

Abr08

**Prograf XL cápsulas de liberação
prolongada
tacrolimo**

**IDENTIFICAÇÃO DO
MEDICAMENTO**

**FORMA FARMACÊUTICA E
APRESENTAÇÕES**

Cápsulas em blister, em caixa com 50
cápsulas de 1 mg

Cápsulas em blister, em caixa com 50
cápsulas de 5 mg

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, 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, laurilsulfato de sódio, óxido férrico amarelo, óxido férrico vermelho, opacode vermelho (goma laca, lecitina de soja, óxido férrico vermelho e simeticona).

INFORMAÇÕES AO PACIENTE COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Prograf XL é um medicamento que reduz a resposta do seu sistema imunológico e atua como um medicamento anti-rejeição, evitando que o seu organismo rejeite o órgão que você recebeu.

POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

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

QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Contra-indicações

Você não deve tomar **Prograf XL** se for alérgico ao tacrolimo (ingrediente ativo) ou a qualquer componente da fórmula do medicamento.

Advertências

Em pacientes que foram submetidos a transplante de rim, o tratamento com **Prograf XL** 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 XL** 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 XL**, seu médico poderá

receitar-lhe medicamentos anti-hipertensivos. Como em pacientes recebendo outros imunossuppressores, pacientes recebendo **Prograf XL** 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.

Se você apresentar tremores, dor de cabeça e alteração dos movimentos durante o tratamento com **Prograf XL** informe o médico, pois talvez seja necessário ajustar a dose que você está tomando.

Efeito sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Prograf XL não interfere com a sua capacidade de dirigir e operar máquinas.

Interações medicamentosas

Alguns medicamentos e alguns alimentos podem interferir com a ação de **Prograf XL**. Portanto, sempre verifique com o médico se você pode tomar qualquer outro medicamento. Durante o tratamento com **Prograf XL** você não deve tomar nenhuma vacina sem antes consultar o médico, pois a vacina pode não atuar como deveria ou pode provocar efeitos colaterais.

Você não deve ingerir bebidas alcoólicas durante o tratamento com **Prograf XL**, e não deve tomar suco de *grape-fruit*.

Gravidez e amamentação

Prograf XL deve ser usado durante a gravidez apenas sob orientação de seu médico. Uma vez que o tacrolimo é excretado no leite humano, você

não deve amamentar durante o tratamento com **Prograf XL**.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas, sem orientação médica.

Não há contra-indicações relativas a faixas etárias.

Informe ao médico o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico.

Pode ser perigoso para a sua saúde.

COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Aspecto físico

Prograf XL se apresenta sob a forma de cápsulas de cor branca (1 mg) ou vermelho-acinzentado (5 mg).

Como usar

As cápsulas de **Prograf XL** devem ser tomadas uma vez ao dia pela manhã, no horário mais conveniente para você. Você pode tomar o medicamento com alimentos ou em jejum, mas é importante tomá-lo sempre da mesma maneira e sempre na mesma hora do dia.

Posologia

A dose de **Prograf XL** será determinada pelo médico e ajustada de acordo com os resultados dos exames de sangue, que serão realizados para determinar a concentração do medicamento no seu sangue, e de sua avaliação clínica.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Esse medicamento não pode ser partido ou mastigado.

QUAIS OS MALES QUE ESSE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

As reações adversas observadas com maior frequência durante o tratamento com **Prograf XL** são: infecção do trato urinário, dor de cabeça, tremores (das mãos), náusea, vômito, diarreia ou constipação/redução dos movimentos

do intestino, dor abdominal ou dor nas costas, cansaço, redução do funcionamento do rim, aumento da pressão arterial, inchaço nas pernas, pés e/ou mãos, dificuldade para dormir, diabetes mellitus (incluindo diabetes que necessita de insulina), coleção de líquido no peito ou na cavidade abdominal e anormalidade de resultados de exames laboratoriais (níveis elevados de creatinina, lipídeos, potássio, açúcar no sangue ou níveis baixos de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos, potássio, magnésio ou fosfatos).

Efeitos colaterais menos frequentes são infecções (citomegalovirus, nasofaringite, sinusite, gastroenterite, influenza, trato respiratório superior), transtorno gastrintestinal (dor abdominal alta ou gases),

desidratação, anormalidade de resultados de exames de laboratório (nível baixo de cálcio, desequilíbrio de eletrólitos, aumento de enzimas do fígado, sangue na urina), pressão arterial baixa, tontura, fraqueza, febre, dor (dor no peito, câimbras musculares, dor de garganta, dor nas articulações ou nas mãos e pés), tosse, dificuldade para respirar, nervosismo, depressão, acne, coceira e aumento dos batimentos do coração.

Atenção: esse é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis não conhecidos podem ocorrer. Neste caso informe seu médico.

O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTE MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?

Se você ingeriu acidentalmente uma quantidade maior de **Prograf XL**, você poderá apresentar as reações adversas mencionadas no item **QUAIS OS MALES QUE ESSE MEDICAMENTO PODE CAUSAR**. Nesse caso informe o médico que recomendará o tratamento apropriado.

ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESSE MEDICAMENTO

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

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER
MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS
CRIANÇAS.**

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

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 o

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. Então, um complexo de tacrolimo-FKBP-12, cálcio, calmodulina e calcineurina 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, gamainterferona). O resultado do mecanismo é a inibição da ativação do linfócito-T (isto é, imunossupressão).

