

ANEXO I

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMAS FARMACÊUTICAS, DOSAGENS, VIAS DE
ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS, <DO(S) REQUERENTE(S)>
TITULARES DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS
ESTADOS-MEMBROS, NA NORUEGA E NA ISLÂNDIA**

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u><Nome de fantasia> <Nome></u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Áustria	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Áustria	Prograf	5 mg/ml	Concentrado para solução para perfusão	Via intravenosa
Áustria	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Áustria	Prograf	0,5 mg	Cápsula	Via oral
Áustria	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Áustria	Prograf	1 mg	Cápsula	Via oral
Áustria	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Áustria	Prograf	5 mg	Cápsula	Via oral
Bélgica	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Alemanha	Prograft	0,5 mg	Cápsula	Via oral
Bélgica	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Alemanha	Prograft	1 mg	Cápsula	Via oral
Bélgica	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Alemanha	Prograft	5 mg	Cápsula	Via oral
Bélgica	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Alemanha	Prograft	5 mg/ml	Concentrado para solução para perfusão	Via intravenosa

Chipre	Medilink Pharmaceuticals Ltd. 30 Armenias P.O. Box 25676 2003 Strovolos 1640 Nikosia Chipre	Prograf	1 mg	Cápsula	Via oral
Chipre	Medilink Pharmaceuticals Ltd. 30 Armenias P.O. Box 25676 2003 Strovolos 1640 Nikosia Chipre	Prograf	5mg	Cápsula	Via oral
Chipre	Medilink Pharmaceuticals Ltd. 30 Armenias P.O. Box 25676 2003 Strovolos 1640 Nikosia Chipre	Prograf	5mg/ml	Concentrado para solução para perfusão	Via intravenosa
Répubblica Checa	Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 Répubblica Checa	Prograf	0,5 mg	Cápsula	Via oral
Répubblica Checa	Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 Répubblica Checa	Prograf	1 mg	Cápsula	Via oral
Répubblica Checa	Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 Répubblica Checa	Prograf	5 mg	Cápsula	Via oral

Répubblica Checa	Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 Répubblica Checa	Prograf	5 mg/ml	Concentrado para solução para perfusão	Via intravenosa
Alemanha	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Alemanha	Prograf	0,5 mg	Cápsula	Via oral
Alemanha	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Alemanha	Prograf	1 mg	Cápsula	Via oral
Alemanha	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Alemanha	Prograf	5 mg	Cápsula	Via oral
Alemanha	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Alemanha	Prograf	5 mg/ml	Concentrado para solução para perfusão	Via intravenosa
Dinamarca	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dinamarca	Prograf	0,5 mg	Cápsula	Via oral
Dinamarca	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dinamarca	Prograf	1 mg	Cápsula	Via oral
Dinamarca	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dinamarca	Prograf	5 mg	Cápsula	Via oral

Dinamarca	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dinamarca	Prograf	5 mg/ml	Concentrado para solução para perfusão	Via intravenosa
Grécia	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Grécia	Prograf	0,5 mg	Cápsula	Via oral
Grécia	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Grécia	Prograf	1 mg	Cápsula	Via oral
Grécia	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Grécia	Prograf	5 mg	Cápsula	Via oral
Grécia	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Grécia	Prograf	5 mg/ml	Concentrado para solução para perfusão	Via intravenosa
Espanha	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Espanha	Prograf	0,5 mg	Cápsula	Via oral
Espanha	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Espanha	Prograf	1 mg	Cápsula	Via oral

Espanha	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Espanha	Prograf	5mg	Cápsula	Via oral
Espanha	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Espanha Espanha	Prograf	5mg/ml	Concentrado para solução para perfusão	Via intravenosa
Finlândia	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dinamarca	Prograf	0,5 mg	Cápsula	Via oral
Finlândia	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dinamarca	Prograf	1 mg	Cápsula	Via oral
Finlândia	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dinamarca	Prograf	5mg	Cápsula	Via oral
Finlândia	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dinamarca	Prograf	5mg/ml	Concentrado para solução para perfusão	Via intravenosa
França	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret França	Prograf	0,5 mg	Cápsula	Via oral
França	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret França	Prograf	1 mg	Cápsula	Via oral

