

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tacforius 0,5 mg cápsulas de liberação prolongada
Tacforius 1 mg cápsulas de liberação prolongada
Tacforius 3 mg cápsulas de liberação prolongada
Tacforius 5 mg cápsulas de liberação prolongada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Tacforius 0,5 mg cápsulas de liberação prolongada

Cada cápsula de liberação prolongada contém 0,5 mg de tacrolímus (como mono-hidrato).

Excipiente com efeito conhecido

Cada cápsula contém 53,725 mg de lactose

Tacforius 1 mg cápsulas de liberação prolongada

Cada cápsula de liberação prolongada contém 1 mg de tacrolímus (como mono-hidrato).

Excipiente com efeito conhecido

Cada cápsula contém 107,45 mg de lactose

Tacforius 3 mg cápsulas de liberação prolongada

Cada cápsula de liberação prolongada contém 3 mg de tacrolímus (como mono-hidrato).

Excipiente com efeito conhecido

Cada cápsula contém 322,35 mg de lactose

Tacforius 5 mg cápsulas de liberação prolongada

Cada cápsula de liberação prolongada contém 5 mg de tacrolímus (como mono-hidrato).

Excipiente com efeito conhecido

Cada cápsula contém 537,25 mg de lactose e 0,0154 mg de ponceau 4R

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsulas de liberação prolongada

Tacforius 0,5 mg cápsulas de liberação prolongada

Cápsulas de gelatina gravadas com “TR” na cabeça amarelo claro da cápsula e “0.5 mg” no corpo laranja claro da cápsula

Tacforius 1 mg cápsulas de liberação prolongada

Cápsulas de gelatina gravadas com “TR” na cabeça branca da cápsula e “1 mg” corpo laranja claro da cápsula

Tacforius 3 mg cápsulas de liberação prolongada

Cápsulas de gelatina gravadas com “TR” na cabeça laranja claro da cápsula e “3 mg” no corpo laranja claro da cápsula

Tacforius 5 mg cápsulas de libertação prolongada

Cápsulas de gelatina gravadas com “TR” na cabeça vermelha-acinzentada da cápsula e “5 mg” no corpo laranja claro da cápsula

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Profilaxia da rejeição do transplante em recetores adultos de aloenxertos renais ou hepático.

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

4.2 Posologia e modo de administração

Tacforius é uma formulação oral de tacrolímus de toma única diária. A terapêutica com Tacforius requer uma monitorização cuidadosa por pessoal adequadamente equipado e qualificado. Apenas médicos com experiência na terapêutica imunossupressora e no controlo de doentes transplantados devem prescrever este medicamento, assim como iniciar alterações na terapêutica imunossupressora.

Diferentes formulações orais de tacrolímus não devem ser substituídas sem supervisão médica. A troca inadvertida, involuntária ou não vigiada entre diferentes formulações orais de tacrolímus com diferentes características de libertação não é segura. Isto pode levar a uma rejeição do enxerto ou ao aumento da incidência de reações adversas, incluindo a sub- ou sobreimunossupressão, devido a diferenças clinicamente relevantes na exposição sistémica ao tacrolímus. Os doentes devem ser mantidos com uma única formulação de tacrolímus que corresponde ao regime posológico diário; só devem ocorrer alterações na formulação ou no regime posológico sob 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 na dose para assegurar que a exposição sistémica ao tacrolímus é mantida.

Posologia

As doses iniciais recomendadas abaixo apresentadas são apenas orientadoras. Tacforius 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 Tacforius 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.

Em doentes com transplante renal e hepático *de novo* a AUC₀₋₂₄ de tacrolímus com as cápsulas de libertação prolongada no Dia 1 foi 30% e 50% inferior respetivamente, quando comparado com as cápsulas de libertação imediata em doses equivalentes. No Dia 4, os níveis de exposição sistémica medidos pelos níveis mínimos são semelhantes para ambas as formulações nos doentes com transplante renal e hepático. É recomendada uma monitorização cuidadosa e frequente dos níveis mínimos de tacrolímus com Tacforius durante as primeiras duas semanas após o transplante, de forma a garantir a exposição adequada ao medicamento no período imediato pós-transplante. Como o tacrolímus é uma substância com uma depuração plasmática baixa, os ajustes na dose de Tacforius podem levar vários dias até que seja atingido o estado estacionário.

De modo a suprimir a rejeição do enxerto, deve ser mantida a imunossupressão; consequentemente, não pode ser estabelecido qualquer limite quanto à duração da terapêutica oral.

Profilaxia da rejeição do transplante renal

A terapêutica com Tacforius deve iniciar-se com uma dose de 0,20-0,30 mg/kg/dia, administrada uma vez por dia de manhã. A administração deve ser iniciada dentro das 24 horas após a conclusão da cirurgia.

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

Profilaxia da rejeição do transplante hepático

A terapêutica com Tacforius deve iniciar-se com uma dose de 0,10-0,20 mg/kg/dia, administrada uma vez por dia de manhã. A administração deve ser iniciada aproximadamente 12 a 18 horas após a conclusão da cirurgia.

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

Conversão de doentes tratados com cápsulas de libertação imediata de tacrolímus para Tacforius

Os doentes com transplante do aloenxerto mantidos com uma dosagem de duas vezes por dia de cápsulas de libertação imediata, requerendo conversão para Tacforius uma vez por dia, devem ser convertidos numa base de 1:1 (mg:mg) da dose diária total. Tacforius deve ser administrado de manhã.

Em doentes estáveis que fizeram a conversão de cápsulas de libertação imediata de tacrolímus (duas vezes por dia) para cápsulas de libertação prolongada de tacrolímus (uma vez por dia) numa base de 1:1 (mg:mg) da dose diária total, a exposição sistémica ao tacrolímus (AUC_{0-24}) para as cápsulas de libertação prolongada de tacrolímus foi aproximadamente 10% inferior em relação às cápsulas de libertação imediata de tacrolímus. A relação entre os níveis mínimos de tacrolímus (C_{24}) e exposição sistémica (AUC_{0-24}) das cápsulas de libertação prolongada de tacrolímus é semelhante à das cápsulas de libertação imediata de tacrolímus. Na conversão das cápsulas de libertação imediata de tacrolímus para Tacforius cápsulas de libertação prolongada, os níveis mínimos de tacrolímus devem ser medidos antes da conversão e até duas semanas após a conversão. Após a conversão, os níveis mínimos de tacrolímus devem ser monitorizados e, se necessário, devem ser feitos ajustes na dose de modo a manter uma exposição sistémica semelhante. Deverão ser feitos ajustes na dose para garantir que é mantida uma exposição sistémica semelhante.

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 Tacforius deve ser iniciada após avaliação das concentrações séricas 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 aloenxerto

O aumento das doses de tacrolímus, uma terapêutica suplementar com corticosteroides e a introdução de curtos períodos terapêuticos com anticorpos mono/policlonais, 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 Tacforius poderá ter de ser reduzida.