Propriedades Farmacocinéticas

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

Prograf XL - Parâmetros farmacocinéticos

Popul N ação	Do se¹	Dias²	Parâmetr os farmacoc inéticos
-------------------------	------------------------------	-------------------------	--------------------------------------------------

Cmax 4 (ng/ mL)	tmax3 (h)	AUC0-244 (ng.h/mL)	
------------------------------------	----------------------	-------------------------------	--

Volunt	2 4	Dia 6,	2,0 74,3
--------	-----	--------	----------

árrios sadios	4	mg	1	2	2,0	155,0
			Dia	11		
			10	,6		
Pacien tes	3	0,1	Dia	18	3,0	231,9
adulto	4	9	1	,2	2,0	363,9
<i>s de</i>		mg/ kg	Dia	29		
<i>novo</i>		0,2	14	,9		
-		0				
transp lante renal		mg/ kg				
Pacien tes	6	5,8	Dia	14	2,0	204,6
adulto	6	mg	1	,8	2,0	197,6
s-		6,1	Dia	14		
conve rsão - transp lante renal		mg	14	,2		
Pacien	4	0,1	Dia	10	4,0	146,0

tes 5 2 1 ,6 2,0 324,2
adulto mg/ Dia 25
s de kg 14 ,7
novo 0,2
- 2

transp mg/
lante kg
hepáti
co

Pacien 6 5,2 Dia 13 2,0 184,0
tes 2 mg 14 ,3
adulto

s-
conve
rsão -
transp
lante
hepáti
co

Pacien 1 5,4 Dia 15 2,0 193,0
tes 8 mg 7 ,2
pediát

ricos -
conve
rsão -
transp
lante
hepáti
co

¹Dose média diária uma vez ao dia (pacientes transplantados) ou dose real administrada (voluntários sadios).

² Dia do tratamento com Prograf XL. ³ Mediana. ⁴ Médias aritméticas.

Conversão = conversão (1:1, mg:mg) de Prograf[®] para Prograf[®] XL com base na dose total diária

No estado de equilíbrio, houve uma redução acentuada na variabilidade intra-individual para a exposição (AUC₀₋₂₄) em pacientes negros receptores de transplante renal 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-individual para a exposição no estado de equilíbrio foi similar após a conversão de **Prograf**[®] (%CV=12,2%) para **Prograf XL** (%CV=14,1%). Devido a variabilidade interindividual na farmacocinética do tacrolimo, é necessário individualizar a posologia para a otimização da terapia (vide *Posologia*). 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.

Em 20 voluntários saudáveis, a administração de uma suspensão aquosa de **Prograf XL** foi associada com AUC_{0-inf} 5% maior e uma C_{max} 30% maior em comparação com a administração de cápsulas intactas; a administração de uma suspensão aquosa via tubo nasogástrico foi associada a uma AUC_{0-inf} 17% menor e uma C_{max} 28% maior em comparação a cápsulas intactas.

Pacientes receptores de transplante renal e hepático, estáveis, 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 adequadas de tacrolimo
(veja a tabela abaixo)

*Biofarmacêutica relativa (AUC0-24) no
estado de equilíbrio em pacientes
receptores de transplante, estáveis,
convertidos de Prograf[®] para Prograf
XL*

<i>População</i>	<i>N</i>	<i>PrografXL / Prograf[®]</i>	<i>IC 90%</i>
Adultos receptores de transplante renal	66	95,0%	90,7% , 99,4%
Adultos receptores de transplante hepático	62	88,8%	85,4% , 92,3%
Crianças receptoras de transplante hepático	18	100,9%	90,8% , 112,1%

IC: intervalo de confiança. A média dos mínimos quadrados dos parâmetros foi gerada de análise de variância (ANOVA). A razão da média dos mínimos quadrados da AUC0-24 e 90% de intervalo de confiança consiste de valores transformados em logaritmo (expressos como porcentagem) transformados novamente para escala linear. Para todos os estudos em adultos, os dados representam uma comparação de dois perfis no estado de equilíbrio para cada fármaco.

Houve uma correlação forte entre a concentração de vale (Cmin) e a exposição (AUC0-24) após a administração de **Prograf XL** em pacientes receptores de transplante renal *de novo* ($r=0,83$) e hepático ($r=0,92$), assim como na pós-conversão para **Prograf XL** em

receptores de transplante renal ($r=0,86$) e hepático ($r=0,90$).

Efeitos da alimentação

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 saudáveis, a administração de **Prograf XL** imediatamente após uma refeição com alto teor de gordura (150 calorias de proteína, 250 calorias de carboidratos e 500 a 600 calorias de gordura) reduziu a C_{max} , a AUC_{0-t} e a AUC_{0-inf} em aproximadamente 25% em comparação com os valores em jejum. O alimento provocou um atraso na mediana de t_{max} de 2 horas na condição em jejum para 4 horas na condição pós-prandial; entretanto, a meia-vida terminal

permaneceu 36 horas independente das condições de administração.

Em 24 voluntários sadios, o tempo da refeição afetou a biodisponibilidade do tacrolimo. Quando **Prograf XL** foi administrado imediatamente após o consumo de um café-da-manhã rico em gordura, a AUC_{0-inf} do tacrolimo foi reduzida em aproximadamente 25% em relação à condição pós-prandial. Quando **Prograf XL** foi administrado 1,5h após o consumo de café-da-manhã rico em gordura, a exposição ao tacrolimo foi reduzida em aproximadamente 35%. A administração de **Prograf XL** 1h antes de café-da-manhã rico em gordura reduziu em 10% a exposição ao tacrolimo.

Em 23 voluntários sadios, um efeito diurno na absorção de tacrolimo foi observado. A administração de

Prograf XL à noite reduziu a AUC_{0-inf} em 35% em relação à tomada pela manhã.

Distribuição

A ligação do tacrolimo às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 99% e é independente da concentração dentro da faixa de 5 a 50 ng/mL. O tacrolimo liga-se, 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, no qual o tacrolimo foi

administrado como **Prograf[®]**, a média razão entre a concentração no sangue total e a concentração plasmática foi de 35 (intervalo de 12 a 67).

Metabolismo

O tacrolimo é extensivamente metabolizado pelo sistema de oxidase de função mista, principalmente pelo sistema citocromo P-450 (CYP3A). Foi proposta uma via metabólica 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 sadios, 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 seres 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 sadios, a recuperação média de material radiomarcado foi de $77,8 \pm 12,7\%$. A eliminação fecal foi responsável por $92,4 \pm 1,0\%$ e a meia-vida de eliminação baseada na

radioatividade foi de $48,1 \pm 15,9$ horas enquanto que a meia-vida baseada na concentração de tacrolimo foi $43,5 \pm 11,6$ horas. A depuração média do tacrolimo radiomarcado foi de $0,029 \pm 0,015$ L/h/kg e a depuração média de tacrolimo não marcado foi de $0,029 \pm 0,009$ L/h/kg. Quando administrado via oral (**Prograf**[®] radiomarcado), a recuperação média de tacrolimo radiomarcado foi $94,9 \pm 30,7\%$. A eliminação fecal foi responsável por $92,6 \pm 30,7\%$, a eliminação urinária por $2,3 \pm 1,1\%$ e a meia-vida de eliminação baseada na radioatividade foi de $31,9 \pm 10,5$ horas enquanto que a baseada na concentração de tacrolimo foi de $48,4 \pm 12,3$ horas. A depuração média do tacrolimo radiomarcado foi $0,226 \pm 0,116$ L/h/kg e a depuração do

tacrolimo não marcado foi $0,172 \pm 0,088$ L/h/kg.

