Insulinodependente.

A DMPT foi relatada em 18% e 11% dos pacientes receptores de transplantes hepático tratados com **Prograf**, e foi considerada reversível em 45% e 31% destes pacientes no primeiro ano após o transplante, nos estudos americano e europeu, respectivamente. A hiperglicemia, que pode precisar de tratamento, foi associada ao uso de **Prograf** em 47% e 33% dos pacientes receptores de transplante hepático nos estudos americano e europeu, respectivamente (Veja o item “Reações Adversas”).

Incidência de *Diabetes Mellitus* Insulinodependente Pós-Transplante e Uso de Insulina no Primeiro Ano em Pacientes Receptores de Transplante Hepático

| Estado da DMPT* | Estudo Americano | | Estudo Europeu | |
|-----------------------|------------------|----------|----------------|---------|
| | Prograf | CBIR | Prograf | CBIR |
| Pacientes com risco** | 239 | 236 | 239 | 249 |
| Novos casos de DMPT* | 42 (18%) | 30 (13%) | 26 (11%) | 12 (5%) |

| | | | | |
|--|----------|---------|---------|--------|
| Pacientes que continuam com uso de insulina após 1 ano | 23 (10%) | 19 (8%) | 18 (8%) | 6 (2%) |
|--|----------|---------|---------|--------|

* uso de insulina por 30 dias consecutivos ou mais, com intervalo maior que 5 dias, sem histórico anterior de *Diabetes Mellitus* Insulinodependente ou *diabetes Mellitus* Insulinodependente pós-transplante.

**Pacientes sem histórico de *Diabetes Mellitus* Insulinodependente pós-transplante

Prograf pode causar neurotoxicidade e nefrotoxicidade, particularmente quando usado em doses elevadas. Nefrotoxicidade foi relatada em aproximadamente 52% dos pacientes receptores de transplante renal e em 40% e 36% dos pacientes receptores de transplante hepático que receberam **Prograf** nos estudos randomizados americanos e europeus, respectivamente.

A maior incidência de nefrotoxicidade é vista logo após o transplante, caracterizada pelo aumento da creatinina sérica e decréscimo da produção urinária. Pacientes com disfunção renal devem ser monitorados cuidadosamente, pois a dose de **Prograf** pode necessitar redução. Deve ser considerada a troca para outra terapia imunossupressora em pacientes com elevação persistente de creatinina sérica que não respondem a ajustes da dose. Deve-se tomar cuidado ao utilizar tacrolimo com outros medicamentos nefrotóxicos. Em particular, para evitar excesso de nefrotoxicidade, **Prograf** não deve ser usado simultaneamente com ciclosporina. O uso de **Prograf** ou ciclosporina deve ser descontinuado pelo menos 24 horas antes do início do uso do outro. Em situações de concentrações elevadas de **Prograf** ou de ciclosporina, o uso do outro medicamento deve ser adiado.

Hiperpotassemia leve a grave foi relatada em 31% dos pacientes receptores de transplante renal e em 45% e 13% dos pacientes receptores de transplante hepático tratados com **Prograf** em estudos randomizados americanos e europeus, respectivamente, e pode requerer tratamento. Os níveis séricos de potássio devem ser monitorados e diuréticos poupadores de potássio não devem ser utilizados durante a terapia com **Prograf**.

Neurotoxicidade, incluindo tremores, dores de cabeça, e outras alterações na função motora, no nível mental, e nas funções sensoriais foram relatadas em aproximadamente 55% dos pacientes receptores de transplante hepático nos dois estudos randomizados. Os tremores ocorreram mais freqüentemente em pacientes receptores de transplante renal tratados com **Prograf** (54%) em comparação aos pacientes tratados com ciclosporina. A incidência de outros eventos neurológicos em pacientes receptores de transplante renal foi similar nos dois grupos de tratamento. Tremor e cefaléia foram associados com elevadas concentrações de tacrolimo no sangue total e podem responder ao ajuste da dose. Convulsões ocorreram em pacientes adultos e pediátricos que utilizaram **Prograf**. Coma e delírios também foram associados com elevada concentração plasmática de tacrolimo.