França	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret França	Prograf	5 mg	Cápsula	Via oral
França	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret França	Prograf	5 mg/ml	Concentrado para solução para perfusão	Via intravenosa
Hungria	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Alemanha	Prograf	0,5 mg	Cápsula	Via oral
Hungria	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Alemanha	Prograf	1 mg	Cápsula	Via oral
Hungria	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Alemanha	Prograf	5 mg	Cápsula	Via oral
Hungria	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Alemanha	Prograf	5 mg/ml	Concentrado para solução para perfusão	Via intravenosa
Irlanda	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Irlanda	Prograf	0,5 mg	Cápsula	Via oral
Irlanda	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Irlanda	Prograf	1 mg	Cápsula	Via oral

Irlanda	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Irlanda	Prograf	5 mg	Cápsula	Via oral
Irlanda	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Irlanda	Prograf	5 mg/ml	Concentrado para solução para perfusão	Via intravenosa
Itália	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Itália	Prograf	0,5 mg	Cápsula	Via oral
Itália	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Itália	Prograf	1 mg	Cápsula	Via oral
Itália	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Itália	Prograf	5 mg	Cápsula	Via oral
Itália	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Itália	Prograf	5 mg/ml	Concentrado para solução para perfusão	Via intravenosa
Luxemburgo	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Alemanha	Prograft	0,5 mg	Cápsula	Via oral
Luxemburgo	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Alemanha	Prograft	1 mg	Cápsula	Via oral

Luxemburgo	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Alemanha	Prograft	5 mg	Cápsula	Via oral
Luxemburg	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Alemanha	Prograft	5 mg/ml	Concentrado para solução para perfusão	Via intravenosa
Países Baixos	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Países Baixos	Prograft	0,5 mg	Cápsula	Via oral
Países Baixos	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Países Baixos	Prograft	1 mg	Cápsula	Via oral
Países Baixos	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Países Baixos	Prograft	5 mg	Cápsula	Via oral
Países Baixos	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Países Baixos	Prograft	5 mg/ml	Concentrado para solução para perfusão	Via intravenosa
Noruega	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dinamarca	Prograf	0,5 mg	Cápsula	Via oral
Noruega	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dinamarca	Prograf	1 mg	Cápsula	Via oral

Noruega	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dinamarca	Prograf	5 mg	Cápsula	Via oral
Noruega	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dinamarca	Prograf	5 mg/ml	Concentrado para solução para perfusão	Via intravenosa
Polónia	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Alemanha	Prograf	0,5 mg	Cápsula	Via oral
Polónia	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Alemanha	Prograf	1 mg	Cápsula	Via oral
Polónia	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Alemanha	Prograf	5 mg	Cápsula	Via oral
Polónia	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Alemanha	Prograf	5 mg/ml	Concentrado para solução para perfusão	Via intravenosa
Portugal	Astellas Farma Limitada Edifício Cinema Rua José Fontana, n°1, 1° andar 2770-101 Paço de Arcos Portugal	Prograf	0,5 mg	Cápsula	Via oral
Portugal	Astellas Farma Limitada Edifício Cinema Rua José Fontana, n°1, 1° andar 2770-101 Paço de Arcos Portugal	Prograf	1 mg	Cápsula	Via oral