Tratamento da rejeição do aloenxerto após transplantação renal e hepática

Para conversão de outros imunossuppressores para Tacforius uma vez por dia, o tratamento deve iniciar-se com a dose oral inicial recomendada para a transplantação renal e hepática respetivamente, para a profilaxia da rejeição do transplante.

Tratamento da rejeição do aloenxerto após transplantação cardíaca

Em doentes adultos convertidos para Tacforius, deve ser administrada uma dose inicial de 0,15 mg/kg/dia uma vez por dia de manhã.

Tratamento da rejeição do aloenxerto após transplantação de outros órgãos

Embora não exista experiência clínica com as cápsulas de libertação prolongada de tacrolímus em doentes sujeitos a transplantes pulmonar, pancreático ou intestinal, as cápsulas de libertação imediata de tacrolímus têm sido usadas em doentes com transplante pulmonar numa dose oral inicial de 0,10-0,15 mg/kg/dia, em doentes com transplante pancreático numa dose oral inicial de 0,2 mg/kg/dia e na transplantação intestinal numa dose inicial de 0,3 mg/kg/dia.

Monitorização terapêutica do fármaco

A dosagem 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 publicados 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_{24}) e a exposição sistémica (AUC_{0-24}) é semelhante entre as duas formulações de cápsulas de libertação prolongada de tacrolímus e cápsulas de libertação imediata de tacrolímus.

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 24 horas após a administração de Tacforius, imediatamente antes da próxima toma. É recomendada uma monitorização frequente dos níveis mínimos nas duas semanas iniciais após a transplantação, seguida de uma monitorização periódica durante a terapêutica de manutenção. Os níveis sanguíneos mínimos de tacrolímus devem também ser monitorizados cuidadosamente após a conversão das cápsulas de libertação imediata de tacrolímus para Tacforius, ajustes posológicos, alterações 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, após os ajustes do regime posológico de Tacforius, pode levar vários dias até que seja atingido o estado estacionário desejado.

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 ng/ml. Na interpretação dos níveis no sangue total é necessário ter em consideração o estado clínico do doente. Na prática clínica, na fase inicial do período pós-transplante, os níveis mínimos no sangue total têm-se situado por norma entre 5 e 20 ng/ml nos recetores de transplantes hepáticos e entre 10 e 20 ng/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 ng/ml, nos recetores de transplante hepático, renal e cardíaco.

Populações especiais

Afeção hepática

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 do 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 a avaliação seriada da concentração de creatinina sérica, a determinação da depuração plasmática da creatinina e a monitorização do débito de urina).

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 os doentes do sexo masculino e feminino necessitem de doses diferentes para atingir níveis mínimos semelhantes.

Idosos

Não existem evidências atualmente disponíveis que indiquem que a dosagem deve ser ajustada nos idosos.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Tacforius em crianças com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas.

Os dados disponíveis são limitados, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Modo de administração

Tacforius é uma formulação oral de tacrolímus de toma única diária. Recomenda-se que a dose oral diária de Tacforius seja administrada uma vez por dia de manhã. As cápsulas de libertação prolongada de Tacforius devem ser tomadas imediatamente a seguir a serem retiradas do blister. Os doentes devem ser avisados para não ingerirem o excipiente. As cápsulas devem ser engolidas inteiras com um líquido (de preferência água). Por norma, Tacforius 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). Se o doente se esqueceu de tomar a dose de manhã, essa dose deverá ser tomada assim que possível no mesmo dia. Não deverá ser tomada uma dose dupla na manhã seguinte.

Nos doentes impossibilitados de tomar a medicação oral durante o período imediatamente após o transplante, a terapêutica com tacrolímus pode ser iniciada por via intravenosa (ver Resumo das Características do Medicamento do tacrolímus 5 mg/ml concentrado para solução para perfusão), numa dose de aproximadamente 1/5 da dose oral recomendada para a indicação correspondente.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Hipersensibilidade a outros macrólidos.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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; as 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).

Não é recomendado o uso de Tacforius em crianças com menos de 18 anos uma vez que existem dados limitados de segurança e/ou eficácia.

Ainda não se encontram disponíveis dados clínicos para a formulação de libertação prolongada de tacrolímus para o tratamento da rejeição de aloenxerto resistente ao tratamento com outros medicamentos imunossupressores em doentes adultos.

Ainda não se encontram disponíveis dados clínicos para a formulação de libertação prolongada de tacrolímus para a profilaxia da rejeição do transplante em receptores adultos de aloenxerto de coração.

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

Substâncias um 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 do 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 da dose necessita de ser baseado na situação individual de cada doente. Pode ser necessário reduzir a dose imediatamente no momento de iniciar 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 de 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 consequentemente requer 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 tacrolímus 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 do tacrolímus e uma redução do efeito clínico do 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 substâncias conhecidas por terem efeitos neurotóxicos podem aumentar o risco 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, notificados como cardiomiopatias, em doentes tratados com tacrolímus de libertação imediata, podendo também ocorrer com tacrolímus de libertação prolongada. 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 líquidos e edema. Consequentemente, os doentes de alto risco submetidos a terapêutica imunossupressora com doses elevadas, devem ser monitorizados, utilizando-se métodos como a 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 Tacforius, ou a alteração do 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 eletrolíticas. 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).

Doenças linfoproliferativas e malignidades

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 anti-linfócitos (por exemplo, basiliximab, daclizumab) administrados concomitantemente aumenta o risco de doenças linfoproliferativas associadas ao EBV. Foram notificados casos de doentes com EBV-Antigénio 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 Tacforius. Durante o tratamento, é recomendada uma monitorização cuidadosa através da PCR do EBV. Uma PCR-EBV positiva poderá persistir por vários meses e não é por si só indicativa 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 com outros agentes imunossupressores, a exposição à luz solar e à luz UV deve ser limitada através do uso de vestuário protetor e de protetor solar com um fator de proteção elevado, devido ao risco potencial de alterações cutâneas malignas.

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

Infeções, incluindo infeções oportunistas

Os doentes tratados com imunossupressores, incluindo tacrolímus, apresentam um risco aumentado para contrair infeções, incluindo infeções oportunistas (bacterianas, fúngicas, virais ou por protozoários), 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 infeção *de novo*, bem como hepatite E, que podem tornar-se crónicas). Estas infeções estão frequentemente relacionadas com uma 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 as orientações clínicas adequadas.

Síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR)

Foi notificado o desenvolvimento de síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR) em doentes tratados com tacrolímus. Deverá ser realizado um exame radiológico (por exemplo imagiologia por 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 do 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, nesses casos, recomenda-se a avaliação imediata e referenciação 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 apresentavam fatores de risco para a AEP, como a infeção por parvovírus B19, doença subjacente ou medicação concomitante associada à AEP.

