

tacrolimo

**EMS S.A.**

cápsula

1mg e 5 mg

## I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

tacrolimo

“Medicamento Genérico, Lei n.º 9.787, de 1999”

### APRESENTAÇÃO

Embalagens com 10, 50 e 100 cápsulas de 1 mg e com 50 e cápsulas de 5 mg.

Com sachê de sílica em embalagem de alumínio (Flow-Pack)

### USO ADULTO E PEDIÁTRICO

### COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de 1 mg contém:

tacrolimo (na forma monoidratada).....1 mg

Excipientes\* qsp.....1 cáp

\*hipromelose, lactose monoidratada, croscarmellose sódica, estearato de magnésio, cloreto de metileno e álcool etílico.

Cada cápsula de 5 mg contém:

tacrolimo (na forma monoidratada).....5 mg

Excipientes\* qsp.....1 cáp

\*hipromelose, lactose monoidratada, croscarmellose sódica, estearato de magnésio, cloreto de metileno e álcool etílico.

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1 - INDICAÇÕES

O tacrolimo é indicado para a profilaxia da rejeição de órgãos em pacientes que sofreram transplantes alogênicos de fígado e rins. Recomenda-se que o tacrolimo 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 2 centros utilizaram protocolos diferentes. Este ensaio clínico excluiu pacientes com disfunção renal, falência hepática fulminante com encefalopatia estágio IV e câncer. Foi permitida a inclusão de pacientes pediátricos (idade  $\leq 12$  anos).

Em um segundo ensaio clínico, 545 pacientes foram incluídos em 8 centros na Europa, antes da cirurgia 270 pacientes foram randomizados para o tratamento baseado em 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 às 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 1 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 2 dias.

Devido a natureza e desenho dos estudos, a comparação de desfechos secundários, como incidência de rejeição aguda, rejeição refratária ou uso de OKT3 para rejeição 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  $\leq 4$  mg/dL (mediana de 4 dias após o transplante, intervalo de 1 a 14 dias). Pacientes com menos de 6 anos de idade foram excluídos do ensaio. Neste estudo foram incluídos 205 pacientes no grupo que recebeu imunossupressão baseada em 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 1 ano dos pacientes e do enxerto foi de 96,1% e 89,6%, respectivamente, e foi 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 pôde ser realizada adequadamente.

### 3 - CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades Farmacodinâmicas

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

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

#### Mecanismo de ação

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

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

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

#### Propriedades Farmacocinéticas

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

População	N	Via de administração (dose)	Parâmetros (Média +- DP****)					
			Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC (ng•h/mL)	t1/2 (h)	CI (L/h/kg)	V (L/kg)
Voluntários saudáveis	8	IV (0,025 mg/kg/4h)	-	-	598 ± 125*	34,2 ± 7,7	0,040 ± 0,009	1,91 ± 0,31
	16	VO (5 mg)	29,7 ± 7,2	1,6 ± 0,7	243 ± 73**	34,8 ± 11,4	0,041 ± 0,008	1,94 ± 0,53
Receptores de transplante renal	26	IV (0,02 mg/kg/12h)	-	-	294 ± 262***	18,8 ± 16,7	0,083 ± 0,050	1,41 ± 0,66
		VO (0,2 mg/kg/dia)	19,2 ± 10,3	3,0	203 ± 42***	#	#	#
		VO (0,3 mg/kg/dia)	24,2 ± 15,8	1,5	288 ± 93***	#	#	#
Receptores de transplante hepático	17	IV (0,05 mg/kg/12h)	-	-	3300 ± 2130***	11,7 ± 3,9	0,053 ± 0,017	0,85 ± 0,30
		VO (0,3 mg/kg/dia)	68,5 ± 30,0	2,3 ± 1,5	519 ± 179***	#	#	#

Corrigido para biodisponibilidade individual

\* AUC0-120 ; \*\*AUC0-72 ; \*\*\*AUC0-inf ; \*\*\*\*DP = Desvio Padrão; - Não aplicável ; # Dado indisponível

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

#### - Absorção

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

Após a administração oral de tacrolimo cápsulas, as concentrações máximas ( $C_{max}$ ) de tacrolimo no sangue são atingidas em cerca de 1 - 3 horas. Em alguns pacientes, o tacrolimo parece ser absorvido continuamente durante um período prolongado, originando um perfil de absorção relativamente estável. A biodisponibilidade oral média do tacrolimo varia entre 20% - 25%.