Populações Especiais

Pacientes Pediátricos

A farmacocinética do tacrolimo, como **Prograf**[®], foi estudada em pacientes receptores de transplante hepático, com idades entre 0,7 e 13,2 anos.

Após administração de uma dose de 0,037 mg/kg/dia, por via intravenosa, 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, receptores de transplante hepático (idades entre 5 e 13 anos) que foram convertidos de **Prograf**[®] para **Prograf XL**, os

pacientes pediátricos receptores de transplante hepático podem ser convertidos de **Prograf**[®] duas vezes ao dia para **Prograf XL** uma vez ao dia com base na dose diária total (1:1, mg:mg) para obter concentrações sanguíneas apropriadas de tacrolimo (veja tabela *Biofarmacêutica 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 os pacientes pediátricos necessitam de doses mais elevadas que os adultos para alcançar uma concentração mínima similar de tacrolimo (vide *Posologia*).

Pacientes com Insuficiência Renal

A farmacocinética do tacrolimo após a administração de dose única

intravenosa de **Prograf**[®] foi determinada em 12 pacientes (7 não estavam em diálise e 5 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 disposição ($t_{1/2}$, V, Cl) de tacrolimo em pacientes com disfunção renal foi similar a de voluntários normais.

Pacientes com Insuficiência Hepática

A farmacocinética do tacrolimo, administrado como **Prograf**[®], foi determinada em 6 pacientes com leve disfunção hepática (média do escore de Pugh: 6,2) após a 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 (disfunção hepática leve: 0,042 L/h/kg IV, 0,034 L/h/kg via oral versus voluntários sadios: 0,040 L/h/kg IV, 0,041 L/h/kg via oral). A farmacocinética do tacrolimo foi estudada em 6 pacientes com disfunção hepática grave (média do escore de Pugh > 10). A média da depuração foi substancialmente menor nos pacientes com disfunção hepática, sem considerar a via de administração (0,017 L/h/kg IV; 0,016 L/h/kg via oral). Uma meia-vida de eliminação terminal prolongada (IV, via oral; 60,643,8h; 66,144,8h, disfunção leve; 198158 e 11935h, disfunção grave) foi observada em pacientes com insuficiência hepática em comparação com voluntários sadios (34,27,7h, IV;

34,811,4h, via oral) que receberam **Prograf[®]**.

Raça

Os dados da administração de **Prograf XL** em pacientes receptores de transplante renal *de novo* indicam que pacientes negros requerem doses mais altas para atingir concentrações mínimas em comparação aos pacientes brancos (veja Posologia). Pacientes negros receptores de transplante renal (n=12) foram convertidos de **Prograf[®]** para **Prograf XL** com base na dose total diária (1:1, mg:mg). A razão das médias dos quadrados mínimos (**Prograf XL:Prograf[®]**) para a AUC₀₋₂₄ no estado de equilíbrio foi 109,8% [90%IC: 99,0%, 121,7%] para pacientes negros. A variabilidade intra-individual na exposição para

pacientes negros foi reduzida com **Prograf XL** em comparação a **Prograf[®]** (veja Farmacocinética).

Sexo

Os dados de pacientes receptores de transplante renal convertidos de **Prograf[®]** para **Prograf XL** em estudo clínico de fase 2, aberto, mostraram equivalência na exposição para homens e mulheres; a razão das médias dos mínimos quadrados (**Prograf XL : Prograf[®]**) para a AUC₀₋₂₄ no estado de equilíbrio foi 92,0% [90% IC: 86,1%, 98,3%] para as mulheres (n=24) e 96,7% [90%IC: 90,9%, 102,9%] para os homens (n=42). Resultados similares foram encontrados nos dados de estudos de fase 2 de conversão, em pacientes receptores de transplante hepático: a razão das médias dos mínimos

quadrados (**Prograf XL : Prograf[®]**) para a AUC₀₋₂₄ no estado de equilíbrio foi 89,2% [90% IC: 82,7%, 96,1%] para as mulheres (n=26) e 88,5% [90% IC: 84,9%, 92,3%] para os homens (n=36).

Diabetes

Receptores de transplante renal e hepático, estáveis, que tinham diabetes ou diabetes diagnosticada após o transplante e foram convertidos para **Prograf XL** tinham razões das médias dos mínimos quadrados (**Prograf XL: Prograf[®]**) para AUC₀₋₂₄ de 92,0% [90%CI: 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).

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Pacientes receptores de transplante renal *de novo*

A eficácia e a segurança de **Prograf XL** + micofenolato de mofetila (MMF) e corticosteróides (n=214) foram comparadas com a de **Prograf** +MMF+corticosteróides e ciclosporina + MMF+corticosteróides (n=212) em um estudo clínico de fase 3 multicêntrico, aberto, comparativo, randomizado, de não inferioridade em pacientes receptores de transplante renal *de novo*. Os fármacos do estudo foram administrados na seguintes doses orais iniciais: **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. O MMF foi administrado de acordo com a

recomendação da bula. A posologia desses imunossupressores foi ajustada com base na evidência clínica de eficácia, segurança e/ou concentrações mínimas no sangue total. Os pacientes receberam duas doses intravenosas de 20 mg de basiliximabe como terapia de indução. Falha na eficácia foi um desfecho composto englobando qualquer paciente que morreu, teve falha do enxerto (retorno para diálise >30 dias ou retransplante), teve rejeição aguda confirmada por biópsia ou foi perdido para acompanhamento. As taxas de falha na eficácia em 1 ano foram similares entre os grupos de tratamento (veja a tabela abaixo).