Populações especiais

Existe experiência limitada em doentes não caucasianos e em doentes com um 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

- *Lactose*

Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de total ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

- *Ponceau 4R*.

Este pode causar reações alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações metabólicas

O tacrolímus disponível sistemicamente é metabolizado por via hepática pela CYP3A4. Existe também evidência de metabolismo gastrointestinal pela CYP3A4 na parede intestinal. O uso concomitante de medicamentos ou medicamentos à base de plantas reconhecidos como inibidores ou indutores da CYP3A4 pode afetar o metabolismo do tacrolímus e, conseqüentemente, 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 de um aumento da biodisponibilidade oral do 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).

Nome ou classe do fármaco/substância	Efeito da interação medicamentosa	Recomendações relativas à coadministração
Medicamentos com efeitos nefrotóxicos ou neurotóxicos conhecidos: aminoglicosídeos, inibidores da girase, vancomicina, sulfametoxazol + trimetoprim, AINEs, ganciclovir, aciclovir, anfotericina B, ibuprofeno, cidofovir, foscarnet	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 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 cobicistat 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,	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	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

Nome ou classe do fármaco/substância	Efeito da interação medicamentosa	Recomendações relativas à coadministração
nicardipina, diltiazem, verapamilo), amiodarona, danazol, etinilestradiol, lansoprazol, omeprazol, os antivirais para VHC elbasvir/grazoprevir e glecaprevir/pibrentasvir, o antiviral para CMV 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>	ocorrer um aumento rápido do nível de tacrolímus.	prolongamento do intervalo QT no ECG e outros efeitos indesejáveis.
<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	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

Nome ou classe do fármaco/substância	Efeito da interação medicamentosa	Recomendações relativas à coadministração
Indutores fracos do CYP3A4: flucloxacilina		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.
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 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 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 e 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 se necessário ajuste a dose de tacrolímus.
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 da hepatite. Pode	Monitorize as concentrações mínimas de tacrolímus no sangue total e se necessário ajuste a dose de tacrolímus se for necessário para assegurar a manutenção da eficácia e segurança.

Nome ou classe do fármaco/substância	Efeito da interação medicamentosa	Recomendações relativas à coadministração
	ocorrer uma diminuição dos níveis sanguíneos de tacrolímus. No entanto, o potencial de inibição do CYP3A4 de alguns DAAs pode contrariar esse efeito ou resultar no aumento dos níveis sanguíneos de tacrolímus.	

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 urêmica 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 do tacrolímus no metabolismo de outros medicamentos

O tacrolímus é um conhecido inibidor da CYP3A4; deste modo, o uso concomitante de tacrolímus com medicamentos que sejam metabolizados pela 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 potencialmente diminuir a depuração e aumentar a semivida do pentobarbital e da antipirina.

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. As substâncias ativas 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 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 (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 reações adversas 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 prospetiva, 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 prospetiva 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-eclampsia 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 que demonstraram toxicidade materna (ver secção 5.3).

Amamentação

Dados em seres humanos demonstram que o 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 Tacforius não devem amamentar.

Fertilidade

Foi observado um efeito negativo do tacrolímus na fertilidade masculina em ratos na forma de contagem reduzida de espermatozóides e reduzida 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 o tacrolímus for administrado em associação com álcool.

Não foram estudados os efeitos de tacrolímus 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 tabelada 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 as cápsulas de libertação prolongada de tacrolímus.

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

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 ao EBV, doenças malignas da pele e sarcoma de Kaposi, em associação ao tratamento com tacrolímus.

Doenças do sangue e do sistema linfático

frequentes:	anemia, trombocitopenia, leucopenia, análises anormais dos eritrócitos, leucocitose
pouco frequentes:	coagulopatias, pancitopenia, neutropenia, análises anormais da coagulação e hemorragia, microangiopatia trombótica
raros:	púrpura trombocitopénica trombótica, 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, sobrecarga de líquidos, 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, sintomas de ansiedade, alucinação, perturbações mentais, humor depressivo, perturbações e alterações do humor, pesadelos
pouco frequentes:	perturbações psicóticas

Doenças do sistema nervoso

muito frequentes:	cefaleias, tremores
frequentes:	doenças do sistema nervoso, convulsões, perturbações da consciência, neuropatias periféricas, tonturas, parestesias e disestesias, alteração da escrita
pouco frequentes:	encefalopatia, hemorragias do sistema nervoso central e acidentes vasculares cerebrais, coma, anomalias da fala e da linguagem, paralisia e parese, amnésia
raros:	hipertonía
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:	deficiência auditiva

Cardiopatias

frequentes:	arteriopatía coronária isquémica, taquicardia
pouco frequentes:	insuficiências cardíacas, arritmias ventriculares e paragem cardíaca, arritmias supraventriculares, cardiomiopatias, hipertorfia ventricular, palpitações
raros:	derrame pericárdico
muito raros:	<i>torsades de pointes</i>

Vasculopatias

muito frequentes:	hipertensão
frequentes:	episódios tromboembólicos e isquémicos, afeções de hipotensão vascular, hemorragia, afeções vasculares periféricas
pouco frequentes:	flebotrombose profunda dos membros, choque, enfarte

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

frequentes:	afeções pulmonares parenquimatosas, dispneia, derrame pleural, tosse, faringite, inflamações e congestão nasal
pouco frequentes:	insuficiências respiratórias, anomalias das vias respiratórias, asma
raros:	síndrome de dificuldade respiratória aguda

Doenças gastrointestinais

muito frequentes:	diarreia, náuseas
frequentes:	sinais e sintomas gastrointestinais, vómitos, dores gastrointestinais e abdominais, quadros inflamatórios gastrointestinais, hemorragias gastrointestinais, perfuração e ulceração gastrointestinal, ascite, estomatite e ulceração bucal, obstipação, sinais e sintomas dispépticos, flatulência, entumecimento e distensão, fezes soltas
pouco frequentes:	pancreatite crónica e aguda, ileus paralítico, doença de refluxo gastroesofágico, alteração da evacuação gástrica
raros:	pseudoquistos pancreáticos, subileus

Afeções hepatobiliares

frequentes:	afeções do canal biliar, lesão hepatocelular e hepatite, colestase e icterícia
raros:	doença hepática veno-oclusiva, trombose da artéria hepática
muito raros:	insuficiência hepática

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

frequentes:	erupção cutânea, prurido, alopecias, acne, sudorese excessiva
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 hemolítica urémica, 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 asténicos, edema, alteração na percepção da temperatura corporal
pouco frequentes:	estado gripal, sensação de nervosismo, sensação anormal, insuficiência multiorgânica, sensação de opressão torácica, intolerância à temperatura
raros:	queda, úlcera, aperto torácico, sede
muito raros:	aumento do tecido adiposo

Exames complementares de diagnóstico

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

Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações

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

Observaram-se erros de medicação, incluindo a troca inadvertida, involuntária ou não vigiada das formulações de libertação imediata ou prolongada de tacrolímus. Foi notificado um número de casos associados à rejeição do enxerto (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Descrição de reações adversas selecionadas

A dor nas extremidades foi publicada em vários casos como parte da Síndrome da Dor Induzida por Inibidores 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 a 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

A experiência com casos de sobredosagem é limitada. Foram notificados diversos casos de sobredosagem accidental com tacrolímus; os sintomas incluíram tremor, cefaleias, náuseas e vômitos, infecções, urticária, letargia e aumentos do azoto ureico, da creatinina sérica e dos níveis de 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 forte ligação aos eritrócitos e às proteínas plasmáticas, prevê-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

A nível molecular, os efeitos do 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 citoquina.

