

Libbs

Tarfic®

Libbs Farmacêutica Ltda.

Pomada dermatológica

0,03% ou 0,1%

TARFIC®

tacrolimo monoidratado

APRESENTAÇÕES

Pomada dermatológica nas concentrações de 0,03% ou 0,1% em bisnagas contendo 10 g ou 30 g.

TARFIC® 0,03% - USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 2 ANOS DE IDADE)**TARFIC® 0,1% - USO ADULTO (ACIMA DE 16 ANOS DE IDADE)****SOMENTE PARA USO DERMATOLÓGICO
NÃO DEVE SER UTILIZADA PARA USO OFTALMOLÓGICO****COMPOSIÇÃO**

Tarfic® 0,03%: Cada 1 g de pomada contém 0,307 mg de tacrolimo monoidratado (equivalente a 0,300 mg de tacrolimo).

Tarfic® 0,1%: Cada 1 g de pomada contém 1,022 mg de tacrolimo monoidratado (equivalente a 1,000 mg de tacrolimo).

Excipientes: petrolato amarelo, petrolato líquido, carbonato de propileno, cera branca de abelha e parafina branca.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

O princípio ativo de Tarfic®, tacrolimo monoidratado, é um agente imunomodulador.

Tarfic® pomada é utilizado no tratamento de dermatite atópica (também chamada de eczema) em pacientes (com dois anos de idade ou mais) que não possuem uma boa resposta ou são intolerantes aos tratamentos convencionais.

Tarfic® pomada proporciona alívio para os sintomas e controla os surtos.

Tarfic® pode ser utilizado na manutenção do tratamento de dermatite atópica para prevenção de surtos dos sintomas e para prolongar os intervalos livres de surtos em pacientes que possuem alta frequência de exacerbação da doença (isto é, 4 ou mais vezes por ano) que tiveram uma resposta inicial a um tratamento máximo de 6 semanas, 2 vezes ao dia, com tacrolimo pomada (lesões que desapareceram, lesões que quase desapareceram ou áreas levemente afetadas).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A segurança e eficácia de tacrolimo foram verificadas em mais de 18.500 pacientes, tratados com tacrolimo pomada, em estudos clínicos de Fase I a III. Os dados dos seis maiores estudos estão aqui apresentados.

Em um estudo clínico, randomizado, duplo-cego, multicêntrico, de 6 meses, a pomada de tacrolimo 0,1% foi administrada duas vezes ao dia em adultos com dermatite atópica moderada a grave e comparado com um regime baseado em corticosteroide tópico (butirato de hidrocortisona 0,1% pomada no tronco e extremidades, acetato de hidrocortisona 1% pomada na face e pescoço).

O desfecho primário foi a taxa de resposta no mês 3 definida como a proporção de pacientes com, ao menos, 60% de melhora no mEASI (*Modified Eczema Area and Severity Index* - Índice Modificado de Gravidade e Área de Eczema) entre a linha de base e o mês 3. A taxa de resposta do grupo de tacrolimo 0,1% (71,6%) foi significativamente maior do que no grupo tratado com regime baseado em corticosteroide tópico (50,8%; $p < 0,001$; Tabela 1). A taxa de resposta no mês 6 foi comparável aos resultados no mês 3.

Tabela 1. Eficácia no mês 3

	Regime de corticosteroide tópico § (N = 485)	tacrolimo 0,1% (N = 487)
Taxa de resposta de $\geq 60\%$ de melhora na mEASI (desfecho primário) §§	50,8%	71,6%
Melhora de $\geq 90\%$ na avaliação médica global	28,5%	47,7%

§ Regime de corticosteroide tópico = butirato de hidrocortisona 0,1% no tronco e extremidades, acetato de hidrocortisona 1% na face e pescoço.

§§ Valores maiores = melhor resposta.

A incidência e natureza da maioria dos eventos adversos foram semelhantes nos dois grupos tratados. Queimação na pele, herpes simples, intolerância ao álcool (rubor facial ou sensibilidade da pele após ingestão de álcool), afinamento da pele, hiperestesia, dermatite fúngica ou acne, ocorreram com mais frequência no grupo tratado com tacrolimo. Não houve mudanças clínicas relevantes nos valores laboratoriais ou nos sinais vitais em nenhum grupo tratado por este estudo.

No segundo estudo, crianças com 2 a 15 anos com dermatite atópica moderada a grave, receberam o tratamento 2 vezes ao dia, por 3 semanas, com pomada de tacrolimo 0,03%, pomada de tacrolimo 0,1% ou pomada de acetato de hidrocortisona 1%. O desfecho primário foi a área sobre a curva (ASC) do mEASI como uma média de porcentagem de

linha de base sobre todo o período de tratamento. Os resultados deste estudo clínico randomizado, duplo-cego, multicêntrico, mostraram que tacrolimo pomada, 0,03% e 0,1%, foi significativamente mais efetivo ($p < 0,001$ para ambos) que acetato de hidrocortisona 1% pomada (Tabela 2).

Tabela 2. Eficácia na semana 3

	acetato de hidrocortisona 1% (N = 185)	tacrolimo 0,03% (N = 189)	tacrolimo 0,1% (N = 186)
Mediana de mEASI como porcentagem de linha de base de ASC (desfecho primário) §	64,0%	44,8%	39,8%
Melhora $\geq 90\%$ na avaliação médica global	15,7%	38,5%	48,4%

§ Valores menores = melhor resposta.

A incidência de queimação local na pele foi maior nos grupos tratados com tacrolimo do que nos grupos tratados com hidrocortisona. O prurido foi reduzido ao longo do tempo no grupo tratado com tacrolimo, mas não no grupo tratado com hidrocortisona. Não houve mudanças clínicas relevantes nos valores laboratoriais ou nos sinais vitais nos grupos tratados ao longo do estudo clínico.

A proposta do terceiro estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado, foi para a avaliação de segurança e eficácia de tacrolimo pomada 0,03% aplicada uma ou duas vezes ao dia em relação à administração de duas vezes ao dia de acetato de hidrocortisona pomada 1% em crianças com dermatite atópica grave a moderada. A duração do tratamento foi de até 3 semanas.

O desfecho primário foi definido como a porcentagem de diminuição de mEASI desde a linha de base até o final do tratamento. Uma melhora estatisticamente significante foi verificada para tacrolimo pomada 0,03% uma e duas vezes ao dia comparado com acetato de hidrocortisona pomada duas vezes ao dia ($p < 0,001$ para ambos). Tratamento duas vezes ao dia com tacrolimo pomada 0,03% foi mais eficaz que a administração uma vez ao dia. A incidência de queimação local na pele foi maior no grupo tratado com tacrolimo do que no grupo tratado com hidrocortisona. Não houve mudanças clínicas relevantes nos valores laboratoriais ou sinais vitais nos grupos tratados ao longo do estudo clínico.

No quarto estudo, aproximadamente 800 pacientes (idade ≥ 2 anos) receberam tacrolimo pomada 0,1% intermitentemente ou continuamente em um estudo de segurança de longa duração, aberto, por até 4 anos, com 300 pacientes recebendo o tratamento por, ao menos, 3 anos e 79 pacientes recebendo o tratamento por um período mínimo de 42 meses. Baseada nas alterações da linha de base no escore EASI e área de superfície corporal afetada, pacientes independentemente da idade apresentaram melhora em sua dermatite atópica em todos os pontos de tempo subsequentes. Além disso, não houve nenhuma evidência de perda de eficácia durante o estudo clínico. A incidência geral de eventos adversos tendeu a diminuição ao longo do estudo para todos os pacientes, independente da idade. Os três efeitos adversos mais comuns relatados foram sintomas de gripe (resfriado, calafrio, influenza, aumento da infecção respiratória, etc.), prurido e queimação na pele. Nenhum efeito adverso não relatado anteriormente em estudos prévios e/ou de curta duração foi observado neste estudo de longa duração.

