

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Modigraf 0,2 mg granulado para suspensão oral

Modigraf 1 mg granulado para suspensão oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Modigraf 0,2 mg granulado para suspensão oral

Cada saqueta contém 0,2 mg de tacrolímus (como mono-hidrato).

Excipiente com efeito conhecido:

Cada saqueta contém 94,7 mg de lactose (como mono-hidratada).

Modigraf 1 mg granulado para suspensão oral

Cada saqueta contém 1 mg de tacrolímus (como mono-hidrato).

Excipiente com efeito conhecido:

Cada saqueta contém 473 mg de lactose (como mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Granulado para suspensão oral.

Granulado branco.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Profilaxia da rejeição do transplante em recetores adultos e pediátricos de aloenxertos renais, hepáticos ou cardíacos.

Tratamento da rejeição do aloenxerto resistente às terapêuticas com outros medicamentos imunossuppressores em doentes adultos e pediátricos.

4.2 Posologia e modo de administração

Apenas médicos com experiência na terapêutica imunossupressora e no controlo de doentes transplantados, devem prescrever este medicamento, assim como iniciar alterações na terapêutica imunossupressora. O Modigraf é uma formulação granulada de tacrolímus, para administração duas vezes por dia. A terapêutica com Modigraf requer uma monitorização cuidadosa por pessoal adequadamente qualificado e equipado.

Posologia

As doses iniciais recomendadas abaixo apresentadas são apenas orientadoras. O Modigraf é administrado por rotina em conjugação com outros agentes imunossuppressores no período pós-operatório inicial. A dose pode variar consoante o regime imunossupressor escolhido. A dosagem de Modigraf deve ser baseada em primeiro lugar na avaliação clínica da rejeição e tolerabilidade de cada doente, com o auxílio da monitorização do nível sanguíneo (ver “Monitorização terapêutica do fármaco”). Se os sinais clínicos de rejeição forem aparentes, deve ser considerada a alteração do regime imunossupressor.

De forma a garantir a exposição adequada à substância ativa no período pós-transplante imediato, durante as duas primeiras semanas após o transplante, é recomendada uma monitorização cuidadosa e frequente dos níveis mínimos de tacrolímus. Como o tacrolímus é uma substância com uma depuração

plasmática baixa, pode levar vários dias, após os ajustes na dose de Modigraf, até que seja atingido o estado estacionário (ver “Monitorização terapêutica do fármaco” e secção 5.2).

O Modigraf não deve ser substituído por cápsulas de libertação prolongada (Advagraf), uma vez que não pode ser excluída uma diferença clinicamente relevante na biodisponibilidade das duas formulações. Geralmente, não é segura, a troca inadvertida, involuntária ou não vigiada das formulações de libertação imediata ou prolongada de tacrolímus. Isto pode levar à rejeição do enxerto ou ao aumento da incidência de efeitos indesejáveis, incluindo a sub ou sobre imunossupressão, devido a diferenças clinicamente relevantes na exposição sistémica ao tacrolímus. Os doentes devem ser mantidos com uma formulação única de tacrolímus que corresponde ao regime posológico diário; só devem ocorrer alterações na formulação ou no regime posológico sob a apertada supervisão de um especialista em transplantação (ver secções 4.4 e 4.8). Após a conversão para qualquer formulação alternativa, deve efetuar-se a monitorização terapêutica do fármaco e os ajustes de dose para assegurar que a exposição sistémica ao tacrolímus é mantida.

Profilaxia da rejeição do transplante renal

Adultos

A terapêutica oral com Modigraf deve iniciar-se com uma dose de 0,20-0,30 mg/kg/dia, dividida em 2 tomas (por exemplo, de manhã e à noite). A administração deve ser iniciada dentro das 24 horas após a conclusão da cirurgia.

Deve ser iniciada a terapêutica intravenosa (com Prograf 5 mg/ml concentrado para solução para perfusão) de 0,05–0,10 mg/kg/dia, por perfusão contínua durante 24 horas, se a dose não puder ser administrada oralmente devido ao estado clínico do doente.

População pediátrica

Deve ser administrada uma dose inicial de 0,30 mg/kg/dia dividida em 2 tomas (por exemplo, de manhã e à noite). Se o estado clínico do doente impedir a administração por via oral, deve ser iniciada a terapêutica intravenosa (com Prograf 5 mg/ml concentrado para solução para perfusão) de 0,075-0,100 mg/kg/dia, administrada por perfusão contínua durante 24 horas.

Ajuste posológico durante o período pós-transplante em doentes adultos e pediátricos

Normalmente, no período pós-transplante, as doses de tacrolímus são reduzidas. Em alguns casos é possível descontinuar a terapêutica imunossupressora concomitante, passando a utilizar-se tacrolímus em dupla terapia. As melhorias pós-transplante do estado do doente podem alterar a farmacocinética de tacrolímus, podendo ser necessários ajustes adicionais da dose.

Profilaxia da rejeição do transplante hepático

Adultos

A terapêutica oral com Modigraf deve iniciar-se com uma dose de 0,10-0,20 mg/kg/dia, dividida em 2 tomas (por exemplo, de manhã e à noite). A administração deve ser iniciada dentro das 12 horas após a conclusão da cirurgia.

Se o estado clínico do doente impedir a administração por via oral, deve ser iniciada a terapêutica intravenosa (com Prograf 5 mg/ml concentrado para solução para perfusão) de 0,01-0,05 mg/kg/dia, por perfusão contínua durante 24 horas.

População pediátrica

Deve ser administrada uma dose inicial de 0,30 mg/kg/dia dividida em 2 tomas (por exemplo, de manhã e à noite). Se o estado clínico do doente impedir a administração por via oral, deve ser iniciada a terapêutica intravenosa (com Prograf 5 mg/ml concentrado para solução para perfusão) de 0,05 mg/kg/dia, administrada por perfusão contínua durante 24 horas.

Ajuste posológico durante o período pós-transplante em doentes adultos e pediátricos

Normalmente, no período pós-transplante, as doses de tacrolímus são reduzidas. Em alguns casos é possível descontinuar a terapêutica imunossupressora concomitante, passando a utilizar-se tacrolímus em monoterapia. As melhorias pós-transplante do estado do doente podem alterar a farmacocinética de tacrolímus, podendo ser necessários ajustes adicionais da dose.

Profilaxia da rejeição do transplante cardíaco

Adultos

O Modigraf pode ser usado com indução de anticorpos (permitindo o atraso no início da terapêutica com tacrolímus) ou em alternativa em doentes clinicamente estáveis sem indução de anticorpos.

Após a indução com anticorpos, a terapêutica oral com Modigraf deve iniciar-se com a dose de 0,075 mg/kg/dia, dividida em 2 tomas (por exemplo, de manhã e à noite). A administração deve ser iniciada dentro de 5 dias após a conclusão da cirurgia, assim que a condição clínica do doente estabilizar. Se o estado clínico do doente impedir a administração por via oral, deve ser iniciada a terapêutica intravenosa (com Prograf 5 mg/ml concentrado para solução para perfusão) com 0,01-0,02 mg/kg/dia, em perfusão contínua durante 24 horas.

Foi publicada uma estratégia alternativa em que o tacrolímus oral foi administrado dentro de 12 horas após a transplantação. Esta abordagem foi reservada para doentes sem disfunção de órgãos (por exemplo, disfunção renal). Neste caso, foi usada uma dose inicial de 2 a 4 mg de tacrolímus por dia em combinação com micofenolato de mofetil e corticosteroides ou em combinação com sirolímus e corticosteroides.

População pediátrica

O tacrolímus tem sido administrado com ou sem indução de anticorpos na transplantação cardíaca em pediatria. Em doentes sem indução de anticorpos, se a terapêutica com tacrolímus é iniciada por via intravenosa, a dose inicial recomendada é de 0,03 - 0,05 mg/kg/dia (com Prograf 5 mg/ml concentrado para solução para perfusão) em perfusão contínua de 24 horas até atingir uma concentração no sangue total de tacrolímus de 15 - 25 nanogramas/ml. Os doentes devem ser convertidos para terapêutica oral assim que for clinicamente praticável. A primeira dose da terapêutica oral deve ser de 0,30 mg/kg/dia, iniciada 8 a 12 horas após a descontinuação da terapêutica intravenosa.

Se a terapêutica com Modigraf for iniciada oralmente, após a indução de anticorpos, a dose inicial recomendada é de 0,10 - 0,30 mg/kg/dia, dividida em 2 tomas (por exemplo, de manhã e à noite).

Ajuste posológico durante o período pós-transplante em adultos e crianças

Normalmente, no período pós-transplante, as doses de tacrolímus são reduzidas. A melhoria do estado do doente no pós-transplante pode alterar a farmacocinética de tacrolímus, podendo ser necessários ajustes adicionais da dose.

Conversão entre as formulações de tacrolímus Modigraf e Prograf

Em doentes saudáveis, a exposição sistémica ao tacrolímus (AUC) para Modigraf foi aproximadamente 18% mais elevada que para Prograf cápsulas quando administrada como dose única. Não existem dados de segurança disponíveis na utilização de Modigraf granulado após a troca temporária de Prograf ou Advagraf em doentes críticos.

Os doentes transplantados estáveis mantidos com Modigraf granulado e que requerem conversão para Prograf cápsulas, devem ser convertidos numa base de 1:1 mg:mg da dose diária total. Se não forem possíveis doses iguais, a dose total diária de Prograf deve ser arredondada para cima para a quantidade mais próxima possível, com a dose maior administrada de manhã e a dose mais baixa à noite.

Do mesmo modo, na conversão de doentes de Prograf cápsulas para Modigraf granulado, a dose diária total de Modigraf deve ser preferencialmente igual à dose total diária de Prograf. Se a conversão baseada em quantidades iguais não for possível, a dose total de Modigraf deve ser arredondada para baixo para a quantidade mais próxima possível com saquetas de 0,2 mg e 1 mg.

A dose total diária de Modigraf granulado deve ser administrada em 2 doses iguais. Se não forem possíveis doses iguais, então a dose maior deve ser administrada de manhã e a dose mais baixa à noite. As saquetas de Modigraf não podem ser usadas parcialmente.

Exemplo: A dose diária total de Prograf cápsulas é administrada com 1 mg de manhã e 0,5 mg à noite. Então administra-se uma dose total diária de Modigraf de 1,4 mg dividida em 0,8 mg de manhã e 0,6 mg à noite.

Os níveis mínimos de tacrolímus devem ser medidos antes da conversão e até 1 semana após a conversão. Deverão ser feitos ajustes na dose para garantir que é mantida uma exposição sistêmica similar.

Conversão de ciclosporina para tacrolímus

Devem ser tomadas as devidas precauções quando os doentes submetidos a uma terapêutica à base de ciclosporina são convertidos para uma terapêutica à base de tacrolímus (ver secções 4.4 e 4.5). Não é recomendada a administração combinada de ciclosporina e tacrolímus. A terapêutica com tacrolímus deve ser iniciada após avaliação das concentrações sanguíneas de ciclosporina e do estado clínico do doente. A administração do fármaco deverá ser retardada na presença de níveis sanguíneos elevados de ciclosporina. Na prática, a terapêutica com tacrolímus tem sido iniciada 12 a 24 horas após a descontinuação da ciclosporina. A monitorização dos níveis sanguíneos de ciclosporina deve continuar a ser feita após a conversão, uma vez que a depuração plasmática da ciclosporina pode ser afetada.

Terapêutica de rejeição do enxerto

O aumento das doses de tacrolímus, uma terapêutica suplementar com corticosteroides e a introdução de curtos períodos terapêuticos com anticorpos mono/policonais, são medidas que têm sido utilizadas para controlar os episódios de rejeição. Se se verificarem sinais de toxicidade tais como reações adversas graves (ver secção 4.8), a dose de Modigraf poderá ter de ser reduzida.

Tratamento da rejeição do enxerto após transplantação renal e hepática – doentes adultos e pediátricos

Para conversão de outros imunossuppressores para o Modigraf duas vezes por dia, o tratamento deve iniciar-se com a dose oral inicial recomendada para a imunossupressão primária.

Tratamento da rejeição do enxerto após terapêutica de transplantação cardíaca – doentes adultos e pediátricos

Em doentes adultos convertidos para Modigraf, deve ser administrada uma dose inicial de 0,15 mg/kg/dia dividida em 2 tomas (por exemplo, de manhã e à noite).

Em doentes pediátricos, convertidos para tacrolímus, deve ser administrada uma dose oral inicial de 0,20-0,30 mg/kg/dia dividida em 2 tomas (por exemplo, de manhã e à noite).

Tratamento da rejeição do enxerto após transplante de outros órgãos

As doses recomendadas para a transplantação de pulmão, pâncreas e intestino são baseadas em dados limitados de ensaios clínicos prospetivos com a formulação de Prograf. O Prograf tem sido usado em doentes transplantados pulmonares numa dose oral inicial de 0,10-0,15 mg/kg/dia, em doentes transplantados pancreáticos numa dose oral inicial de 0,2 mg/kg/dia e na transplantação intestinal numa dose oral inicial de 0,3 mg/kg/dia.

Monitorização terapêutica do fármaco

A posologia deve ser baseada em primeiro lugar na avaliação clínica da rejeição e da tolerabilidade de cada doente individualmente, auxiliada pela monitorização da concentração mínima de tacrolímus no sangue total.