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 auxiliares, assim como a formação de linfoquinas (como as interleuquinas-2, -3 e o interferão γ) e a expressão dos recetores da interleuquina-2.

Resultados de ensaios clínicos realizados com as cápsulas de libertação prolongada de tacrolímus uma vez por dia

Transplantação hepática

A eficácia e segurança das cápsulas de libertação prolongada de tacrolímus e das cápsulas de libertação imediata de tacrolímus, ambas em combinação com corticosteroides, foram comparadas em 471 recetores de transplante hepático *de novo*. A taxa de rejeição aguda confirmada por biopsia nas primeiras 24 semanas após a transplantação foi de 32,6% no grupo tratado com as cápsulas de libertação prolongada de tacrolímus (N = 237) e 29,3% no grupo tratado com as cápsulas de libertação imediata de tacrolímus (N = 234). A diferença no tratamento (cápsulas de libertação prolongada de tacrolímus - cápsulas de libertação imediata de tacrolímus) foi de 3,3% (intervalo de confiança de 95% [-5,7%; 12,3%]). As taxas de sobrevivência de doentes ao fim de 12 meses foram de 89,2% com as cápsulas de libertação prolongada de tacrolímus e 90,8% com as cápsulas de libertação imediata de

tacrolímus; no grupo de tratamento com as cápsulas de liberação prolongada de tacrolímus morreram 25 doentes (14 doentes do sexo feminino e 11 do sexo masculino) e no grupo com as cápsulas de liberação imediata de tacrolímus morreram 24 doentes (5 do sexo feminino e 19 do sexo masculino). A sobrevida do enxerto ao fim de 12 meses foi de 85,3% com as cápsulas de liberação prolongada de tacrolímus e 85,6% com as cápsulas de liberação imediata de tacrolímus.

Transplantação renal

A eficácia e segurança das cápsulas de liberação prolongada de tacrolímus e das cápsulas de liberação imediata de tacrolímus, ambas em combinação com micofenolato de mofetil (MMF) e corticosteroides, foram comparadas em 667 receptores de transplante renal *de novo*. A taxa de rejeição aguda confirmada por biópsia nas primeiras 24 semanas após a transplantação foi de 18,6% no grupo tratado com as cápsulas de liberação prolongada de tacrolímus (N = 331) e 14,9% no grupo tratado com as cápsulas de liberação imediata de tacrolímus (N = 336). A diferença no tratamento (cápsulas de liberação prolongada de tacrolímus - cápsulas de liberação imediata de tacrolímus) foi de 3,8% (intervalo de confiança de 95% [-2,1%; 9,6%]). As taxas de sobrevida de doentes ao fim de 12 meses foram de 96,9% com as cápsulas de liberação prolongada de tacrolímus e 97,5% com as cápsulas de liberação imediata de tacrolímus; no grupo de tratamento com as cápsulas de liberação prolongada de tacrolímus morreram 10 doentes (3 do sexo feminino e 7 do sexo masculino) e no grupo de tratamento com as cápsulas de liberação imediata de tacrolímus morreram 8 doentes (3 do sexo feminino e 5 do sexo masculino). A sobrevida do enxerto ao fim de 12 meses foi de 91,5% com as cápsulas de liberação prolongada de tacrolímus e 92,8% com as cápsulas de liberação imediata de tacrolímus.

A eficácia e segurança das cápsulas de liberação imediata de tacrolímus, ciclosporina e cápsulas de liberação prolongada de tacrolímus, todas em combinação com a terapêutica de indução com o anticorpo basiliximab, MMF e corticosteroides, foram comparadas em 638 receptores de transplante renal *de novo*. A incidência de falta de eficácia aos 12 meses (definida como morte, perda do enxerto, rejeição aguda confirmada por biópsia ou perda no seguimento) foi de 14,0% no grupo tratado com as cápsulas de liberação prolongada de tacrolímus (N = 214), 15,1% no grupo tratado com cápsulas de liberação imediata de tacrolímus (N = 212) e 17,0% no grupo tratado com ciclosporina (N = 212). A diferença no tratamento foi de -3,0% (cápsulas de liberação prolongada de tacrolímus - ciclosporina) (intervalo de confiança de 95,2% [-9,9%; 4,0%]) com as cápsulas de liberação prolongada de tacrolímus vs. ciclosporina e -1,9% (cápsulas de liberação imediata de tacrolímus - ciclosporina) (intervalo de confiança de 95,2% [-8,9%, 5,2%]) com as cápsulas de liberação imediata de tacrolímus vs. ciclosporina. As taxas de sobrevida de doentes ao fim de 12 meses foram de 98,6% com as cápsulas de liberação prolongada de tacrolímus, 95,7% com as cápsulas de liberação imediata de tacrolímus e 97,6% com a ciclosporina; no grupo de tratamento com as cápsulas de liberação prolongada de tacrolímus morreram 3 doentes (todos do sexo masculino), no grupo de tratamento com as cápsulas de liberação imediata de tacrolímus morreram 10 doentes (3 do sexo feminino e 7 do sexo masculino) e no grupo de tratamento com a ciclosporina morreram 6 doentes (3 do sexo feminino e 3 do sexo masculino). A sobrevida do enxerto ao fim de 12 meses foi de 96,7% com as cápsulas de liberação prolongada de tacrolímus, 92,9% com as cápsulas de liberação imediata de tacrolímus e 95,7% com a ciclosporina.

Eficácia clínica e segurança das cápsulas de liberação imediata de tacrolímus, duas vezes por dia, em transplantação de órgão primário

Em estudos prospetivos, as cápsulas de liberação imediata de tacrolímus por via oral foram investigadas como imunossupressor primário em aproximadamente 175 doentes após transplantação de pulmão, 475 doentes após transplantação do pâncreas e 630 doentes após transplantação de intestino. Em geral, o perfil de segurança das cápsulas de liberação imediata de tacrolímus por via oral nestes estudos publicados assemelha-se ao notificado em estudos de grande dimensão, onde as cápsulas de liberação imediata de tacrolímus foram usadas 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 usando cápsulas de liberação imediata de tacrolímus por via oral 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* doentes tratados com ciclosporina (11,5% *versus* 22,6%) e uma menor incidência de rejeição crônica, a síndrome de bronquiolite obliterante foi notificada dentro do primeiro ano após transplantação (2,86% *versus* 8,57%). A taxa de sobrevida de doentes ao fim de um 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 ng/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 do tacrolímus (0,85 episódios) em relação ao grupo da ciclosporina (1,09 episódios). Ocorreu bronquiolite 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 ($n=2$) ($p=0,02$) (Keenan *et al.*, *Ann Thoracic Surg* 1995;60:580).