Como em pacientes recebendo outros imunossupressores, pacientes recebendo **Prograf** tiveram um risco aumentado de desenvolver linfomas e outras doenças malignas,

particularmente da pele. O risco parece estar relacionado à intensidade e duração da imunossupressão ao invés de estar relacionado à utilização de algum agente específico. Um distúrbio linfoproliferativo relacionado à infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV) foi relatado em receptores de órgãos transplantados imunossuprimidos. O risco de distúrbio linfoproliferativo é maior em crianças mais novas que estão sob o risco da infecção primária por EBV enquanto estão imunossuprimidas ou que passam a receber **Prograf** após um longo período de terapia de imunossupressão. Devido ao risco de supressão excessiva do sistema imunológico, o qual pode aumentar a susceptibilidade a infecções, a combinação de terapias imunossupressoras deve ser utilizada com cautela.

Poucos pacientes que usaram **Prograf** injetável apresentaram reações anafiláticas. Apesar da causa exata dessas reações ser desconhecida, outros medicamentos com derivados de óleo de rícino na sua formulação foram associados com anafilaxia em uma porcentagem pequena de pacientes. Devido a esse risco potencial de anafilaxia, **Prograf** injetável deve ser utilizado somente para pacientes que não estão capacitados a receber **Prograf** em cápsulas.

Pacientes recebendo **Prograf** injetável devem ficar sob observação contínua durante pelos menos 30 minutos após o início da infusão e em intervalos freqüentes após esse período. Se sinais ou sintomas de anafilaxia ocorrerem, a infusão deve ser interrompida. Uma solução aquosa de epinefrina e uma fonte de oxigênio devem estar disponíveis próximas ao leito.

PRECAUÇÕES

Gerais

Hipertensão é um efeito adverso comum da terapia com **Prograf**. Hipertensão leve ou moderada é mais freqüentemente relatada que hipertensão grave. Terapia anti-hipertensiva pode ser necessária; o controle da pressão sanguínea pode ser realizado com a utilização de qualquer anti-hipertensivo. Como tacrolimo pode causar hiperpotassemia, diuréticos poupadores de potássio devem ser evitados. Enquanto agentes bloqueadores do canal de cálcio podem ser eficazes no tratamento da hipertensão associada ao uso de **Prograf**, deve-se tomar cuidado já que a interferência de tacrolimo no metabolismo pode requerer redução da dose.

Pacientes com Disfunção Renal e Hepática

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

A utilização de **Prograf** 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.

Hipertrofia do Miocárdio

A hipertrofia do miocárdio tem sido relatada em associação com a administração de **Prograf**, e é geralmente manifestada por aumentos concêntricos da espessura da parede ventricular posterior esquerda e do septo interventricular demonstrados por ecocardiografia. A hipertrofia foi observada em crianças e adultos. Essa condição parece ser reversível na maioria dos casos após a redução da dose ou descontinuação da terapia. Em um grupo de 20 pacientes com ecocardiogramas pré e pós-tratamento que mostraram evidências de hipertrofia do miocárdio, o valor médio da concentração de tacrolimo no sangue total durante o período anterior ao diagnóstico de hipertrofia do miocárdio estava na faixa de 11 a 53 ng/mL em crianças com idade de 0,4 a 2 anos (N=10), 4 a 46 ng/mL em crianças com idade de 2 a 15 anos (N=7) e 11 a 24 ng/mL em adultos com idade de 37 a 53 anos (N=3).

Em pacientes que desenvolveram insuficiência renal ou manifestações clínicas de disfunção ventricular enquanto estavam sob terapia com **Prograf**, deve ser considerada uma avaliação ecocardiográfica. Se a hipertrofia do miocárdio for diagnosticada, a redução da dose ou a descontinuação do uso de **Prograf** devem ser consideradas.

Gravidez (Categoria C) e Lactação

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 por via oral em doses de 0,32 e 1,0 mg/kg durante a organogênese em coelhos, foi associado com 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 foi detectado, 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 ratas prenhes após a organogênese e durante a lactação.

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. O tacrolimo é transferido através da placenta. O uso de tacrolimo durante a gravidez foi associado com hiperpotassemia neonatal e disfunção renal. **Prograf** deve ser usado durante a gravidez somente se o benefício para a mãe justificar o risco potencial ao feto.

Uma vez que o tacrolimo é excretado no leite humano, a amamentação durante o tratamento deve ser evitada.

Como o tacrolimo é excretado no leite materno, a amamentação deve ser evitada.