Após a administração oral (0,30 mg/kg/dia) em pacientes submetidos à transplante de fígado, as concentrações de estado equilíbrio de tacrolimo foram atingidas dentro de 3 dias na maioria dos pacientes.

Em voluntários saudáveis, as cápsulas tacrolimo 0,5 mg, tacrolimo 1 mg e tacrolimo 5 mg mostraram-se bioequivalentes, quando administradas em doses equivalentes.

A taxa e extensão da absorção de tacrolimo é maior sob condições de jejum. A presença de alimentos diminui a taxa e a extensão da absorção do tacrolimo, o efeito é mais pronunciado após uma refeição rica em lipídios. O efeito de uma refeição rica em carboidratos é menos pronunciado.

Em pacientes estáveis submetidos ao transplante de fígado, a biodisponibilidade oral de tacrolimo foi reduzida quando administrado após uma refeição com uma quantidade moderada de lipídios (34% de calorías). Diminuições da AUC (27%) e da  $C_{max}$  (50%) e um aumento do  $t_{max}$  (173%) no sangue total foram evidentes.

Em um estudo com pacientes estáveis submetidos ao transplante renal e que receberam tacrolimo imediatamente após um café da manhã habitual, o efeito na biodisponibilidade oral foi menos pronunciado. Diminuições da AUC (2 a 12%) e da  $C_{max}$  (15 a 38%), e um aumento do  $t_{max}$  (38 a 80%) no sangue total foram evidentes.

O fluxo biliar não influencia a absorção de tacrolimo.

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

#### - Distribuição e eliminação

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

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

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

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

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

Receptores pediátricos de transplante de fígado apresentaram uma depuração corporal total aproximadamente duas vezes maior que aquela apresentada por pacientes adultos submetidos ao transplante de fígado. Fatores como baixos níveis de hematócrito e de proteínas, que resultam em um aumento na fração não ligada de tacrolimo, ou aumento do metabolismo induzido por corticosteroides, são considerados como responsáveis pelas taxas de depuração superiores observadas após o transplante.

A meia-vida do tacrolimo é longa e variável. Em indivíduos saudáveis, a meia-vida média no sangue total é de aproximadamente 43 horas. Em pacientes adultos e pediátricos submetidos ao transplante de fígado, a média foi de 11,7 horas e de 12,4 horas, respectivamente, em comparação com 15,6 horas em receptores adultos de transplante renal. As taxas de depuração aumentadas contribuem para a meia-vida mais curta observada em receptores de transplantes.

#### - Metabolismo e Biotransformação

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

#### - Excreção

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

#### Dados Pré-clínicos de Segurança

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

Toxicidade embriofetal foi observada em ratos e coelhos e esteve limitada à doses que causaram toxicidade significativa nas progenitoras. Em ratos, a função reprodutora feminina, incluindo o nascimento, foi debilitada em doses tóxicas e a prole apresentou peso, viabilidade e crescimento reduzidos ao nascimento.

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

## Populações especiais

### - Pacientes Pediátricos

A farmacocinética do 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 AUC e a  $C_{min}$  médias foram  $337 \pm 167$  ng•h/mL e  $43,4 \pm 27,9$  ng/mL, respectivamente. A biodisponibilidade absoluta foi  $31 \pm 21\%$ .

Após a administração de tacrolimo, 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.

A farmacocinética de tacrolimo também foi estudada em pacientes submetidos ao transplante de rim, com idade de  $8,2 \pm 2,4$  anos.