A eficácia e segurança de tacrolimo pomada em tratamento de manutenção da dermatite atópica leve à grave foram verificadas em 524 pacientes em dois estudos clínicos multicêntricos de Fase III, de desenho similar, um em pacientes adultos (≥ 16 anos) e outro em pacientes pediátricos (2 - 15 anos). Em ambos os estudos, pacientes com doença ativa entraram em um período de tratamento aberto (OLP) durante o qual foram tratadas as lesões com tacrolimo pomada duas vezes ao dia até a melhora ser evidenciada em um escore pré-definido (Avaliação Global do Investigador – IGA ≤ 2 , isto é, desapareceu, quase desapareceu ou área levemente afetada) por um máximo de 6 semanas.

Depois disso, os pacientes entraram em um período de controle da patologia (DCP), duplo-cego, por até 12 meses. Os pacientes foram randomizados para receber tacrolimo pomada (adultos 0,1%; crianças 0,03%) ou placebo, duas vezes por semana, às segundas e quintas-feiras. Se uma exacerbação da doença ocorresse, os pacientes eram tratados com tacrolimo pomada duas vezes ao dia por um máximo de 6 semanas até que o escore de IGA retornasse a ≤ 2 .

O desfecho primário em ambos os estudos foi o número de exacerbações da patologia (DE) que necessitaram de uma “intervenção terapêutica substancial” durante o DCP, definida como uma exacerbação com um IGA de 3 - 5 (isto é, patologia moderada, grave e muito grave), no primeiro dia de surto e que necessitaram de mais de 7 dias de tratamento.

Ambos os estudos mostraram significante benefício com o tratamento duas vezes por semana com tacrolimo pomada com relação aos desfechos primários e secundários por um período de 12 meses (Tabela 3). Nenhum efeito adverso não relatado previamente foi observado nestes estudos.

Tabela 3. Eficácia

	Adultos ≥ 16 anos de idade	Crianças de 2 a 15 anos de idade		
	tacrolimo 0,1% 2x por semana (N = 116)	Placebo 2x por semana (N = 108)	tacrolimo 0,03% 2x por semana (N = 125)	Placebo 2x por semana (N = 125)

			(N = 125)	
Mediana do número de DEs que necessitaram de intervenção substancial ajustados por tempo ao risco (% de pacientes sem DE necessitando de intervenção substancial)	0 (56,9%)	3 (29,6%)	0 (50,4%)	2 (29,6%)
Mediana do tempo para o primeiro DE necessitando de intervenção substancial	> 365 dias	28 dias	295 dias	56 dias
Mediana do número de DEs ajustadas por tempo ao risco (% de pacientes sem nenhum período DE)	0,9 (48,3%)	5,3 (1,4%)	1 (40,8%)	3 (21,6%)
Mediana do tempo ao primeiro DE	142 dias	15 dias	173 dias	38 dias
Porcentagem média (SD) de dias de tratamento de DE	12,3 (20,9)	31,5 (27,4)	13,9 (20,7)	25,2 (25,9)

DE: Exacerbação da patologia

p < 0,001 em favor de tacrolimo pomada 0,1% (adultos) e 0,03% (crianças) para os desfechos primários e secundários.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: outros dermatológicos, Código ATC: D11AH01.

Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

O mecanismo de ação de tacrolimo em dermatite atópica não está completamente elucidado. Embora as características que seguem tenham sido observadas, a significância clínica destas observações na dermatite atópica ainda é desconhecida.

Pela ligação com uma imunofilina citoplasmática específica (FKBP12), tacrolimo inibe a rota de transdução de sinal dependente de cálcio em células T, prevenindo a transcrição e síntese de IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 e outras citocinas isoladas de genes normais, tais como, GM-CSF, TNF- α e INF- γ .

In vitro, em células de Langerhans isoladas de pele humana normal, tacrolimo reduz a atividade estimulante das células T. Tacrolimo também demonstrou inibir a liberação de mediadores inflamatórios da pele de mastócitos, basófilos e eosinófilos.

Em animais, tacrolimo pomada suprime as reações inflamatórias em modelos de dermatite espontânea e experimental que se assemelham à dermatite humana atópica. Tacrolimo pomada não reduz a espessura da pele e não causa atrofia da pele em animais.

Em pacientes com dermatite atópica, a melhora das lesões na pele durante o tratamento com pomada de tacrolimo foi associada com a redução de expressão de receptor Fc em células de Langerhans e uma redução de sua atividade hiperestimulante para células T. Tacrolimo pomada não afeta a síntese de colágenos em humanos.

Propriedades farmacocinéticas

Dados clínicos demonstraram que as concentrações de tacrolimo no sistema circulatório após administração tópica são baixas e, quando medidas, são transitórias.

Absorção

Dados de voluntários humanos saudáveis indicam que há baixa ou nenhuma exposição sistêmica ao tacrolimo, após uma ou repetidas aplicações tópicas de tacrolimo pomada.

A maioria dos pacientes com dermatite atópica (adultos e crianças) tratados com uma ou repetidas aplicações de tacrolimo pomada (0,03-0,1%) e crianças na idade de 5 meses tratadas com tacrolimo pomada (0,03%) apresentaram concentrações séricas < 1,0 ng/mL. Quando observadas, concentrações séricas acima de 1,0 ng/mL foram transitórias. A exposição sistêmica aumenta com o aumento das áreas tratadas. Entretanto, tanto a extensão quanto a taxa de absorção tópica de tacrolimo diminuem à medida que a pele melhora. Tanto em adultos como em crianças com uma média de 50% da superfície corporal tratada, a exposição sistêmica (isto é, ASC) de tacrolimo proveniente de Tarfic® foi de, aproximadamente, 30 vezes menos que aquela vista com doses de imunossupressores via oral, em pacientes com transplante hepático e renal. A menor concentração sanguínea de tacrolimo em que se observam efeitos sistêmicos não é conhecida.

Não existe evidência de acúmulo sistêmico de tacrolimo em pacientes (adultos e crianças) tratados por períodos prolongados (mais de 1 ano) com pomada de tacrolimo.

Distribuição

Como a exposição sistêmica é baixa com pomada de tacrolimo, a maior ligação de tacrolimo (> 98,8%) às proteínas plasmáticas não é considerada clinicamente relevante.

Após aplicação tópica de tacrolimo pomada, o tacrolimo é seletivamente distribuído para a pele com uma difusão mínima para dentro do sistema circulatório.

Metabolismo

O metabolismo de tacrolimo pela pele humana não foi detectável. O tacrolimo disponível sistemicamente é extensivamente metabolizado no fígado pela CYP3A4.

Eliminação

Quando administrado por via intravenosa, tacrolimo demonstrou uma taxa de *clearance* baixa. A média de *clearance* total do corpo é de aproximadamente 2,25 L/h. O *clearance* hepático de tacrolimo disponível sistemicamente pode ser reduzido em pacientes com dano hepático grave ou em pacientes que são tratados concomitantemente com drogas que são potentes inibidoras da CYP3A4.

Após aplicações tópicas consecutivas de pomada, a meia-vida média de tacrolimo é estimada em 75 horas para adultos e 65 horas para crianças.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade aos macrolídeos em geral, ao tacrolimo ou a qualquer um dos excipientes da formulação.

Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos.

Categoria de risco na gravidez: C

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

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Tarfic® não deve ser utilizado em pacientes com imunodeficiência congênita ou adquirida ou em pacientes fazendo uso de medicamentos que causem imunossupressão.

O efeito do tratamento de Tarfic® pomada no sistema imune desenvolvido de crianças, especialmente as mais novas, ainda não foi estabelecido e isto deve ser levado em conta quando da prescrição para pacientes neste grupo de idade.

A exposição da pele a luz do sol deve ser minimizada e o uso de luz ultravioleta (UV) provenientes de um solário, terapia com UVB e UVA em combinação com psoralens (PUVA), deve ser evitada durante o uso de Tarfic® pomada. Os médicos devem aconselhar seus pacientes a utilizarem métodos de proteção solar apropriados, tais como, minimização do tempo de exposição ao sol, uso de filtro solar e cobrir a pele com roupas adequadas. Tarfic® pomada não deve ser aplicado em lesões que sejam consideradas como potencialmente malignas ou pré-malignas.

Emolientes não devem ser aplicados na mesma área antes de duas horas após a aplicação de Tarfic® pomada.