Pacientes Pediátricos

A experiência com **Prograf** em pacientes pediátricos receptores de transplantes renais é limitada. Transplantes hepáticos bem sucedidos foram observados em pacientes pediátricos (idade até 16 anos) utilizando-se **Prograf**. Dois estudos randomizados, com controle ativo com uso de **Prograf** em transplante primário de fígado incluíram 56 pacientes pediátricos. Trinta e um pacientes foram randomizados para receber terapia baseada em **Prograf** e 25 para receber terapia baseada em ciclosporina. Adicionalmente, um mínimo de 122 pacientes foram incluídos em um estudo não controlado para o uso de tacrolimo em transplante hepático com doador vivo. Pacientes pediátricos, geralmente, requerem doses maiores de **Prograf** para manter concentrações sanguíneas similares as de adultos (Veja o item "Posologia").

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Devido ao potencial de insuficiência renal aditiva ou sinérgica, deve-se tomar cuidado ao administrar **Prograf** com medicamentos que podem estar relacionados com disfunção renal. Esses medicamentos incluem, mas não estão limitados a, aminoglicosídeos, anfotericina B e cisplatina. Experimentos clínicos iniciais com a co-administração de **Prograf** e ciclosporina resultaram em nefrotoxicidade aditiva/sinérgica. Os pacientes que trocarem de ciclosporina para **Prograf** não devem receber a primeira dose do mesmo antes de 24 horas depois da última dose de ciclosporina. A administração de **Prograf** deve ser adiada na presença de níveis elevados de ciclosporina.

Fármacos que podem alterar as concentrações de tacrolimo

Como tacrolimo é metabolizado principalmente pelo sistema enzimático CYP3A, substâncias que inibem estas enzimas podem reduzir o metabolismo de tacrolimo resultando em aumento nas concentrações plasmáticas ou no sangue total. Drogas que induzem estes

sistemas enzimáticos podem aumentar o metabolismo de tacrolimo e reduzir as concentrações no sangue total ou plasma. Monitoramento das concentrações sanguíneas e ajustes de dose são essenciais quando tais drogas são usadas concomitantemente:

Drogas que podem aumentar as concentrações de tacrolimo no sangue

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

Em um estudo com 6 voluntários sadios, foi observado um significativo aumento na biodisponibilidade oral do tacrolimo (de $14 \pm 5\%$ para $30 \pm 8\%$) após o uso concomitante com cetoconazol (200 mg). A depuração aparente do tacrolimo administrado por via oral juntamente com cetoconazol diminuiu significativamente quando comparado com o tacrolimo administrado isoladamente (de $0,430 \pm 0,129$ L/h/kg vs. $0,148 \pm 0,043$ L/h/kg). De modo geral, a administração por via IV não teve o *clearance* significativamente alterada pela co-administração com cetoconazol, no entanto houve uma grande variação entre os pacientes.

Fármacos que podem diminuir a concentração do tacrolimo no sangue

| <i>Anticonvulsivantes</i> | <i>Antimicrobianos</i> | <i>Fitoterápicos</i> | <i>Outras drogas</i> |
|--|---|----------------------|----------------------|
| 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** possa resultar na redução dos níveis de tacrolimo.

Em um estudo cruzado de dose única em pacientes sadios com co-administração 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_{max} média de tacrolimo com relação a sua administração oral isolado.

Em um estudo com 6 voluntários normais observou-se uma significativa redução na biodisponibilidade oral de tacrolimo (de $14\pm 6\%$ para $7\pm 3\%$) quando administrado concomitantemente com rifampicina (600 mg). Além disso, houve um aumento significativo 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.

Estudos de interação com medicamentos usados no tratamento do HIV não foram conduzidos. No entanto, deve-se ter cuidado quando medicamentos que são nefrotóxicos (ex. ganciclovir) ou que são metabolizados pelo CYP3A (ex. nelfinavir, ritonavir) são administrados concomitantemente com tacrolimo. Baseado em um estudo clínico com 5 pacientes receptores de transplantes hepáticos, a administração concomitante de tacrolimo e nelfinavir aumentou significativamente as concentrações sanguíneas de tacrolimo, e como resultado, foi necessária uma redução da dose de tacrolimo, em média, em 16 vezes para manter a concentração sanguínea média de tacrolimo em 9,7 ng/mL. Portanto o monitoramento freqüente da concentração sanguínea de tacrolimo e o apropriado ajuste de dose são essenciais quando do uso concomitante com nelfinavir. O tacrolimo pode afetar a farmacocinética de outros medicamentos (ex. fenitoína) e aumentar suas concentrações. Suco de “grapefruit” afeta o metabolismo mediado por CPY3A e 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**, a vacinação pode ser menos eficaz. O uso de vacinas vivas deve ser evitado; vacinas vivas podem incluir, mas não são limitadas a sarampo, caxumba, rubéola, poliomielite, BCG, febre amarela e tifoide TY21a.