Como auxílio para otimizar a dosagem, existem vários imunoensaios disponíveis para determinar as concentrações de tacrolímus no sangue total. A comparação entre os valores das concentrações publicadas na literatura e os valores individuais encontrados na prática clínica deve ser feita com cuidado e com conhecimento dos métodos de doseamento utilizados. Na prática clínica corrente, os níveis sanguíneos totais são monitorizados usando métodos de imunodoseamento. A relação entre os níveis mínimos de tacrolímus (C_{12}) e a exposição sistêmica (AUC_{0-12}) é semelhante entre as duas formulações Modigraf granulado e Prograf cápsulas.

Os níveis sanguíneos mínimos de tacrolímus devem ser monitorizados durante o período de pós-transplantação. Os níveis sanguíneos mínimos de tacrolímus devem ser determinados aproximadamente 12 horas após a administração de Modigraf granulado, imediatamente antes da próxima toma. É recomendada uma monitorização frequente dos níveis mínimos nas duas semanas iniciais após o transplante, seguida de uma monitorização periódica durante a terapêutica de

manutenção. Os níveis sanguíneos mínimos de tacrolímus devem também ser monitorizados cuidadosamente, pelo menos duas vezes por semana, na fase inicial do período pós-transplante e, depois, periodicamente durante a terapêutica de manutenção. Os níveis mínimos de sangue de tacrolímus devem também ser monitorizados cuidadosamente quando são observados sinais clínicos de toxicidade ou rejeição aguda, após a conversão entre o Modigraf granulado e Prograf cápsulas, ajustes posológicos, alteração no regime imunossupressor, ou coadministração de substâncias que possam alterar as concentrações de tacrolímus no sangue total (ver secção 4.5). A frequência da monitorização dos níveis sanguíneos deve basear-se nas necessidades clínicas. Como o tacrolímus é uma substância com uma depuração plasmática baixa, pode levar vários, após os ajustes do regime posológico do Modigraf, que seja atingido o estado estacionário desejado (ver secção 5.2).

Os dados dos estudos clínicos sugerem que a maioria dos doentes pode ser controlada com êxito, se os níveis sanguíneos mínimos de tacrolímus se mantiverem abaixo dos 20 nanogramas/ml. Na interpretação dos níveis sanguíneos no sangue total é necessário ter em consideração o estado clínico do doente. Na prática clínica, no período inicial pós- transplante, os níveis mínimos no sangue têm-se situado, por norma, entre 5 e 20 nanogramas/ml nos recetores de transplantes hepáticos e entre 10 e 20 nanogramas/ml nos recetores de transplante renal e cardíaco. Durante a terapêutica de manutenção subsequente, as concentrações sanguíneas encontram-se, por norma, entre o intervalo de 5 a 15 nanogramas/ml, nos recetores de transplantes hepáticos, renais e cardíacos.

Populações especiais

Compromisso hepático

Pode ser necessária uma redução da dose em doentes com compromisso hepático grave, de modo a manter os níveis sanguíneos mínimos de tacrolímus dentro do intervalo recomendado.

Compromisso renal

Uma vez que a farmacocinética de tacrolímus não é afetada pela função renal (ver secção 5.2), não é necessário ajuste da dose. No entanto, devido ao potencial nefrotóxico de tacrolímus, recomenda-se uma monitorização cuidadosa da função renal (incluindo concentrações de creatinina sérica periódicas, a determinação da depuração plasmática da creatinina e a monitorização da excreção urinária).

Raça

Em comparação com os caucasianos, os doentes negros poderão necessitar de doses mais elevadas de tacrolímus de forma a atingir níveis mínimos semelhantes.

Género

Não existe evidência que indique que doentes do sexo masculino e feminino necessitem de doses diferentes para atingir níveis mínimos semelhantes.

População idosa

Não existem evidências atualmente disponíveis que indiquem que a dosagem deve ser ajustada na população idosa.

População pediátrica

Em geral, os doentes pediátricos requerem doses 1½ -2 vezes mais elevadas que as doses dos adultos para atingir níveis sanguíneos semelhantes.

Modo de administração

A terapêutica com tacrolímus é geralmente iniciada por via oral. Se necessário, a dose de tacrolímus pode ser iniciada administrando o Modigraf granulado suspenso em água, por entubação nasogástrica.

Recomenda-se que a dose oral diária de Modigraf seja dividida em 2 tomas (por exemplo, de manhã e à noite).

Geralmente, o Modigraf granulado deve ser administrado com o estômago vazio ou pelo menos 1 hora antes ou 2 a 3 horas após as refeições, para que seja atingida a absorção máxima (ver secção 5.2).

A dose necessária é calculada a partir do peso do doente, usando o menor número de saquetas possível. Devem ser usados 2 ml de água (à temperatura ambiente) por 1 mg de tacrolímus para preparar a suspensão (até um máximo de 50 ml, dependendo do peso corporal) num copo. Não devem ser usados materiais contendo cloreto de polivinil (PVC) (ver secção 6.2). O granulado é adicionado à água e misturado. Não é aconselhado o uso de quaisquer líquidos ou utensílios para esvaziar as saquetas. A suspensão pode ser retirada através de uma seringa ou engolida diretamente pelo doente. De seguida, enche-se novamente o copo com a mesma quantidade de água que deverá ser consumida pelo doente. A suspensão deve ser administrada imediatamente após a preparação.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade ao tacrolímus ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.
Hipersensibilidade a outros macrólidos.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Não existem dados de segurança disponíveis para o uso de Modigraf granulado após a troca temporária de Prograf ou Advagraf em doentes críticos.

Modigraf não deve ser trocado por Advagraf, uma vez que não pode ser excluída uma diferença clinicamente relevante na biodisponibilidade das duas formulações. Foram observados erros de medicação, incluindo a substituição inadvertida, involuntária ou não vigiada das formulações de libertação imediata ou prolongada de tacrolímus. Isto levou a reações adversas graves, incluindo rejeição do enxerto ou outras reações adversas que podem ser uma consequência de uma sub ou sobreexposição ao tacrolímus. Os doentes devem ser mantidos com uma única formulação de tacrolímus com o correspondente regime posológico diário; alterações na formulação ou no regime só devem ocorrer sob a apertada supervisão de um especialista em transplantação (ver secções 4.2 e 4.8).

Durante o período pós-transplante inicial, a monitorização dos parâmetros a seguir referidos deve ser feita por rotina: determinações de tensão arterial, ECG, estado neurológico e visual, níveis glicémia em jejum, eletrólitos (particularmente potássio), testes da função hepática e renal, parâmetros hematológicos, valores de coagulação e proteínas plasmáticas. Caso sejam observadas alterações clinicamente relevantes, devem ser considerados ajustes do regime imunossupressor.

Substâncias com potencial para interação

Os inibidores ou indutores do CYP3A4 apenas devem ser coadministrados com tacrolímus depois de consultar um especialista em transplantação, devido às potenciais interações medicamentosas que podem resultar em reações adversas graves, incluindo rejeição ou toxicidade (ver secção 4.5).

Inibidores do CYP3A4

A utilização concomitante com inibidores do CYP3A4 pode aumentar os níveis sanguíneos de tacrolímus, que pode levar a reações adversas graves, incluindo nefrotoxicidade, neurotoxicidade e prolongamento do intervalo QT. É recomendado evitar a utilização concomitante de inibidores fortes do CYP3A4 (tais como ritonavir, cobicistate, cetoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicina, claritromicina ou josamicina) com tacrolímus. Se não for possível evitar a utilização concomitante, os níveis sanguíneos de tacrolímus devem ser monitorizados frequentemente, começando nos primeiros dias após a coadministração, sob supervisão de um especialista em transplantação, para ajustar a dose de tacrolímus se apropriado para manter uma exposição semelhante a tacrolímus. Devem também ser monitorizados cuidadosamente, a função renal, o ECG incluindo o intervalo QT, e a condição clínica do doente.

O ajuste de dose necessita de ser baseado na situação individual de cada doente. Pode ser necessário reduzir a dose imediatamente no momento de iniciaro o tratamento (ver secção 4.5).

Da mesma forma, a descontinuação dos inibidores do CYP3A4 pode afetar a taxa do metabolismo de tacrolímus, originando níveis sanguíneos subterapêuticos de tacrolímus, e que consequentemente requer monitorização cuidadosa e supervisão de um especialista em transplantação.

Indutores do CYP3A4

A utilização concomitante com indutores do CYP3A4 pode diminuir os níveis sanguíneos de tacrolímus, aumentando potencialmente o risco de rejeição do transplante. É recomendado evitar a utilização concomitante de indutores fortes do CYP3A4 (tais como rifampicina, fenitoína, carbamazepina) com tacrolímus. Se não for possível evitar a utilização concomitante, os níveis sanguíneos de tacrolímus devem ser monitorizados frequentemente, começando nos primeiros dias da coadministração, sob a supervisão de um especialista em transplantação, para ajustar a dose de tacrolímus se apropriado para manter uma exposição semelhante de tacrolímus. Deve ser também monitorizada cuidadosamente a função do enxerto (ver secção 4.5).

Da mesma forma, a descontinuação dos indutores do CYP3A4 pode afetar a taxa do metabolismo de tacrolímus, originando níveis sanguíneos supratrapêuticos de tacrolímus e que requer uma monitorização cuidadosa e supervisão de um especialista em transplantação.

Glicoproteína P

Recomenda-se precaução em caso de coadministração de tacrolímus e fármacos que inibem a glicoproteína P, uma vez que pode ocorrer um aumento dos níveis de tacrolímus. Os níveis de tacrolímus no sangue total e o estado clínico do doente devem ser cuidadosamente monitorizados. Pode ser necessário um ajuste da dose de tacrolímus (ver secção 4.5).

Preparações à base de plantas

Deve ser evitada a toma concomitante de Modigraf com preparações à base de plantas contendo hipericão (*Hypericum perforatum*) ou outras preparações à base de plantas, devido ao risco de interações que originam uma diminuição da concentração sanguínea de tacrolímus e redução do efeito clínico de tacrolímus ou um aumento da concentração sanguínea do tacrolímus e risco de toxicidade (ver secção 4.5).

Outras interações

A administração concomitante de ciclosporina e tacrolímus deve ser evitada e é necessário cuidado quando o tacrolímus é administrado a doentes que receberam previamente ciclosporina (ver secções 4.2 e 4.5).

Deve evitar-se a administração de doses elevadas de potássio ou de diuréticos poupadores de potássio (ver secção 4.5).

Certas combinações de tacrolímus com fármacos conhecidos por terem efeitos neurotóxicos podem aumentar os riscos desses efeitos (ver secção 4.5).

Vacinação

Os imunossuppressores podem afetar a resposta à vacinação e as vacinas poderão ter menor eficácia durante o tratamento com o tacrolímus. Deve ser evitado o uso de vacinas de vírus vivos atenuados.

Nefrotoxicidade

Tacrolímus pode originar compromisso da função renal em doentes pós-transplante. O compromisso renal agudo sem intervenção ativa pode progredir para compromisso renal crónico. Os doentes com compromisso da função renal devem ser monitorizados cuidadosamente, uma vez que a dosagem de tacrolímus poderá ter de ser reduzida. O risco de nefrotoxicidade pode aumentar quando tacrolímus é administrado concomitantemente com fármacos associados a nefrotoxicidade (ver secção 4.5). A utilização concomitante de tacrolímus com fármacos com efeitos nefrotóxicos conhecidos deve ser evitada. Quando não for possível evitar a coadministração, deve ser realizada uma monitorização cuidadosa dos níveis sanguíneos mínimos de tacrolímus e da função renal e deve ser considerada a redução da dosagem se ocorrer nefrotoxicidade.

Doenças gastrointestinais

Foram notificados casos de perfuração gastrointestinal em doentes tratados com tacrolímus. A perfuração gastrointestinal é um acontecimento clinicamente relevante que pode levar a uma condição

grave ou de risco de vida, pelo que devem considerar-se os tratamentos adequados imediatamente após a ocorrência de sinais ou sintomas suspeitos.

Como os níveis de tacrolímus no sangue podem variar significativamente durante episódios de diarreia, é recomendada uma monitorização adicional da concentração de tacrolímus durante episódios de diarreia.

Cardiopatias

Foram observados casos raros de hipertrofia ventricular ou hipertrofia do septo, notificadas como cardiomiopatias. A maioria dos casos foram reversíveis, tendo ocorrido com concentrações sanguíneas mínimas de tacrolímus, muito superiores aos níveis máximos recomendados. Foram observados outros fatores que aumentam o risco destas situações clínicas, incluindo a existência prévia de doença cardíaca, o uso de corticosteroides, hipertensão, disfunção renal ou hepática, infeções, sobrecarga de fluidos e edema. Consequentemente, os doentes de alto risco, em particular crianças e os submetidos a terapêutica imunossupressora com doses elevadas, devem ser monitorizados, utilizando-se métodos como ecocardiografia ou ECG no pré- e pós-transplante (por exemplo, inicialmente aos 3 meses e depois aos 9-12 meses). Se se desenvolverem anomalias, deve ser considerada a redução da dose de Modigraf ou a mudança de tratamento para outro agente imunossupressor. O tacrolímus pode prolongar o intervalo QT e pode provocar *Torsades de pointes*. Devem ser tomadas precauções em doentes com fatores de risco de prolongamento do intervalo QT, incluindo doentes com história pessoal ou familiar de prolongamento do intervalo QT, insuficiência cardíaca congestiva, bradiarritmias e anomalias electrolíticas. Também devem ser tomadas precauções em doentes diagnosticados ou com suspeita de terem Síndrome do segmento QT Longo Congénito ou prolongamento do intervalo QT adquirido, ou em doentes a tomar concomitantemente medicamentos que prolonguem o intervalo QT, que induzam anomalias eletrolíticas ou que aumentem a exposição ao tacrolímus (ver secção 4.5).