Num estudo adicional em dois 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 ng/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 de síndrome de bronquiolite obliterante com o tacrolímus.

Transplantação pancreática

Um estudo multicêntrico usando cápsulas de liberação imediata de tacrolímus por via oral incluiu 205 doentes submetidos a uma transplantação simultânea 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 ng/ml ao quinto dia e 5 a 10 ng/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 cápsulas de liberação imediata de tacrolímus por via 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 um 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 detecção precoce de infecções 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 ng/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 ser homem, o tacrolímus demonstrou ser capaz de ser absorvido pelo trato gastrointestinal. O tacrolímus disponível é em geral rapidamente absorvido. Tacforius é uma formulação de libertação prolongada de tacrolímus resultando num perfil de absorção oral prolongado com um tempo médio até à concentração sanguínea máxima (C_{max}) de aproximadamente 2 horas (t_{max}).

A absorção é variável e a biodisponibilidade oral média do tacrolímus (investigada com a formulação das cápsulas de libertação imediata) encontra-se no intervalo de 20% – 25% (intervalo individual em doentes adultos 6% - 43%). Quando administrado após a refeição, a biodisponibilidade oral das cápsulas de libertação prolongada de tacrolímus foi reduzida. Tanto a taxa como a extensão de absorção das cápsulas de libertação prolongada de tacrolímus foram reduzidas quando administrado com alimentos.

O fluxo biliar não influencia a absorção do tacrolímus, portanto o tratamento com Tacforius pode iniciar-se oralmente.

Existe uma forte correlação entre a AUC e os níveis mínimos no sangue total no estado estacionário para as cápsulas de libertação prolongada de tacrolímus.

A monitorização dos níveis no sangue total constitui uma boa estimativa da exposição sistémica.

Distribuição

No ser homem, a distribuição do 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). Os dados correspondentes baseados nas concentrações no sangue total foram em média 47,6 l.

Biotransformação

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 uma 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 do tacrolímus.

Eliminação

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 um metabolismo aumentado induzido

por corticosteroides, são considerados como sendo responsáveis pelas taxas de depuração superiores observadas após a transplantação.

A semivida do tacrolímus é longa e variável. Nos indivíduos saudáveis, a semivida média no sangue total é de aproximadamente 43 horas.

Após a 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 a principal via de eliminação.

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 cardiotóxicos reversíveis em coelhos após a administração intravenosa de tacrolímus.

Foi observado o prolongamento do intervalo QTc em algumas espécies animais, quando o tacrolímus 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 ng/ml, o que é mais do que seis vezes superior às concentrações máximas médias observadas com as cápsulas de liberação prolongada de tacrolímus 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 comprometida com dosagens tóxicas e a descendência apresentava redução no peso à nascença, na viabilidade e crescimento.

Foi observado um efeito negativo do tacrolímus na fertilidade masculina de ratos na forma de redução das contagens de espermatozóides e na sua mobilidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

Etilcelulose
Hipromelose 2910
Lactose mono-hidratada
Estearato de magnésio

Revestimento da cápsula

Tacforius 0,5 mg / 1 mg / 3 mg cápsulas de liberação prolongada

Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Dióxido de titânio (E171)
Gelatina

Tacforius 5 mg cápsulas de liberação prolongada

Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro preto (E172)
Ponceau 4R (E124)
Gelatina

Tinta de impressão

Goma laca
Propilenoglicol
Óxido de ferro preto (E172)
Hidróxido de potássio

6.2 Incompatibilidades

O tacrolímus não é compatível com PVC (cloreto de polivinilo). Os sistemas de administração, seringas e qualquer outro equipamento usado para preparar uma suspensão do conteúdo de Tacforius cápsulas não podem conter PVC.

6.3 Prazo de validade

Tacforius 0,5 mg / 1 mg cápsulas de libertação prolongada

2 anos

Tacforius 3 mg / 5 mg cápsulas de libertação prolongada

30 meses

Após a abertura da bolsa de alumínio: 1 ano

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.
O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PVC/PVDC alumínio transparente ou blisters destacáveis de dose unitária envoltos numa bolsa de alumínio com exsiccante, contendo 10 cápsulas por blister.

Tacforius 0,5 mg / 3 mg / 5 mg cápsulas de libertação prolongada

Tamanho da embalagem: 30, 50 e 100 cápsulas de libertação prolongada em blisters ou 30×1, 50×1 e 100×1 cápsulas de libertação prolongada em blisters destacáveis de dose unitária.

Tacforius 1 mg cápsulas de libertação prolongada

Tamanho da embalagem: 30, 50, 60 e 100 cápsulas de libertação prolongada em blisters ou 30×1, 50×1, 60×1 e 100×1 cápsulas de libertação prolongada em blisters destacáveis de dose unitária.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Baseado nos efeitos imunossupressores de tacrolímus, a inalação ou contacto direto com a pele ou membranas mucosas e o pó existente nas cápsulas devem ser evitados. Se ocorrer este contacto, lave a pele e irrigue os olhos afetados.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva B.V.
Swensweg 5

8. NÚMEROS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Tacforius 0,5 mg cápsulas de libertação prolongada

EU/1/17/1244/001
EU/1/17/1244/002
EU/1/17/1244/003
EU/1/17/1244/004
EU/1/17/1244/005
EU/1/17/1244/006

Tacforius 1 mg cápsulas de libertação prolongada

EU/1/17/1244/007
EU/1/17/1244/008
EU/1/17/1244/009
EU/1/17/1244/010
EU/1/17/1244/011
EU/1/17/1244/012
EU/1/17/1244/013
EU/1/17/1244/014

Tacforius 3 mg cápsulas de libertação prolongada

EU/1/17/1244/015
EU/1/17/1244/016
EU/1/17/1244/017
EU/1/17/1244/018
EU/1/17/1244/019
EU/1/17/1244/020

Tacforius 5 mg cápsulas de libertação prolongada

EU/1/17/1244/021
EU/1/17/1244/022
EU/1/17/1244/023
EU/1/17/1244/024
EU/1/17/1244/025
EU/1/17/1244/026

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

Data da primeira autorização: 8 de dezembro de 2017
Data da última renovação: 5 de agosto de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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 dos fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Alemanha

PLIVA Hrvatska d.o.o.
Prilaz baruna Filipovica 25
10 000 Zagreb
Croácia

TEVA Czech Industries s.r.o.
Ostravská 29, č.p. 305
Opava – Komárov
747 70
República Checa

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80
31-546 Krakow
Polónia

Teva Pharma S.L.U.
C/C, n. 4, Poligono Industrial Malpica
ES-50016 Zaragoza
Espanha

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi Ut 13
4042 Debrecen
Hungria

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

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 REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

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 que sejam 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).