REAÇÕES ADVERSAS

Transplantes Hepáticos

As principais reações adversas de **Prograf** são tremores, cefaléia, diarreia, hipertensão, náuseas e disfunção renal. Ocorrem com administração via oral e intravenosa de **Prograf** e podem responder a uma redução da dose. A diarreia foi associada, algumas vezes, com outros problemas gastrintestinais assim como náusea e vômito.

Hiperpotassemia e hipomagnesemia ocorreram em pacientes recebendo terapia com **Prograf**. Hiperglicemia também foi observada em muitos pacientes; alguns necessitaram terapia com insulina.

A incidência de eventos adversos foi determinada em dois estudos comparativos randomizados em transplantes hepáticos com 514 pacientes recebendo tacrolimo e esteróides e 515 pacientes recebendo um tratamento baseado na ciclosporina. A proporção de pacientes relatando mais de um evento adverso foi 99,8% no grupo do tacrolimo e 99,6% no grupo ciclosporina.

Os eventos adversos relatados por mais de 15% dos pacientes receptores de transplante hepático tratados com tacrolimo (resultados combinados de dois estudos controlados) estão a seguir, por sistema e por ordem de frequência: cefaléia, tremor, insônia, parestesia, diarreia, náusea, constipação, teste de função hepática anormal, anorexia, vômito, hipertensão, função renal anormal, aumento da creatinina, aumento do nitrogênio da uréia sanguínea, infecção do trato urinário, oligúria, hiperpotassemia, hipopotassemia, hiperglicemia, hipomagnesemia, anemia, leucocitose, trombocitopenia, dor abdominal, dor, febre, astenia, dor nas costas, ascite, edema periférico, efusão pleural, atelectasia, dispnéia, prurido, rash cutâneo.

| Transplante Hepático: Eventos adversos com ocorrência ≥ 15% no grupo recebendo Prograf | | | | |
|---|-----------------------------|-------------------|-----------------------------|-------------------|
| | Estudo americano (%) | | Estudo europeu (%) | |
| | Prograf (N = 250) | CBIR (N = 250) | Prograf (N = 264) | CBIR (N = 265) |
| Sistema Nervoso | | | | |
| Cefaléia (Veja o item "Advertências") | 64 | 60 | 37 | 26 |
| Tremor (Veja o item "Advertências") | 56 | 46 | 48 | 32 |
| Insônia | 64 | 68 | 62 | 23 |
| Parestesia | 40 | 30 | 17 | 17 |
| Gastrintestinal | | | | |
| Diarreia | 72 | 47 | 37 | 27 |
| Náusea | 46 | 37 | 32 | 27 |
| Constipação | 24 | 27 | 23 | 21 |

| | | | | |
|--|----|----|----|----|
| Teste de Função Hepática Anormal | 36 | 30 | 6 | 5 |
| Anorexia | 34 | 24 | 7 | 5 |
| Vômito | 27 | 15 | 14 | 11 |
| Cardiovascular | | | | |
| Hipertensão (Veja o item "Precauções") | 47 | 56 | 38 | 43 |
| Urogenital | | | | |
| Função renal anormal (Veja o item "Advertências") | 40 | 27 | 36 | 23 |
| Aumento da creatinina (Veja o item "Advertências") | 39 | 25 | 24 | 19 |
| Aumento da BUN (Veja o item "Advertências") | 30 | 22 | 12 | 9 |
| Infecção do trato urinário | 16 | 18 | 21 | 19 |
| Oligúria | 18 | 15 | 19 | 12 |
| Metabólico e Nutricional | | | | |
| Hipercalemia (Veja o item "Advertências") | 45 | 26 | 13 | 9 |
| Hipocalemia | 29 | 34 | 13 | 16 |
| Hiperglicemia (Veja o item "Advertências") | 47 | 38 | 33 | 22 |
| Hipomagnesemia | 48 | 45 | 16 | 9 |
| Hêmico e Linfático | | | | |
| Anemia | 47 | 38 | 5 | 1 |
| Leucocitose | 32 | 26 | 8 | 8 |
| Trombocitopenia | 24 | 20 | 14 | 19 |
| Miscelânea | | | | |
| Dor abdominal | 59 | 54 | 29 | 22 |
| Dor | 63 | 57 | 24 | 22 |
| Febre | 48 | 56 | 19 | 22 |
| Astenia | 52 | 48 | 11 | 7 |
| Dor nas costas | 30 | 29 | 17 | 17 |
| Ascite | 27 | 22 | 7 | 8 |
| Edema periférico | 26 | 26 | 12 | 14 |
| Sistema Respiratório | | | | |
| Derrame pleural | 30 | 32 | 36 | 35 |
| Atelectasia | 28 | 30 | 5 | 4 |
| Dipnéia | 29 | 23 | 5 | 4 |
| Pele e Anexos | | | | |