Afeções linfoproliferativas e malignidade

Foram notificados casos de doentes tratados com tacrolímus que desenvolveram afeções linfoproliferativas associadas ao Vírus de Epstein-Barr (EBV) e outras doenças malignas, incluindo cancro da pele e sarcoma de Kaposi (ver secção 4.8).

Uma combinação de imunossupressores tais como anticorpos antilinfócitos (por exemplo, basiliximab, daclizumab), administrados concomitantemente, aumenta o risco de afeções linfoproliferativas associadas ao EBV. Foram notificados casos de doentes com EBV- Antígeno da Cápside Viral (VCA)- negativo como tendo um risco aumentado de desenvolverem afeções linfoproliferativas. Portanto, neste grupo de doentes, deve ser verificada a serologia EBV-VCA antes de se iniciar o tratamento com Modigraf. Durante o tratamento, é recomendada uma monitorização cuidadosa com o EBV-PCR. O EBV-PCR positivo poderá persistir por vários meses e não é por si só indicativo de doença linfoproliferativa ou linfoma.

O sarcoma de Kaposi, incluindo casos com formas agressivas da doença e consequências fatais, foi notificado em doentes tratados com tacrolímus. Em alguns casos, foi observada regressão do sarcoma de Kaposi após a redução da intensidade da imunossupressão.

Tal como para outros agentes imunossupressores, a exposição à luz solar e luz UV deve ser limitada através do uso de vestuário protetor e de protetor solar com fator de proteção elevado, devido ao risco potencial de lesões cutâneas malignas.

Tal como para os outros compostos imunossupressores potentes, o risco de cancro secundário é desconhecido.

Infeções, incluindo infeções oportunistas

Os doentes tratados com imunossupressores, incluindo Modigraf, apresentam risco aumentado para infeções, incluindo infeções oportunistas (bacterianas, fúngicas, virais e protozoárias), tais como infeção por CMV, nefropatia associada ao vírus BK e a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) associada ao vírus JC. Os doentes apresentam igualmente um risco acrescido para infeções

hepáticas virais (por exemplo, reativação da hepatite B e C e infecção *de novo*, bem como hepatite E, que podem tornar-se crônicas). Estas infecções estão frequentemente relacionadas com elevada carga imunossupressora total e podem originar condições graves ou fatais incluindo rejeição do enxerto que os médicos devem considerar num diagnóstico diferencial em doentes imunodeprimidos com função hepática ou renal em deterioração ou sintomas neurológicos. A prevenção e a gestão devem ser feitas de acordo com orientações clínicas adequadas.

Síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR)

Foi notificado o desenvolvimento da síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR) em doentes tratados com tacrolímus. Deverá ser realizado um exame radiológico (por exemplo Imagiologia de Ressonância Magnética), se os doentes a tomar tacrolímus apresentarem sintomas indicativos de SEPR, tais como cefaleias, estado mental alterado, crises convulsivas e perturbações visuais. Caso seja diagnosticado SEPR, é recomendado um controlo adequado da tensão arterial e das crises convulsivas, bem como a descontinuação imediata de tacrolímus. Depois de terem sido tomadas as medidas apropriadas, a maioria recuperou completamente.

Afeções oculares

Foram notificadas afeções oculares, que por vezes progrediram para perda de visão em doentes tratados com tacrolímus. Foram notificados alguns casos que evoluíram para resolução após a alteração para terapêutica imunossupressora alternativa. Os doentes devem ser aconselhados a comunicar alterações na acuidade visual, alterações na visão cromática, visão turva ou alteração do campo visual e, nesses casos, recomenda-se a avaliação imediata e encaminhamento para um oftalmologista, se adequado.

Microangiopatia trombótica (MAT) (incluindo síndrome urémica hemolítica (SUH) e púrpura trombocitopénica trombótica (PTT))

O diagnóstico de MAT, incluindo púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) e síndrome urémica hemolítica (SUH), que pode por vezes levar a insuficiência renal ou um resultado fatal, deve ser considerado em doentes com anemia hemolítica, trombocitopenia, fadiga, manifestação neurológica flutuante, compromisso renal e febre. Se MAT for diagnosticada, é necessário tratamento imediato, e a descontinuação de tacrolímus deve ser considerada de acordo com o critério do médico.

A administração concomitante de tacrolímus com um inibidor alvo da rapamicina nos mamíferos (mTOR) (ex. sirolímus, everolímus) pode aumentar o risco de microangiopatia trombótica (incluindo síndrome urémica hemolítica e púrpura trombocitopénica trombótica).

Aplasia Eritrocitária Pura

Foram notificados casos de aplasia eritrocitária pura (AEP) em doentes tratados com tacrolímus. Todos os doentes notificaram fatores de risco para a AEP, como a infecção por parvovírus B19, doença subjacente ou medicação concomitante associada à AEP.

Populações especiais

Existe experiência limitada em doentes não caucasianos e doentes com risco imunológico elevado (por exemplo: retransplantações, evidência de anticorpos reativos ao painel (ARP)).

Pode ser necessária a redução da dose em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.2).

Excipientes

Uma vez que Modigraf granulado contém lactose, os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase total ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento. Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por saqueta, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações metabólicas

O tacrolímus disponível sistemicamente é metabolizado por via hepática pelo CYP3A4. Existe também evidência de metabolismo gastrointestinal pelo CYP3A4 na parede intestinal. O uso concomitante de medicamentos ou medicamentos à base de plantas reconhecidos como inibidores ou indutores do CYP3A4 pode afetar o metabolismo de tacrolímus e, consequentemente, aumentar ou diminuir os níveis sanguíneos de tacrolímus. Da mesma forma, a descontinuação destes medicamentos ou medicamentos à base de plantas pode afetar a taxa do metabolismo de tacrolímus e, deste modo, os níveis sanguíneos de tacrolímus.

Os estudos farmacocinéticos indicaram que o aumento dos níveis sanguíneos de tacrolímus, quando coadministrado com inibidores do CYP3A4, resulta sobretudo do aumento da biodisponibilidade oral de tacrolímus devido à inibição do metabolismo gastrointestinal. O efeito na depuração hepática é menos pronunciado.

É fortemente recomendada uma monitorização cuidadosa dos níveis sanguíneos de tacrolímus sob a supervisão de um especialista em transplantação, assim como a monitorização da função do enxerto, do prolongamento do intervalo QT (com ECG), da função renal e outros efeitos indesejáveis, incluindo neurotoxicidade, sempre que sejam usadas concomitantemente substâncias com potencial para alterar o metabolismo do CYP3A4 e ajustar ou suspender a dose de tacrolímus de modo apropriado para manter uma exposição semelhante de tacrolímus (ver secções 4.2 e 4.4). Da mesma forma, os doentes devem ser monitorizados cuidadosamente ao utilizar tacrolímus concomitantemente com múltiplas substâncias que afetam o CYP3A4, uma vez que os efeitos na exposição de tacrolímus podem ser exacerbados ou diminuídos.

Os medicamentos com efeito sobre tacrolímus estão indicados na tabela abaixo. Os exemplos de interações fármaco-fármaco não se destinam a ser inclusivos ou exaustivos, e portanto a informação do medicamento de cada fármaco coadministrado com tacrolímus deve ser consultada para obter informações relacionadas com a via metabólica, as vias de interação, os possíveis riscos e as ações específicas a tomar relativamente à coadministração.

Medicamentos que podem ter efeitos sobre tacrolímus

Nome ou classe do fármaco/substância	Efeito da interação medicamentosa	Recomendações relativas à coadministração
Toranja ou sumo de toranja	Pode aumentar as concentrações mínimas de tacrolímus no sangue total e aumentar o risco de reações adversas graves (p. ex., neurotoxicidade, prolongamento do intervalo QT) [ver secção 4.4].	Evitar toranja ou sumo de toranja
Ciclosporina	Pode aumentar as concentrações mínimas de tacrolímus no sangue total. Além disso, podem ocorrer efeitos nefrotóxicos sinérgicos/aditivos.	A utilização concomitante de ciclosporina e tacrolímus deve ser evitada [ver secção 4.4].
Medicamentos com efeitos nefrotóxicos ou neurotóxicos conhecidos: aminoglicosídeos, inibidores da girase, vancomicina, sulfametoxazol + trimetoprim, AINEs, ganciclovir, aciclovir, anfotericina B, ibuprofeno,	Pode potenciar os efeitos nefrotóxicos ou neurotóxicos de tacrolímus.	A utilização concomitante de tacrolímus com fármacos com efeitos nefrotóxicos conhecidos deve ser evitada. Quando não for possível evitar a coadministração, monitorize a função renal e outros efeitos indesejáveis e

Nome ou classe do fármaco/substância	Efeito da interação medicamentosa	Recomendações relativas à coadministração
cidofovir, foscarnet		se necessário ajuste a dose de tacrolímus.
Inibidores fortes do CYP3A4: agentes antifúngicos (p. ex., cetoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol), os antibióticos macrólidos (p. ex., telitromicina, troleandomicina, claritromicina, josamicina), inibidores da protease do VIH (p. ex., ritonavir, nelfinavir, saquinavir), inibidores de protease do VHC (p. ex., telaprevir, boceprevir e a combinação de ombitasvir e paritaprevir com ritonavir, com ou sem dasabuvir), nefazodona, o potenciador farmacocinético cobicistate e os inibidores de cinase idelalisib, ceritinib. Também foram observadas interações fortes com o antibiótico macrólido eritromicina	Podem aumentar as concentrações mínimas de tacrolímus no sangue total e aumentar o risco de reações adversas graves (p. ex., nefrotoxicidade, neurotoxicidade, prolongamento do intervalo QT), requerendo uma monitorização cuidadosa [ver secção 4.4]. Pode ocorrer aumento rápido e acentuado dos níveis de tacrolímus, observados a partir de 1 a 3 dias após a coadministração, independentemente de uma redução imediata da dose de tacrolímus. No geral, a exposição de tacrolímus pode aumentar > 5 vezes. Quando são coadministradas combinações de ritonavir, a exposição de tacrolímus pode aumentar > 50 vezes. Quase todos os doentes podem requerer uma redução da dose de tacrolímus, podendo também ser necessário interromper tacrolímus temporariamente. O efeito nas concentrações sanguíneas de tacrolímus pode manter-se durante vários dias após a conclusão da coadministração.	É recomendado evitar a utilização concomitante. Se não for possível evitar a coadministração de um inibidor forte do CYP3A4, pondere omitir a dose de tacrolímus no dia em que o inibidor forte do CYP3A4 é iniciado. Reinicie o tacrolímus no dia seguinte a uma dose reduzida com base nas concentrações sanguíneas de tacrolímus. As alterações na dose e/ou na frequência de dosagem de tacrolímus devem ser individualizadas e ajustadas quando necessário, com base nas concentrações mínimas de tacrolímus, as quais devem ser avaliadas ao iniciar a administração, monitorizadas frequentemente (iniciando nos primeiros dias) e reavaliadas ao concluir e após a conclusão do inibidor do CYP3A4. Após a conclusão, a dose e a frequência de dosagem de tacrolímus devem ser ajustadas em função das concentrações sanguíneas de tacrolímus. Monitorize cuidadosamente a função renal, o prolongamento do intervalo QT no ECG e outros efeitos indesejáveis.
Inibidores moderados ou fracos do CYP3A4: agentes antifúngicos (p. ex., fluconazol, isavuconazol, clotrimazol, miconazol), os antibióticos macrólidos (p. ex., azitromicina), bloqueadores do canal de cálcio (p. ex., nifedipina, nicardipina, diltiazem, verapamilo), amiodarona, danazol, etinilestradiol, lansoprazol, omeprazol, os antivirais para VHC elbasvir/grazoprevir e glecaprevir/pibrentasvir, o antiviral para CMV	Pode aumentar as concentrações mínimas de tacrolímus no sangue total e aumentar o risco de reações adversas graves (p. ex., neurotoxicidade, prolongamento do intervalo QT) [ver secção 4.4]. Pode ocorrer um aumento rápido do nível de tacrolímus.	Monitorize as concentrações mínimas de tacrolímus no sangue total frequentemente, iniciando nos primeiros dias após a coadministração. Se necessário reduza a dose de tacrolímus [ver secção 4.2]. Monitorize cuidadosamente a função renal, o prolongamento do intervalo QT no ECG e outros efeitos indesejáveis.