Após administração via intravenosa de uma dose de 0,06 mg/kg/dia (variação de 0,06 – 0,09) em 12 pacientes pediátricos (8 do sexo masculino e 4 do sexo feminino), a meia-vida terminal média e a depuração média foram de  $10,2 \pm 5,0$  horas (variação de 3,4 – 25) e de  $0,12 \pm 0,04$  L/h/kg (variação de 0,06 – 0,17), respectivamente. Após a administração oral aos mesmos pacientes, a AUC e  $C_{min}$  médias foram de  $181 \pm 65$  ng•h/mL (variação de 81 – 300) e  $30 \pm 11$  ng/mL (variação de 14 – 49), respectivamente. A biodisponibilidade absoluta foi de  $19 \pm 14\%$  (variação de 5,2 – 56).

### Pacientes com Insuficiência Hepática e Renal

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

**Farmacocinética em Pacientes com Insuficiência Renal e Hepática**

População (n° de pacientes)	Dose	AUC0-t (ng•h/mL)	t1/2 (h)	V (L/kg)	CI (L/h/kg)
Insuficiência renal (n=12)	0,02 mg/kg/4h IV	393 ± 123 (t=60 h)	26,3 ± 9,2	1,07 ± 0,20	0,038 ± 0,014
Insuficiência hepática moderada (n=6)	0,02 mg/kg/4h IV	367 ± 107	60,6 ± 43,8 Intervalo 27,8-141	3,1 ± 1,6	0,042 ± 0,02
	7,7 mg VO	488 ± 320 (t=72 h)	66,1 ± 44,8 Intervalo 29,5-138	3,7 ± 4,7*	0,034 ± 0,019*
Insuficiência hepática grave (n=6, IV)	0,02 mg/kg/4h IV (n=2)	762 ± 204 (t=120 h)	198 ± 158 Intervalo: 81-436	3,9 ± 1,0	0,017 ± 0,013
	0,01 mg/kg/8h IV (n=4)	289 ± 117 (t=144 h)			
(n=5, VO)†	8 mg VO (n=1)	658 (t=120 h)	119 ± 35 Intervalo: 85-178	3,1 ± 3,4*	0,016 ± 0,011*
	5 mg VO (n=4)	533 ± 156 (t=144 h)			
	4 mg VO (n=1)				

\* corrigida para biodisponibilidade

† 1 paciente não recebeu a dose por via oral

IV: intravenosa VO: via oral.

### - Pacientes com Insuficiência Renal

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

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

#### **- Pacientes com Insuficiência Hepática**

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

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

#### **- Raça**

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

A  $AUC_{0-24}$  média tendeu a ser menor em negros ( $203 \pm 115$  ng • h / mL) que em caucasianos ( $344 \pm 186$  ng • h / mL) e latino-americanos ( $274 \pm 150$  ng • h / mL).

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

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

A comparação retrospectiva dos pacientes negros e caucasianos submetidos ao transplante de rim indicou que os pacientes negros necessitavam de doses mais elevadas de tacrolimo para atingirem concentrações mínimas semelhantes.

#### **- 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**

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

### **5 - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

#### **Gerenciamento da imunossupressão**

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

#### **Monitoramento de Rotina**

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

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

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

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

## **Erros de Medicações**

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

## **Hipertrofia do Miocárdio**

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

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

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

## **Hipertensão**

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

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

## **Prolongamento do intervalo QT**

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

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

## **Infecções Graves**

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

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

## **Infecções por Polyomavirus**

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

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

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

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

## **Infecções por Citomegalovírus (CMV)**

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

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

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

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

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

#### **Diabetes mellitus pós-transplante (DMPT)**

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

#### **Transplante renal**

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 III, relataram diabetes mellitus insulino-dependente pós-transplante (DMPT) (veja as tabelas abaixo). O tempo mediano para o início da 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 para desenvolver DMPT.