| | | | | |
|---------|----|----|----|---|
| Prurido | 36 | 20 | 15 | 7 |
| Rash | 24 | 19 | 10 | 4 |

CBIR = regime imunossupressor baseado em ciclosporina

As reações adversas observadas em menor frequência nos transplantes de fígado e rim estão descritas no item “Reações Adversas menos frequentemente relatadas”.

Transplantes Renais

As reações adversas mais frequentemente relatadas foram infecção, tremor, hipertensão, decréscimo da função renal, constipação, diarreia, cefaléia, dor abdominal e insônia.

Os eventos adversos relatados por mais de 15% dos pacientes receptores de transplante renal tratados com **Prograf** foram: tremor, cefaléia, insônia, parestesia, tontura, diarreia, náusea, constipação, vômito, dispepsia, hipertensão, dor no peito, aumento da creatinina, infecção do trato urinário, hipofosfatemia, hipomagnesemia, hiperlipemia, hiperpotassemia, Diabetes *Mellitus*, hipopotassemia, hiperglicemia, edema, anemia, leucopenia, infecção, edema periférico, astenia, dor abdominal, febre, dor nas costas, dispepsia, aumento da tosse, artralgia, rash cutâneo, prurido.

| Transplante Renal: Eventos adversos com ocorrência $\geq 15\%$ no grupo recebendo Prograf | | |
|--|-----------------------------|-------------------|
| | Prograf (N = 205) | CBIR (N = 207) |
| Sistema Nervoso | | |
| Tremor (Veja o item “Advertências”) | 54 | 34 |
| Cefaléia (Veja o item “Advertências”) | 44 | 38 |
| Insônia | 32 | 30 |
| Parestesia | 23 | 16 |
| Tontura | 19 | 16 |
| Gastrointestinal | | |
| Diarreia | 44 | 41 |
| Náusea | 38 | 36 |
| Constipação | 35 | 43 |
| Vômito | 29 | 23 |
| Dispepsia | 28 | 20 |
| Cardiovascular | | |
| Hipertensão (Veja o item “Precauções”) | 50 | 52 |
| Dor no peito | 19 | 13 |

| | | |
|---|----|----|
| Urogenital | | |
| Aumento da creatinina (Veja o item "Advertências") | 45 | 42 |
| Infecção do trato urinário | 34 | 35 |
| Metabólico e Nutricional | | |
| Hipofosfatemia | 49 | 53 |
| Hipomagnesemia | 34 | 17 |
| Hiperlipemia | 31 | 38 |
| Hipercalemia (Veja o item "Advertências") | 31 | 32 |
| Diabetes <i>Mellitus</i> (Veja o item "Advertências") | 24 | 9 |
| Hipocalemia | 22 | 25 |
| Hiperglicemia | 22 | 16 |
| Edema | 18 | 19 |
| Hêmico e Linfático | | |
| Anemia | 30 | 24 |
| Leucopenia | 15 | 17 |
| Miscelânea | | |
| Infecção | 45 | 49 |
| Edema periférico | 36 | 48 |
| Astenia | 34 | 30 |
| Dor abdominal | 33 | 31 |
| Dor | 32 | 30 |
| Febre | 29 | 29 |
| Dor nas costas | 24 | 20 |
| Sistema Respiratório | | |
| Dispnéia | 22 | 18 |
| Aumento da tosse | 18 | 15 |
| Músculo-esquelético | | |
| Artralgia | 25 | 24 |
| Pele | | |
| <i>Rash</i> | 17 | 12 |
| Prurido | 15 | 7 |

As reações adversas observadas em menor freqüência nos transplantes de fígado e rim estão descritas no item “Reações Adversas menos freqüentemente relatadas”.

Reações Adversas Menos Freqüentemente Relatadas

Os eventos adversos a seguir foram relatados tanto em receptores de transplante de fígado como de rins, que foram tratados com tacrolimo nos estudos clínicos.