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

Prograf XL / MMF (n=214)	Prograf[®] / MMF (n=212)	Ciclosporina / MMF (n=212)
Falha na eficácia	14,0%	15,1%
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 de tratamento com ciclosporina (Prograf XL menos ciclosporina; Prograf[®] menos ciclosporina). MMF=micofenolato de mofetila

Sobrevida do paciente e do enxerto em pacientes *de novo*

receptores de transplante renal em 1 ano após o transplante

**Progra
f
XL/MM** **Prograf[®]/M
MF
(n=212)** **ciclosporina/
MMF
(n=212)**

**F
(n=21
4)**

*Sobrevi
da do
pacient*

	98,6	95,7	97,6%
	%	%	

e

Diferen 1,0% -1,9%

ça

estimad

a de

Kaplan

Meier

95% IC -1,6% , -5,3% , 1,5%
3,6%

*Sobrevi
da do*

	96,7	92,9	95,7%
	%	%	

enxerto

Diferença estimada de Kaplan Meier 1,0% -2,9%

ça

estimada

de

Kaplan

Meier

95% IC -2,7% , -7,3% , 1,6%
4,6%

IC = intervalo de confiança. As diferenças estimadas de Kaplan Meier são relativas ao grupo de tratamento com ciclosporina (Prograf[®] XL menos ciclosporina; Prograf[®] menos ciclosporina). Dados censurados 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 de p
Prograf XL versus ciclosporina		Prograf[®] versus ciclosporina	

Nível médio de creatinina sérica (mg/dL)

6	1,460,	1,420	1,510,5	0,2	0,0
mese	55	,43	0	38	15
s					
12	1,390,	1,420	1,480,5	0,0	0,0
mese	44	,56	1	47	57
s					

Nível médio de depuração da creatinina (mL/min)

6	56,71	56,81	53,615,	0,0	0,0
mese	8,24	7,25	92	36	15
s					
12	59,71	57,51	54,617,	0,0	0,0
mese	8,26	8,81	60	08	13

S

Dados adicionais de eficácia em pacientes receptores de transplante renal *de novo* em 1 ano após o transplante

Progra f XL / MMF (n=21 4)	Prograf ® /MMF (n=212)	ciclosporin a/ MMF (n=212)	Valo r de p		
Prograf XL versus ciclosporina		Prograf® versus ciclosporina			
Falha do trata mento	14, 5%	15,6 %	28,8%	<0, 001	0,0 01
Cruza do por falha	4,7 %	2,8%	18,4%	<0, 001	<0, 001

do
trata
mento

Descontinuação do tratamento

Evento adverso	8,9%	10,8%	17,5%	0,010	0,069
Falta de 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 fármaco do estudo
por qualquer razão

**Pacientes receptores de
transplante hepático *de novo***

Um estudo europeu de fase 2, multicêntrico, aberto, randomizado, de 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 de 6 semanas após o transplante estão 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 biópsia que confirme rejeição aguda	68,8%	70,1%

Receptores de transplante convertidos de Prograf[®] **para Prograf XL**

Dados de estudos de fase 2 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 no sangue total. Para a maioria dos pacientes nesses estudos não foi necessário ajustar a dose no período inicial de conversão.

Sobrevida do paciente e do enxerto em receptores estáveis em 1 ou 2 anos após a conversão de Prograf[®] para Prograf XL

Sobrevida do paciente Sobrevida do enxerto

Estudo Americano em transplante renal em adultos (1 ano)	100%	98,5%
Estudo Americano em transplante renal em adultos (2 anos)	97,0%	97,0%
Estudo Americano em transplante de fígado em adultos (2 anos)	98,1%	98,1%
Estudo Americano em transplante renal em pacientes pediátricos (1 ano)	100%	100%

Estimativas de Kaplan-Meier
 Não houve perda do enxerto devido a rejeição nesses estudos de conversão em transplante renal e hepático.

INDICAÇÕES

Prograf XL é indicado para a profilaxia da rejeição de órgãos em

pacientes que sofreram transplantes alogênicos de fígado e rins. É recomendado que **Prograf XL** seja utilizado concomitantemente com corticosteróides adrenais.

CONTRA-INDICAÇÕES

Prograf XL é contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade ao tacrolimo ou a qualquer componente da fórmula do medicamento.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Prograf XL deve ser administrado uma vez ao dia, pela manhã.

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 e, combinação com MMF ou azatioprina + esteróides em estudos clínicos em transplante renal e hepático.

POSOLOGIA

Administração Oral

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

Prograf XL - Resumo das recomendações de dose oral inicial e as concentrações mínimas no sangue total

<i>População de pacientes</i>	<i>Dose oral inicial –</i>	<i>Concentrações mínimas no sangue total</i>
--------------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------------------------

***uma vez
ao dia
pela
manhã***

Adultos - Transplant e renal	0,2 mg/kg dia	mês 1 - 3: 7- 16 ng/mL mês 4 - 12: 5- 15 ng/mL
Adultos - Transplant e hepático	0,10-0,15 mg/kg/di a	mês 1 -12: 5- 20 ng/mL
Crianças - Transplant e hepático	0,15-0,20 mg/kg/di a	mês 1 - 12: 5- 20 ng/mL

Para a conversão de pacientes estáveis, usar o mesmo monitoramento do intervalo alvo de concentração mínima e concentração no sangue total usado para **Prograf[®]**. A dose deve ser titulada para manter a concentração mínima no sangue

total mencionada acima (vide *Monitoramento da concentração sanguínea* para detalhes).

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 os limites inferiores da faixa de dose. Pacientes pediátricos receptores de transplante hepático sem disfunção hepática ou renal preexistente exigem e toleram doses maiores que os adultos para obter concentrações sanguíneas similares. Portanto, se a administração intravenosa for necessária, é recomendável iniciar a

terapia com **Prograf**[®] em crianças na dose inicial de 0,03-0,05 mg/kg/dia. 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 XL** cápsulas.

Transplantes Renais

A dose oral inicial recomendada de **Prograf**[®] é 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 a função renal se recuperar (como indicado por exemplo pela creatinina sérica 4mg/dL). A dose deve ser titulada com base na avaliação clínica de rejeição e

tolerabilidade e para manter as concentrações mínimas já mencionadas.