#### **Incidência de diabetes mellitus insulino-dependente Pós-Transplante (DMPT) e Uso de Insulina em Pacientes 2 anos Após Transplantes Renais em Estudo Fase III usando azatioprina (AZA)**

Estado de DMPT*	tacrolimo/AZA	Ciclosporina
Pacientes sem histórico pré-transplante de diabetes Mellitus	151	151
Novos caso 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%)
Novo caso de DMPT* após 1º Ano	1	0
Pacientes com DMPT* após 2 anos	16/151 (11%)	5/151 (3%)

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

#### **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	Pacientes que desenvolveram DMPT*	
	tacrolimo	Ciclosporina
Negro	15/41 (37%)	3 (8%)
Hispânico	5/17 (29%)	1 (6%)
Caucasiano	10/82 (12%)	1 (1%)
Outros	0/11 (0%)	1 (10%)
Total	30/151 (20%)	6 (4%)

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

#### **Transplante hepático**

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 e Uso de Insulina no Primeiro Ano em Pacientes Receptores de Transplante Hepático**

Estado da DMPT*	Estudo Americano		Estudo Europeu	
	tacrolimo	ciclosporina	tacrolimo	ciclosporina
Pacientes com risco**	239	236	239	249
Novos casos de DMPT*	42 (18%)	30 (13%)	26 (11%)	12 (5%)
Pacientes que continuam com uso de insulina após 1 ano	23 (10%)	19 (8%)	18 (8%)	6 (2%)

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

#### **Nefrotoxicidade**

O tacrolimo pode causar nefrotoxicidade aguda ou crônica, 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 em estudos randomizados americanos e europeus, respectivamente.

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

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

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

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

#### **Neurotoxicidade**

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

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

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

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

#### **Hiperpotassemia**

Hiperpotassemia leve a grave 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. O uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio ou alta ingestão de potássio devem ser evitados.

#### **Distúrbios linfoproliferativos e outras malignidades**

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

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

Uma combinação de imunossupressores, como anticorpos antilinfocíticos administrados concomitantemente, aumenta o risco de distúrbios linfoproliferativos associados ao EBV. Foi observado que crianças muito jovens (< 2 anos), negativas para EBV, têm risco elevado para desenvolver distúrbios linfoproliferativos. Por isso, nesse grupo de pacientes, a sorologia para

EBV deve ser verificada antes de iniciar o tratamento com tacrolimo. Durante o tratamento, recomenda-se monitoramento atento da sorologia de EBV.

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

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

### **Imunizações**

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

### **Aplasia pura da série vermelha (PRCA)**

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

Se a PRCA for diagnosticada, deve-se considerar a interrupção do tratamento com tacrolimo.

### **Perfuração gastrointestinal**

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

### **Uso com inibidores e indutores do CYP3A**

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

Ao coadministrar 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 monitoramento do prolongamento do intervalo QT.

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

### **Erva de são-jão e outras preparações a base de plantas**

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

### **Excipientes**

#### **O tacrolimo cápsulas contém lactose.**

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

#### **Cápsula de tacrolimo de 1 mg:**

**Aviso:** Este produto contém 167,598 mg ou 184,000 (q.s.p.) de lactose monoidratada por cápsula; portanto, deve ser usado com cautela por pessoas com diabetes.

#### **Cápsula de tacrolimo de 5 mg:**

**Aviso:** Este produto contém 163,510 ou 184,000 mg (q.s.p.) de lactose monoidratada por cápsula; portanto, deve ser usado com cautela por pessoas com diabetes

### **Conversão de Ciclosporina para Tacrolimo**

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

### **Efeito sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas**

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

### **Populações especiais**

#### **Pacientes com comprometimento renal e hepático**

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

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

#### **Pacientes Pediátricos**

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, controlados por 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 foi incluído 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 similares as de adultos.