Nome ou classe do fármaco/substância	Efeito da interação medicamentosa	Recomendações relativas à coadministração
letermovir e os inibidores da tirosina cinase nilotinib, crizotinib, imatinib e medicamentos à base de plantas (chinesas) que contém extratos de <i>Schisandra sphenanthera</i>		
<i>In vitro</i> , as seguintes substâncias têm demonstrado ser potenciais inibidoras do metabolismo de tacrolímus: bromocriptina, cortisona, dapsona, ergotamina, gestodeno, lidocaína, mefenitoína, midazolam, nilvadipina, noretisterona, quinidina, tamoxifeno	Pode aumentar as concentrações mínimas de tacrolímus no sangue total e aumentar o risco de reações adversas graves (p. ex., neurotoxicidade, prolongamento do intervalo QT) [ver secção 4.4].	Monitorize as concentrações mínimas de tacrolímus no sangue total e se necessário reduza a dose de tacrolímus [ver secção 4.2]. Monitorize cuidadosamente a função renal, o prolongamento do intervalo QT no ECG e outros efeitos indesejáveis.
Indutores fortes do CYP3A4: rifampicina, fenitoína, carbamazepina, apalutamida, enzalutamida, mitotano ou hipericão (<i>Hypericum perforatum</i>)	Pode diminuir as concentrações mínimas de tacrolímus no sangue total e aumentar o risco de rejeição [ver secção 4.4]. O efeito máximo nas concentrações sanguíneas de tacrolímus pode ser alcançado 1 a 2 semanas após a coadministração. O efeito pode manter-se 1 a 2 semanas após a conclusão do tratamento.	É recomendado evitar a utilização concomitante. Se isso não for evitável, os doentes podem requerer um aumento da dose de tacrolímus. As alterações na dose de tacrolímus devem ser individualizadas e ajustadas quando necessário com base nas concentrações mínimas de tacrolímus, as quais devem ser avaliadas ao iniciar a administração, monitorizadas frequentemente (iniciando nos primeiros dias) e reavaliadas ao concluir e após a conclusão do indutor do CYP3A4. Depois de concluir a utilização do indutor do CYP3A4, pode ser necessário ajustar a dose de tacrolímus gradualmente. Monitorize cuidadosamente a função do enxerto.
Indutores moderados do CYP3A4: metamizol, fenobarbital, isoniazida, rifabutina, efavirenz, etravirina, nevirapina; indutores fracos do CYP3A4: flucloxacilina	Pode diminuir as concentrações mínimas de tacrolímus no sangue total e aumentar o risco de rejeição [ver secção 4.4].	Monitorize as concentrações mínimas de tacrolímus no sangue total e se necessário aumente a dose de tacrolímus [ver secção 4.2]. Monitorize cuidadosamente a função do enxerto.
Caspofungina	Pode diminuir as concentrações mínimas de tacrolímus no sangue total e aumentar o risco de rejeição. O mecanismo de interação não foi confirmado.	Monitorize as concentrações mínimas de tacrolímus no sangue total e se necessário aumente a dose de tacrolímus [ver secção 4.2]. Monitorize cuidadosamente a função do enxerto.

Nome ou classe do fármaco/substância	Efeito da interação medicamentosa	Recomendações relativas à coadministração
Canabidiol (inibidor da gp-P)	Foram notificados aumentos dos níveis sanguíneos de tacrolímus durante a utilização concomitante de tacrolímus e canabidiol. Isto pode dever-se à inibição da glicoproteína P intestinal, levando a um aumento da biodisponibilidade de tacrolímus.	O tacrolímus e o canabidiol devem ser coadministrados com precaução, monitorizando atentamente os efeitos indesejáveis. Monitorize as concentrações mínimas de tacrolímus no sangue total e ajuste a dose de tacrolímus, se necessário [ver secções 4.2 e 4.4].
Medicamentos com conhecida afinidade elevada para proteínas plasmáticas, p. ex.: AINEs, anticoagulantes orais, antidiabéticos orais	O tacrolímus liga-se extensivamente às proteínas plasmáticas. Devem ser consideradas as possíveis interações com outras substâncias ativas conhecidas que têm elevada afinidade para as proteínas plasmáticas.	Monitorize as concentrações mínimas de tacrolímus no sangue total e se necessário ajuste a dose de tacrolímus [ver secção 4.2].
Agentes procinéticos: metoclopramida, cimetidina e hidróxido de alumínio e magnésio	Pode aumentar as concentrações mínimas de tacrolímus no sangue total e aumentar o risco de reações adversas graves (p. ex., neurotoxicidade, prolongamento do intervalo QT).	Monitorize as concentrações mínimas de tacrolímus no sangue total e se necessário reduza a dose de tacrolímus [ver secção 4.2]. Monitorize cuidadosamente a função renal, o prolongamento do intervalo QT no ECG e outros efeitos indesejáveis.
Doses de manutenção de corticosteroides	Pode diminuir as concentrações mínimas de tacrolímus no sangue total e aumentar o risco de rejeição [ver secção 4.4].	Monitorize as concentrações mínimas de tacrolímus no sangue total se necessário aumente a dose de tacrolímus [ver secção 4.2]. Monitorize cuidadosamente a função do enxerto.
Dose elevada de prednisolona ou metilprednisolona	Pode ter efeito sobre os níveis sanguíneos de tacrolímus (aumento ou diminuição) quando administrada para o tratamento da rejeição aguda.	Monitorize as concentrações mínimas de tacrolímus no sangue total e ajuste a dose de tacrolímus se for necessário.
Terapêutica antiviral de ação direta (DAA)	Pode ter efeito sobre a farmacocinética de tacrolímus através de alterações na função hepática durante a terapêutica DAA, relacionada com a depuração plasmática do vírus VHC. Pode ocorrer uma diminuição dos níveis sanguíneos de tacrolímus. No entanto, o potencial de inibição do CYP3A4 de alguns DAAs pode contrariar esse efeito ou levar ao aumento dos níveis sanguíneos de tacrolímus.	Monitorize as concentrações mínimas de tacrolímus no sangue total e se necessário ajuste a dose de tacrolímus para assegurar a manutenção da eficácia e segurança.

A administração concomitante de tacrolímus com um inibidor de alvo da rapamicina nos mamíferos (mTOR) (ex. sirolímus, everolímus) pode aumentar o risco de microangiopatia trombótica (incluindo síndrome urémica hemolítica e púrpura trombocitopénica trombótica) (ver secção 4.4).

Como o tratamento com tacrolímus pode estar associado a hipercaliemia ou pode aumentar a hipercaliemia preexistente deve evitar-se a ingestão de doses elevadas de potássio, ou diuréticos poupadores de potássio (p. ex., amilorida, triamtereno, espironolactona) (ver secção 4.4). É necessário cuidado quando tacrolímus é co-administrado com outros agentes que aumentam os níveis séricos de potássio, tais como trimetoprim e cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), pois o trimetoprim é conhecido por atuar como um diurético poupador de potássio, como a amilorida. É recomendada uma monitorização cuidadosa do nível sérico de potássio.

Efeito de tacrolímus no metabolismo de outros medicamentos

O tacrolímus é um conhecido inibidor do CYP3A4; deste modo, o uso concomitante de tacrolímus com medicamentos que sejam metabolizados pelo CYP3A4 pode afetar o metabolismo de tais medicamentos.

A semivida da ciclosporina é prolongada quando administrada concomitantemente com tacrolímus. Além disso, podem ocorrer efeitos nefrotóxicos sinérgicos/aditivos. Por estas razões, não é recomendada a administração combinada de ciclosporina e tacrolímus, devendo ser tomadas as devidas precauções aquando da administração de tacrolímus a doentes previamente submetidos a terapêutica com ciclosporina. (ver secções 4.2 e 4.4).

O tacrolímus demonstrou aumentar os níveis sanguíneos de fenitoína.

Como o tacrolímus pode reduzir a depuração de contraceptivos esteroides levando a um aumento da exposição hormonal, devem ser tomadas precauções especiais antes da decisão sobre qualquer medida contraceptiva.

O conhecimento disponível sobre a interação entre o tacrolímus e as estatinas é limitado. Os dados clínicos sugerem que a farmacocinética das estatinas não sofre grande alteração pela coadministração de tacrolímus.

Dados em animais demonstraram que o tacrolímus pode diminuir potencialmente a depuração e aumentar a semivida do pentobarbital e da fenazona.

Ácido micofenólico. Recomenda-se precaução ao alterar a terapêutica combinada com ciclosporina, que interfere com a recirculação entero-hepática do ácido micofenólico, para tacrolímus, que é desprovido deste efeito, uma vez que tal pode resultar em alterações da exposição ao ácido micofenólico. Fármacos que interferem no ciclo entero-hepático do ácido micofenólico têm potencial para reduzir o seu nível plasmático e a eficácia do ácido micofenólico. A monitorização sérica do ácido micofenólico deve ser recomendada quando se substitui a toma de ciclosporina por tacrolímus e vice-versa.

Os imunossupressores podem afetar a resposta à vacinação e as vacinas poderão ter menor eficácia durante o tratamento com o tacrolímus. Deve ser evitado o uso de vacinas de vírus vivos atenuados (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Dados em mulheres demonstram que tacrolímus atravessa a placenta. Existe o risco de hipercaliemia no recém-nascido (p. ex., incidência em neonatos de 7,2%, ou seja, 8 em 111) que tende a normalizar espontaneamente. O tratamento com tacrolímus pode ser considerado em mulheres grávidas quando não existir uma alternativa segura e quando o benefício esperado justifique o potencial risco para o feto. No caso de exposição *in utero*, recomenda-se a monitorização do recém-nascido para potenciais acontecimentos adversos de tacrolímus (em particular efeitos nos rins).

Resultados de um estudo de segurança pós-autorização não-intervencional [EUPAS37025]

Um estudo de segurança pós-autorização analisou 2905 gravidezes a partir do *Transplant Pregnancy Registry Internacional* (TPRI), avaliando os resultados em mulheres tratadas com tacrolímus

(383 comunicadas de forma prospectiva, incluindo 247 doentes com transplante renal e 136 com transplante hepático), e nas tratadas com outros imunossuppressores. Com base em dados limitados (289 gravidezes comunicadas de forma prospectiva com exposição a tacrolímus no 1º trimestre), os resultados do estudo não indicaram um risco aumentado de malformações graves. Foi observada uma maior prevalência de aborto espontâneo entre as mulheres tratadas com tacrolímus em comparação com as tratadas com imunossuppressores alternativos. Entre os doentes com transplante renal, existiu uma maior prevalência de pré-eclâmpsia em mulheres tratadas com tacrolímus. No entanto, no geral, não existiram evidências suficientes para tirar conclusões acerca do risco destes resultados. Entre os doentes com transplante renal e hepático expostos a tacrolímus, 45%-55% dos respetivos nados-vivos foram prematuros, com 75%-85% a ter um peso de nascimento normal para a idade gestacional. Resultados semelhantes foram observados com outros imunossuppressores, embora as conclusões tenham sido prejudicadas por evidências limitadas.

Em ratos e coelhos, o tacrolímus causou toxicidade embriofetal em doses com toxicidade materna demonstrada (ver secção 5.3). O tacrolímus afetou a fertilidade em ratos machos (ver secção 5.3).

Amamentação

Dados em seres humanos demonstram que tacrolímus é excretado no leite materno. Como não é possível excluir os efeitos prejudiciais do fármaco sobre o recém-nascido, as mulheres submetidas a terapêutica com tacrolímus não devem amamentar.

Fertilidade

Foi observado um efeito negativo de tacrolímus na fertilidade masculina em ratos na forma de contagem reduzida de espermatozoides e na sua mobilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O tacrolímus pode causar perturbações visuais e neurológicas. Este efeito poderá ser aumentado se tacrolímus for administrado em associação com álcool.

Não foram estudados os efeitos de tacrolímus (Modigraf) sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil de reações adversas associado aos agentes imunossuppressores é muitas vezes difícil de estabelecer devido à doença subjacente e ao uso concomitante de múltiplos medicamentos.

A maioria das reações adversas notificadas mais frequentemente (ocorrendo em > 10% dos doentes) são tremores, compromisso renal, estados hiperglicémicos, diabetes *mellitus*, hipercaliemia, infeções, hipertensão e insónia.

Lista de reações adversas

A frequência das reações adversas é definida como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, < 1/10); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, < 1/100); raros ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000); muito raros (< 1/10.000); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Infeções e infestações

Tal como é bem conhecido para outros agentes imunossuppressores potentes, os doentes submetidos a terapêutica com tacrolímus apresentam frequentemente um risco aumentado para infeções (virais, bacterianas, fúngicas, por protozoários). A evolução de eventuais infeções preexistentes pode ser agravada. Podem ocorrer infeções generalizadas e localizadas.

Foram notificados casos de infeção por CMV, nefropatia associada ao vírus BK, bem como casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) associada ao vírus JC, em doentes tratados com agentes imunossuppressores, incluindo Modigraf.

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)

Os doentes submetidos à terapêutica imunossupressora apresentam um risco aumentado no que se refere ao desenvolvimento de doenças malignas. Foram notificadas tanto neoplasias benignas como neoplasias malignas, incluindo afeções linfoproliferativas associadas a EBV, doenças malignas da pele e sarcoma de Kaposi, em associação com o tratamento com o tacrolímus.

Doenças do sangue e do sistema linfático

frequentes: anemia, trombocitopenia, leucopenia, análises anormais de eritrócitos, leucocitose
pouco frequentes: coagulopatias, pancitopenia, neutropenia, análises anormais de coagulação e hemorragia, microangiopatia trombótica
raros: púrpura trombótica trombocitopénica, hipoprotrombinemia
desconhecido: aplasia eritrocitária pura, agranulocitose, anemia hemolítica, neutropenia febril

Doenças do sistema imunitário

Foram observadas reações alérgicas e anafilactóides em doentes submetidos a terapêutica com tacrolímus (ver secção 4.4).