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

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

Tacforius 0,5 mg cápsulas de liberação prolongada
tacrolímus

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

Cada cápsula contém 0,5 mg de tacrolímus (como mono-hidrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 cápsulas de liberação prolongada
30x1 cápsulas de liberação prolongada
50 cápsulas de liberação prolongada
50x1 cápsulas de liberação prolongada
100 cápsulas de liberação prolongada
100x1 cápsulas de liberação prolongada

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Uma vez por dia.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
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) ESPECIAI(S), SE NECESSÁRIO

Não ingerir o excipiente.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

Tome as cápsulas dentro de um ano após a abertura da bolsa de alumínio e antes do fim do prazo de validade.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

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**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Países Baixos

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

EU/1/17/1244/001 30 cápsulas
EU/1/17/1244/002 30x1 cápsulas
EU/1/17/1244/003 50 cápsulas
EU/1/17/1244/004 50x1 cápsulas
EU/1/17/1244/005 100 cápsulas
EU/1/17/1244/006 100x1 cápsulas

13. NÚMERO DO LOTE

Lot:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Tacforius 0,5 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 NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tacforius 0,5 mg cápsulas de liberação prolongada
tacrolímus

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva B.V.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

4. NÚMERO DO LOTE

Lot:

5. OUTROS

Uma vez por dia.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BOLSA DE ALUMÍNIO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tacforius 0,5 mg cápsulas de liberação prolongada
tacrolímus

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva B.V.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

Tome as cápsulas dentro de um ano após a abertura da bolsa de alumínio e antes do fim do prazo de validade.

4. NÚMERO DO LOTE

Lot:

5. OUTROS

Uma vez por dia.

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

Tacforius 1 mg cápsulas de liberação prolongada
tacrolímus

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 cápsulas de liberação prolongada
30x1 cápsulas de liberação prolongada
50 cápsulas de liberação prolongada
50x1 cápsulas de liberação prolongada
60 cápsulas de liberação prolongada
60x1 cápsulas de liberação prolongada
100 cápsulas de liberação prolongada
100x1 cápsulas de liberação prolongada

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Uma vez por dia.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
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) ESPECIAI(S), SE NECESSÁRIO

Não ingerir o excipiente.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

Tome as cápsulas dentro de um ano após a abertura da bolsa de alumínio e antes do fim do prazo de validade.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Países Baixos

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

EU/1/17/1244/007 30 cápsulas
EU/1/17/1244/008 30x1 cápsulas
EU/1/17/1244/009 50 cápsulas
EU/1/17/1244/010 50x1 cápsulas
EU/1/17/1244/011 60 cápsulas
EU/1/17/1244/012 60x1 cápsulas
EU/1/17/1244/013 100 cápsulas
EU/1/17/1244/014 100x1 cápsulas

13. NÚMERO DO LOTE

Lot:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Tacforius 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 NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tacforius 1 mg cápsulas de liberação prolongada
tacrolímus

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva B.V.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

4. NÚMERO DO LOTE

Lot:

5. OUTROS

Uma vez por dia.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BOLSA DE ALUMÍNIO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tacforius 1 mg cápsulas de liberação prolongada
tacrolímus

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva B.V.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

Tome as cápsulas dentro de um ano após a abertura da bolsa de alumínio e antes do fim do prazo de validade.

4. NÚMERO DO LOTE

Lot:

5. OUTROS

Uma vez por dia.

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

Tacforius 3 mg cápsulas de liberação prolongada
tacrolímus

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

Cada cápsula contém 3 mg de tacrolímus (como mono-hidrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 cápsulas de liberação prolongada
30x1 cápsulas de liberação prolongada
50 cápsulas de liberação prolongada
50x1 cápsulas de liberação prolongada
100 cápsulas de liberação prolongada
100x1 cápsulas de liberação prolongada

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Uma vez por dia.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
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) ESPECIAI(S), SE NECESSÁRIO

Não ingerir o excipiente.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP:
Tome as cápsulas dentro de um ano após a abertura da bolsa de alumínio e antes do fim do prazo de validade.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

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**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Países Baixos

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

EU/1/17/1244/015 30 cápsulas
EU/1/17/1244/016 30x1 cápsulas
EU/1/17/1244/017 50 cápsulas
EU/1/17/1244/018 50x1 cápsulas
EU/1/17/1244/019 100 cápsulas
EU/1/17/1244/020 100x1 cápsulas

13. NÚMERO DO LOTE

Lot:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Tacforius 3 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 NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tacforius 3 mg cápsulas de liberação prolongada
tacrolímus

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva B.V.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

4. NÚMERO DO LOTE

Lot:

5. OUTROS

Uma vez por dia.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BOLSA DE ALUMÍNIO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tacforius 3 mg cápsulas de liberação prolongada
tacrolímus

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva B.V.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

Tome as cápsulas dentro de um ano após a abertura da bolsa de alumínio e antes do fim do prazo de validade.

4. NÚMERO DO LOTE

Lot:

5. OUTROS

Uma vez por dia.

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

Tacforius 5 mg cápsulas de liberação prolongada
tacrolímus

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

Cada cápsula contém 5 mg de tacrolímus (como mono-hidrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose e ponceau 4R. Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 cápsulas de liberação prolongada
30x1 cápsulas de liberação prolongada
50 cápsulas de liberação prolongada
50x1 cápsulas de liberação prolongada
100 cápsulas de liberação prolongada
100x1 cápsulas de liberação prolongada

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Uma vez por dia.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
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) ESPECIAI(S), SE NECESSÁRIO

Não ingerir o excipiente.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

Tome as cápsulas dentro de um ano após a abertura da bolsa de alumínio e antes do fim do prazo de validade.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

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**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Países Baixos

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

EU/1/17/1244/021 30 cápsulas
EU/1/17/1244/022 30x1 cápsulas
EU/1/17/1244/023 50 cápsulas
EU/1/17/1244/024 50x1 cápsulas
EU/1/17/1244/025 100 cápsulas
EU/1/17/1244/026 100x1 cápsulas

13. NÚMERO DO LOTE

Lot:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Tacforius 5 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 NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tacforius 5 mg cápsulas de liberação prolongada
tacrolímus

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva B.V.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

4. NÚMERO DO LOTE

Lot:

5. OUTROS

Uma vez por dia.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BOLSA DE ALUMÍNIO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tacforius 5 mg cápsulas de liberação prolongada

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva B.V.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

Tome as cápsulas dentro de um ano após a abertura da bolsa de alumínio e antes do fim do prazo de validade.