Portugal	Astellas Farma Limitada Edifício Cinema Rua José Fontana, nº1, 1º andar 2770-101 Paço de Arcos Portugal	Prograf	5 mg	Cápsula	Via oral
Portugal	Astellas Farma Limitada Edifício Cinema Rua José Fontana, nº1, 1º andar 2770-101 Paço de Arcos Portugal	Prograf	5 mg/ml	Concentrado para solução para perfusão	Via intravenosa
Eslováquia	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Alemanha	Prograf	1 mg	Cápsula	Via oral
Eslováquia	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Alemanha	Prograf	5 mg	Cápsula	Via oral
Eslováquia	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Alemanha	Prograf	5 mg/ml	Concentrado para solução para perfusão	Via intravenosa
Eslovénia	PharmaSwiss d.o.o. Wolfova 1 1000 Ljubljana Eslovénia	Prograf	1 mg	Cápsula	Via oral
Eslovénia	PharmaSwiss d.o.o. Wolfova 1 1000 Ljubljana Eslovénia	Prograf	5 mg	Cápsula	Via oral
Suécia	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dinamarca	Prograf	0,5 mg	Cápsula	Via oral

Suécia	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dinamarca	Prograf	1 mg	Cápsula	Via oral
Suécia	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dinamarca	Prograf	5 mg	Cápsula	Via oral
Suécia	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dinamarca	Prograf	5 mg/ml	Concentrado para solução para perfusão	Via intravenosa
Reino Unido	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Reino Unido	Prograf	0,5 mg	Cápsula	Via oral
Reino Unido	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Reino Unido	Prograf	1 mg	Cápsula	Via oral
Reino Unido	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Reino Unido	Prograf	5mg	Cápsula	Via oral
Reino Unido	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Reino Unido	Prograf	5mg/ml	Concentrado para solução para perfusão	Via intravenosa

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DO(S) RESUMO(S) DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO APRESENTADOS PELA EMEA

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE PROGRAF / PROGRAFT CÁPSULAS DURAS E CONCENTRADO PARA PERFUSÃO

O facto de o medicamento original Prograf e denominações associadas não possuírem o mesmo Resumo das Características do Medicamento (RCM) nos diversos Estados-Membros da União Europeia, devido a decisões nacionais divergentes, tornou necessária uma harmonização do RCM do Prograf e denominações associadas em toda a Europa.

A Fujisawa GmbH, em nome de todos os titulares da autorização de introdução no mercado (ver anexo I), requereu, nos termos do artigo 30.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, a harmonização dos seus produtos Prograf e denominações associadas, cápsulas duras 0,5 mg, 1 mg e 5 mg (via oral), e Prograf e denominações associadas, concentrado para perfusão 5 mg/ml (via intravenosa).

Os aspectos qualitativos não fazem parte do presente procedimento de arbitragem. Contudo, foram abordadas as seguintes questões de eficácia e segurança:

- Questões de eficácia

Transplantação renal:

A eficácia do tacrolimus na transplantação renal foi investigada numa série de estudos e em diferentes regimes, podendo ser considerado, actualmente, uma opção de tratamento bem estabelecida, tanto para a imunossupressão primária como para a terapêutica de resgate.

Pequenos números de crianças foram incluídos em diversos ensaios, embora exista igualmente um estudo pediátrico controlado com distribuição aleatória (vs. ciclosporina para microemulsão em combinação com corticosteróides e azatioprina) de seis meses. Todavia, a ausência de dados a longo prazo constitui um obstáculo à sua indicação para problemas pediátricos renais, aspecto que deve ser tratado como um pedido de seguimento.

Transplantação cardíaca em adultos:

O tacrolimus afirmou-se como uma alternativa à ciclosporina na imunossupressão na sequência de transplantação cardíaca, principalmente através da experiência adquirida com o medicamento ao longo de muito tempo, em diferentes centros na Europa e nos Estados Unidos. Os dados constantes do “The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation” [Registo da Sociedade Internacional para a Transplantação Cardíaca e Pulmonar] (ISHLT) confirmam as conclusões do estudo central do titular da autorização de introdução no mercado sobre a transplantação cardíaca primária, bem como os resultados de uma série de pequenos estudos monocêntricos, abertos e de distribuição aleatória/não aleatória. Com base nestes dados, a eficácia do tacrolimus afigura-se bem estabelecida.