O uso concomitante de outras preparações tópicas não foi avaliado. Não há relatos do uso concomitante de esteroides sistêmicos ou agentes imunossupressores.

Tarfic® pomada não foi avaliado quanto à sua segurança e eficácia no tratamento de dermatite atópica clinicamente infectada. Antes do início do tratamento com pomada de Tarfic®, contaminações clínicas nos locais do tratamento devem ser esclarecidas. Pacientes com dermatite atópica estão predispostos a infecções superficiais. O tratamento com Tarfic® pode estar associado com o aumento dos riscos de infecção com herpes vírus (herpes simples – eczema herpético, herpes simples – úlcera aberta, erupção variceliforme de Kaposi). Na presença destas infecções, o balanço entre riscos e benefícios, associados com o uso de Tarfic®, devem ser avaliados.

O potencial para imunossupressão local (provavelmente resultante de infecções ou malignidades cutâneas) em longa duração (isto é, durante um período de anos) é desconhecido (ver item “Características farmacológicas”).

Tarfic® contém a substância ativa tacrolimo, um inibidor da calcineurina. Em pacientes transplantados, a exposição sistêmica prolongada a fortes imunossupressores seguida de administração sistêmica de inibidores da calcineurina têm sido associada com um risco aumentado de desenvolver linfomas e malignidades na pele. Em pacientes utilizando tacrolimo pomada, foram relatados casos de linfomas cutâneos e de outros tipos de câncer de pele. Entretanto, não foi confirmada ou foi refutada uma ligação direta ao tratamento com tacrolimo pomada nas evidências disponíveis. Pacientes com dermatite atópica tratados com tacrolimo pomada não apresentaram níveis de tacrolimo sistêmicos significantes.

Linfadenopatia foi incomum (0,8%) nos relatos em estudos clínicos. A maioria desses casos foi relacionada a infecções (pele, trato respiratório, dente) e foram solucionadas com terapia antibiótica adequada.

Pacientes transplantados em regime de tratamento com imunossupressores (tais como, tacrolimo sistêmico) têm alto risco de desenvolver linfomas; portanto, pacientes que recebem Tarfic® e desenvolvem linfadenopatia devem ser monitorados para garantir que esta linfadenopatia irá se resolver. Linfadenopatia presente no início do tratamento deve ser investigada e mantida sob vigilância. No caso de linfadenopatia persistente, a etiologia desta patologia deve ser investigada. Na ausência de etiologia clara para esta patologia ou na presença de mononucleose infecciosa aguda, deve ser considerada a descontinuação do tratamento com Tarfic®.

Cuidados devem ser tomados para evitar o contato com os olhos e mucosas. Se o produto for accidentalmente aplicado nestas áreas, a pomada deve ser totalmente removida e o local deve ser lavado com água.

O uso de Tarfic® pomada sob oclusão não foi estudado em pacientes, portanto seu uso sob oclusão não é recomendado. Roupas oclusivas também não são recomendadas.

Como com qualquer medicamento de uso tópico, os pacientes devem lavar suas mãos após a aplicação, se as mãos não estiverem sendo tratadas. Tacrolimo é extensivamente metabolizado no fígado e, embora as concentrações séricas sejam baixas nas terapias tópicas, a pomada deve ser utilizada com cuidado em pacientes com insuficiência hepática.

O uso de Tarfic® pomada em pacientes com defeitos genéticos na barreira epidérmica, tais como síndrome de Netherton, não é recomendado devido ao permanente aumento da absorção sistêmica de tacrolimo. A segurança de Tarfic® pomada não foi estabelecida em pacientes com eritroderma generalizado.

Cuidados devem ser observados na aplicação de Tarfic® em pacientes com comprometimento em áreas extensas da pele e por longos períodos de utilização, especialmente em crianças. O desenvolvimento de qualquer nova mudança, diferente do eczema prévio, dentro da área tratada, deve ser revista pelo médico.

Gravidez (Categoria C) e lactação

Não existem dados adequados para o uso de tacrolimo pomada em mulheres grávidas.

Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva após administração sistêmica. O risco potencial em humanos é desconhecido.

Tarfic® pomada não deve ser utilizado durante os períodos de gestação, a menos que claramente necessário.

Dados com humanos demonstraram que, após administração sistêmica, tacrolimo é excretado no leite materno.

Embora os dados clínicos tenham demonstrado que a exposição sistêmica a partir da aplicação de tacrolimo é baixa, amamentação durante o tratamento com Tarfic® não é recomendada.

Uso durante a gestação: os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas. A prescrição deste medicamento depende da avaliação do risco/benefício para a paciente.

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

Efeito na habilidade de dirigir e operar máquinas

Nenhum estudo no efeito da habilidade de dirigir ou operar máquinas foi realizado.

Tarfic® pomada é administrado topicalmente e não se espera que tenha efeito na habilidade de dirigir ou operar máquinas.

Toxicidade na repetição de doses e tolerância local

Administração tópica repetida de tacrolimo pomada ou de placebo da pomada em ratos, coelhos e porcos da Índia, foi associada com leves mudanças na pele, tais como, eritema, edema e pápulas.

O tratamento tópico em longo prazo com tacrolimo em ratos levou a toxicidade sistêmica, incluindo alterações renais, pancreáticas, oculares e do sistema nervoso. As mudanças foram causadas por alta exposição sistêmica dos roedores, resultando em alta absorção transdérmica de tacrolimo. Pequeno aumento de peso em fêmeas foi a única alteração sistêmica observada em porcos da Índia em altas concentrações de pomada (3%).

Coelhos demonstraram ser especialmente sensíveis à administração intravenosa de tacrolimo, com observação de efeitos cardiotóxicos reversíveis.

Mutagenicidade

Testes *in vitro* e *in vivo* não indicaram genotoxicidade potencial de tacrolimo.

Carcinogenicidade

Estudos de carcinogenicidade sistêmica em camundongos (18 meses) e ratos (24 meses) não revelaram nenhum potencial carcinogênico de tacrolimo.

Em um estudo de carcinogenicidade dérmica de 24 meses, realizado em camundongos com pomada a 0,1%, nenhum tumor na pele foi observado. No mesmo estudo, um aumento na incidência de linfoma foi detectado em associação com alta exposição sistêmica.

Em um estudo fotocarcinogênico, camundongos albinos sem pelos foram tratados cronicamente com tacrolimo pomada e radiação UV. Os animais tratados com tacrolimo mostraram uma redução estatisticamente significativa no tempo de desenvolvimento do tumor na pele (carcinoma de células escamosas) e um aumento no número de tumores. Não está claro se o efeito de tacrolimo é devido à imunossupressão sistêmica ou a um efeito local. O risco para humanos não está completamente esclarecido, uma vez que é desconhecido o potencial para imunossupressão local com o uso de tacrolimo em longa duração.

Toxicidade reprodutiva

Toxicidade fetal/embrionária foi observada em ratos e coelhos, mas somente nas doses que causam significativa toxicidade em animais com filhotes. Redução na produção de esperma foi verificada em ratos machos em altas doses subcutâneas de tacrolimo.

Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos.

Categoria de risco na gravidez: C

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

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Estudos de interações medicamentosas tópicas convencionais com tacrolimo pomada foram conduzidos. O tacrolimo não é metabolizado na pele humana, indicando que não há nenhum potencial para interações percutâneas que possam afetar o metabolismo de tacrolimo.

O tacrolimo disponível sistemicamente é metabolizado via citocromo hepático P450 3A4 (CYP3A4).

A exposição sistêmica a partir da aplicação tópica de tacrolimo pomada é baixa (< 1,0 ng/mL) e não se espera que seja afetada pelo uso concomitante de substâncias desconhecidas que sejam inibidoras de CYP3A4. Entretanto, a possibilidade de interações não pode ser determinada e a administração sistêmica concomitante de inibidores da CYP3A4 conhecidos (tais como, eritromicina, itraconazol, cetoconazol e diltiazem) em pacientes com surtos e/ou doença eritrodérmica, deve ser feita com cautela.