4. NÚMERO DO LOTE

Lot:

5. OUTROS

Uma vez por dia.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Tacforius 0,5 mg cápsulas de libertação prolongada

Tacforius 1 mg cápsulas de libertação prolongada

Tacforius 3 mg cápsulas de libertação prolongada

Tacforius 5 mg cápsulas de libertação prolongada

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

1. O que é Tacforius e para que é utilizado

Tacforius contém a substância ativa tacrolímus. É um imunossupressor. Após ser submetido a um transplante (fígado, rim), o seu sistema imunológico irá tentar rejeitar o novo órgão. Tacforius é usado para controlar a resposta imunitária do seu corpo, habilitando-o a aceitar o órgão transplantado.

Também lhe pode ser administrado Tacforius 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 imunitária após a transplantação.

Tacforius é usado em adultos.

2. O que precisa de saber antes de tomar Tacforius

Não tome Tacforius

- se tem alergia ao tacrolímus ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem alergia ao sirolímus ou a qualquer antibiótico macrólido (por exemplo, eritromicina, claritromicina, josamicina).

Advertências e precauções

As cápsulas de libertação imediata de tacrolímus (p. ex. Tacni) e Tacforius cápsulas de libertação prolongada contêm ambos a mesma substância ativa, o tacrolímus. No entanto, Tacforius cápsulas de libertação prolongada é tomado uma vez por dia, enquanto que as cápsulas de libertação imediata de tacrolímus são tomadas duas vezes por dia. Isto deve-se ao facto das cápsulas de Tacforius permitirem a libertação prolongada de tacrolímus (libertação mais lenta ao longo de um maior período de tempo). Tacforius cápsulas de libertação prolongada e as cápsulas de libertação imediata de tacrolímus não podem ser trocados entre si.

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Tacforius:

- se está a tomar algum medicamento mencionado abaixo em “Outros medicamentos e Tacforius”
- 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, nódoas negras 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 Tacforius 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 Tacforius.

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

Deve limitar a sua exposição ao sol e à luz UV (ultravioleta) enquanto está a tomar Tacforius. Isto porque os imunossupressores podem aumentar o risco de cancro da pele. 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, ou a inalação do pó existente nas cápsulas, devem ser evitados. Se este contacto ocorrer, lave a pele e os olhos.

Crianças e adolescentes

O uso de Tacforius não é recomendado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos.

Outros medicamentos e Tacforius

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

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

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 Tacforius pouco tempo depois de começar a utilizar outro medicamento, pelo que uma monitorização frequente e contínua do nível sanguíneo de Tacforius pode ser necessária nos primeiros dias depois de iniciar outro medicamento e regularmente enquanto continuar o tratamento com 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, isovuconazol, miconazol, caspofungina, telitromicina, eritromicina, claritromicina, josamicina, azitromicina, rifampicina, rifabutina, isoniazida e flucloxacilina
- letermovir, usado para prevenir a doença causada pelo CVM (citomegalovírus humano)
- inibidores da protease do VIH (como por exemplo, o ritonavir, nelfinavir, saquinavir), o medicamento indutor cobicistat e medicamentos associados, ou inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa do VIH (efavirenz, etravirina, nevirapina) usados no tratamento da infeção do VIH
- inibidores da protease do VHC (por exemplo, telaprevir, boceprevir, a combinação ombitasvir/paritaprevir/ritonavir com ou sem dasabuvir, elbasvir/grazoprevir e glecaprevir/pibrentasvir), usados no tratamento da infeção com hepatite C
- nilotinib e imatinib, idealisib, 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 e vômitos (por exemplo, metoclopramida)
- cisaprida ou o antiácido hidróxido de alumínio e magnésio, usado no tratamento da azia
- pílula contraceptiva ou outros tratamentos hormonais com etinilestradiol, tratamentos hormonais com danazol
- medicamentos usados no tratamento da tensão arterial elevada ou problemas cardíacos (por exemplo, nifedipina, nicardipina, diltiazem e verapamil)
- medicamentos antiarrítmicos (amiodarona) usados para o tratamento de arritmias (batimento irregular do coração)
- medicamentos chamados “estatinas” usados para o tratamento do colesterol e triglicéridos elevados
- carbamazepina, fenitoína ou fenobarbital, usados no tratamento da epilepsia
- canabidiol (utilizado, por exemplo, no tratamento de convulsões)
- 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, na rejeição do transplante)
- nefazodona, usado no tratamento da depressão
- preparações à base de plantas contendo hipericão (*Hypericum perforatum*) ou extratos de *Schisandra sphenanthera*.

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 Tacforius 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 infeções fúngicas) ou antivirais (usados para tratar infeções virais por exemplo, aciclovir, ganciclovir, cidofovir, foscamet). Estes podem piorar os problemas no rim ou no sistema nervoso quando tomados conjuntamente com Tacforius.

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, enquanto está a tomar Tacforius, está também a tomar suplementos de potássio ou certos diuréticos usados para a insuficiência cardíaca, hipertensão 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.

Tacforius com alimentos e bebidas

Evitar comer toranja (e também o seu sumo) durante o tratamento com Tacforius pois esta pode afetar os seus níveis no sangue.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar este medicamento.

Um estudo avaliou os resultados da gravidez em mulheres tratadas com tacrolímus e nas tratadas com outros imunossupressores. 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 tacrolímus.

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

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 Tacforius. Estes efeitos são mais frequentes se também beber álcool.

Tacforius contém lactose

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

Tacforius 5 mg cápsulas contém ponceau 4R

Este pode causar reações alérgicas.

3. Como tomar Tacforius

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Este medicamento deve apenas ser-lhe prescrito por um médico com experiência no tratamento de doentes transplantados.

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 para um medicamento

diferente contendo tacrolímus. Este medicamento deve ser tomado uma vez por dia. Se a aparência deste medicamento não é a habitual, ou se as instruções relativamente à posologia mudaram, 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, calculada de acordo com o seu peso corporal. Por norma, as doses diárias iniciais logo após a transplantação estão dentro do intervalo

0,10 - 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 imunossuppressores que esteja a tomar.

Após o início do seu tratamento com Tacforius o seu médico irá requerer análises sanguíneas de forma a estabelecer e ajustar a dose correta sempre que for necessário. O seu médico irá normalmente reduzir a dose de Tacforius quando a sua condição estabilizar. O seu médico irá dizer-lhe exatamente quantas cápsulas tem de tomar.

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

Tacforius é tomado oralmente uma vez por dia de manhã. Tome Tacforius com o estômago vazio ou 2 a 3 horas depois de uma refeição. Espere pelo menos uma hora até à próxima refeição. Tome as cápsulas imediatamente após retirá-las do blister. As cápsulas devem ser engolidas **inteiras** com um copo de água.

Não engolir o com exsicante que se encontra dentro da bolsa de alumínio.

Se tomar mais Tacforius do que deveria

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

Caso se tenha esquecido de tomar Tacforius

Se se esqueceu de tomar as cápsulas de manhã, tome-as assim que possível no mesmo dia. Não tome uma dose a dobrar na manhã seguinte.