No tratamento da rejeição aguda, comprovou-se que o regime terapêutico com tacrolimus melhora significativamente os riscos de rejeição histológica observados na biopsia do endomiocárdio ou a resolução de rejeição. A maior parte dos dados que corroboram esta indicação são, como é natural, retrospectivos. Mas, num cenário em que a retransplantação ou a morte são os desfechos prováveis, justifica-se uma atitude mais liberal em relação à indicação.

Transplantação cardíaca em pacientes pediátricos:

Os dados sobre a transplantação cardíaca em crianças são poucos, devido ao reduzido número de transplantes realizados anualmente. Em consequência, o relatório anual do ISHLT fornece importantes informações sobre o recurso à transplantação cardíaca em crianças. Como se observa tanto nos dados publicados como no relatório anual do ISHLT, o tacrolimus pode substituir a ciclosporina como terapêutica de imunossupressão primária.

No tratamento da rejeição aguda, comprovou-se que o regime terapêutico com tacrolimus melhora significativamente os riscos de rejeição histológica observados na biopsia do endomiocárdio ou a resolução de rejeição. A maior parte dos dados que suportam esta indicação são, como é natural, retrospectivos. Mas, num cenário em que a retransplantação ou a morte são os desfechos prováveis, justifica-se uma atitude mais liberal em relação à indicação.

Transplantação hepática:

Muitos ensaios clínicos de dimensão pequena e moderada demonstraram consistentemente que o tacrolimus é um imunossupressor de manutenção eficaz, quando utilizado num regime multiagentes. Em comparações caso a caso com a ciclosporina, afigura-se que o tacrolimus é ligeiramente mais eficaz. Esta observação é igualmente apoiada pelo facto de ser maior o número de pacientes com necessidade de terapêutica de resgate que mudam da ciclosporina para o tacrolimus, do que o inverso. Seria conveniente reconhecer a situação *de facto* de o tacrolimus ser utilizado em situações primárias e de resgate como imunossupressor na sequência de transplantes hepáticos e conferir-lhe uma indicação terapêutica adequada.

Outros transplantes (pulmões, pâncreas e intestino)

Há posologias recomendadas para terapêutica de rejeição relativas a “outros transplantes alogénicos”. As posologias recomendadas para os transplantes de pulmão, pâncreas e intestino são baseadas em estudos clínicos prospectivos limitados.

Foram introduzidas diversas alterações no RCM, nomeadamente no que respeita às indicações clínicas (4.1) e na secção relativa à posologia e método de administração (4.2).

Além disso, foram introduzidas nas secções relativas a advertências e precauções especiais de utilização (4.4), interacções medicamentosas e outras formas de interacção (4.5), bem como propriedades farmacocinéticas (5.2).

- Questões relativas à segurança

A base de dados de segurança para o tacrolimus é fragmentada e pouco segura. Os ensaios clínicos realizados para indicações diferentes da transplantação hepática e renal foram de pequena dimensão e, aparentemente, mais orientados pelo investigador do que pelo titular da autorização de introdução no mercado. Mesmo os ensaios relativos à transplantação hepática e renal tiveram uma dimensão moderada.

Importa notar a provável maior propensão do tacrolimus e da ciclosporina para provocarem intolerância à glucose e diabetes *mellitus* clinicamente manifestos.

É provável que as consequências da imunossupressão a longo prazo, infecções e formação de tumores, aumentem com o tempo, mas esta questão não foi abordada. Apenas foram fornecidas descrições episódicas de pacientes isolados ou de pequenos números de pacientes com indicações de transplante de órgãos diferentes. O perfil de segurança a longo prazo do tacrolimus não foi estudado de forma sistemática.