Uma interação potencial entre vacinação e aplicação de Tarfic® pomada não foi investigada. Devido ao risco potencial de falha na vacinação, a vacina deve ser administrada antes do início do tratamento ou durante um intervalo sem tratamento, com um período de 14 dias entre a última aplicação de Tarfic® e a vacina. Em caso de vacina atenuada, este período deve ser de 28 dias, ou o uso de uma terapia alternativa deve ser considerado.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e umidade.

Evite expor o medicamento a altas temperaturas, como por exemplo, mantê-lo dentro do porta-luvas no carro. Assegure-se que a tampa da bisnaga esteja firmemente fechada.

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

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Tarfic® é uma pomada esbranquiçada, homogênea e com odor característico.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Tarfic® pomada 0,03% e 0,1% deve ser prescrito por um médico com experiência em diagnóstico e tratamento de dermatite atópica.

Tarfic® pode ser utilizado por um curto período ou em tratamento intermitente de longa duração.

Tarfic® pomada deve ser aplicado como uma fina camada nas áreas da pele afetadas ou comumente afetadas.

Tarfic® pomada pode ser utilizado em qualquer parte do corpo, incluindo a face, pescoço e áreas curvas, com exceção das membranas mucosas. Tarfic® pomada não deve ser aplicado sob oclusão.

Estudos específicos não foram conduzidos em pacientes idosos. Entretanto, a experiência clínica disponível nesta população de pacientes não demonstrou necessidade de qualquer ajuste de dosagem.

Tratamento

O tratamento com Tarfic® deve ser iniciado na primeira aparição de sinais e sintomas. Cada região afetada da pele deve ser tratada com Tarfic até que as lesões tenham desaparecido, quase desaparecido ou as áreas estejam levemente afetadas. Subsequentemente, se considerado conveniente, a manutenção do tratamento deve ser iniciada (ver abaixo). Nos primeiros sinais de recorrência (surto) dos sintomas da doença, o tratamento deve ser reiniciado.

Uso em criança (de 2 anos a 15 anos de idade)

O tratamento com Tarfic® pomada 0,03% deve ser iniciado 2 vezes ao dia por até 3 semanas. Após, a frequência de aplicação deve ser reduzida para uma vez ao dia até o desaparecimento da lesão.

Uso em adultos (16 anos de idade ou mais)

Para uso adulto, Tarfic® está disponível em duas concentrações, Tarfic® 0,03% e Tarfic® 0,1% pomada.

O tratamento deve ser iniciado com Tarfic® pomada 0,1% duas vezes ao dia e deve continuar até o desaparecimento da lesão.

Se os sintomas reaparecerem, um tratamento com Tarfic® 0,1% duas vezes ao dia deve ser reiniciado. Uma tentativa deve ser feita para reduzir a frequência de aplicação ou para utilizar a concentração menor, Tarfic® 0,03% pomada, se as condições clínicas permitirem.

Geralmente, uma melhora é verificada dentro de uma semana após o início do tratamento. Se nenhum sinal de melhora for verificado após duas semanas de tratamento, outras opções de tratamento devem ser consideradas.

Manutenção

Pacientes que estão respondendo a um tratamento de até 6 semanas utilizando tacrolimo pomada duas vezes ao dia (lesões que desapareceram, quase desapareceram ou áreas levemente afetadas) são apropriados para a manutenção do tratamento.

Tarfic® pomada deve ser aplicado uma vez ao dia, duas vezes por semana (por exemplo, segunda e quinta-feira) nas áreas comumente afetadas pela dermatite atópica para prevenir a progressão da lesão para surtos.

Entre as aplicações deve haver um período de 2 - 3 dias sem tratamento com Tarfic®.

Pacientes adultos (16 anos de idade ou mais) podem utilizar Tarfic® pomada 0,03% ou 0,1%.

Crianças (dois anos de idade ou mais) somente podem utilizar a concentração mais baixa de Tarfic® 0,03% pomada.

Se um sinal de surto ocorrer, o tratamento duas vezes ao dia deve ser reiniciado (ver seção tratamento acima).

Após 12 meses de manutenção do tratamento, a necessidade de continuar o tratamento deve ser avaliada pelo médico responsável. Em crianças, esta revisão deve incluir suspensão do tratamento para avaliação da necessidade de continuar o regime e para avaliar o curso da patologia.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Em estudos clínicos de tratamento agudo, aproximadamente 50% dos pacientes mostraram algum tipo de irritação na pele como reação adversa no local de aplicação. Sensação de queimação e prurido são muito comuns, usualmente na intensidade de leve a moderada e tendem a melhorar dentro de uma semana após o início do tratamento. Eritema foi uma reação adversa de irritação de pele comum. Sensação de aquecimento, dor, parestesia e erupção no local de aplicação foram também comumente observadas. Intolerância ao álcool (rubor facial ou irritação na pele após o consumo de bebidas alcoólicas) foram comuns. Os pacientes podem apresentar risco aumentado de foliculite, acne e infecções por herpes vírus.

Reações adversas foram classificadas por incidência. As frequências são definidas como muito comum ($\geq 1/10$), comum ($> 1/100$ e $< 1/10$) e incomum ($> 1/1.000$ e $< 1/100$). Dentro de cada grupo de frequência, efeitos indesejáveis estão apresentados em ordem de gravidade decrescente.

Desordens gerais e condições no local de administração

Muito comum: queimação no local de aplicação, prurido no local de aplicação.

Comum: aquecimento no local de aplicação, eritema no local de aplicação, dor no local de aplicação, irritação no local de aplicação, parestesia no local de aplicação, dermatite e reação no local de aplicação.

Infecções e infestações

Comum: infecção local na pele independentemente da etiologia específica, incluindo, mas não limitada a eczema herpético, foliculite, herpes simples, infecção pelo vírus do herpes, erupção variceliforme de Kaposi.

Desordens no tecido subcutâneo e pele

Comum: prurido.

Incomum: acne.

Desordens no sistema nervoso

Comum: parestesia e disestesia (hiperestesia, sensação de queimação).

Desordens no metabolismo e nutrição

Comum: intolerância ao álcool (rubor facial e irritação na pele após o consumo de bebida alcoólica).

Em um estudo do tratamento de manutenção (tratamento duas vezes na semana), em adultos e crianças com dermatite atópica moderada a grave, os seguintes efeitos adversos ocorreram mais frequentemente que no grupo controle: impetigo no local da aplicação (7,7% em crianças) e infecção no local da aplicação (6,4% em crianças e 6,3% em adultos).

Experiência pós-comercialização

As seguintes reações adversas foram relatadas durante a experiência pós-comercialização:

Desordens de tecido subcutâneo e da pele: rosácea.

Neoplasma benigno, maligno e inespecífico: causa de malignidade, incluindo a cutânea e outros tipos de linfomas, e câncer de pele, foram relatadas em pacientes utilizando tacrolimo pomada (ver item “5. Advertências e Precauções”).

Investigações: para pacientes que fazem uso sistêmico de tacrolimo e possuem algum defeito na barreira da pele, foi observado aumento dos níveis de tacrolimo no sangue.

Em caso de eventos adversos, notifique a Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Superdose após administração tópica não é esperada. Se ingerido, medidas de suporte gerais devem ser aplicadas. Estas podem incluir monitorando dos sinais vitais e observação do estado clínico. Devido à natureza do veículo da pomada, indução ao vômito ou lavagem gástrica não são recomendados.

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

MS nº: 1.0033.0160

Farmacêutica Responsável: Cintia Delphino de Andrade – CRF-SP nº 25.125

Registrado por: Libbs Farmacêutica Ltda.

Rua Josef Kryss, 250 – São Paulo – SP

CNPJ: 61.230.314/0001-75

Fabricado por: Libbs Farmacêutica Ltda.
Rua Alberto Correia Francfort, 88 – Embu das Artes – SP
Indústria brasileira
www.libbs.com.br

Venda sob prescrição médica.



0800-0135044
libbs@libbs.com.br

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
18/03/2015		10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/03/2015		10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/03/2015	Atualização de informações de segurança 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Pomada dermatológica (0,03% e 0,1%)
27/08/2014	0712755143	10457- SIMILAR - Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	27/08/2014	0712755143	10457- SIMILAR - Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	27/08/2014	Adequação à RDC 47/09	VP/VPS	Pomada dermatológica (0,03% e 0,1%)

Tarfic

Libbs Farmacêutica Ltda.
Cápsulas
1 mg e 5 mg

TARFIC

tacrolimo

APRESENTAÇÕES

Cápsulas contendo 1 mg em embalagens com 100 cápsulas.