Sistema Nervoso: sonhos anormais, agitação, amnésia, ansiedade, confusão, convulsão, choro, depressão, vertigem, euforia, instabilidade emocional, encefalopatia, acidente vascular cerebral hemorrágico, alucinações, hipertonia, incoordenação, monoparesia, mioclonia, compressão de nervo, nervosismo, neuropatia, paralisia flácida, redução da habilidade psicomotora, psicose, quadriparesia, sonolência, pensamento anormal, escrita prejudicada;

Órgãos dos Sentidos: visão anormal, ambliopia, dor de ouvido, otite média, ruídos nos ouvidos (tinidos);

Gastrintestinal: anorexia, colangite, icterícia colestática, duodenite, dispepsia, disfagia, esofagite, flatulência, gastrite, gastroesofagite, hemorragia gastrintestinal, aumento de gama-GT, perfuração gastrintestinal, hepatite, hepatite granulomatosa, íleo, aumento do apetite, icterícia, dano hepático, teste da função hepática anormal, esofagite ulcerativa, candidíase oral, pseudocistite pancreática, distúrbio retal, estomatite;

Cardiovascular: angina no peito, fibrilação cardíaca, falência cardiorespiratória, dor no peito, tromboflebite profunda, eletrocardiograma anormal, ecocardiograma anormal, complexo QRS do eletrocardiograma anormal, seguimento ST do eletrocardiograma anormal, redução da freqüência cardíaca, hemorragia, hipotensão, hipotensão postural, distúrbio vascular periférico, flebite, taquicardia, trombose, vasodilatação;

Urogenital: albuminúria, espasmos da bexiga, cistite, disúria, hematúria, hidronefrose, falência renal, necrose tubular renal, noctúria, oligúria, piúria, nefropatia tóxica, incontinência de esforço, freqüência urinária, incontinência urinária, retenção urinária, vaginite;

Metabólico/Nutricional: acidose, aumento da fosfatase alcalina, alcalose, aumento das transaminases (SGPT/SGOT), decréscimo do bicarbonato, bilirrubinemia, aumento do nitrogênio da uréia sanguínea, desidratação, aumento da gama-GT, cicatrização anormal, hipercalcemia, hipercolesterolemia, hiperlipemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia, hipervolemia, hipocalcemia, hipoglicemia, hiponatremia, hipofosfatemia, hipoproteinemia, aumento da desidrogenase láctica, ganho de peso;

Endócrino: (ver “Precauções”) Síndrome de Cushing, Diabetes *Mellitus*;

Hemático/Linfático: distúrbio na coagulação, equimose, aumento do hematócrito, hemoglobina anormal, anemia hipocrômica, leucocitose, leucopenia, policitemia, diminuição da protrombina, decréscimo do ferro sérico, trombocitopenia;

Diversos: abdômen aumentado, abscesso, lesão acidental, reações alérgicas, celulite, calafrios, quedas, mal estar, síndrome gripal, edema generalizado, hérnia, mobilidade reduzida, peritonite, reações de fotosensibilidade, sépsis, intolerância a temperatura, ulceração;

Músculo-esquelético: artralgia, câibras, espasmos generalizados, disfunção articular, câibras nas pernas, mialgia, miastemia, osteoporose;

Respiratório: asma, bronquite, aumento da tosse, efisema, soluços, distúrbio pulmonar, pneumotórax, edema pulmonar, faringite, pneumonia, distúrbio respiratório, rinite, sinusite, alteração na voz;

Pele: acne, alopecia, dermatites esfoliativas, dermatites fúngicas, herpes simples, hirsutismo, descoloração da pele, alteração cutânea, ulceração cutânea, sudorese.

Pós-comercialização

Os eventos adversos a seguir foram relatados durante a experiência de comercialização mundial de **Prograf**. Uma vez que tais eventos são relatados voluntariamente a partir de uma população de tamanho incerto, são associados com patologias concomitantes, terapias multimedicações e procedimentos cirúrgicos, nem sempre é possível estabelecer uma estimativa confiável de sua frequência ou estabelecer a relação de causalidade com a exposição ao medicamento. A decisão de incluir estes eventos na bula é, tipicamente, baseada em um ou mais fatores dos seguintes: (1) seriedade do evento; (2) frequência dos relatos; ou (3) possibilidade de relação causal com o medicamento.

Casos raros de relatos espontâneos de hipertrofia do miocárdio associada com manifestação clínica de disfunção ventricular em pacientes recebendo terapia com **Prograf** (veja o item "Precauções - Hipertrofia do miocárdio").