Doenças endócrinas

raros: hirsutismo

Doenças do metabolismo e da nutrição

muito frequentes: diabetes mellitus, estados hiperglicémicos, hipercaliemia
frequentes: acidoses metabólicas, outras alterações eletrolíticas, hiponatremia, hipervolemia, hiperuricemia, hipomagnesemia, hipocaliemia, hipocalcemia, diminuição do apetite, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipofosfatemia
pouco frequentes: desidratação, hipoglicemia, hipoproteinemia, hiperfosfatemia

Perturbações do foro psiquiátrico

muito frequentes: insónia
frequentes: confusão e desorientação, depressão do humor, sintomas de ansiedade, alucinações, distúrbios mentais, estado depressivo, perturbações e distúrbios do estado de espírito, pesadelos
pouco frequentes: distúrbios psicóticos

Doenças do sistema nervoso

muito frequentes: cefaleias, tremores
frequentes: distúrbios do sistema nervoso, apoplexia, perturbações da consciência, neuropatias periféricas, tonturas, parestesias e disestesias, dificuldade em escrever
pouco frequentes: encefalopatia, hemorragias do sistema nervoso central e acidentes vasculares cerebrais, coma, perturbações na fala e discurso, paralisia e paresia, amnésia
raros: hipertonia
muito raros: miastenia
desconhecido: síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR)

Afeções oculares

frequentes: afeções oculares, visão turva, fotofobia
pouco frequentes: cataratas
raros: cegueira
desconhecido: neuropatia ótica

Afeções do ouvido e do labirinto

frequentes: zumbidos
pouco frequentes: hipoacusia
raros: surdez neurosensorial
muito raros: audição debilitada

Cardiopatias

frequentes: perturbações isquémicas da artéria coronária, taquicardia
pouco frequentes: insuficiência cardíaca, arritmia ventricular e paragem cardíaca, arritmias supraventriculares, cardiomiopatias, hipertrofia ventricular, palpitações
raros: efusão pericárdica
muito raros: *Torsades de pointes*

Vasculopatias

muito frequentes: hipertensão
frequentes: episódios tromboembólicos e isquémicos, distúrbios vasculares hipotensivos, hemorragia, distúrbios vasculares periféricos
pouco frequentes: trombose venosa profunda dos membros, choque, enfarte

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

frequentes: alterações no parênquima do pulmão, dispneia, efusão pleural, tosse, faringite, congestão e inflamação nasais
pouco frequentes: falha respiratória, distúrbios do trato respiratório, asma
raros: síndrome de dificuldade respiratória aguda

Doenças gastrointestinais

muito frequentes: diarreia, náuseas
frequentes: sinais e sintomas gastrointestinais, vômitos, dor gastrointestinal e abdominal, condições inflamatórias gastrointestinais, hemorragia gastrointestinal, perfuração e ulceração gastrointestinais, ascite, estomatite e ulceração, obstipação, sinais e sintomas dispépticos, flatulência, inchaço e distensão, fezes moles,
pouco frequentes: pancreatite crónica e aguda, íleo paralítico, doença do refluxo gastroesofágico, alteração da evacuação gástrica
raros: pseudoquistos pancreáticos, subileus

Afeções hepatobiliares

frequentes: perturbações do ducto biliar, dano hepatocelular e hepatite, colestase e icterícia
raros: doença hepática veno-oclusiva, trombose arterial hepática
muito raros: falha hepática

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

frequentes: erupção cutânea, prurido, alopecia, acne, aumento da sudorese
pouco frequentes: dermatite, fotossensibilidade
raros: necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell)
muito raros: síndrome de Stevens-Johnson

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

frequentes: artralgia, dorsalgia, espasmos musculares, dor nas extremidades
pouco frequentes: afeções das articulações
raros: diminuição da mobilidade

Doenças renais e urinárias

muito frequentes: compromisso renal
frequentes: insuficiência renal, insuficiência renal aguda, nefropatia tóxica, necrose tubular renal, anomalias urinárias, oligúria, sintomas vesicais e uretrais
pouco frequentes: síndrome urémico hemolítico, anúria
muito raros: nefropatia, cistite hemorrágica

Doenças dos órgãos genitais e da mama

pouco frequentes: dismenorreia e hemorragia uterina

Perturbações gerais e alterações no local de administração

frequentes:	estados febris, dor e mal-estar, estados astênicos, edema, alteração na percepção da temperatura corporal
pouco frequentes:	sintomas de gripe, sensação de nervosismo, sensação anormal insuficiência multiorgânica, sensação de opressão torácica, intolerância à temperatura
raros:	queda, úlcera, opressão no peito, sede
muito raros:	aumento do tecido adiposo

Exames complementares de diagnóstico

muito frequentes:	análises de função hepática anormais
frequentes:	aumento da fosfatase alcalina sanguínea, aumento de peso
pouco frequentes:	amilase aumentada, anomalias no ECG, anomalias na taxa cardíaca e pulso, diminuição de peso, lactato desidrogenase no sangue aumentada
muito raros:	ecocardiograma anormal, intervalo QT prolongado (ECG)

Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações

frequentes:	disfunção de enxerto primário
-------------	-------------------------------

Descrição de reações adversas selecionadas

A dor nas extremidades foi publicada em vários casos como parte da Síndrome da Dor Induzida por Inibidor da Calcineurina (SDIIC). Geralmente apresenta-se como uma dor bilateral e simétrica, intensa e ascendente nos membros inferiores e pode estar associada a níveis supratrapêuticos de tacrolímus. A síndrome pode responder à redução da dose de tacrolímus. Em alguns casos, foi necessário mudar para uma imunossupressão alternativa.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**.

4.9 Sobredosagem

Foram notificados diversos casos de sobredosagem acidental com tacrolímus; os sintomas incluíram tremor, cefaleias, náuseas e vômitos, infeções, urticária, letargia e aumentos sanguíneos do azoto ureico, concentrações da creatinina sérica e dos níveis da alanina aminotransferase.

Não existe qualquer antídoto específico para a terapêutica com tacrolímus. Caso ocorra sobredosagem, devem ser implementadas medidas de suporte gerais e efetuado o tratamento sintomático.

Com base no seu peso molecular elevado, fraca solubilidade em água e a forte ligação aos eritrócitos e às proteínas plasmáticas, pode prever-se que o tacrolímus não seja dialisável. Em casos isolados de doentes com níveis plasmáticos muito elevados, a hemofiltração ou a diafiltração foi eficaz na redução de concentrações tóxicas. Nos casos de intoxicação oral, poderá ser útil a lavagem gástrica e/ou o uso de adsorventes (como o carvão ativado), se usados logo após a ingestão.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossuppressores, inibidores da calcineurina, código ATC: L04AD02

Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

A nível molecular, os efeitos de tacrolímus parecem ser mediados pela ligação a uma proteína citosólica (FKBP12) que é responsável pela acumulação intracelular do composto. O complexo FKBP12-tacrolímus liga-se de forma específica e competitiva à calcineurina, inibindo-a, conduzindo à inibição cálcio-dependente das vias de transdução do sinal das células T, prevenindo desse modo a transcrição de um conjunto distinto de genes de linfocina.

O tacrolímus é um agente imunossupressor altamente potente e demonstrou a sua atividade tanto em experiências *in vitro* como *in vivo*.

Em particular, o tacrolímus inibe a formação de linfócitos citotóxicos que são principalmente responsáveis pela rejeição de transplantes. O tacrolímus suprime a ativação das células T e a proliferação das células B induzida pelas células T-Helper, assim como a formação de linfoquinas (como as interleuquinas-2, -3 e o interferão γ) e a expressão dos recetores da interleuquina-2.

Eficácia clínica e segurança de tacrolímus administrado duas vezes por dia em transplantação primária de outros órgãos

Em estudos prospectivos publicados, o tacrolímus oral (administrado como Prograf cápsulas) foi investigado como imunossupressor primário em aproximadamente 175 doentes após transplante de pulmão, 475 doentes após transplante do pâncreas e 630 doentes após transplante de intestino. Em geral, o perfil de segurança de tacrolímus oral nestes estudos publicados assemelha-se ao notificado em estudos de grande dimensão, onde o tacrolímus foi usado como tratamento primário na transplantação de fígado, rim e coração. Os resultados de eficácia em cada indicação, obtidos nos estudos de maior dimensão, encontram-se resumidos de seguida.

Transplantação pulmonar

A análise preliminar de um estudo multicêntrico recente avaliou 110 doentes que foram aleatorizados na proporção de 1:1 para tacrolímus ou ciclosporina. O tacrolímus foi iniciado como perfusão intravenosa contínua numa dose de 0.01 a 0.03 mg/kg/dia e o tacrolímus oral foi administrado numa dose de 0.05 a 0.3 mg/kg/dia. Durante o primeiro ano após a transplantação foi notificada uma menor incidência de episódios de rejeição aguda em doentes tratados com tacrolímus – *versus* ciclosporina (11,5% *versus* 22,6%) e uma menor incidência de rejeição crónica, a síndrome de bronquiólite obliterante foi notificada dentro do primeiro ano após transplantação (em valores de 2,86% *versus* 8,57%). A taxa de sobrevida de doentes no primeiro ano foi de 80,8% no grupo tratado com tacrolímus e de 83% no grupo tratado com ciclosporina.

Outro estudo aleatorizado incluiu 66 doentes com tacrolímus *versus* 67 doentes com ciclosporina. O tacrolímus foi iniciado como perfusão intravenosa contínua numa dose de 0,025 mg/kg/dia e o tacrolímus oral foi administrado numa dose de 0,15 mg/kg/dia com os subsequentes ajustes de dose para se atingir a concentração mínima pretendida de 10 a 20 nanogramas/ml. A sobrevida de doentes ao fim de um ano foi de 83% no grupo tratado com tacrolímus e de 71% no grupo tratado com ciclosporina e as taxas de sobrevida ao fim de dois anos foram de 76% e 66%, respetivamente. Os episódios de rejeição aguda por 100 doentes-dia foram numericamente inferiores no grupo de tacrolímus (0,85 episódios) em relação ao grupo da ciclosporina (1,09 episódios). Ocorreu bronquiólite obliterante em 21,7% dos doentes no grupo tratado com tacrolímus comparado com 38,0% dos doentes tratados com ciclosporina ($p=0,025$). O número de doentes tratados com ciclosporina ($n=13$) que necessitou de conversão para tacrolímus foi significativamente superior aos doentes tratados com tacrolímus convertidos para ciclosporina ($n=2$) ($p=0,02$).

Num estudo adicional em 2 centros, 26 doentes foram aleatorizados para o tacrolímus *versus* 24 doentes para a ciclosporina. O tacrolímus foi iniciado como perfusão intravenosa contínua numa dose de 0,05 mg/kg/dia e o tacrolímus oral foi administrado numa dose de 0,1 a 0,3 mg/kg/dia com os subsequentes ajustes de dose para se atingir a concentração mínima pretendida de 12 a 15 nanogramas/ml. As taxas de sobrevida de doentes ao fim de um ano foram de 73,1% para o tacrolímus *versus* 79,2% no grupo da ciclosporina. A ausência de rejeição aguda foi superior no grupo de tacrolímus aos 6 meses (57,7% *versus* 45,8%) e após um ano da transplantação pulmonar (50% *versus* 33,3%).

Os três estudos demonstraram taxas de sobrevida semelhantes. A incidência de rejeição aguda foi numericamente inferior com o tacrolímus nos três estudos e um dos estudos notificou uma incidência significativamente inferior da síndrome de bronquiólite obliterante com o tacrolímus.

Transplantação pancreática

Um estudo multicêntrico incluiu 205 doentes submetidos ao transplante simultâneo de pâncreas e rim, os quais foram aleatorizados para tacrolímus ($n=103$) ou ciclosporina ($n=102$). De acordo com o protocolo, no início a dose oral inicial de tacrolímus foi de 0,2 mg/kg/dia com os subsequentes ajustes

de dose para se atingir a concentração mínima pretendida de 8 a 15 nanogramas/ml no quinto dia e 5 a 10 nanogramas/ml depois do sexto mês. A sobrevida do enxerto na transplantação pancreática ao fim de 1 ano foi significativamente superior com o tacrolímus: 91,3% *versus* 74,5% com ciclosporina ($p < 0,0005$), enquanto que a taxa de sobrevida do enxerto na transplantação renal foi semelhante em ambos os grupos. No total, 34 doentes mudaram o tratamento de ciclosporina para tacrolímus, enquanto que apenas 6 doentes tratados com tacrolímus necessitaram de terapêutica alternativa.