#### **Pacientes Geriátricos**

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

#### **Gravidez (Categoria C)**

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

Em estudos de reprodução em ratos e coelhos, efeitos adversos foram observados nos fetos, principalmente em doses elevadas que foram tóxicas para as fêmeas. O tacrolimo, administrado em doses orais de 0,32 e 1,0 mg/kg durante a organogênese em coelhos, foi associado à toxicidade materna, assim como um aumento na incidência de abortos; essas doses são equivalentes a 0,5-1,0 vez e 1,6-3,3 vezes a faixa de dose clínica recomendada (0,1-0,2 mg/kg) baseada na adequação para a área da superfície corporal. Somente em doses elevadas, foram observados também, um aumento na incidência de malformações e variações de desenvolvimento. O tacrolimo, administrado por via oral em doses de 3,2 mg/kg durante a organogênese em ratos, foi associado com toxicidade materna e causou aumento na reabsorção tardia, decréscimo no número de nascimentos vivos e diminuição no peso e na viabilidade dos filhotes. O tacrolimo foi associado com a redução no peso dos filhotes, quando administrado por via oral na dose de 1,0 e 3,2 mg/kg (equivalente a 0,7-1,4 e 2,3-4,6 vezes a faixa de dose clínica recomendada baseada na adequação para a área da superfície corporal) em ratas prenhas após a organogênese e durante a lactação.

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

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

#### **Lactação**

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

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

#### **Carcinogenicidade, mutagenicidade e comprometimento da fertilidade**

- Carcinogenicidade e mutagenicidade

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

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

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

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

#### - Comprometimento da fertilidade

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

## **6 - INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

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

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

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

#### **Medicamentos que podem alterar as concentrações de tacrolimo**

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

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

#### **Fármacos que podem aumentar as concentrações de tacrolimo no sangue**

<b>Bloqueadores de canal de cálcio</b>	<b>Antibióticos macrolídeos</b>	<b>Agentes Antifúngicos</b>	<b>Agentes gastrintestinais prócinéticos</b>	<b>Outros fármacos</b>
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 extrato de <i>Schisandra sphenanthera</i>

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hidróxido de Alumínio/Magnésio: em um estudo cruzado de dose única em pacientes sadios com coadministração oral de tacrolimo e hidróxido de alumínio e magnésio resultou em um aumento de 21% na AUC média do tacrolimo, e numa redução de 10% na  $C_{min}$  média de tacrolimo com relação a sua administração oral isolado.

#### Fármacos que podem diminuir a concentração do tacrolimo no sangue

Anticonvulsivantes	Antimicrobianos	Fitoterápicos	Outras drogas
carbamazepina fenobarbital fenitoína	rifabutina caspofungina rifampicina	Erva de São João	Sirolimo

A Erva de São João (*Hypericum perforatum*) induz o citocromo CYP3A4 e a glicoproteína P. Uma vez que o tacrolimo é substrato para o citocromo CYP3A4, há um potencial de que o uso da Erva de São João em pacientes recebendo tacrolimo possa resultar na redução dos níveis de tacrolimo.

Rifampicina: em um estudo com 6 voluntários normais observou-se uma significativa redução na biodisponibilidade oral de tacrolimo (de  $14 \pm 6\%$  para  $7 \pm 3\%$ ) quando administrado concomitantemente com rifampicina (600 mg). Além disso, houve um aumento significativo da depuração do tacrolimo (de  $0,036 \pm 0,008$  L/h/kg para  $0,053 \pm 0,010$  L/h/kg) em administração concomitante com rifampicina.

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

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

## Outras Interações Medicamentosas

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

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

## Interação com alimentos

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

A presença e a composição do alimento diminuíram tanto a taxa como a extensão da absorção de tacrolimo quando administrado em 15 voluntários sadios.

O efeito foi mais pronunciado com uma refeição rica em lipídios (848 kcal, 46% de lipídios): a AUC e a  $C_{\text{máx}}$  médias diminuíram 37% e 77%, respectivamente; o  $T_{\text{max}}$  se prolongou 5 vezes. Uma refeição rica em carboidratos (668 kcal, 85% de carboidratos) fez com que a AUC e a  $C_{\text{máx}}$  médias fossem diminuídas em 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 AUC 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 AUC 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 AUC ( $27 \pm 18\%$ ) e da  $C_{\text{máx}}$  ( $50 \pm 19\%$ ), quando comparado às condições de jejum.