Foram introduzidas diversas alterações a diferentes secções do RCM. A secção relativa às contra-indicações (4.3) manteve-se inalterada. Na secção relativa à gravidez e aleitamento (4.6), a redacção foi alterada, com o objectivo de a clarificar e de a conformar à linha de orientação relativa ao resumo das características do medicamento. Foram corrigidas incoerências entre a secção 4.6 (Gravidez e aleitamento) e a secção 5.3 (Dados de segurança pré-clínica) e foram incluídas novas informações relativas à fertilidade masculina. A secção relativa aos efeitos indesejáveis (4.8) foi harmonizada com a linha de orientação relativa ao resumo das características do medicamento. A classificação e a terminologia foram alteradas em conformidade com as classes de órgãos do sistema MedDRA.

Considerações risco/benefício

Com base na documentação apresentada pelo TAIM e na discussão científica no seio do Comité, o CPMP considerou que a relação benefício / risco do Prograf e denominações associadas é favorável relativamente a:

- Profilaxia da rejeição do transplante nos receptores do transplante alogénico de fígado, rim ou coração.
- Tratamento da rejeição do transplante alogénico resistente às terapêuticas com outros medicamentos imunossuppressores.

As divergências identificadas no início do recurso foram sanadas.

FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO(S) RESUMO(S) DAS CARACTERÍSTICAS DO(S) MEDICAMENTO(S), ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Considerando que

- o procedimento específico visava a harmonização dos Resumos das Características dos Medicamentos;
- o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo propostos pelos titulares da autorização de introdução no mercado foi avaliado com base na documentação apresentada e no debate científico no âmbito do Comité,

o CPMP recomendou a alteração das autorizações de introdução no mercado cujos resumo das características do medicamento, rotulagem e folheto informativo constam do anexo III do parecer do CHMP sobre o Prograf e denominações associadas (ver anexo I).

ANEXO III

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Prograf e nomes associados (ver Anexo I) 0.5 mg cápsulas duras

Prograf e nomes associados (Ver Anexo I) 1 mg cápsulas duras

Prograf e nomes associados (ver Anexo I) 5 mg cápsulas duras

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

[A ser completado nacionalmente]

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

[A ser completado nacionalmente]

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Profilaxia da rejeição do transplante nos receptores do transplante alogénico de fígado, rim ou coração.

Tratamento da rejeição do transplante alogénico resistente às terapêuticas com outros medicamentos imunossuppressores.

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica com <Nome (de fantasia) do medicamento> requer uma monitorização cuidadosa por pessoal adequadamente equipado e qualificado. O medicamento apenas deve ser prescrito e as alterações na terapêutica imunossupressora iniciadas por médicos com experiência da terapêutica imunossupressora e no controlo de doentes transplantados.

Considerações gerais

As doses iniciais recomendadas a seguir referidas são apenas orientadoras. A dose de <Nome (de fantasia) do medicamento> deve ser baseada em primeiro lugar na avaliação clínica da rejeição e tolerabilidade de cada doente, auxiliada pela monitorização dos parâmetros sanguíneos (ver recomendações sobre a concentração pretendida no sangue total). Se os sinais clínicos de rejeição forem aparentes, deve ser considerado a alteração do regime imunossupressor.

<Nome (de fantasia) do medicamento> pode ser administrado por via intravenosa ou oral. Em geral, a administração pode iniciar-se por via oral; se necessário, em doentes com entubação nasogástrica pode administrar-se o conteúdo das cápsulas suspenso em água. Por rotina, <Nome (de fantasia) do medicamento> é administrado conjuntamente com outros agentes imunossuppressores no período pós-operatório inicial. A dose de <Nome (de fantasia) do medicamento> pode variar, dependendo do regime imunossupressor escolhido.

Modo de administração

Recomenda-se que a dose oral diária seja administrada em duas tomas divididas (p. ex.: de manhã e à noite). As cápsulas devem ser tomadas imediatamente a seguir a serem retiradas do blister. As cápsulas devem ser engolidas com um líquido (de preferência água). Geralmente, as cápsulas devem ser administradas, com o estômago vazio ou pelo menos 1 hora antes, ou 2 – 3 horas após as refeições, para que seja atingida a absorção máxima (ver secção 5.2).

