



BULA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE

Prolimus (tacrolimo)

Sandoz do Brasil Ind. Farm. Ltda.

1mg e 5mg - cápsulas

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Prolimus

tacrolimo monoidratado

APRESENTAÇÕES

Prolimus (tacrolimo monoidratado) 1 mg. Embalagem contendo 10, 100 ou 500 cápsulas.

Prolimus (tacrolimo monoidratado) 5 mg. Embalagem contendo 10, 50, ou 100 cápsulas.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de 1 mg contém:

tacrolimo monoidratado..... 1,022 mg

(equivalente a 1 mg de tacrolimo)

excipientes q.s.p. 1 cápsula

(hipromelose, lactose monidratada, croscarmelose sódica, estearato de magnésio)

Cada cápsula de 5 mg contém:

tacrolimo monoidratado..... 5,110 mg

(equivalente a 5 mg de tacrolimo)

excipientes q.s.p. 1 cápsula

(hipromelose, lactose monidratada, croscarmelose sódica, estearato de magnésio)

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Prolimus (tacrolimo monoidratado) é indicado para a profilaxia da rejeição de órgãos em pacientes que sofreram transplantes alogênicos de fígado e rins. É recomendado que **Prolimus** (tacrolimo monoidratado) 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 ≤ 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 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 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 ≤ 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 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 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 humorada, com maior extensão, as reações mediadas por células tais como a rejeição alógráfica, hipersensibilidade do tipo

tardia, artrite induzida por colágeno, encefalomielite alérgica experimental e doença do hospedeiro versus enxerto.

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

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)	Parâmetros (Média ± DP****)					
			C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC (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 (0,02 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 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 (Cmáx) e a área sob a curva (AUC) apresentaram um aumento proporcional à dose em 18 voluntários sadios em jejum que receberam uma dose única oral de 3,7 e 10 mg.

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

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

O efeito foi mais pronunciado com uma refeição rica em lipídios (848 kcal, 46% de lipídios): a AUC e a Cmáx médias decresceram 37% e 77%, respectivamente; o Tmáx se prolongou 5 vezes. Uma refeição rica em carboidratos (668 kcal, 85% de carboidratos) fez com que a AUC e a Cmáx 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 Cmáx 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 Cmáx 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 ($27\pm18\%$) e da Cmáx ($50\pm19\%$), 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 hematocrito, 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 8 metabólitos possíveis. A desmetilação e a hidroxilação foram identificadas como os mecanismos primários de biotransformação in vitro. O metabólito principal identificado em incubações com microssomas 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 6 voluntários sadios, a recuperação média de material radiomarcado foi de $77,8\pm12,7\%$. 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.

Populações especiais

- Pacientes Pediátricos

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

- 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 seguinte tabela.

População (nº 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)	$26,3 \pm 9,2$	$1,07 \pm 0,20$	$0,038 \pm 0,014$
Insuficiência hepática moderada (n=6)	0,02 mg/kg/4h IV	367 ± 107 (t=72 h)	$60,6 \pm 43,8$ Intervalo 27,8-141	$3,1 \pm 1,6$	$0,042 \pm 0,02$
	7,7 mg VO	488 ± 320 (t=72 h)	$66,1 \pm 44,8$ Intervalo 29,5-138	$3,7 \pm 4,7^*$	$0,034 \pm 0,019^*$
Insuficiência hepática grave (n=6, IV)	0,02 mg/kg/4h IV (n=2)	762 ± 204 (t=120 h)	198 ± 158 Intervalo: 81-436	$3,9 \pm 1,0$	$0,017 \pm 0,013$
	0,01 mg/kg/8h IV)	289 ± 117 (t=144 h)			
(n=5, VO)†	8 mg VO (n=1)	658 (t=120 h)	119 ± 35 Intervalo: 85-178	$3,1 \pm 3,4^*$	$0,016 \pm 0,011^*$
	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

- 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 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

Prolimus (tacrolimo monoidratado) é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade ao tacrolimo ou a qualquer componente da fórmula do medicamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

A suscetibilidade aumentada 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 **Prolimus** (tacrolimo monoidratado). 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 **Prolimus** (tacrolimo monoidratado), 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 2 anos Após Transplantes Renais em Estudo Fase III

Estado de DMPT*	Tacrolimo	CBIR
Pacientes sem histórico pré-transplante de diabetes Mellitus.	151	151
Novos caso de DMPT*, 1º Ano	30/151 (20%)	6/151 (4%)
Continua insulinodependente 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	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 5 dias, sem histórico anterior de Diabetes Mellitus Insulino-dependente ou Diabetes Mellitus não Insulino-dependente.