Os pacientes convertidos de **Prograf**[®] para **Prograf XL** devem receber uma dose única de **Prograf XL** pela manhã, equivalente a dose total diária anterior de **Prograf**[®]. As doses subsequentes de **Prograf XL** devem ser ajustadas para manter as concentrações mínimas em nível similar àquelas anteriores à conversão. Os dados obtidos com a administração de **Prograf XL** em receptores de transplante renal indicam que pacientes negros necessitam de doses mais elevadas para alcançar concentrações sanguíneas em comparação com os pacientes brancos.

Tempo após o transplante	Dose	Pacientes Brancos N=160	Concentrações mínimas	Dose	Pacientes Negros N=41	Concentrações mínimas
Dia 7	0,14 mg/kg	10,79	ng/mL	0,14 mg/kg	7,85	ng/mL
Mês 1	0,14 mg/kg	11,11	ng/mL	0,14 mg/kg	10,83	ng/mL
Mês 6	0,10 mg/kg	7,96	ng/mL	0,10 mg/kg	8,50	ng/mL
Mês 12	0,09 mg/kg	7,54	ng/mL	0,09 mg/kg	7,52	ng/mL

mL /kg

Transplantes Hepáticos

A dose inicial de **Prograf XL** não deve ser administrada antes de 6 horas depois do transplante. A dose oral inicial recomendada de **Prograf XL** cápsulas é de 0,10-0,15 mg/kg/dia administrado 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 acima. Doses menores de **Prograf XL** podem ser suficientes como tratamento de manutenção. O tratamento adjuvante com corticosteróides é recomendado logo após o transplante. As doses subsequentes de **Prograf XL** devem ser ajustadas para manter as

concentrações mínimas em nível similar às aquelas anteriores à conversão.

Pacientes Pediátricos

Pacientes pediátricos receptores de transplante hepático sem disfunção renal ou hepática preexistente requereram e toleraram doses mais elevadas de **Prograf**[®] que os adultos para alcançar concentrações sanguíneas similares. Portanto, é recomendado que em pacientes pediátricos a terapia seja iniciada com uma dose inicial de 0,15-0,20 mg/kg/dia, pela manhã. Ajustes na dose podem ser necessários. A experiência em pacientes pediátricos receptores de transplante de rim é mais limitada do que em adultos. Os pacientes convertidos de **Prograf**[®] para **Prograf XL** devem receber uma dose única de **Prograf XL** pela manhã,

equivalente a dose total diária anterior de **Prograf**[®] . As doses subsequentes de **Prograf XL** devem ser ajustadas para manter as concentrações mínimas em nível similar àsquelas anteriores à conversão.

Pacientes com Disfunção Renal ou Hepática

Devido a depuração reduzida e a meia-vida prolongada, os pacientes com insuficiência hepática grave (Pugh 10) podem necessitar de doses menores de **Prograf XL**. É obrigatório 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. Em geral, a terapia de **Prograf XL** deve ser adiada em até 48 horas ou mais em pacientes com oligúria pós-operatória.

Conversão de um Tratamento Imunossupressivo para Outro Prograf XL não deve ser usado simultaneamente com ciclosporina. **Prograf[®] XL** ou ciclosporina devem ser descontinuados no mínimo 24 horas antes de iniciar o outro. Na presença de concentrações elevadas de **Prograf XL** ou ciclosporina, a administração do medicamento deve, em geral, ser adiada.

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.

Monitoramento da concentração sanguínea

O monitoramento das concentrações de tacrolimo no sangue, em conjunto com outros parâmetros laboratoriais e clínicos, é considerado essencial no manejo do paciente para a avaliação da rejeição, toxicidade, ajustes da dose e adesão ao tratamento. Os fatores que influenciam a frequência do monitoramento incluem, mas não se limitam a: disfunção renal ou hepática, adição ou descontinuação de fármacos com potencial para interação e tempo após o transplante. O monitoramento da concentração sanguínea não é um substituto para o monitoramento da função do órgão e biópsias de tecido.

Os métodos comumente usados para o teor de tacrolimo incluem cromatografia líquida de alto desempenho com detecção de espectrofotometria de massa (HPLC/MS/MS), imunoenensaio enzimático (EIA), imunoenensaio enzimático de micropartícula e ensaio imunabsorvente ligado a enzima (ELISA). A comparação das concentrações na literatura publicada com as concentrações em pacientes usando os métodos atuais deve ser realizada com conhecimento detalhado dos métodos e das matrizes biológicas utilizados. O sangue total é a matriz de escolha e as amostras devem ser coletadas em tubos contendo EDTA. O uso de heparina como anticoagulante não é recomendado devido a tendência para formar coágulos durante o

armazenamento. As amostras que não são analisadas imediatamente devem ser conservadas em temperatura ambiente ou na geladeira e devem ser analisadas dentro de 7 dias. Se as amostras forem mantidas por um tempo maior, elas devem ser congeladas a -20°C por até 12 meses. Os dados de receptores de transplante renal e hepático recebendo tacrolimo como **Prograf**[®] indicam que as concentrações mínimas de tacrolimo no sangue total, medida por IMx[®] MEIA (rim) e ELISA (fígado) foram variáveis durante a primeira semana de administração e o risco relativo de toxicidade está aumentado com concentrações mínimas mais elevadas. Portanto, o monitoramento das concentrações mínimas no sangue total é recomendado para auxiliar a avaliação clínica da toxicidade. Para

pacientes estáveis convertidos de **Prograf**[®] para **Prograf XL**, o mesmo tipo de monitoramento pode ser usado.

O risco relativo de toxicidade está aumentado com concentrações mínimas mais elevadas. Portanto, o monitoramento das concentrações mínimas no sangue total é recomendado para auxiliar a avaliação clínica da toxicidade. Em geral, os pacientes de longo tempo após o transplante são mantidos com doses no limite inferior do intervalo recomendado.

Transplante renal

Os dados obtidos de um estudo de fase 3 com **Prograf XL** indicam que as concentrações mínimas de tacrolimo no sangue total apresentaram maior variação na

primeira semana do tratamento. No 2º mês, 76% dos pacientes tinham concentrações mínimas entre 7-16 ng/mL e mais de 78% mantiveram concentrações entre 5-15 ng/mL do 4º até o 12º mês.