## 7 - CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O tacrolimo cápsulas deve ser armazenado em temperatura ambiente (temperatura entre 15° e 30°C), protegido da umidade.

Este medicamento tem um prazo de validade de 24 meses após a data de fabricação.

**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.**

### Aspecto Físico

- O tacrolimo 1 mg: apresenta-se na forma de cápsula de gelatina dura, de cor branca no corpo e na tampa, contendo granulado na cor branca.

- O tacrolimo 5 mg: apresenta-se na forma de cápsula de gelatina dura, de cor branca no corpo e azul na tampa, contendo granulado na cor branca.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8 - POSOLOGIA E MODO DE USAR

### Modo de administração

Recomenda-se que a dose oral diária de tacrolimo seja administrada em duas doses (por exemplo, de manhã e à noite).

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

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

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

O tacrolimo pode ser administrado por via intravenosa ou oral. De forma geral, a administração pode iniciar-se por via oral; se necessário, pode ser realizada a administração do conteúdo da cápsula em suspensão em água, por entubação nasogástrica.

O tacrolimo não é compatível com o plástico PVC. Tubos, seringas e outros equipamentos usados para preparar ou administrar a suspensão do conteúdo das cápsulas de tacrolimo não deve conter PVC em sua composição.

## **Posologia**

O tacrolimo deve ser administrado por via oral em duas doses diárias.

As recomendações de dosagem oral iniciais para pacientes adultos submetidos ao transplante de rim e fígado, bem como as recomendações para as concentrações no sangue total são apresentadas abaixo.

Para os pacientes submetidos ao transplante de fígado, a dose inicial de tacrolimo deve ser administrada 6 horas após a realização do transplante.

Para os pacientes submetidos ao transplante de rim, a dose inicial de tacrolimo pode ser administrada dentro de 24 horas após a realização do transplante, mas deve ser adiada até que a função renal seja reestabelecida.

Detalhes sobre o monitoramento das concentrações sanguíneas, vide tabela abaixo.

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

<b>População de pacientes</b>	<b>Dose oral inicial*</b>	<b>Concentrações mínimas no sangue total</b>
Adultos - Transplante renal	0,2 mg/kg/dia	mês 1 - 3: 7-20 ng/mL mês 4 - 12: 5-15 ng/mL
Adultos - Transplante hepático	0,10-0,15 mg/kg/dia	mês 1 - 12: 5-20 ng/mL
Crianças - Transplante hepático	0,15-0,20 mg/kg/dia	mês 1 - 12: 5-20 ng/mL

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

## **Transplantes hepáticos**

Recomenda-se que esses pacientes iniciem terapia oral com tacrolimo cápsulas se possível. A dose inicial de tacrolimo 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 tacrolimo cápsulas é de 0,10-0,15 mg/kg/dia administrado em duas doses diárias a cada 12 horas.

Em pacientes receptores de transplante hepático, a administração concomitante com suco de 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 tacrolimo podem ser suficientes como terapia de manutenção. Uma terapia conjunta com corticosteroides adrenais é recomendada logo após o transplante.

### **Ajuste de dose durante o período pós-transplante em adultos e crianças**

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

### **Terapia de rejeição - adultos e crianças**

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

## **Transplante renal**

A dose oral inicial recomendada de tacrolimo é 0,2 mg/kg/dia administrada a cada 12 horas em duas doses. A dose inicial de tacrolimo 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  $\leq 4$ mg/dL).

Pacientes negros podem requerer doses mais elevadas para alcançar concentrações sanguíneas comparáveis.

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

#### Ajuste de dose durante o período pós-transplante

As doses de tacrolimo são geralmente reduzidas no período pós-transplante. É possível, em alguns casos, que a terapia imunossupressora concomitante seja interrompida, considerando uma dupla terapia a base de tacrolimo. A melhora do estado do paciente após o transplante pode alterar a farmacocinética do tacrolimo, podendo ser necessário ajustes adicionais da dose.