Transplantação intestinal

A experiência clínica publicada de um centro com o uso de tacrolímus oral para o tratamento primário após a transplantação intestinal demonstrou que a taxa de sobrevida atuarial de 155 doentes (65 apenas intestino, 75 fígado e intestino e 25 multivisceral) a receber tacrolímus e prednisolona foi de 75% ao fim de 1 ano, 54% ao fim de 5 anos e 42% ao fim de 10 anos. Nos anos iniciais a dose oral inicial de tacrolímus foi de 0,3 mg/kg/dia. Os resultados melhoraram continuamente com o aumento da experiência ao longo de 11 anos. A variedade de inovações, tais como as técnicas para a deteção precoce de infeções por Epstein-Barr (EBV) e CMV, aumento da medula óssea, o uso auxiliar do antagonista da interleucina-2, o daclizumab, doses iniciais baixas de tacrolímus com níveis mínimos de 10 a 15 nanograma/ml, e mais recentemente a irradiação de transplantes alogénicos, contribuíram para melhorar os resultados nesta indicação ao longo do tempo.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

No homem, o tacrolímus demonstrou ser capaz de ser absorvido pelo trato gastrointestinal. O tacrolímus disponível é em geral rapidamente absorvido.

O Modigraf granulado é uma formulação de libertação imediata de tacrolímus administrada duas vezes por dia. Após a administração oral de Modigraf granulado, o pico da concentração (C_{max}) de tacrolímus no sangue é em média atingido em aproximadamente 2 a 2,5 horas.

A absorção de tacrolímus é variável. Os resultados de um estudo de bioequivalência de dose única em voluntários adultos saudáveis demonstraram que o Modigraf granulado foi aproximadamente 20% mais biodisponível que o Prograf cápsulas. A biodisponibilidade oral média de tacrolímus (investigada com a formulação Prograf cápsulas) encontra-se no intervalo de 20 – 25% (intervalo individual em doentes adultos 6 - 43%, em doentes pediátricos transplantados renais 3-77 %). A biodisponibilidade oral de tacrolímus foi reduzida quando foi administrado após uma refeição.

O fluxo biliar não influencia a absorção de tacrolímus, portanto o tratamento com Modigraf granulado pode iniciar-se oralmente.

Em alguns doentes, o tacrolímus parece ser continuamente absorvido durante um período prolongado originando um perfil de absorção relativamente plano.

A taxa e extensão de absorção de tacrolímus são superiores em jejum. A presença de alimentos diminui a taxa e a extensão da absorção de tacrolímus e o efeito é mais notório após uma refeição de elevado teor lipídico. O efeito de uma refeição com elevado teor de hidratos de carbono é menos pronunciado.

Em doentes submetidos a transplante hepático e que se encontram em condições estáveis, a biodisponibilidade oral de tacrolímus diminuiu quando foi administrado após uma refeição de teor lipídico moderado (34% de calorias). Foram evidentes diminuições da AUC (27%) e da C_{max} (50%) e um aumento de t_{max} (173%) no sangue total.

Num estudo realizado em doentes renais transplantados e que se encontram em condições estáveis aos quais foi administrado tacrolímus imediatamente após a ingestão de um pequeno-almoço continental padrão, o efeito na biodisponibilidade oral foi menos pronunciado. Foi evidente a diminuição da AUC (de 2 a 12%) e da C_{max} (de 15 a 38%) e o aumento da t_{max} (de 38% a 80%) no sangue total.

Existe uma forte correlação entre a AUC e os níveis mínimos no sangue total, no estado estacionário, para o Modigraf. A monitorização dos níveis no sangue total constitui uma boa estimativa da exposição sistémica.

Distribuição

No homem, a distribuição de tacrolímus após perfusão intravenosa pode ser descrita como bifásica.

Na circulação sistémica, o tacrolímus liga-se fortemente aos eritrócitos, o que resulta numa taxa de distribuição das concentrações sangue total/plasma de aproximadamente 20:1. No plasma, o tacrolímus liga-se fortemente às proteínas plasmáticas (> 98,8%), principalmente à albumina sérica e à glicoproteína ácida α -1.

O tacrolímus é extensamente distribuído no organismo. O volume de distribuição no estado estacionário baseado nas concentrações plasmáticas é de aproximadamente 1 300 l (em indivíduos saudáveis). Dados correspondentes baseados nas concentrações no sangue total foram em média 47,6 l.

Metabolismo

O tacrolímus é amplamente metabolizado no fígado, principalmente pelo citocromo P450-3A4 (CYP3A4) e o citocromo P450-3A5 (CYP3A5). O tacrolímus é também consideravelmente metabolizado na parede do intestino. Existem vários metabolitos identificados. Apenas um demonstrou ter atividade imunossupressora *in vitro* semelhante ao tacrolímus. Os outros metabolitos têm apenas atividade imunossupressora fraca ou não possuem atividade imunossupressora. Na circulação sistémica está presente apenas um dos metabolitos inativos em baixas concentrações. Deste modo, os metabolitos não contribuem para a atividade farmacológica de tacrolímus.

Excreção

O tacrolímus é uma substância com uma depuração baixa. Nos indivíduos saudáveis, a depuração total média no organismo, calculada a partir das concentrações no sangue total, foi de 2,25 l/h. Nos doentes adultos submetidos a transplantes hepáticos, renais e cardíacos, foram observados valores de 4,1 l/h, 6,7 l/h e 3,9 l/h, respetivamente. Fatores tais como baixos níveis de hematócrito e proteínas, que resultam num aumento da fração não ligada de tacrolímus, ou metabolismo aumentado induzido por corticosteroides, são considerados como sendo responsáveis pelas taxas de depuração superiores observadas após o transplante.

A semivida de tacrolímus é longa e variável. Nos indivíduos saudáveis, a semivida média no sangue total foi de aproximadamente 43 horas. Em doentes adultos e pediátricos submetidos a transplante hepático, a média é de 11,7 e de 12,4 horas, respetivamente, comparativamente com as 15,6 horas nos recetores adultos submetidos a transplante renal. Um aumento nas taxas de depuração plasmática contribui para uma menor semivida observada nos recetores de transplantes.

Após administração intravenosa e oral de tacrolímus 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 tacrolímus inalterado foi detetado na urina e nas fezes, indicando que o tacrolímus é quase completamente metabolizado antes da eliminação: sendo a biliar foi a principal via de eliminação.

Dados pediátricos

Em doentes pediátricos transplantados hepáticos, a biodisponibilidade oral média de tacrolímus (investigada com Modigraf granulado) é $26\% \pm 23\%$ (intervalo individual em doentes pediátricos transplantados hepáticos 4 - 80%).

Não existem dados disponíveis relativos à biodisponibilidade oral de Modigraf noutras indicações terapêuticas.

Após administração oral (0,30 mg/kg/dia) a doentes pediátricos transplantados hepáticos, as concentrações de tacrolímus no estado estacionário foram alcançadas em 3 dias na maioria dos doentes.

Foram observados respetivamente em doentes pediátricos transplantados hepáticos e renais, valores para depuração corporal total de $2,3 \pm 1,2$ ml/min/kg e $2,1 \pm 0,6$ ml/min/kg. Foram observados em investigações clínicas pediátricas limitadas, valores de semivida e depuração corporal total altamente variáveis e dependentes da idade, especialmente na primeira infância.

A semivida em doentes pediátricos transplantados é em média aproximadamente 12 horas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos de toxicidade realizados em ratos e babuínos, os rins e o pâncreas foram os principais órgãos afetados. Nos ratos, o tacrolímus causou efeitos tóxicos no sistema nervoso e nos olhos. Foram

observados efeitos cardiotoxicos reversíveis em coelhos após a administração intravenosa de tacrolimus.

Foi observado o prolongamento do intervalo QTc em algumas espécies animais, quando o tacrolimus é administrado por via intravenosa em perfusão rápida/injeção em bolus numa dose de 0,1 a 1,0 mg/kg. As concentrações sanguíneas máximas alcançadas com estas doses foram superiores a 150 nanograma/ml, o que é mais do que seis vezes superior às concentrações máximas médias observadas com Modigraf em transplantes clínicos.

Foi observada toxicidade embriofetal em ratos e coelhos e esta foi limitada a doses que causaram toxicidade significativa nas progenitoras. Em ratos, verificou-se que a função reprodutora feminina, incluindo o nascimento, se encontrava debilitada em dosagens tóxicas e a descendência apresentava o peso à nascença, viabilidade e crescimento reduzidos.

Foi observado um efeito negativo de tacrolimus na fertilidade masculina de ratos na forma de redução das contagens de espermatozoides e na sua mobilidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Lactose mono-hidratada
Hipromelose (E464)
Croscarmellose sódica (E468)

6.2 Incompatibilidades

O tacrolimus não é compatível com plástico PVC (cloreto de polivinilo). Os materiais usados para preparar e administrar a suspensão, por exemplo recipiente para beber, copo ou tubo não podem conter PVC.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Após preparação a suspensão deve ser imediatamente administrada.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Saquetas formadas por camadas de tereftalado de polietileno (PET), alumínio (Al) e polietileno (PE).

Tamanho da embalagem: embalagem contendo 50 saquetas.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Baseado nos efeitos imunossupressores de tacrolimus, a inalação ou contacto direto com a pele ou membranas mucosas e as formulações injetáveis, em pó ou granulado dos medicamentos com tacrolimus, devem ser evitados durante a preparação. Se ocorrer este contacto, lave a pele e irrigue os olhos afetados.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Modigraf 0,2 mg granulado para suspensão oral
EU/1/09/523/001

Modigraf 1 mg granulado para suspensão oral
EU/1/09/523/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 15 de maio de 2009
Data da última renovação: 17 de fevereiro de 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

MM/YYYY

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento, no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Astellas Ireland Co. Ltd
Killorglin
Co Kerry, V93FC86
Irlanda

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E RESTRIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios Periódicos de Segurança**

O Titular de Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do nº 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamento.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos.
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco)

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**Cartonagem****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Modigraf 0,2 mg granulado para suspensão oral
Tacrolímus

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS(S) ATIVA(S)

Cada saqueta contém 0,2 mg de tacrolímus (como mono-hidrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém também lactose. Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

50 saquetas contendo granulado para suspensão oral.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Suspender o granulado em água.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAI(S), SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL:

Após preparação, a suspensão deve ser imediatamente administrada.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO
--

EU/1/09/523/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

modigraf 0,2 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

SAQUETA DE ALUMÍNIO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Modigraf 0,2 mg granulado para suspensão oral
tacrolímus
Via oral

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTRAS

Astellas Pharma Europe B.V.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**Cartonagem****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Modigraf 1 mg granulado para suspensão oral
Tacrolímus

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS(S) ATIVA(S)

Cada saqueta contém 1 mg de tacrolímus (como mono-hidrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém também lactose. Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

50 saquetas contendo granulado para suspensão oral.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Suspender o granulado em água.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(ES), SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL:

Após preparação, a suspensão deve ser imediatamente administrada.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO
--

EU/1/09/523/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

modigraf 1 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

SAQUETA DE ALUMÍNIO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Modigraf 1 mg granulado para suspensão oral
tacrolímus
Via oral

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTRAS

Astellas Pharma Europe B.V.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Modigraf 0,2 mg, granulado para suspensão oral

Modigraf 1 mg, granulado para suspensão oral

Tacrolímus

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Modigraf e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Modigraf
3. Como tomar Modigraf
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Modigraf
6. Conteúdos da embalagem e outras informações

1. O que é Modigraf e para que é utilizado

O Modigraf contém a substância ativa tacrolímus. É um imunossupressor. Após ser submetido a um transplante (por exemplo, de fígado, rim, coração) o seu sistema imunológico irá tentar a rejeitar o novo órgão. O Modigraf é usado para controlar esta resposta imunológica habilitando-o a aceitar o órgão transplantado.

Também lhe pode ser administrado Modigraf quando estiver a ocorrer uma rejeição do fígado, rim, coração ou outro órgão transplantado, ou quando em tratamentos anteriores não foi capaz de controlar a sua resposta imunológica após o transplante.

Modigraf é usado em adultos e crianças.

2. O que precisa de saber antes de tomar Modigraf

Não tome Modigraf

- Se tem alergia ao tacrolímus ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- Se tem alergia ao sirolímus (outra substância usada para prevenir a rejeição do seu órgão transplantado) ou a qualquer antibiótico macrólido (por exemplo, eritromicina, claritromicina, josamicina).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Modigraf

- se tem ou teve problemas de fígado.
- se tem diarreia durante mais de um dia.
- se sentir uma forte dor abdominal acompanhada ou não por outros sintomas, como por exemplo arrepios, febre, náuseas ou vômitos.
- se tem uma alteração da atividade elétrica do coração chamada "prolongamento do intervalo QT".
- se tem ou teve danos nos pequenos vasos sanguíneos, conhecido como microangiopatia trombótica/púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome urémica hemolítica. Fale com o seu

médico se desenvolver febre, nódos negros debaixo da pele (os quais podem aparecer como minúsculos pontos vermelhos), cansaço extremo, confusão, amarelecimento da pele ou olhos, baixa produção de urina, perda de visão e convulsões (ver secção 4). Quando tacrolímus é tomado em conjunto com sirolímus ou everolímus, o risco de desenvolver estes sintomas pode aumentar.

Evite tomar medicamentos à base de plantas, p. ex., hipericão (*Hypericum perforatum*) ou quaisquer outros produtos à base de plantas, uma vez que podem afetar a eficácia e a dose de Modigraf que necessita de tomar. Em caso de dúvida, consulte o seu médico antes de tomar qualquer produto ou medicamento à base de plantas.

O seu médico pode necessitar de ajustar a sua dose de Modigraf.