Transplante hepático

Os dados obtidos de um estudo de fase 2 com **Prograf XL** em pacientes receptores de transplante hepático *de novo* indicam que as concentrações mínimas de tacrolimo no sangue total apresentaram maior variação durante a primeira semana após o transplante. Nesse estudo, a média de concentração mínima foi 12,1 ng/mL para o meses 1-3 e 8,8 ng/mL para os meses 10-12 após o transplante.

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 XL**. 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. O tacrolimo tem sido associado a hiperglicemia e diabetes mellitus pós-transplante. O aparecimento de intolerância a glicose, definida como glicemia em jejum ≥ 126 mg/dL, uso de insulina 30 dias ou uso de hipoglicemiantes oral, foi determinado em um estudo de fase 3 prospectivo, comparativo, de 1 ano de duração, de **Prograf XL** em pacientes receptores de transplante renal *de novo*.

Casos novos de intolerância a glicose em pacientes *de novo* receptores de transplante renal em 1 ano após o transplante

Prograf XL/MMF (n=163)	Prograf[®]/MMF (n=150)	ciclosporina/MMF (n=152)	
Glicemia em jejum 126 mg/dL	56,4 %	64,0 %	52,6%
Uso de insulina 30 dias	5,5 %	6,0 %	2,6%
Uso de hipoglicemizante oral	14,1 %	10,0 %	3,3%

Todos os regimes posológicos incluíram corticosteróides. População sob risco. MMF=micofenolato de mofetila

O tacrolimo pode causar neurotoxicidade e nefrotoxicidade, 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 22,6% tratados com ciclosporina (veja Reações Adversas). 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 pode ser necessário reduzir a dose de tacrolimo. A troca para outra terapia imunossupressora deve ser considerada 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 nefrotoxicidade excessiva, o tacrolimo não deve ser usado simultaneamente com ciclosporina. O uso de **Prograf XL** ou ciclosporina deve ser descontinuado pelo menos 24 horas antes do início do uso do outro. Em situações de concentrações elevadas de tacrolimo ou de ciclosporina, o uso do outro medicamento deve ser adiado.

Hiperpotassemia leve a grave foi relatada em 22,0% dos pacientes de novo receptores de transplante renal e em 13,4% dos pacientes de novo receptores de transplante hepático tratados com **Prograf XL** e pode requerer tratamento (vide *Reações Adversas*). Os níveis séricos de potássio devem ser monitorados e

diuréticos poupadores de potássio não devem ser utilizados durante a terapia com **Prograf XL** (vide *Precauções*). Neurotoxicidade, incluindo tremores, cefaléia e outras alterações na função motora, no nível mental, e nas funções sensoriais foram relatadas em 63,1% dos pacientes receptores de transplante renal *de novo* e 43,3% dos pacientes receptores de transplante hepático *de novo*. Os tremores ocorreram em 35% dos pacientes receptores de transplante renal tratados com **Prograf XL** em comparação a 19,8% dos pacientes tratados com ciclosporina. A incidência de outros eventos neurológicos em pacientes receptores de transplante renal foi similar nos dois grupos de tratamento (vide *Reações Adversas*). 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 tacrolimo como **Prograf[®]**. Coma e delírios também foram associados com elevada concentração plasmática de tacrolimo, como **Prograf[®]**.

Como em pacientes recebendo outros imunossupressores, pacientes recebendo **Prograf XL** tiveram um risco aumentado de desenvolver linfomas e outras doenças malignas, particularmente da pele. O risco parece estar relacionado à intensidade e a 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 XL** 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.

Efeito sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Prograf XL não interfere com a sua capacidade de dirigir e operar máquinas.

Gravidez (Categoria C) e Amamentação

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 a 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 foi evidente redução da fertilidade em machos ou fêmeas. 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 XL** 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.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

PRECAUÇÕES

Gerais

Hipertensão é um efeito adverso comum da terapia com tacrolimo (vide *Reações Adversas*). Hipertensão leve ou moderada é mais freqüentemente relatada que

hipertensão grave. Terapia anti-hipertensiva pode ser necessária; o controle da pressão sangüínea 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 tacrolimo, deve-se tomar cuidado já que a interferência com o metabolismo do tacrolimo no 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 (vide *Posologia*).

A utilização de tacrolimo por pacientes receptores de transplante hepático sofrendo de insuficiência hepática pós-transplante pode estar associada com o risco aumentado de desenvolvimento de insuficiência renal relacionada a 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 (vide *Posologia*).

Hipertrofia do Miocárdio

A hipertrofia do miocárdio tem sido relatada em associação com a administração de tacrolimo, como **Prograf[®]** e, em geral, se manifesta

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 tacrolimo, deve ser considerada uma avaliação ecocardiográfica. Se a hipertrofia do miocárdio for diagnosticada, a redução da dose ou a descontinuação do uso de tacrolimo devem ser consideradas.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Pacientes idosos

Quarenta e três pacientes com idade 65 anos foram tratados com **Prograf XL** em estudos clínicos de fase 2 e 3 em transplante renal e hepático. Não houve óbitos ou falhas do enxerto nesses pacientes. Dois desses 43 pacientes idosos apresentaram

rejeição aguda. Não foram observadas diferenças gerais na segurança ou eficácia entre pacientes idosos e mais jovens, mas uma maior sensibilidade de alguns pacientes mais idosos não pode ser excluída. Em geral, a seleção da dose para um paciente idoso deve ser cautelosa, refletindo a maior freqüência de função hepática, renal e cardíaca reduzidas e de doenças concomitantes ou uso de outros medicamentos.