A DMPT foi relatada em 18% e 11% dos pacientes receptores de transplante hepático tratados com **Prolimus** (tacrolimo monoidratado), 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 **Prolimus** (tacrolimo monoidratado) 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	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 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.

**Pacientes sem histórico de Diabetes Mellitus Insulino-dependente pós-transplante.

Prolimus (tacrolimo monoidratado) 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 **Prolimus** (tacrolimo monoidratado) 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 **Prolimus** (tacrolimo monoidratado) 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, **Prolimus** (tacrolimo monoidratado) não deve ser usado simultaneamente com ciclosporina. O uso de **Prolimus** (tacrolimo monoidratado) ou ciclosporina deve ser descontinuado pelo menos 24 horas antes do início do uso do outro. Em situações de concentrações elevadas de **Prolimus** (tacrolimo monoidratado) 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 **Prolimus** (tacrolimo monoidratado) 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 **Prolimus** (tacrolimo monoidratado).

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 **Prolimus** (tacrolimo monoidratado) (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 **Prolimus** (tacrolimo monoidratado). Coma e delírios também foram associados com elevada concentração plasmática de tacrolimo.

Como em pacientes recebendo outros imunossupressores, pacientes recebendo **Prolimus** (tacrolimo monoidratado) 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 **Prolimus** (tacrolimo monoidratado) 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 imunossuppressoras 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 pré-existentes, 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 induktores 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 complicaçāo 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 congénito ou adquirido do QT, medicações concomitantes que sabidamente prolongam o intervalo QT ou que aumentam a exposição ao tacrolimo).

Precauções

Gerais

Hipertensão é um efeito adverso comum da terapia com **Prolimus** (tacrolimo monoidratado). 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 poupadore de potássio devem ser evitados. Enquanto agentes bloqueadores do canal de cálcio podem ser eficazes no tratamento da hipertensão associada ao uso de **Prolimus** (tacrolimo monoidratado), deve-se tomar cuidado já que a interferência de tacrolimo no metabolismo pode requerer redução da dose.

Pacientes com Disfunção Renal e Hepática

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

A utilização de **Prolimus** (tacrolimo monoidratado) 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 **Prolimus** (tacrolimo monoidratado), 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 **Prolimus** (tacrolimo monoidratado), deve ser considerada uma avaliação ecocardiográfica. Se a hipertrofia do miocárdio for diagnosticada, a redução da dose ou a descontinuação do uso de **Prolimus** (tacrolimo monoidratado) devem ser consideradas.

Gravidez (Categoria C) e Lactação

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

Pacientes Pediátricos

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

Fármacos que podem alterar as concentrações de tacrolimo

Como tacrolimo é metabolizado principalmente pelo sistema enzimático CYP3A, substâncias que inibem estas enzimas podem reduzir o metabolismo 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:

Fármacos que podem aumentar as concentrações de tacrolimo no sangue

Bloqueadores de canal de cálcio	Antibióticos macrolídeos	Agentes antifúngicos	Agentes gastrin-testinais pró-cinéticos	Outros fármacos
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 6 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 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 Cmáx de tacrolimo normalizado por dose em 9,3 vezes e a AUC 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 Cmáx de tacrolimo em 9,9 vezes e a AUC 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 vale de tacrolimo de 9,7 ng/mL. Recomenda-se evitar o uso concomitante de **Prolimus** 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 fenobarbita I 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 **Prolimus** (tacrolimo monoidratado) 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 AUC média do tacrolimo, e numa redução de 10% na Cmax 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 AUC0-12 média e a Cmín reduziram em aproximadamente 30% com relação ao tacrolimo administrado isoladamente. Após a administração concomitante de tacrolimo e 1 mg/dia de sirolimo a AUC0-12 média e a Cmín 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 **Prolimus** (tacrolimo monoidratado), 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.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Prolimus (tacrolimo monoidratado) cápsulas deve ser armazenado em temperatura ambiente (temperatura entre 15° e 30°C).

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

Prolimus (tacrolimo monoidratado) 1,0 mg: cápsula com corpo de coloração branca opaca, com gravação “644” em preto e tampa de coloração marrom com a gravação “S” em preto, contendo pó branco ou quase branco.