Se parar de tomar Tacforius

Parar o tratamento com Tacforius 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.

Tacforius 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 Tacforius 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 infecção 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 infecção cerebral grave muito rara, a qual pode ser fatal (Leucoencefalopatia multifocal progressiva ou LMP)

Podem ocorrer efeitos graves incluindo reações alérgicas e anafiláticas. Foram notificados tumores benignos e malignos após o tratamento com Tacforius.

Informe imediatamente o seu médico 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 infecção.

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 (baixa produção de urina 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):

- Infecções 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 cancros 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 grave na contagem dos glóbulos vermelhos no sangue), anemia hemolítica (redução do número de glóbulos vermelhos no sangue por destruição anormal dos mesmos, acompanhada de fadiga) e neutropenia febril (uma redução do número de glóbulos brancos que combatem a infecção, acompanhado por 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 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 Tacforius e podem ser graves:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

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

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 do magnésio, fosfato, potássio, cálcio ou sódio no sangue, sobrecarga de fluidos, aumento do ácido úrico ou de lípidos no sangue, diminuição do apetite, aumento da acidez do sangue, outras alterações nos sais sanguíneos (observados nas análises ao sangue).
- Sintomas de ansiedade, confusão e desorientação, depressão, alterações de humor, pesadelos, alucinações, perturbações mentais.
- Desmaios, perturbações da consciência, formigueiro e dormência (por vezes doloroso) nas mãos e pés, tonturas, perturbação na capacidade de escrever, doenças do sistema nervoso.
- Aumento da sensibilidade à luz, perturbações oculares.
- 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 faringe, tosse, sintomas gripais.
- Inflamações ou úlceras causando dor abdominal ou diarreia, hemorragias no estômago, inflamação ou úlcera na boca, acumulação de líquido no abdómen, vômitos, dores abdominais, indigestão, prisão de ventre, flatulência, enfartamento, fezes moles, problemas de estômago.
- Perturbações no ducto biliar, pele amarelada devido a problemas no fígado, lesão no tecido do fígado e inflamação do fígado.
- Comichão, erupção na pele, 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.

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, aumento do fosfato no sangue.
- Coma, hemorragia no cérebro, AVC (acidente vascular cerebral), paralisia, perturbações no cérebro, anomalias da fala e da comunicação, problemas de memória.
- Opacificação do cristalino do olho).
- Audição comprometida.
- Frequência cardíaca irregular, paragem do batimento cardíaco, redução do desempenho do seu coração, doença no músculo do coração, aumento do músculo do coração, batimento cardíaco mais forte, eletrocardiograma alterado, frequência cardíaca e pulsação alteradas.
- 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 no seu peito, sensação nervosa ou sensação anormal, aumento da enzima lactato desidrogenase no sangue, diminuição de peso.

Raros (podem afetar até 1 em 1.000 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.
- Doença grave com borbulhas na pele, boca, olhos e genitais, aumento da pilosidade.
- Sede, queda, sensação de pressão no peito, diminuição da mobilidade, úlcera.

Muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas)

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

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu 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 mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Tacforius

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 blister, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade. O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

Tome todas as cápsulas dentro de um ano após a abertura da bolsa de alumínio.

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 Tacforius

- A substância ativa é o tacrolímus.
Cada cápsula de Tacforius 0,5 mg contém 0,5 mg de tacrolímus (como mono-hidrato).
Cada cápsula de Tacforius 1 mg contém 1 mg de tacrolímus (como mono-hidrato).
Cada cápsula de Tacforius 3 mg contém 3 mg de tacrolímus (como mono-hidrato).
Cada cápsula de Tacforius 5 mg contém 5 mg de tacrolímus (como mono-hidrato).
- Os outros componentes são:
Conteúdo da cápsula
Hipromelose 2910, etilcelulose, lactose, estearato de magnésio.
Revestimento da cápsula
Tacforius 0,5 mg / 1 mg / 3 mg cápsulas de libertação prolongada: óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro amarelo (E172), dióxido de titânio (E171), gelatina.
Tacforius 5 mg cápsulas de libertação prolongada: óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro amarelo (E172), dióxido de titânio (E171), óxido de ferro preto (E172), ponceau 4R (E124), gelatina.
Tinta de impressão
Goma laca, propilenoglicol, óxido de ferro preto (E172), hidróxido de potássio.

Qual o aspeto de Tacforius e conteúdo da embalagem

Tacforius 0,5 mg cápsulas de libertação prolongada

Cápsulas de gelatina gravadas com “TR” na cabeça amarelo claro da cápsula e “0,5 mg” no corpo laranja claro da cápsula.

Tacforius 1 mg cápsulas de libertação prolongada

Cápsulas de gelatina gravadas com “TR” na cabeça branca da cápsula e “1 mg” no corpo laranja claro da cápsula.

Tacforius 3 mg cápsulas de libertação prolongada

Cápsulas de gelatina gravadas com “TR” na cabeça laranja claro da cápsula e “3 mg” no corpo laranja claro da cápsula.

Tacforius 5 mg cápsulas de libertação prolongada

Cápsulas de gelatina gravadas com “TR” na cabeça vermelha acinzentada claro da cápsula e “5 mg” no corpo laranja claro da cápsula.

Tacforius 0,5 mg / 3 mg / 5 mg cápsulas de libertação prolongada

Apresentado em blisters ou blisters destacáveis contendo 10 cápsulas dentro de uma bolsa protetora de alumínio, incluindo um exsicante. Estão disponíveis embalagens de 30, 50 e 100 cápsulas de libertação prolongada em blisters e embalagens de 30x1, 50x1 e 100x1 cápsulas de libertação prolongada em blisters destacáveis de dose unitária.

Tacforius 1 mg cápsulas de libertação prolongada

Apresentado em blisters ou blisters destacáveis de dose unitária contendo 10 cápsulas dentro de uma bolsa protetora de alumínio, incluindo um exsicante. Estão disponíveis embalagens de 30, 50, 60 e 100 cápsulas de libertação prolongada em blisters e embalagens de 30x1, 50x1, 60x1 e 100x1 cápsulas de libertação prolongada em blisters destacáveis de dose unitária.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Países Baixos

Fabricante

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Alemanha

PLIVA Hrvatska d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb
Croácia

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravská 29, c.p. 305
Opava-Komárov
74770
República Checa

Teva Operations Poland Sp. z.o.o.
ul. Mogilska 80
31-546 Krakow
Polónia

Teva Pharma S.L.U.
C/C, n. 4, Poligono Industrial Malpica
ES-50016 Zaragoza
Espanha

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
4042 Debrecen
Hungria

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 73140202

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland

Tlf.: +45 44985511

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Nordic Pharma, S.A.U.
Tel.: +34 916404041

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: + 385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

L-Irlanda

Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Este folheto foi revisto pela última vez em

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