Pacientes Pediátricos

O uso de tacrolimo em pacientes pediátricos (idade 16 anos) é suportado por 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 com 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 7600 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 episódios de rejeição aguda ou falha do enxerto, nem óbitos e nenhum paciente descontinuou o estudo devido a evento adverso durante 1

ano após a conversão. Em geral, os pacientes pediátricos necessitaram de doses maiores de tacrolimo, como **Prograf**[®], para manter concentrações mínimas similares a pacientes adultos (vide *Posologia*).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Devido ao potencial de insuficiência renal aditiva ou sinérgica, deve-se tomar cuidado ao administrar **Prograf XL** 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 XL** não

devem receber a primeira dose de tacrolimo antes de 24 horas depois da última dose de ciclosporina. A administração de **Prograf XL** 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 ou aumentar a sua biodisponibilidade, resultando em aumento nas concentrações plasmáticas ou no sangue total. Os fármacos que induzem estes sistemas enzimáticos podem aumentar o metabolismo de tacrolimo ou reduzir a sua biodisponibilidade e reduzir as

concentrações no sangue total ou plasma. Monitoramento das concentrações sanguíneas e ajustes de dose são essenciais quando tais fármacos são usados concomitantemente:

Fármacos 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 prócinéticos</i>	<i>Outros fármacos</i>
diltiazem nicardipina	claritromicina eritromicina	clotrimazol fluconazol	cisaprida metoclopramida	bromocriptina cloranfenicol

nifedi	troleando	itracon	cimetidina
pina	micina	azol	ciclosporin
verap		cetoco	a
amil		nazol	danazol
		voricon	etinilestrad
		azol	iol
			metilpredni
			solona
			lansoprazol
			omeprazol
			inibidores
			de
			protease
			nefazodona
			hidróxido
			de
			magnésio e
			alumínio

Com base em um estudo clínico de 5 pacientes receptores de transplante hepático, a co-administração de

tacrolimo com nelfinavir aumentou significativamente as concentrações de tacrolimo no sangue.

A co-administração com suco de *grape-fruit* aumenta as concentrações mínimas de tacrolimo no sangue.

Fármacos que podem diminuir a concentração de tacrolimo no sangue

<i>Anticonvulsivantes</i>	<i>Antimicrobianos</i>	<i>Fitoterápicos</i>	<i>Outros fármacos</i>
carbamazepina	rifabutina	Erva de São João	sirolimo
fenobarbital	caspofungina		
fenitoína	rifampicina		

Outras Interações Medicamentosas

Os imunossupressores 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 podem incluir, mas não são limitadas a sarampo, caxumba, rubéola, poliomielite, BCG, febre amarela e tifoide TY21a.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Transplante renal

Em um amplo estudo clínico comparativo de fase 3 (n=668), randomizado, os pacientes receptores de transplante renal *de novo* receberam **Prograf XL** + micofenolato de mofetila (MMF) ou **Prograf** + MMF ou ciclosporina + MMF. Os três regimes incluíram

corticosteróides e indução por basiliximabe. A incidência de eventos adversos que ocorreram em 15% dos pacientes tratados com **Prograf XL** está na tabela a seguir.

Transplante renal: eventos adversos ocorrendo em 15% dos pacientes *de novo* tratados com Prograf XL+MMF

Prograf XL+MMF % (n=212)	Prograf XL + MMF % (n=214)	ciclosporina + MMF % (n=212)
---------------------------------	-----------------------------------	-------------------------------------

Transtornos gastrintestinais

Diarréia	44,	45,	25,5
Náusea	3	3	46,7
Constipação	38,	42,	41,0
Vômito	7	1	24,5
Dispepsia	35,	41,	15,1
	8	6	

25,	26,
5	2
17,	15,
9	0

Lesão, envenenamento e complicações do procedimento

Dor pós-procedimento	28,	29,	27,4
Complicações no local da incisão	8	4	23,1
	28,	20,	
	3	6	

Transtorno metabólico e nutricional

Hipomagnesemia	28,	25,	22,2
Hipofosfatemia	3	7	21,2
Hipercalemia	27,	23,	19,3
Hiperglicemia	8	8	15,1
Hiperlipidemia	25,	22,	24,5
Hipocalcemia	5	0	17,5
	21,	19,	

2	2
17,	16,
5	4
16,	15,
0	9

Infecções e infestações

Infecção do	25,	15,	22,2
trato urinário	5	9	

Transtornos gerais e condições no local de administração

Edema	34,	35,	45,8
periférico	9	5	12,3
Fadiga	10,	15,	
	8	9	

Transtorno do sistema nervoso

Tremor	34,	35,	19,8
Cefaléia	4	0	24,5
	24,	21,	
	1	5	

Investigações

Aumento da creatinina sanguínea	23,1	18,7	22,6
---------------------------------	------	------	------

Transtornos do sistema hematológico e linfático

Anemia	30,	33,	27,8
Leucopenia	2	6	11,8
	15,	16,	
	6	4	

Transtornos vasculares

Hipertensão	32,	29,	34,9
	1	9	

Transtornos muscular esquelético e do tecido conjuntivo

Lombalgia	12,	15,	14,2
	7	0	

Transtorno psiquiátrico

Insônia	30,	25,	21,2
	2	7	

Transplante hepático

Em um estudo de fase 2, aberto, em pacientes receptores de transplante hepático *de novo*, foram reportados os seguintes eventos adversos em 15% dos pacientes tratados com

Prograf XL por um ano: hipertensão, diarréia, insuficiência renal, hiperglicemia, anemia, ascite, insônia, cefaléia, tremor, efusão pleural, lombalgia, diabetes mellitus insulino-dependente, leucopenia, dor abdominal e náusea.

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

Reações Adversas Menos Frequentemente Relatadas (3 a < 15%)

Os eventos adversos a seguir foram relatados tanto em receptores de transplante hepático como de transplante renal que foram tratados com **Prograf XL** nos estudos clínicos.

Infecções e infestações: infecção por citomegalovírus, gastroenterite, influenza, nasofaringite, sinusite, infecção de vias aéreas superiores.

Transtornos gastrintestinais: dor abdominal alta, flatulência.

Transtorno metabólico e nutricional: desidratação, diabetes mellitus, hipocalcemia, acidose metabólica.

Sistema nervoso (vide Advertências): vertigem.

Transtornos gerais e do local de administração: astenia, dor precordial, edema, pirexia, dor.

Investigações: aumento de enzimas hepáticas.

Transtorno muscular esquelético e de tecido conjuntivo: artralgia, câimbras musculares, dor em extremidade.

Transtorno vascular: hipotensão.