Prolimus (tacrolimo monoidratado) 5,0 mg: cápsula com corpo de coloração branca opaca, com gravação “645” impresso em preto e tampa de coloração laranja com a gravação “S” em preto, contendo pó branco ou quase branco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Prolimus (tacrolimo monoidratado) **cápsulas**

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

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

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

Transplantes Hepáticos

É recomendado que esses pacientes iniciem terapia oral com **Prolimus** (tacrolimo monoidratado) cápsulas se possível. A dose inicial de **Prolimus** (tacrolimo monoidratado) não deve ser administrada antes de 6 horas depois do transplante. A dose oral inicial recomendada de **Prolimus** (tacrolimo monoidratado) 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 **Prolimus** (tacrolimo monoidratado) 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 **Prolimus** (tacrolimo monoidratado) é 0,2 mg/kg/dia administrada a cada 12 horas em duas doses. A

dose inicial de **Prolimus** (tacrolimo monoidratado) 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 \geq 4mg/dL). Pacientes negros podem requerer doses mais elevadas para alcançar concentrações sanguíneas comparáveis.

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

Pacientes Pediátricos

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

Pacientes com Disfunção Renal ou Hepática

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

Conversão de um Tratamento Imunossupressivo para Outro

Prolimus (tacrolimo monoidratado) não deve ser usado simultaneamente com ciclosporina. **Prolimus** (tacrolimo monoidratado) ou ciclosporina devem ser descontinuados no mínimo 24 horas antes de iniciar o

outro. Na presença de concentrações elevadas de **Prolimus** (tacrolimo monoidratado) 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 ácido etilenodiaminotetracético (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 7 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 de 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 **Prolimus** (tacrolimo monoidratado) 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 **Prolimus** (tacrolimo monoidratado) 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 **Prolimus** (tacrolimo monoidratado) 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.

Prolimus cápsulas: Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Transplantes Hepáticos

As principais reações adversas de **Prolimus** (tacrolimo monoidratado) são tremores, cefaleia, diarreia, hipertensão, náuseas e disfunção renal. Ocorrem com administração via oral e intravenosa de **Prolimus** (tacrolimo monoidratado) 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 **Prolimus** (tacrolimo monoidratado). Hiperglicemias 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, hipocalemia, hiperglicemias, hipomagnesemias, anemia, 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 Prolimus			
	Estudo americano (%)	Estudo europeu (%)	
	Prolimus (N = 250)	CBIR (N = 250)	Prolimus (N = 264)

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 da 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
Hipocalolemia	29	34	13	16
Hiperglicemia	47	38	33	22
Hipomagnesemia	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
Dipneia	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 **Prolimus** (tacrolimo monoidratado) foram: tremor, cefaleia, insônia, parestesia, tontura, diarreia, náusea, constipação, vômito, dispepsia, hipertensão, dor no peito, aumento da creatinina, infecção do trato urinário, hipofosfatemia, hipomagnesemia, hiperlipemias, hipercalemia, Diabetes Mellitus, hipocalêmia, hiperglicemias, 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 com ocorrência ≥ 15% no grupo recebendo Prolimus		
	Prolimus (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 da creatinina	45	42	
Infecção do trato urinário	34	35	
Metabólico e Nutricional			
Hipofosfatemia	49	53	
Hipomagnesemia	34	17	
Hiperlipidemia	31	38	
Hipercalemia	31	32	
Diabetes Mellitus	24	9	
Hipocalcemia	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	
Músculo-esquelético			
Artralgia	25	24	
Pele			
Erupção cutânea	17	12	
Prurido	15	7	

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”.

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, fíleo, 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 cardiorespiratória, 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, hematúria, 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, bilirrubinemia, aumento do nitrogênio da ureia sanguínea, desidratação, aumento da gama-GT, cicatrização anormal, hipercalcemias, hipercolesterolemia, hiperlipemias, hiperfosfatemia, hiperuricemias, hipervolemia, hipocalcemia, hipoglicemias, hipocalemia, hipomagnesemias, 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 hipocrômica, 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, sepsis, 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 **Prolimus** (tacrolimo monoidratado). 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 **Prolimus** (tacrolimo monoidratado).

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, síncope;

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.

10. 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. Ocassionalmente, 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.

III) DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. M.S.: 1.0047.0511

Farm. Resp.: Luciana A. Perez Bonilha



CRF-PR nº 16.006

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 19/08/2013.

Registrado, Importado e Embalado por:
Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda.
Rod. Celso Garcia Cid (PR-445), Km 87, Cambé-PR
CNPJ: 61.286.647/0001-16
Indústria Brasileira

Fabricado por:
Sandoz Private Limited
Navi Mumbai – India





Histórico de Alteração da Texto de bula

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
NA	Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	18/11/2013	18/11/2013	Versão inicial