Outros eventos incluem:

Cardiovascular: fibrilação atrial, *flutter* atrial, arritmia cardíaca, parada cardíaca, onda T do eletrocardiograma anormal, rubor, infarto do miocárdio, isquemia do miocárdio, derrame pericárdico, prolongamento do intervalo QT, Torsade de Points, trombose venosa profunda nos membros, extrasístole ventricular, fibrilação ventricular;

Gastrointestinal: estenose do ducto biliar, colite, enterocolite, gastroenterite, doença do refluxo gastroesofágico, citólise hepática, necrose hepática, hepatotoxicidade, esvaziamento gástrico reduzido, esteatose hepática, ulceração bucal, pancreatite hemorrágica, pancreatite necrozante, úlcera gástrica, doença hepática venoclusiva;

Hemático/Linfático: coagulação intravascular disseminada, neutropenia, pancitopenia, púrpura trombocitopênica, púrpura trombocitopênica trombótica;

Metabólico/Nutricional: glicosúria, aumento da amilase incluindo pancreatite, perda de peso;

Diversos: “ondas” de calor e frio, nervosismo, acessos de calor, falência múltipla dos órgãos, disfunção primária do enxerto;

Sistema Nervoso: Síndrome do túnel do carpo, infarto cerebral, hemiparesia, leucoencefalopatia, desordem mental, mudez, quadriplegia, desordens da fala, síncope;

Respiratório: Síndrome da angustia respiratória, infiltração pulmonar, angústia respiratória, falência respiratória;

Pele: Síndrome de Stevens-Johnson, necrose epidérmica tóxica;

Outros sentidos: cegueira, cegueira cortical, perda da audição incluindo surdez, fotofobia;

Urogenital: falência renal aguda, cistite hemorrágica, síndrome uremica hemolítica, desordem da micção.

Alterações de exames laboratoriais

A creatinina sérica, o potássio e a taxa de glicose em jejum devem ser avaliados regularmente. O monitoramento de rotina dos sistemas metabólico e hematológico deve ser realizado conforme indicação clínica.

POSOLOGIA

Prograf solução injetável

Somente para infusão intravenosa

Em pacientes que não estão aptos a tomar **Prograf** cápsulas, a terapia pode ser iniciada com **Prograf** solução injetável. A dose inicial de **Prograf** não deve ser administrada antes de 6 horas depois do transplante. A dose inicial de **Prograf** solução injetável é 0,03-0,05 mg/kg/dia em forma de infusão intravenosa contínua. Os pacientes adultos devem receber os limites inferiores da faixa de dose. Terapia concomitante com corticosteróides 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** cápsulas.

Preparação para a Administração/Estabilidade

Prograf solução injetável deve ser diluído em cloreto de sódio injetável 0,9% ou glicose 5% injetável para uma concentração entre 0,004 mg/mL e 0,02 mg/mL anteriormente ao uso. A solução diluída para a infusão deve ser armazenada em recipientes de vidro ou polietileno e

deve ser descartada depois de 24 horas. A solução diluída para a infusão não deve ser armazenada em recipientes de PVC devido ao decréscimo da estabilidade e ao potencial de extração de ftalatos. Em situações em que soluções mais diluídas são utilizadas (ex., dose pediátrica, etc.), tubos sem PVC devem ser usados para minimizar o potencial de adsorção da droga pelo tubo. Os medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente para verificar a ocorrência de descoloração e presença de partículas, sempre que a solução e o recipiente permitirem. Devido a instabilidade química de tacrolimo em meio alcalino, **Prograf** injetável não deve ser misturado ou co-infundido com soluções de pH ≥ 9 (ex.: ganciclovir ou aciclovir).

Prograf cápsulas

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

| População de pacientes | Dose oral inicial* | Concentrações no sangue total |
|---------------------------------|---------------------------|---|
| Adultos - Transplante renal | 0,2 mg/kg dia | mês 1 - 3: 7-20 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 |

* Nota: dividida em duas doses, administradas a cada 12 horas

Transplantes Hepáticos

É recomendado que esses pacientes iniciem terapia oral com **Prograf** cápsulas se possível. Se a terapia intravenosa for necessária, a mudança de **Prograf** solução injetável para cápsulas é recomendada assim que a terapia oral puder ser tolerada. Isso usualmente ocorre em 2-3 dias. A dose inicial de **Prograf** não deve ser administrada antes de 6 horas depois do transplante. Em um paciente recebendo infusão intravenosa, a primeira dose da terapia oral deve ser administrada de 8-12 horas depois da descontinuação da infusão intravenosa. A dose oral inicial recomendada de **Prograf** cápsulas é de 0,10-0,15 mg/kg/dia administrado em duas doses diárias a cada 12 horas. Em pacientes receptores de transplante hepático, a administração concomitante com suco de “grape fruit” aumenta as concentrações mínimas de tacrolimo no sangue.