Transtornos respiratório, torácico e do mediastino: tosse, dispnéia, dor faringolaríngea. Transtorno renal e urinário (vide Advertências):

hematúria, disfunção renal,

insuficiência renal. Transtorno

psiquiátrico: ansiedade, depressão.

Pele e tecido subcutâneo: acne,

prurido. Transtorno cardíaco:

taquicardia.

Eventos adversos não relatados frequentemente (1% a <3%)

Os eventos adversos foram relatados em estudos clínicos em pacientes receptores de transplante hepático e renal tratados com **Prograf XL** com frequência entre 1% e <3%.

Infecções e infestações: bronquite, celulite, infecção do trato urinário por *E.coli*, infecção fúngica, herpes simples, herpes zooster, infecção por poliomavírus humano, candidíase oral, faringite, pneumonia, pielonefrite, septicemia, infecção de ferimento.

Transtornos gastrintestinais: desconforto abdominal, distensão abdominal, dor abdominal baixa, ascite, gastrite, doença do refluxo gastroesofágico, hemorróidas, fezes moles, esofagite, náusea pós-procedimento, dor de dente.

Transtornos metabólico e nutricional: acidose, anorexia, diabetes mellitus não insulino-dependente, dislipidemia, sobrecarga hídrica, gota, hipercalcemia, hipercolesterolemia, hiperhomocisteinemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hipoglicemia,

hiponatremia. *Transtornos do sistema nervoso*: hipoestesia, parestesia. *Transtorno geral e do local de administração*: anasarca, rigores. *Lesão, envenenamento e complicações de procedimento*: complicações da cirurgia do transplante, contusão, hérnia incisional, preservação necrótica da lesão do enxerto, secreção pós-procedimento, toxicidade de agente terapêutico, deiscência da ferida cirúrgica. Investigações: aumento da glicemia, redução do magnésio, fósforo e potássio sanguíneos, murmúrio cardíaco, anormalidade de teste de função hepática, redução do débito urinário, redução de peso, aumento de peso. *Transtorno muscular esquelético e de tecido conjuntivo*:

mialgia, osteopenia, osteoporose.

Transtorno vascular: hematoma, rubor, hipotensão ortostática.

Transtorno de sistema hematológico e linfático: leucocitose, neutropenia, policitemia, trombocitopenia.

Transtornos respiratório, torácico e do mediastino: dispnéia ao exercício, epistaxe, congestão nasal, tosse produtiva. *Transtorno renal e urinário*: disúria, oligúria, proteinúria, insuficiência renal aguda, dor uretral.

Transtorno psiquiátrico: agitação, estado de confusão. *Pele e tecido subcutâneo*: alopecia, equimose, sudorese noturna, rash, lesão cutânea.

Transtorno cardíaco: fibrilação atrial.

Sistema reprodutivo e mamas:

disfunção erétil. *Transtorno*

hepatobiliar: estenose de duto biliar,

colestase. *Transtorno ocular*: visão borrada.

Eventos adversos observados com Prograf[®] mas não com Prograf XL

Os eventos adversos a seguir foram reportados em receptores de transplante renal, hepático ou cardíaco tratados com **Prograf[®]**, mas não foram relatados em pacientes tratados com **Prograf XL**.

Cardiovascular: flutter atrial, parada cardíaca, arritmia cardíaca, ecocardiograma anormal, complexo QRS do eletrocardiograma anormal, onda T do eletrocardiograma anormal, flushing, infarto do miocárdio, isquemia miocárdica, efusão pericárdica, prolongamento QT, Torsade des Pointes, trombose venosa profunda de membro inferior, extrasístole ventricular, fibrilação ventricular. *Gastrintestinal:* colite, enterocolite, citólise hepática, necrose hepática, hepatotoxicidade, disfunção

do esvaziamento gástrico, fígado gorduroso, ulceração da boca, pancreatite hemorrágica, pancreatite necrosante, úlcera estomacal, doença hepática venoclusiva.

Hematológico/linfático: transtorno da coagulação, coagulação intravascular disseminada, pancitopenia, púrpura trombocitopênica, púrpura trombótica trombocitopênica.

Metabolismo/Nutricional: alcalose, glicosúria, amilase aumentada incluindo pancreatite. *Miscelânea*: sentir calor e frio, sentir-se inquieto, rubor facial, mobilidade diminuída, falha múltipla de órgãos, disfunção primária do enxerto. *Sistema nervoso*: síndrome do túnel do carpo, infarto cerebral, hemiparesia, leucoencefalopatia, transtorno mental, monoparesia, mioclonia, mutismo, prejuízo de habilidades psicomotoras,

psicose, quadriparesia, quadriplegia, transtorno da fala, síncope, pensamento anormal, escrita prejudicada. *Respiratório*: síndrome de angústia respiratória aguda, infiltração pulmonar, pneumotórax, sofrimento respiratório, insuficiência respiratória. *Pele*: hirsutismo, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica. *Sentidos especiais*: ambliopia, cegueira, cegueira cortical, perda de audição incluindo surdez, fotofobia. *Urogenital*: insuficiência renal aguda, cistite hemorrágica, síndrome hemolítica urêmica, transtorno da micção, freqüência urinária.

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. O tacrolimo não interfere com os resultados de exames laboratoriais.

Atenção: esse é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e pouco conhecidos podem ocorrer. Nesse caso informe seu médico.

SUPERDOSE

A experiência disponível com a administração de dose excessiva de tacrolimo é limitada. A administração de uma dose de **Prograf XL** cinco vezes maior que a dose pretendida foi

seguida por um evento adverso de hipomagnesemia que foi tratado com medicação. 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 no item Reações Adversas, 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 em doses iguais ou acima de: em ratos adultos, 52 vezes a dose oral recomendada em seres humanos; em ratos imaturos, 16 vezes a dose oral recomendada em seres humanos; e em ratos adultos, 16 vezes a dose intravenosa recomendada para seres humanos (todas as doses são corrigidas com base na área da superfície corpórea).

ARMAZENAGEM

Prograf XL deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da umidade.

DIZERES LEGAIS

MS - 1.1236.3347

Farmacêutico Responsável: Marcos R. Pereira – CRF/SP-nº.12304

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 Pharma Inc.

Lote, Data de fabricação e Validade: Vide cartucho.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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

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