Deve manter-se em contacto regular com o seu médico. De vez em quando, o seu médico pode precisar efetuar testes ao sangue, aos olhos, à urina e ao coração para ajustar a dose de Modigraf.

Deve limitar a sua exposição ao sol e à luz UV (ultravioleta) enquanto está a tomar Modigraf. Isto porque os imunossuppressores, como o Modigraf podem aumentar o risco de cancro da pele. No caso de exposição à luz solar, use vestuário protetor adequado e use um protetor solar com um alto fator de proteção solar.

Precauções de manuseamento:

O contacto direto com qualquer parte do seu corpo, como a sua pele ou olhos, e as soluções injetáveis, pó ou granulado dos medicamentos com tacrolímus, devem ser evitados durante a preparação. Se este contacto ocorrer, lave a pele e os olhos.

Outros medicamentos e Modigraf

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Não é recomendado que o Modigraf seja tomado com ciclosporina (outro medicamento utilizado para a prevenção da rejeição de órgãos transplantados).

Se tiver necessidade de consultar um médico que não seja o seu especialista em transplantação, informe esse médico de que está a tomar tacrolímus. O seu médico poderá precisar de entrar em contacto com o seu especialista em transplantação se tiver necessidade de utilizar outro medicamento que possa aumentar ou diminuir os níveis sanguíneos de tacrolímus.

A quantidade de Modigraf no sangue pode ser alterada pela toma de outros medicamentos, e a quantidade de outros medicamentos no sangue pode ser alterada por tomar Modigraf, o que pode requerer a suspensão, um aumento ou uma diminuição da dose de Modigraf.

Foram observados aumentos dos níveis sanguíneos de tacrolímus em alguns doentes que também tomam outros medicamentos. Isto pode levar a efeitos indesejáveis graves, tais como problemas nos rins, sistema nervoso e alterações do ritmo cardíaco (ver secção 4).

Pode ocorrer um efeito sobre os níveis sanguíneos de Modigraf pouco tempo depois de começar a utilizar outro medicamento, pelo que uma monitorização frequente e contínua do seu nível sanguíneo de Modigraf pode ser necessária nos primeiros dias depois de iniciar outro medicamento e regularmente enquanto continuar o tratamento com o outro medicamento. Alguns outros medicamentos podem causar uma diminuição dos níveis sanguíneos de tacrolímus, podendo aumentar o risco de rejeição do órgão transplantado. Em especial, deve informar o seu médico se está a tomar ou tomou recentemente medicamentos como:

- medicamentos antifúngicos e antibióticos, especialmente os chamados antibióticos macrólidos, usados no tratamento de infeções, por exemplo cetoconazol, fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, clotrimazol, isavuconazol, miconazol, caspofungina, telitromicina, eritromicina, claritromicina, josamicina, azitromicina, rifampicina, rifabutina e isoniazida e flucloxacilina

- letermovir, usado para prevenir a doença causada pelo CMV (citomegalovírus humano)
- inibidores da protease do vírus da imunodeficiência humana (VIH) (por exemplo, ritonavir, nelfinavir, saquinavir), o medicamento indutor cobicistate, e medicamentos associados, ou inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa do VIH (efavirenz, etravirina, nevirapina) usados no tratamento da infecção do VIH
- inibidores de protease do VHC (por exemplo, telaprevir, boceprevir, a combinação ombitasvir/paritaprevir/ritonavir com ou sem dasabuvir, elbasvir/grazoprevir e glecaprevir/pibrentasvir), usado no tratamento de infecções da hepatite C
- nilotinib e imatinib, imatinib, ceritinib, crizotinib, apalutamida, enzalutamida ou mitotano (usados para tratar alguns tipos de cancro)
- ácido micofenólico, usado na supressão do sistema imunitário para prevenir a rejeição de transplantes
- medicamentos para a úlcera de estômago ou refluxo ácido (por exemplo, omeprazol, lansoprazol ou cimetidina)
- antieméticos, usados para tratar náuseas (enjoo) e vômitos (por exemplo, metoclopramida)
- cisaprida ou o antiácido estearato de hidróxido de alumínio e magnésio, usado no tratamento da azia
- pílula contraceptiva, tratamentos hormonais com etinilestradiol ou tratamentos hormonais com danazol
- medicamentos usados no tratamento da pressão arterial elevada ou problemas cardíacos (por exemplo nifedipina, nicardipina, diltiazem e verapamil)
- medicamentos antiarrítmicos (a amiodarona) usados para o tratamento de arritmias (batimento irregular do coração)
- medicamentos chamados “estatinas” usados para o tratamento de colesterol e triglicéridos elevados
- carbamazepina, fenitoína ou fenobarbital, usados no tratamento de epilepsia
- metamizol, usado para tratar a dor e febre
- os corticosteroides prednisolona e metilprednisolona, pertencentes à classe dos corticosteroides usados para tratar inflamações ou para suprimir o sistema imunitário (por exemplo rejeição do transplante)
- nefazodona, usada no tratamento da depressão
- preparações à base de plantas contendo hipericão (*Hypericum perforatum*) ou extratos de *Schisandra sphenanthera*
- canabidiol (utilizado, por exemplo, no tratamento de convulsões)

Informe o seu médico se estiver a receber tratamento para a hepatite C. O tratamento farmacológico para a hepatite C pode alterar o funcionamento do fígado e afetar os níveis sanguíneos de tacrolímus. Os níveis sanguíneos de tacrolímus podem diminuir ou aumentar dependendo dos medicamentos prescritos para a hepatite C. O seu médico necessita de monitorizar cuidadosamente os níveis sanguíneos de tacrolímus e efetuar os ajustes necessários da dose de Modigraf depois de começar o tratamento para a hepatite C.

Informe o seu médico se está a tomar ou se necessita de tomar ibuprofeno (usado para tratar a febre, inflamação e dor), antibióticos (cotrimoxazol, vancomicina ou antibióticos aminoglicosídeos, tais como a gentamicina), anfotericina B (usada para tratar infecções fúngicas) ou antivirais (usados para tratar infecções virais, por exemplo, aciclovir, ganciclovir, cidofovir, foscarnet). Estes podem piorar os problemas no rim ou no sistema nervoso quando tomados conjuntamente com Modigraf.

Fale com o seu médico se estiver a tomar sirolímus ou everolímus. Quando tacrolímus é tomado em conjunto com sirolímus ou everolímus, o risco de desenvolvimento de microangiopatia trombótica, púrpura trombocitopénica trombótica, e síndrome urémica hemolítica pode aumentar (ver secção 4.4).

O seu médico também necessita de saber se está a tomar conjuntamente com Modigraf suplementos de potássio ou certos diuréticos usados para a insuficiência cardíaca, hipertensão (tensão arterial elevada) ou doença renal (por exemplo, amilorida, triamtereno ou espironolactona), ou os antibióticos trimetoprim ou cotrimoxazol que podem aumentar os níveis de potássio no sangue, certos medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (conhecidos por AINES, por exemplo ibuprofeno)

usados para a febre, inflamação e dor, anticoagulantes (para diluir o sangue), ou medicamentos orais para a diabetes.

Se necessita de tomar qualquer vacina, por favor informe antecipadamente o seu médico.

Modigraf com alimentos e bebidas

De um modo geral deve tomar Modigraf com o estômago vazio ou pelo menos 1 hora antes ou 2 a 3 horas depois de uma refeição. Toranja e sumo de toranja devem ser evitados durante o tratamento com Modigraf, pois pode afetar os seus níveis no sangue.

Gravidez e amamentação

Se está a tomar Modigraf durante a gravidez, é provável que este passe para o bebé através da placenta. Isto pode influenciar potencialmente a saúde do seu bebé ou influenciar negativamente o percurso da sua gravidez.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. Um estudo avaliou os resultados da gravidez em mulheres tratadas com tacrolímus e nas tratadas com outros imunossuppressores. Embora não tenham existido evidências suficientes neste estudo para tirar conclusões, taxas superiores de aborto espontâneo foram comunicadas entre doentes com transplante de rim e de fígado tratados com tacrolímus, bem como taxas superiores, entre doentes com transplante de rim, de hipertensão persistente associada à perda de proteína na urina que se desenvolve durante a gravidez ou no período pós-parto (uma condição chamada pré-eclampsia). Não foi encontrado um risco aumentado de defeitos congénitos graves associados à utilização de Modigraf.

O Modigraf passa para o leite materno. Deste modo, não deve amamentar enquanto estiver a tomar Modigraf.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza e não utilize quaisquer ferramentas ou máquinas se sentir tonturas ou sono, ou se tiver problemas de visão após tomar Modigraf. Estes efeitos são mais frequentes se também beber álcool.

Modigraf contém lactose e sódio

O Modigraf contém lactose (açúcar do leite). Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por saqueta, isto é, essencialmente “isento de sódio”.

3. Como tomar Modigraf

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. O Modigraf apenas deve ser-lhe prescrito por médicos com experiência no tratamento de doentes transplantados e com experiência na utilização de medicamentos que controlam o sistema imunológico do organismo (imunossuppressores).

Certifique-se que recebe o mesmo medicamento de tacrolímus sempre que recebe a sua prescrição, a não ser que o seu especialista em transplantação tenha concordado em mudar o seu medicamento.

Este medicamento deve ser tomado duas vezes por dia. Se a aparência física alterou a partir de grânulos brancos normais, ou se a instrução relativamente à posologia mudou, fale com o seu médico ou farmacêutico com a maior brevidade possível para ter a certeza que está a tomar o medicamento correto.

A dose inicial para prevenir a rejeição do seu órgão transplantado será determinada pelo seu médico através de cálculos tendo em conta o seu peso corporal. Por norma, as doses iniciais logo após a transplantação estão dentro do intervalo 0,075 – 0,30 mg por kg de peso corporal por dia dependendo do órgão transplantado. No tratamento da rejeição, podem ser usadas as mesmas doses.

A sua dose depende da sua condição geral e de outros medicamentos imunossupressores que esteja a tomar.

Crianças e adolescentes

As doses de Modigraf recebidas nas crianças e adolescentes são calculadas da mesma forma que as dos adultos. Em geral, as crianças necessitam de doses maiores por kg do peso do corpo para atingir o mesmo nível de efeitos sanguíneos dos adultos.

Após o início do seu tratamento com Modigraf o seu médico irá requerer exames sanguíneos frequentes de forma a estabelecer e ajustar a dose correta sempre que for necessário. O seu médico irá normalmente reduzir a dose de Modigraf quando a sua condição estabilizar. O seu médico irá informá-lo exatamente de quantas saquetas tem de tomar.

Irá necessitar de tomar Modigraf todos os dias enquanto precisar de imunossupressão para prevenir a rejeição do seu órgão transplantado. Deve manter contacto regular com o seu médico.

Modigraf é administrado por via oral, duas vezes por dia, normalmente de manhã e à noite. Tome Modigraf com o estômago vazio ou 2 a 3 horas depois de uma refeição. Espere pelo menos 1 hora até a próxima refeição.

Como preparar as saquetas de Modigraf para utilizar?

O seu médico irá avisá-lo sobre o número de saquetas que necessita de abrir e do volume de água necessário para fazer a suspensão. Para uma medida mais exata do volume de água, pode utilizar uma seringa ou um copo graduado.

Coloque o volume prescrito de água (à temperatura ambiente) dentro de um copo, até um máximo de 50 ml. Coloque o copo com água numa superfície estável. Não utilize copos ou colheres que são feitas de PVC (cloreto de polivinilo) para tomar Modigraf porque a substância ativa de Modigraf pode colar-se ao PVC.

Abra cuidadosamente o número de saquetas prescrito, por exemplo, com uma tesoura na zona indicada com uma seta. Segure a saqueta aberta, com o polegar e o dedo indicador, em cima do copo com a parte aberta da saqueta direcionada para baixo. Dê ligeiros toques na extremidade fechada da saqueta e deite os conteúdos de cada saqueta num copo contendo água. Não utilize qualquer utensílio ou líquido para esvaziar a saqueta. Se seguir estas instruções, irá retirar a quantidade correta de granulado da saqueta. É normal que algum granulado fique na saqueta: a saqueta foi desenhada desse modo.

Agite ou mexa delicadamente até o granulado estar completamente suspenso. A suspensão pode ser retirada com uma seringa ou engolida diretamente pelo doente. O líquido tem um sabor adocicado. Encha novamente o copo com a mesma quantidade de água e beba-a também. O líquido deve ser imediatamente bebido após a preparação.

Se tomar mais Modigraf do que deveria

Se tomar acidentalmente mais Modigraf do que deveria, contacte imediatamente o seu médico ou o serviço de urgência do hospital mais próximo.

Caso se tenha esquecido de tomar Modigraf

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se se esqueceu de tomar Modigraf espere até à próxima dose e depois continue a tomar como anteriormente.

Se parar de tomar Modigraf

Parar o tratamento com Modigraf poderá aumentar o risco de rejeição do seu órgão transplantado. Não pare o tratamento a não ser que o seu médico lhe tenha dito para o fazer.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

O Modigraf reduz os mecanismos de defesa do seu próprio organismo (sistema imunitário) que não estará nas condições normais para combater infeções. Assim, enquanto está a tomar Modigraf poderá estar mais propenso a ter infeções. Algumas infeções podem ser graves ou fatais incluindo infeções causadas por bactérias, vírus, fungos, parasitas, ou outras infeções.