Cápsulas contendo 5 mg em embalagens com 50 cápsulas.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de Tarfic 1 mg contém 1mg de tacrolimo (na forma monoidratada)

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

Componentes da cápsula: dióxido de titânio e gelatina.

Cada cápsula de Tarfic 5 mg contém 5 mg de tacrolimo (na forma monoidratada)

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

Componentes da cápsula: corante azul brilhante FD&C nº 1, corante vermelho eritrosina FD&C nº 3, corante amarelo tartrazina (FD&C nº 5), dióxido de titânio e gelatina.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Tarfic está indicado para a profilaxia da rejeição de órgãos em pacientes que sofreram transplantes alogênicos de fígado e rins. É recomendado que Tarfic seja utilizado concomitantemente com corticosteroides adrenais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Transplante hepático: a segurança e eficácia da imunossupressão baseada em tacrolimo após transplante ortotópico de fígado foram avaliadas em dois estudos prospectivos, multicêntricos, abertos e randomizados. O grupo controle ativo foi tratado com regime de imunossupressão baseado em ciclosporina. Ambos os estudos utilizaram concomitantemente corticosteroides adrenais como parte do regime imunossupressor. Tais estudos foram desenhados com o objetivo de avaliar se os regimes imunossupressores eram equivalentes, tendo como desfecho primário a sobrevida de 12 meses após o transplante do paciente e do enxerto. A terapia de imunossupressão baseada em tacrolimo 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 tacrolimo, enquanto 266 para o regime imunossupressor baseado em ciclosporina (CBIR). Em 10 dos 12 centros o mesmo protocolo de CBIR foi utilizado, enquanto dois 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 ≤ 12 anos).

Em um segundo ensaio clínico, 545 pacientes foram incluídos em oito centros na Europa, antes da cirurgia 270 pacientes foram randomizados para o tratamento baseado em tacrolimo, 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.

As sobrevidas do paciente e do enxerto após 1 ano do transplante no grupo com regime imunossupressor baseado em tacrolimo são equivalentes àquelas observadas nos grupos tratados com CBIR em ambos os estudos. A sobrevida geral do paciente (grupos recebendo regime imunossupressor baseado em tacrolimo e CBIR combinados) foi de 88% no estudo americano e 78% no estudo europeu.

A sobrevida geral do enxerto após um ano do transplante (grupos recebendo regime imunossupressor baseado em tacrolimo 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 tacrolimo de IV para oral foi de dois 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 esteroide-resistente, não pôde ser realizada adequadamente.

Transplante renal: foi realizado um estudo clínico de fase III, prospectivo, randomizado, aberto, multicêntrico, com imunossupressão baseada em tacrolimo 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 ≤ 4 mg/dL (mediana de quatro dias após o transplante, intervalo de 1 a 14 dias). Pacientes com menos de seis anos de idade foram excluídos do ensaio.

Neste estudo foram incluídos 205 pacientes no grupo que recebeu imunossupressão baseada em tacrolimo, enquanto 207 pacientes foram randomizados para o grupo recebendo regime de imunossupressão com ciclosporina. Todos os pacientes

receberam terapia de indução profilática, composta de uma preparação de anticorpos antilinfócito, corticosteroides e azatioprina.

As sobrevidas gerais de um ano dos pacientes e do enxerto foram de 96,1% e 89,6%, respectivamente, e foram equivalentes entre os dois tratamentos do estudo.

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas: o tacrolimo prolonga a sobrevida do hospedeiro e órgãos transplantados em modelos animais de transplantes de fígado, rins, coração, medula óssea, intestino delgado e pâncreas, pulmão e traqueia, pele, córnea e membros.

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

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

População	N	Via de administração (dose)	Parâmetro (média ± DP****)					
			C _{máx} (ng/mL)	T _{máx} (h)	ASC (ng.h/mL)	T _{1/2} (h)	CI (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 (0,2 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 para biodisponibilidade individual

*ASC₀₋₁₂₀; **ASC₀₋₇₂; ASC_{0-inf}; ***DP = Desvio Padrão; - Não aplicável; # Dado indisponível

Devido à 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 gastrintestinal 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 sadios (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_{máx}) e a área sob a curva (ASC) 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_{mín}) tiveram boa correlação com a ASC (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 ASC e a $C_{\text{máx}}$ médias decresceram 37% e 77%, respectivamente; o $T_{\text{máx}}$ se prolongou 5 vezes. Uma refeição rica em carboidratos (668 kcal, 85% de carboidratos) fez com que a ASC e a $C_{\text{máx}}$ 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 $C_{\text{máx}}$ média foi reduzida em 71% e a ASC média foi reduzida em 39% em relação às condições de jejum. Quando administrado 1,5 horas após a refeição, a $C_{\text{máx}}$ média foi reduzida em 63% e a ASC média foi reduzida em 39% em relação às condições de jejum.

Em 11 pacientes receptores de transplante hepático, tacrolimo administrado 15 minutos após um café da manhã rico em lipídios (400 kcal, 34% de lipídios), resultou em decréscimo da ASC ($27 \pm 18\%$) e da $C_{\text{máx}}$ ($50 \pm 19\%$), 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 razão entre a concentração no sangue total e a concentração no plasma 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 oito 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 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 seis 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, 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.

Paciente pediátrico: 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 $11,5 \pm 3,8$ horas, $2,6 \pm 2,1$ L/kg e $0,138 \pm 0,071$ L/h/kg, respectivamente. Após administração oral em 9 pacientes, a ASC e a $C_{\text{máx}}$ médias foram 337 ± 167 ng.h/mL e $43,4 \pm 27,9$ ng/mL, respectivamente. A biodisponibilidade absoluta foi $31 \pm 21\%$. 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.

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

População (nº de pacientes)	Dose	ASC _{0-t} (ng.h/mL)	T _{1/2} (h)	V (L/kg)	CI (L/h/kg)
Insuficiência renal (n=12)	0,02 mg/kg/4h IV	393 ± 123 (t=60h)	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=72h)	60,6 ± 43,8 Intervalo 27,8-141	3,1 ± 1,6	0,042 ± 0,02
	7,7 mg VO	488 ± 320 (t=72h)	66,1 ± 44,8 Intervalo 29,5-138	3,7 ± 4,7*	0,034 ± 0,019*
Insuficiência hepática grave (n=6, IV)	0,02 mg/kg/4h IV (n=2)	762 ± 204 (t=120h)	198 ± 158 Intervalo: 81-436	3,9 ± 1,0	0,017 ± 0,013
	0,01 mg/kg/8h IV (n=4)	289 ± 117 (t=144h)			
(n=5, VO)**	8 mg VO (n=1)	658 (t=120h)	119 ± 35 Intervalo: 85-178	3,1 ± 3,4*	0,016 ± 0,011*
	5 mg VO (n=4)	533 ± 156 (t=144h)			
	4 mg VO (n=1)				

*corrigida para biodisponibilidade

** 1 paciente não recebeu a dose por via oral

Insuficiência renal: a farmacocinética do tacrolimo após a administração de dose única intravenosa foi determinada em 12 pacientes (sete não estavam em diálise e cinco 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.

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 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.

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 se observa diferença na dosagem por sexo nos estudos clínicos envolvendo transplante renal. Uma comparação retrospectiva da farmacocinética em voluntários sadios, pacientes receptores de transplante renal e pacientes receptores de transplante hepático indicam que não há diferenças relacionadas ao sexo.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Tarfic é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao tacrolimo ou a qualquer componente de sua formulação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A suscetibilidade aumentada a 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 Tarfic. 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 tacrolimo, sem histórico de diabetes mellitus pré-transplante no estudo de fase 3, relataram Diabetes Mellitus Insulino-dependente Pós-Transplante (DMPT) (veja as tabelas abaixo). O tempo mediano para o início do Diabetes Mellitus Insulino dependente 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 insulino dependente pós-transplante (DMPT) e uso de insulina em pacientes dois anos após transplantes renais em estudo fase III

Estado de DMPT*	tacrolimo	CBIR
Pacientes sem histórico pré-transplante de diabetes mellitus	151	151
Novos casos de DMPT*, 1º Ano	30/151 (20%)	6/151 (4%)
Continua insulino dependente após um ano, sem histórico anterior de diabetes	25/151 (17%)	5/151 (3%)
Novos casos de DMPT* após 1º Ano	1	0
Pacientes com DMPT* após dois anos	16/151 (11%)	5/151 (3%)

* Uso de insulina por 30 dias consecutivos ou mais, com intervalo menor que cinco dias, sem histórico anterior de diabetes mellitus insulino dependente ou não.