A dose deve ser titulada com base na avaliação clínica de rejeição e tolerabilidade. Doses menores de **Prograf** podem ser suficientes como terapia de manutenção. Uma terapia conjunta com corticosteróides adrenais é recomendada logo após o transplante.

Transplantes Renais

A dose oral inicial recomendada de **Prograf** é 0,2 mg/kg/dia administrada a cada 12 horas em duas doses. A dose inicial de **Prograf** pode ser administrada 24 horas depois do transplante, mas deve ser adiada até a função renal se recuperar (como indicado por exemplo pela creatinina sérica ≤ 4 mg/dL). Pacientes negros podem requerer doses mais elevadas para alcançar concentrações sanguíneas comparáveis.

| Tempo após o transplante | Caucasianos N=114 | | Negros N=56 | |
|--------------------------|----------------------|-----------------------|----------------|-----------------------|
| | Dose | Concentrações mínimas | Dose | Concentrações mínimas |
| Dia 7 | 0,18 mg/kg | 12 ng/mL | 0,23 mg/kg | 10,9 ng/mL |
| Mês 1 | 0,17 mg/kg | 12,8 ng/mL | 0,26 mg/kg | 12,9 ng/mL |
| Mês 6 | 0,14 mg/kg | 11,8 ng/mL | 0,24 mg/kg | 11,5 ng/mL |
| Mês 12 | 0,13 mg/kg | 10,1 ng/mL | 0,19 mg/kg | 11,0 ng/mL |

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, é recomendado 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.

Pacientes com Disfunção Renal ou Hepática

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** usualmente deve ser adiada em até 48 horas ou mais em pacientes com oligúria pós-operatória.

Conversão de um Tratamento Imunossupressivo para Outro

Prograf não deve ser usado simultaneamente com ciclosporina. **Prograf** ou ciclosporina devem ser descontinuados no mínimo 24 horas antes de iniciar o outro. Na presença de concentrações elevadas de **Prograf** ou ciclosporina, a administração do medicamento deve, em geral, ser adiada.

SUPERDOSE

A experiência disponível com superdose é limitada. Superdoses agudas até 30 vezes a dose pretendida foram relatadas. Quase todos os casos foram assintomáticos e todos os pacientes se recuperaram sem seqüelas. Ocasionalmente, a superdose aguda foi seguida por reações adversas consistentes com as descritas anteriormente, exceto em um caso em que urticária transitória e letargia foram observadas. Baseando-se na pequena solubilidade aquosa e na extensiva ligação a eritrócitos e proteínas plasmáticas, se antecipa que o tacrolimo não é dialisável; não existe nenhuma experiência com hemoperfusão com carvão. O uso oral de carvão ativado foi reportado para o tratamento de superdoses agudas, mas essas experiências não foram suficientes para garantir a recomendação do seu uso. Em geral, medidas de suporte e tratamento de sintomas específicos devem ser seguidos em todos os casos de superdose.

Em estudos de toxicidade aguda oral e IV, a mortalidade foi observada a ou acima das seguintes doses: em ratos adultos, 52 vezes a dose oral recomendada em humanos; em ratos imaturos, 16 vezes a dose oral recomendada em humanos; e em ratos adultos, 16 vezes a dose intravenosa recomendada para humanos (Todas as doses são corrigidas em acordo com a superfície corpórea).

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS - 1.1236.3347

Resp. Tec. Farm.: Roberto Araki - CRF-SP-nº.6177

Fabricado por: Astellas Ireland Co. Ltd.

Killorglin – County Kerry - Irlanda

Importado por: **JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA**

Rodovia Presidente Dutra, km 154 - São José dos Campos - SP

CNPJ 51.780.468/0002-68

® Marca de Astellas Ireland Co. Ltd.

Lote, Data de fabricação e Validade: Vide cartucho

SAC 0800.7011851 – www.janssen-cilag.com.br

Não há direitos de patente concedidos nos Estados Unidos. No United States patent rights are granted.