#### Terapia de rejeição

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

#### Conversão de um Tratamento Imunossupressivo para Outro

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

### **Populações Especiais**

#### Pacientes Pediátricos

Em geral, os pacientes pediátricos necessitam de doses 1 ½ - 2 vezes maiores que as doses em adultos para atingirem níveis similares no sangue.

Pacientes pediátricos receptores de transplante hepático sem disfunção renal ou hepática preexistente requereram e toleraram doses mais elevadas que os adultos para alcançar concentrações sanguíneas similares. Portanto, recomenda-se que a terapia seja iniciada em pacientes pediátricos com uma dose intravenosa inicial de 0,03-0,05 mg/kg/dia e uma dose oral inicial de 0,15-0,20 mg/kg/dia. Ajustes na dose podem ser necessários. A experiência em pacientes pediátricos receptores de transplante de rim é limitada.

#### Pacientes geriátricos

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

#### Pacientes com Disfunção Renal ou Hepática

Devido ao potencial de nefrotoxicidade, pacientes com disfunção renal ou hepática devem receber doses no limite inferior das faixas de dose intravenosa recomendada. Reduções adicionais na dose abaixo dessas faixas podem ser necessárias. A terapia de tacrolimo usualmente deve ser adiada em até 48 horas ou mais em pacientes com oligúria pós-operatória.

### **Monitoramento das Concentrações no Sangue**

#### **- Considerações gerais**

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

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

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

## **-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 de tacrolimo 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 III de tacrolimo com 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 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.**

## **9 - REAÇÕES ADVERSAS**

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

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

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

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

### **Infecções e infestações**

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

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

### **Neoplasias benignas, malignas e não especificadas**

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

### **Distúrbios do sistema nervoso**

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

### **Distúrbios psiquiátricos**

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

### **Distúrbios oculares**

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

### **Distúrbios auditivos e de labirinto**

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

### **Distúrbios gastrointestinais**

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

### **Distúrbios hepatobiliares**

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

### **Distúrbios cardíacos**

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

### **Distúrbios vasculares**

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

### **Distúrbios renais e urinários**

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

### **Distúrbios do sistema reprodutor e mamas**

- incomuns: dismenorrea e sangramento uterino.

### **Distúrbios da nutrição e do metabolismo**

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

### **Distúrbios endócrinos**

- raros: hirsutismo.

### **Transtornos do sistema hematológico e linfático**

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

### **Distúrbios do sistema imunológico**

Foram observadas reações alérgicas e anafilactoide em pacientes recebendo tacrolimo.

### **Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo**

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

### **Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastínicos**

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

### **Distúrbios gerais e condições no local da administração**

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

### **Lesões, envenenamento e complicações de procedimento**

- comuns: disfunção primária do enxerto.

### **Distúrbios da pele e tecido subcutâneo**

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

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm) ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## **10 – SUPERDOSE**

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

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

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

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

## **III – DIZERES LEGAIS**

Registro M.S. nº 1.0235.1031  
Farm. Resp.: Dr. Ronoel Caza de Dio  
CRF-SP nº 19.710

### **Registrado por: EMS S.A.**

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08  
Bairro Chácara Assay – Hortolândia/SP  
CEP: 13186-901  
CNPJ: 57.507.378/0003-65  
INDÚSTRIA BRASILEIRA

**Fabricado por: EMS S.A.**  
Hortolândia/SP

SAC 0800 – 191914

[www.ems.com.br](http://www.ems.com.br)

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 05/01/2015



**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. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
23/03/2015	N/A	(10452) – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Características Farmacológica</li> <li>- Advertências e Precauções</li> <li>- Interações Medicamentosas</li> <li>- Posologia e modo de usar</li> <li>- Reações adversas</li> <li>- Superdose</li> </ul>	VPS e VP	Cápsulas 1mg e 5mg
17/10/2013	0875228131	(10459) – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula	N/A	N/A	N/A	N/A	Não houve alteração no texto de bula. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VPS e VP	Cápsulas 1mg e 5mg