Desenvolvimento de diabetes mellitus insulino dependente pós-transplante por raça e por grupo de tratamento durante o primeiro ano após o transplante renal em um estudo clínico fase III

Raça	tacrolimo		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%)
Hispânico	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 cinco dias, sem histórico anterior de diabetes mellitus insulino dependente ou não.

A DMPT foi relatada em 18% e 11% dos pacientes receptores de transplante hepático tratados com tacrolimo, 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 tacrolimo em 47% e 33% dos pacientes receptores de transplante hepático nos estudos americano e europeu, respectivamente.

Incidência de diabetes mellitus insulino dependente pós-transplante (DMPT) e uso de insulina no primeiro ano em pacientes receptores de transplante hepático

Estado da DMPT*	Estudo americano		Estudo europeu	
	tacrolimo	CBIR	tacrolimo	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 um ano	23 (10%)	19 (8%)	18 (8%)	6 (2%)

* Uso de insulina por 30 dias consecutivos ou mais, com intervalo maior que cinco dias, sem histórico anterior de diabetes mellitus insulino dependente ou diabetes mellitus insulino dependente pós-transplante.

** Pacientes sem histórico de diabetes mellitus insulino dependente pós-transplante.

O tacrolimo 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 tacrolimo 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 tacrolimo 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, tacrolimo não deve ser usado simultaneamente com ciclosporina. O uso de tacrolimo 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.

Hipercalemia 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 tacrolimo em estudos randomizados americanos e europeus, respectivamente, e pode requerer tratamento. Os níveis séricos de potássio devem ser monitorados e diuréticos poupadões de potássio não devem ser utilizados durante a terapia com este medicamento.

Neurotoxicidade, incluindo tremores, cefaleia 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 frequentemente em pacientes receptores de transplante renal tratados com tacrolimo (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 cefaleia 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. Coma e delírios também foram associados com elevada concentração plasmática de tacrolimo.

Como em pacientes recebendo outros imunossupressores, pacientes recebendo tacrolimo 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 tacrolimo 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.

Assim como com outros agentes imunossupressores, devido ao risco potencial de alterações malignas na pele, a exposição ao sol e à luz ultravioleta deve ser limitada através do uso de roupas protetoras e um protetor solar com fator de proteção alto.

Assim como outros agentes imunossupressores potentes, o tacrolimo pode causar infecções graves ou oportunistas ou agravar infecções preexistentes, que podem resultar em condições potencialmente sérias ou fatais [por exemplo, leucoencefalopatia multifocal progressiva associada ao vírus JC (John Cunningham)].

Há relatos de pacientes tratados com tacrolimo que desenvolveram encefalopatias como a síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES). Se sintomas suspeitos forem observados, medidas confirmatórias imediatas com exames por imagem e outras medidas adequadas, como a descontinuação do tratamento, devem ser consideradas.

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

A coadministração com inibidores fortes de CYP3A4 (por exemplo, telaprevir, boceprevir, ritonavir, cetoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromicina) ou induidores fortes (por exemplo, rifampicina, rifabutina) não é recomendada sem ajustes no esquema de administração de tacrolimo e subsequente monitoramento das concentrações de tacrolimo no sangue total e de reações adversas associadas ao tacrolimo (consulte “Interações Medicamentosas”).

Ao coadministrar tacrolimo com outros substratos e/ou inibidores de CYP3A4 que também tenham o potencial de prolongar o intervalo QT, recomenda-se uma redução da dose de tacrolimo, monitoramento atento das concentrações de tacrolimo no sangue total e do prolongamento do intervalo QT. Foi relatado que o uso de tacrolimo com amiodarona resulta em concentrações elevadas de tacrolimo no sangue total, com ou sem prolongamento concomitante do intervalo QT.

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

O tacrolimo pode prolongar o intervalo QT e pode causar Torsade de Pointes. Deve haver atenção especial aos pacientes com fatores de risco para prolongamento do intervalo QT (incluindo, entre outros, prolongamento congênito ou adquirido do QT, medicações concomitantes que sabidamente prolongam o intervalo QT ou que aumentam a exposição ao tacrolimo).

Gerais: hipertensão é um efeito adverso comum da terapia com tacrolimo. Hipertensão leve ou moderada é mais frequentemente 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 hipercalemia, 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 de tacrolimo no metabolismo pode requerer redução da dose.

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

Hipertrofia do miocárdio: a hipertrofia do miocárdio tem sido relatada em associação com a administração de tacrolimo, 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 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.

Gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: C

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 prenhas 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 hipercalemia neonatal e disfunção renal.

Este medicamento 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 ou do cirurgião-dentista.

Uso pediátrico: a experiência com tacrolimo em pacientes pediátricos receptores de transplantes renais é limitada. Transplantes hepáticos bem sucedidos foram observados em pacientes pediátricos (idade até 16 anos) utilizando-se tacrolimo. Dois estudos randomizados, com controle ativo com uso de tacrolimo em transplante primário de fígado incluíram 56 pacientes pediátricos. Trinta e um pacientes foram randomizados para receber terapia baseada em tacrolimo 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 tacrolimo para manter concentrações sanguíneas mínimas similares as de adultos.

Este produto (Tarfic 5 mg) contém o corante amarelo de tartrazina que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

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.

6. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao tacrolimo ou a qualquer componente de sua formulação.

7. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Devido ao potencial de insuficiência renal aditiva ou sinérgica, deve-se tomar cuidado ao administrar Tarfic 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 coadministração de tacrolimo e ciclosporina resultaram em nefrotoxicidade aditiva/sinérgica. Os pacientes que trocarem de ciclosporina para tacrolimo não devem receber a primeira dose do mesmo antes de 24 horas depois da última dose de ciclosporina. A administração de tacrolimo deve ser adiada na presença de níveis elevados de ciclosporina.

Fármacos que podem alterar as concentrações de tacrolimo

Como Tarfic é metabolizado principalmente pelo sistema enzimático CYP3A, substâncias que inibem estas enzimas podem reduzir o metabolismo ou aumentar a biodisponibilidade de tacrolimo resultando em aumento nas concentrações plasmáticas ou no sangue total. Drogas que induzem estes sistemas enzimáticos podem aumentar o metabolismo ou diminuir a biodisponibilidade de tacrolimo, resultando em redução das concentrações no sangue total ou plasma. Monitoramento das concentrações sanguíneas e ajustes de dose são essenciais quando tais drogas são usadas concomitantemente:

Farmácios que podem aumentar as concentrações de tacrolimo no sangue

Bloqueadores	Antibióticos	Agentes	Agentes	Outros fármacos
--------------	--------------	---------	---------	-----------------

de canal de cálcio	macrolídeos	antifúngicos	gastrointestinais pró-cinéticos	
diltiazem nicardipina nifedipina verapamil	claritromicina eritromicina troleandomicina	clotrimazol fluconazol itraconazol cetoconazol voriconazol	cisaprida metoclopramida	amiodarona bromocriptina cloranfenicol cimetidina ciclosporina danazol etinilestradiol metilprednisolona omeprazol lansoprazol inibidores de protease do HIV inibidores de protease do HCV nefazodona hidróxido de magnésio e alumínio

Em um estudo com seis voluntários sadios, foi observado um aumento significante 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 a depuração significativamente alterada pela coadministração com cetoconazol, no entanto houve uma grande variação entre os pacientes.