Informe imediatamente o seu médico se tiver sinais ou sintomas de infeção incluindo:

- Febre, tosse, dor de garganta, sensação de fraqueza ou sensação de mal-estar
- Perda de memória, dificuldade em pensar, dificuldade em andar ou perda de visão – estas podem ser devidas a uma infeção cerebral grave muito rara, a qual pode ser fatal (Leucoencefalopatia multifocal progressiva ou LMP)

Podem ocorrer efeitos graves incluindo reações alérgicas e anafiláticas (um tipo de reações alérgicas muito graves com desmaio e dificuldade em respirar, que necessita de atenção médica imediata).

Foram notificados tumores benignos e malignos após o tratamento com Modigraf.

Informe imediatamente o seu médico imediatamente se tiver ou suspeitar que pode ter qualquer um dos seguintes efeitos indesejáveis graves:

Efeitos indesejáveis graves frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Perfuração gastrointestinal: forte dor abdominal acompanhada ou não de outros sintomas, tais como arrepios, febre, náuseas ou vômitos.
- Funcionamento insuficiente do órgão transplantado.
- Visão turva.

Efeitos indesejáveis graves pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- Microangiopatia trombótica (danos nos pequenos vasos sanguíneos) incluindo síndrome hemolítica urémica, uma condição com os seguintes sintomas: produção de urina baixa ou ausente (insuficiência renal aguda), cansaço extremo, amarelecimento da pele ou olhos (icterícia) e nódos negros ou hemorragias anormais e sinais de infeção.

Efeitos indesejáveis graves raros (podem afetar até 1 em 1 000 pessoas):

- Púrpura Trombocitopénica Trombótica: uma condição envolvendo danos nos pequenos vasos sanguíneos e caracterizada por febre e nódos negros debaixo da pele que podem parecer como minúsculos pontos vermelhos, com ou sem fadiga extrema inexplicável, confusão, amarelecimento da pele ou olhos (icterícia), com sintomas de insuficiência renal aguda (produção de urina baixa ou ausente), perda de visão e convulsões.
- Necrólise epidérmica tóxica: erosão e formação de bolhas na pele ou membranas mucosas, pele inchada vermelha que pode destacar em grandes partes do corpo.
- Cegueira.

Efeitos indesejáveis graves muito raros (podem afetar até 1 em 10 000 pessoas):

- Síndrome de Stevens-Johnson: dor de pele inexplicável generalizada, inchaço facial, doença grave com formação de bolhas na pele, boca, olhos e genitais, urticária, inchaço na língua, erupção na pele vermelha ou roxa disseminada, descamação da pele.
- *Torsades de pointes*: alteração da frequência cardíaca, que pode ou não ser acompanhada de sintomas, como dor no peito (angina), desmaio, vertigem ou náusea, palpitações (sentir o batimento cardíaco) e dificuldade em respirar.

Efeitos indesejáveis graves – frequência desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- Infeções oportunistas (bacterianas, fúngicas, virais e protozoárias): diarreia prolongada, febre e dor de garganta.
- Foram notificados tumores benignos e malignos após o tratamento, como resultado de imunossupressão, incluindo cânceros da pele malignos e um tipo raro de cancro que pode incluir

lesões da pele, conhecido como sarcoma de Kaposi. Os sintomas incluem alterações da pele, tais como descoloração nova ou alterada, lesões ou nódulos.

- Foram notificados casos de aplasia eritrocitária pura (uma redução muito acentuada do número de glóbulos vermelhos), anemia hemolítica (redução do número de glóbulos vermelhos por destruição anormal dos mesmos, acompanhada de fadiga) e neutropenia febril (uma diminuição no tipo de glóbulos brancos que combatem infecções, acompanhada de febre). Não existem informações exatas sobre a frequência destes efeitos indesejáveis. Pode não ter sintomas ou, dependendo da gravidade da condição, pode sentir: fadiga, apatia, palidez anormal da pele (palidez), falta de ar, tonturas, dor de cabeça, dor no peito e sensação de frio nas mãos e pés.
- Casos de agranulocitose (um número muito reduzido de glóbulos brancos acompanhado de feridas na boca, febre e uma ou mais infecção(ões)). Pode não ter sintomas ou sentir febre abrupta, arrepios e dor de garganta.
- Reações alérgicas e anafiláticas com os seguintes sintomas: erupção cutânea súbita com comichão (urticária), inchaço das mãos, pés, tornozelos, face, lábios, boca ou garganta (que pode causar dificuldade em engolir ou respirar) e pode sentir que vai desmaiar.
- Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível (SEPR): dor de cabeça, confusão mental, alterações de humor, convulsões e problemas na visão. Podem ser sinais de uma condição chamada síndrome de encefalopatia posterior reversível, a qual foi notificada em alguns doentes tratados com tacrolímus.
- Neuropatia ótica (anormalidades no nervo ótico): problemas na visão tais como visão turva, alteração na visão das cores, dificuldade em focar ou se o seu campo de visão se tornar mais restrito.

Os efeitos indesejáveis listados abaixo também podem ocorrer depois de tomar Modigraf e podem ser graves:

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- Aumento de açúcar no sangue, diabetes *mellitus*, aumento de potássio no sangue.
- Dificuldade em dormir.
- Tremores, dores de cabeça.
- Aumento da tensão arterial.
- Testes da função hepática alterados.
- Diarreia, náuseas.
- Problemas renais.

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Redução do número de células do sangue (plaquetas, glóbulos vermelhos ou glóbulos brancos), aumento do número de glóbulos brancos, alterações no número de glóbulos vermelhos (observados nas análises ao sangue).
- Redução de magnésio, fosfato, potássio, cálcio ou sódio no sangue, aumento do volume de sangue, aumento do ácido úrico ou lípidos no sangue, diminuição do apetite, aumento da acidez do sangue, outras alterações nos sais sanguíneos (observados nas análises sanguíneas).
- Sintomas de ansiedade, confusão e desorientação, depressão, alterações de humor, pesadelos, alucinações, distúrbios mentais.
- Desmaios, perturbações da consciência, formigueiro e dormência (por vezes doloroso) das mãos e pés, tonturas, perturbação na capacidade de escrever, distúrbios do sistema nervoso.
- Aumento da sensibilidade à luz, perturbações visuais.
- Zumbidos nos ouvidos.
- Diminuição do fluxo sanguíneo nos vasos cardíacos, aumento da frequência cardíaca.
- Hemorragia, bloqueio completo ou parcial dos vasos sanguíneos, diminuição da tensão arterial.
- Falta de ar, alteração dos tecidos do pulmão, acumulação de líquido à volta do pulmão, inflamação da garganta, tosse, sintomas gripais.
- Inflamações ou úlceras causando dor abdominal ou diarreia, hemorragias no estômago, inflamação e úlcera na boca, acumulação de líquidos no abdómen, vômitos, dores abdominais, indigestão, prisão de ventre, flatulência, inchaço, fezes moles, problemas de estômago.
- Perturbações no ducto biliar, pele amarelada devido a problemas no fígado, lesão no tecido hepático e inflamação do fígado.

- Comichão, erupção cutânea, perda de cabelo, acne, aumento da transpiração.
- Dor nas articulações, nos membros, nas costas e nos pés, espasmos musculares.
- Funcionamento insuficiente dos rins, diminuição da produção de urina, dor ou dificuldade em urinar.
- Fraqueza geral, febre, acumulação de fluidos no corpo, dor e desconforto, aumento da enzima fosfatase alcalina no sangue, aumento de peso, problemas na percepção da temperatura corporal.

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- Alterações na coagulação sanguínea, redução do número de todos os tipos de células sanguíneas (observados nas análises ao sangue).
- Desidratação.
- Redução das proteínas ou açúcar no sangue, fosfatase aumentada no sangue.
- Coma, hemorragias no cérebro, AVC (acidente vascular cerebral), paralisia, lesões no cérebro, anomalias da fala e da comunicação, problemas de memória.
- Opacificação da lente do olho.
- Audição comprometida.
- Frequência cardíaca irregular, paragem do batimento cardíaco, redução do desempenho cardíaco, distúrbios no músculo cardíaco, aumento do músculo cardíaco, frequência cardíaca forte, eletrocardiograma alterado, frequência cardíaca e pulso alterados.
- Coágulo sanguíneo numa veia de um membro, choque.
- Dificuldade em respirar, doenças das vias respiratórias, asma.
- Obstrução do intestino, aumento do nível sanguíneo da enzima amilase, refluxo do conteúdo do estômago para a garganta, atraso no esvaziamento do estômago.
- Inflamação da pele, sensação de queimadura à luz solar.
- Perturbações nas articulações.
- Incapacidade de urinar, dor menstrual e hemorragia menstrual anormal.
- Falência de múltiplos órgãos, sintomas de tipo gripal, aumento da sensibilidade ao calor e ao frio, sensação de pressão torácica, sensação nervosa, sensação anormal, aumento da enzima lactato desidrogenase no sangue, diminuição de peso.

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas):

- Pequenas hemorragias na pele devido a coágulos sanguíneos.
- Aumento da rigidez muscular.
- Surdez.
- Acumulação de fluidos à volta do coração.
- Dificuldade respiratória aguda.
- Formação de quistos no pâncreas.
- Problemas com o fluxo sanguíneo no fígado.
- Aumento de pilosidade.
- Sede, queda, sensação de pressão no peito, diminuição da mobilidade, úlcera.

Efeitos indesejáveis muito raros (podem afetar até 1 em 10 000 pessoas):

- Fraqueza muscular.
- Alteração do ecocardiograma.
- Insuficiência hepática.
- Dor ao urinar com sangue na urina.
- Aumento do tecido adiposo.

Crianças e adolescentes

As crianças e adolescentes poderão sentir os mesmos efeitos indesejáveis que os adultos.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Modigraf

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e na saqueta, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

Após a preparação, a suspensão deve ser imediatamente consumida.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Modigraf

- A substância ativa é o tacrolímus.
Cada saqueta de Modigraf 0,2 mg granulado contém 0,2 mg de tacrolímus (como mono-hidrato).
Cada saqueta de Modigraf 1 mg granulado contém 1 mg de tacrolímus (como mono-hidrato).
- Os outros componentes são: lactose mono-hidratada, hipromelose (E464) e croscarmellose sódica (E468).

Qual o aspeto de Modigraf e conteúdo da embalagem

Modigraf granulado para suspensão oral é um granulado branco fornecido em saquetas. Estão disponíveis embalagens contendo 50 saquetas.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Países Baixos

Fabricante

Astellas Ireland Co. Ltd.
Killorglin, County Kerry, V93FC86
Irlanda

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Astellas Pharma B.V. Branch
Tél/Tel: + 32 (0)2 5580710

Lietuva

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: +370 37 408 681

България

Астелас Фарма ЕООД
Тел.: + 359 2 862 53 72

Luxembourg/Luxemburg

Astellas Pharma B.V. Branch
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)2 5580710

Česká republika

Astellas Pharma s.r.o.
Tel: +420 221 401 500

Magyarország

Astellas Pharma Kft.
Tel.: + 36 1 577 8200

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: + 45 43 430355

Deutschland

Astellas Pharma GmbH
Tel: + 49 (0)89 454401

Eesti

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: +372 6 056 014

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

España

Astellas Pharma S.A.
Tel: + 34 91 4952700

France

Astellas Pharma S.A.S.
Tél: + 33 (0)1 55917500

Hrvatska

Astellas d.o.o.
Tel: + 385 1 670 01 02

Ireland

Astellas Pharma Co. Ltd.
Tel: + 353 (0)1 4671555

Ísland

Vistor hf
Sími: + 354 535 7000

Italia

Astellas Pharma S.p.A.
Tel: + 39 02 921381

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Ελλάδα Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: +371 67 619365

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

Nederland

Astellas Pharma B.V.
Tel: + 31 (0)71 5455745

Norge

Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

Österreich

Astellas Pharma Ges.m.b.H.
Tel: + 43 (0)1 8772668

Polska

Astellas Pharma Sp.z.o.o.
Tel.: + 48 225451 111

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: + 351 21 4401320

România

S.C.Astellas Pharma SRL
Tel: +40 (0)21 361 04 95

Slovenija

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: +386 (0) 14011 400

Slovenská republika

Astellas Pharma s.r.o.,
Tel: +421 2 4444 2157

Suomi/Finland

Astellas Pharma
Puh/Tel: + 358 (0)9 85606000

Sverige

Astellas Pharma AB
Tel: + 46 (0)40-650 15 00

Este folheto foi revisto pela última vez em MM/YYYY.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

Anexo IV

Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os RPS para tacrolímus (formulações sistémicas), as conclusões científicas do CHMP são as seguintes:

Tendo em conta os dados disponíveis sobre casos de sarcoma de Kaposi provenientes de ensaios clínicos, da literatura e de notificações espontâneas, incluindo casos com uma estreita relação temporal e vários casos com um desfecho fatal, e tendo em conta um mecanismo plausível, o relator do PRAC considera que uma relação causal entre o tacrolímus sistémico e o sarcoma de Kaposi é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação dos medicamentos que contêm tacrolímus sistémico deve ser alterada em conformidade.

Tendo revisto a recomendação do PRAC, o CMDh concorda com as conclusões gerais do PRAC e os fundamentos da sua recomendação.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a tacrolímus (formulações sistémicas), o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) tacrolímus (formulações sistémicas) se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.