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

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

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

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

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

Fármacos que podem diminuir a concentração do tacrolimo no sangue

Anticonvulsivantes	Antimicrobianos	Fitoterápicos	Outras drogas
carbamazepina fenobarbital fenitoína	rifabutina capsofungina	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 Tarfic possa resultar na redução dos níveis de tacrolimo.

Em um estudo cruzado de dose única em pacientes sadios com coadministração oral de tacrolimo e hidróxido de alumínio e magnésio resultou em um aumento de 21% na ASC média do tacrolimo, e numa redução de 10% na $C_{\text{máx}}$ média de tacrolimo com relação a sua administração oral isolado.

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

aumento significante da depuração do tacrolimo (de $0,036 \pm 0,008$ L/h/kg para $0,053 \pm 0,010$ L/h/kg) em administração concomitante com rifampicina.

O suco de toranja (*grapefruit*) afeta o metabolismo mediado por CPY3A 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 ASC_{0-12} média e a $C_{\text{mín}}$ reduziram em aproximadamente 30% com relação ao tacrolimo administrado isoladamente. Após a administração concomitante de tacrolimo e 1 mg/dia de sirolimo a ASC_{0-12} média e a $C_{\text{mín}}$ 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 imunossupressores podem afetar a vacinação. Portanto, durante o tratamento com Tarfic, a vacinação pode ser menos eficaz. O uso de vacinas vivas deve ser evitado; vacinas vivas incluem, mas não são limitadas a sarampo, caxumba, rubéola, poliomielite, BCG, febre amarela e tifoide TY21a.

8. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (15°C a 30°C), protegido da luz e umidade.

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

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

As cápsulas de Tarfic 1 mg são do tipo gelatinosa de coloração branca opaca, contendo pó de coloração branca.

As cápsulas de Tarfic 5 mg são do tipo gelatinosa de coloração rosa escuro opaca, contendo pó de coloração branca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

9. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

População de pacientes	Dose oral inicial* (mg/kg/dia)	Concentrações mínimas no sangue total
Adultos – Transplante renal	0,2	Mês 1 – 3: 7-20 ng/mL Mês 4 – 12: 5-15 ng/mL
Adultos – Transplante hepático	0,10-0,15	Mês 1 – 12: 5-20 ng/mL
Crianças – Transplante hepático	0,15-0,20	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 tacrolimo cápsulas se possível. Se a terapia intravenosa for necessária, a mudança de tacrolimo 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 Tarfic 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 Tarfic 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 toranja (*grapefruit*) 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 Tarfic podem ser suficientes como terapia de manutenção. Uma terapia conjunta com corticosteroides adrenais é recomendada logo após o transplante.

Transplantes renais: a dose oral inicial recomendada de Tarfic é 0,2 mg/kg/dia administrada a cada 12 horas em duas doses. A dose inicial de Tarfic 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 $\leq 4\text{mg/dL}$). Pacientes negros podem requerer doses mais elevadas para alcançar concentrações sanguíneas comparáveis.

Tempo após o transplante	Causasiano N=114		Negros N=56	
	Dose	Concentração mínima	Dose	Concentração mínima
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

Uso pediátrico: 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 um 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.

Uso em pacientes com insuficiência renal ou hepática: devido ao potencial de nefrotoxicidade, pacientes com disfunção renal ou hepática devem receber doses no limite inferior das faixas de dose oral recomendadas. Reduções adicionais na dose abaixo dessas faixas podem ser necessárias. A terapia de Tarfic usualmente deve ser adiada em até 48 horas ou mais em pacientes com oligúria pós-operatória.

Conversão de um tratamento imunossupressivo para outro: Tarfic não deve ser usado simultaneamente com ciclosporina. Tarfic ou ciclosporina devem ser descontinuados no mínimo 24 horas antes de iniciar o outro. Na presença de concentrações elevadas de tacrolimo ou ciclosporina, a administração do medicamento deve, em geral, ser adiada.

Monitoramento das concentrações no sangue: o monitoramento das concentrações de tacrolimo no sangue junto a outros parâmetros laboratoriais e clínicos é considerado um auxílio essencial para tratamento do paciente para avaliação de rejeição, toxicidade, ajustes da dose e adesão ao tratamento. Os fatores que influenciam a frequência de monitoramento incluem, entre outros, disfunção hepática ou renal, adição ou descontinuação de medicamentos com interação potencial e o tempo pós-transplante. O monitoramento das concentrações no sangue não substitui o monitoramento das funções renais e hepáticas e biópsias de tecido. Dois métodos foram usados para ensaio de tacrolimo: o imunoensaio enzimático de micropartículas (MEIA) e ELISA. Os dois métodos têm o mesmo anticorpo monoclonal para tacrolimo. A comparação das concentrações na literatura publicada com as concentrações de pacientes usando os ensaios atuais deve ser feita empregando-se o conhecimento detalhado de métodos de ensaio e as matrizes biológicas. O sangue total é a matriz de escolha e as amostras devem ser coletadas em tubos contendo anticoagulante ácidoetilenodiaminotetracético (EDTA). A anticoagulação com heparina não é recomendada devido à tendência de formar coágulos no recipiente com o armazenamento. As amostras que não forem analisadas imediatamente devem ser armazenadas em temperatura ambiente ou refrigeradas e ensaiadas em até sete dias; se for necessário armazenar as amostras por mais tempo, elas devem ser congeladas a -20°C por até 12 meses.

Transplante hepático: embora não haja uma correlação direta entre as concentrações de tacrolimo e a eficácia do medicamento, dados de estudos Fase II e III de pacientes submetidos a transplante hepático demonstram uma incidência crescente de eventos adversos com concentrações mínimas mais altas no sangue. A maioria dos pacientes permanece estável quando as concentrações mínimas no sangue são mantidas entre 5 e 20 ng/mL. Pacientes pós-transplante em longo prazo muitas vezes são mantidos na extremidade mais baixa desse intervalo-alvo. Dados do estudo clínico dos EUA mostram que as concentrações de tacrolimo no sangue total, medidas por ELISA, variaram mais na primeira semana pós-transplante. Após esse período inicial, as concentrações medianas mínimas no sangue, medidas em intervalos entre a segunda semana e um ano pós-transplante, variaram entre 9,8 ng/mL e 19,4 ng/mL.

Transplante Renal: dados de um estudo Fase 3 de tacrolimo junto a azatioprina indicam que concentrações mínimas de tacrolimo no sangue total, medidas por IMx®, variaram mais na primeira semana de administração. Durante os primeiros três meses daquele estudo, 80% dos pacientes mantiveram as concentrações mínimas entre 7-20 ng/mL; posteriormente, entre 5-15 ng/mL, por um ano. Em um estudo clínico separado de tacrolimo junto ao micofenolato de mofetila (MMF) e daclizumabe, cerca de 80% dos pacientes mantiveram as concentrações de tacrolimo no sangue total entre 4-11 ng/mL por um ano pós-transplante. Em outro estudo clínico de tacrolimo junto a MMF e basiliximabe, cerca de 80% dos pacientes mantiveram as concentrações de tacrolimo no sangue total entre 6-16 ng/mL durante 1-3 meses, e posteriormente entre 5-12 ng/mL do mês 4 até um ano. Os riscos relativos de toxicidade e falha de eficácia estão relacionados às concentrações de mínimas de tacrolimo no sangue total. Portanto, o monitoramento das concentrações mínimas no sangue total é recomendado para assistir a avaliação clínica de toxicidade e falha de eficácia.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

10. REAÇÕES ADVERSAS

Transplantes Hepáticos: as principais reações adversas de tacrolimo são tremores, cefaleia, diarreia, hipertensão, náuseas e disfunção renal. Ocorrem com administração de tacrolimo e podem responder a uma redução da dose. A diarreia foi associada, algumas vezes, com outros problemas gastrintestinais assim como náusea e vômito. Hipercalemia e hipomagnesemia ocorreram em pacientes recebendo terapia com tacrolimo. 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 esteroides 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: cefaleia, tremor, insônia, parestesia, diarreia, náusea, constipação, teste de função hepática anormal, anorexia, vômito, hipertensão, função renal anormal, aumento da creatinina, aumento do nitrogênio da ureia sanguínea, infecção do trato

urinário, oligúria, hipercalemia, hipocalcemia, hiperglicemias, hipomagnesemias, anemias, leucocitose, trombocitopenia, dor abdominal, dor, febre, astenia, dor nas costas, ascite, edema periférico, efusão pleural, atelectasia, dispneia, prurido, erupção cutânea.

Transplante hepático: eventos adversos com ocorrência ≥ 15% no grupo recebendo tacrolimo				
	Estudo americano (%)		Estudo europeu (%)	
Sistema nervoso				
Cefaleia	64	60	37	26
Tremor	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	47	56	38	43
Urogenital				
Função renal anormal	40	27	36	23
Aumento de creatinina	39	25	24	19
Aumento da ureia (BUN)	30	22	12	9
Infecção do trato urinário	16	18	21	19
Oligúria	18	15	19	12
Metabólico e nutricional				
Hipercalemia	45	26	13	9
Hipocalcemia	29	34	13	16
Hiperglicemias	47	38	33	22
Hipomagnesemias	48	45	16	9
Hematológico 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
Dispneia	29	23	5	4
Pele e anexos				
Prurido	36	20	15	7
Erupção cutânea	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, cefaleia, dor abdominal e insônia.

Os eventos adversos relatados por mais de 15% dos pacientes receptores de transplante renal tratados com tacrolimo foram: tremor, cefaleia, insônia, parestesia, tontura, diarreia, náusea, constipação, vômito, dispepsia, hipertensão, dor no peito, aumento da creatinina, infecção do trato urinário, hipofosfatemia, hipomagnesemias, hiperlipidemias, hipercalemia,

diabetes mellitus, hipocalemia, hiperglicemia, edema, anemia, leucopenia, infecção, edema periférico, astenia, dor abdominal, febre, dor nas costas, dispepsia, aumento da tosse, artralgia, erupção cutânea, prurido.

Transplante renal: eventos adversos ocorrência ≥ 15% no grupo recebendo tacrolimo		
	tacrolimo (N=205)	CBIR (N=207)
Sistema nervoso		
Tremor	54	34
Cefaleia	44	38
Insônia	32	30
Parestesia	23	16
Tontura	19	16
Gastrintestinal		
Diarreia	44	41
Náusea	38	36
Constipação	35	43
Vômito	29	23
Dispepsia	28	20
Cardiovascular		
Hipertensão	50	52
Dor no peito	19	13
Urogenital		
Aumento de creatinina	45	42
Infecção do trato urinário	34	35
Metabólico e nutricional		
Hipofosfatemia	49	53
Hipomagnesemia	34	17
Hiperlipemias	31	38
Hipercalemia	31	32
Diabetes mellitus	24	9
Hipocalemia	22	25
Hiperglicemias	22	16
Edema	18	19
Hematológico 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		
Dispneia	22	18
Aumento da tosse	18	15
Músculoesquelético		
Artralgia	25	24
Pele e anexos		
Erupção cutânea	17	12
Prurido	15	7

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

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, dor de cabeça, hipertonia, incoordenação, insônia, monoparesia, mioclonia, compressão de nervo, nervosismo, neuralgia, neuropatia, parestesia, paralisia flácida, redução da habilidade psicomotora, psicose, quadriparese, 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, náusea, náusea e vômito, esofagite ulcerativa, candidíase oral, pseudocistite pancreática, distúrbio retal, estomatite, vômito;

Cardiovascular: ECG anormal, angina no peito, arritmia, “flutter” atrial, fibrilação atrial, falência cardiopulmonar, distúrbio cardiovascular, falência cardiorrespiratória, dor no peito, tromboflebite profunda, eletrocardiograma anormal, ecocardiograma anormal, complexo QRS do eletrocardiograma anormal, seguimento ST do eletrocardiograma anormal, redução da frequência cardíaca, hemorragia, hipotensão, sícope, hipotensão postural, distúrbio vascular periférico, flebite, taquicardia, trombose, vasodilatação;

Urogenital: insuficiência renal aguda, albuminúria, neuropatia por vírus BK, espasmos da bexiga, cistite, disúria, hematuria, hidronefrose, falência renal, necrose tubular renal, noctúria, oligúria, piúria, nefropatia tóxica, incontinência de esforço, frequência urinária, incontinência urinária, retenção urinária, vaginite;

Metabólico/Nutricional: acidose, aumento da fosfatase alcalina, alcalose, aumento das transaminases (SGPT/SGOT), decréscimo do bicarbonato, bilirrubinem, aumento do nitrogênio da ureia sanguínea, desidratação, aumento da gama-GT, cicatrização anormal, hipercalcemia, hipercolesterolemia, hiperlipem, hiperfosfatemia, hiperuricem, hipervolemia, hipocalcemia, hipoglicem, hipocalemia, hipomagnesem, hiponatremia, hipofosfatemia, hipoproteinemia, aumento da desidrogenase láctica, edema periférico, ganho de peso;

Endócrino: Síndrome de Cushing, Diabetes Mellitus;

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

Diversos: abdômen aumentado, abscesso, lesão accidental, reações alérgicas, celulite, calafrios, quedas, mal estar, síndrome gripal, edema generalizado, hérnia, mobilidade reduzida, dor, peritonite, reações de fotossensibilidade, sepse, intolerância à temperatura, ulceração;

Musculoesquelético: artralgia, cãibras, espasmos generalizados, disfunção articular, cãibras nas pernas, mialgia, miastenia, osteoporose;

Respiratório: asma, bronquite, aumento da tosse, dispneia, enfisema, soluços, distúrbio pulmonar, função pulmonar reduzida, pneumotórax, edema pulmonar, faringite, derrame pleural, pneumonia, distúrbio respiratório, rinite, sinusite, alteração na voz;

Pele: acne, alopecia, dermatites esfoliativas, dermatites fúngicas, herpes simples, herpes zoster, hirsutismo, neoplasia cutânea benigna, manchas na pele, alteração cutânea, ulceração cutânea, sudorese.

Pós-comercialização: os eventos adversos a seguir foram relatados durante a experiência de comercialização mundial de tacrolimo. Uma vez que tais eventos são relatados voluntariamente a partir de uma população de tamanho incerto, são associados com patologias concomitantes, terapias multimedicamentosas 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 dos seguintes fatores: (1) gravidade do evento; (2) frequência dos relatos; ou (3) possibilidade de relação causal com o medicamento.

Houve casos raros de relatos espontâneos de hipertrofia do miocárdio associada com manifestação clínica de disfunção ventricular em pacientes recebendo terapia com tacrolimo.

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 Pointes, trombose venosa profunda nos membros, extrasístole ventricular, fibrilação ventricular;

Gastrintestinal: estenose do ducto biliar, colite, enterocolite, gastroenterite, doença do refluxo gastroesofágico, citólise hepática, necrose hepática, hepatotoxicidade, esvaziamento gástrico reduzido, gordura hepática, esteatose hepática, ulceração bucal, pancreatite hemorrágica, pancreatite necrosante, úlcera gástrica, doença hepática veno-oclusiva;

Hematológico/Linfático: agranulocitose, coagulação intravascular disseminada, anemia hemolítica, neutropenia, pancitopenia, aplasia pura da série vermelha, 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, síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES), leucoencefalopatia multifocal progressiva, quadriplegia, desordens da fala, sícope;

Respiratório: Síndrome da angústia respiratória aguda, doença pulmonar intersticial, 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 urêmica 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.

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

11. 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 sequelas.

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 presume 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).

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

MS nº: 1.0033.0160.

Farmacêutica responsável: Cintia Delphino de Andrade – CRF-SP nº 25.125

Registrado por: Libbs Farmacêutica Ltda.

Rua Josef Kryss, 250 – São Paulo – SP

CNPJ: 61.230.314/0001-75

Fabricado por: Libbs Farmacêutica Ltda.

Rua Alberto Correia Francfort, 88 – Embu – SP

Indústria brasileira

www.libbs.com.br

Venda sob prescrição médica.



08000-135044
libbs@libbs.com.br

Histórico de alteração para a bula

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação	Data de aprovação da petição	Itens alterados
Gerado no momento do peticionamento	Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	19/11/2013	-----	-----