Duração do tratamento

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

Posologias recomendadas - Transplantação hepática

Profilaxia da rejeição do transplante - adultos

A terapêutica oral com <Nome (de fantasia) do medicamento> pode iniciar-se com doses de 0.10-0.20 mg/kg/dia, divididas em duas tomas (p.ex.: de manhã e à noite). A administração pode iniciar-se aproximadamente 12 horas após a conclusão da cirurgia.

Se a administração não puder ser feita por via oral devido ao estado clínico do doente, deve ser iniciada a terapêutica intravenosa com 0.01-0.05 mg/kg/dia, por perfusão contínua de 24 horas.

Profilaxia da rejeição do transplante – crianças

Deve ser administrada por via oral uma dose inicial de 0.30 mg/kg/dia, dividida em duas tomas (p.ex.: de manhã e à noite). Se o estado clínico do doente for impeditivo da terapêutica oral, deve então ser administrada uma dose intravenosa inicial de 0.05 mg/kg/dia, em perfusão contínua de 24 horas.

Ajustamentos posológicos durante o período pós-transplante em adultos e crianças

Normalmente, no período pós-transplante, as doses de <Nome (de fantasia) do medicamento> são reduzidas. Em alguns casos é possível descontinuar a terapêutica imunossupressora concomitante, baseando-se o tratamento com <Nome (de fantasia) do medicamento> em monoterapia. A melhoria do estado do doente no pós-transplante pode alterar a farmacocinética do tacrolimus, podendo ser necessário ajustamentos adicionais da dose.

Terapêutica de rejeição – adultos e crianças

O aumento das doses de <Nome (de fantasia) do medicamento>, uma terapêutica suplementar com corticosteróides e a introdução de curtos períodos terapêuticos com anticorpos mono/policlonais, têm sido os métodos utilizados para controlar os episódios de rejeição. Se forem detectados sinais de toxicidade (por exemplo, reacções adversas pronunciadas - ver secção 4.8), a dose de <Nome (de fantasia) do medicamento> poderá necessitar de ser reduzida. Na conversão para <Nome (de fantasia) do medicamento>, o tratamento deve iniciar-se com a dose oral recomendada para a imunossupressão primária.

Para informação sobre a conversão da ciclosporina para <Nome (de fantasia) do medicamento> ver no final desta secção o item “Ajustamentos posológicos em populações específicas de doentes”.

Posologias recomendadas - Transplantação renal

Profilaxia da rejeição do transplante – adultos

A terapêutica oral com <Nome (de fantasia) do medicamento> deve iniciar-se com a dose de 0.20-0.30 mg/kg/dia, dividida em duas tomas (p.ex.: de manhã e à noite). A administração deve ser iniciada dentro das 24 horas após a conclusão da cirurgia.

Se a administração não puder ser por via oral devido ao estado clínico do doente, deve ser iniciada a terapêutica intravenosa com 0.05-0.10 mg/kg/dia, em perfusão contínua de 24 horas.

Profilaxia da rejeição do transplante - crianças

A administração da dose oral inicial de 0.30 mg/kg/dia deve ser dividida em duas tomas (p.ex.: de manhã e à noite). Se a administração não puder ser por via oral devido ao estado clínico do doente, deve ser iniciada a terapêutica intravenosa com 0.075-0.100 mg/kg/dia, em perfusão contínua de 24 horas.

Ajustamentos posológicos durante o período pós-transplante em adultos e crianças

Normalmente, no período pós-transplante, as doses de <Nome (de fantasia) do medicamento> são reduzidas. Em alguns casos é possível descontinuar a terapêutica imunossupressora concomitante, baseando-se o tratamento com <Nome (de fantasia) do medicamento> em dupla terapia. A melhoria do estado do doente no pós-transplante pode alterar a farmacocinética do tacrolimus, podendo ser necessário ajustamentos adicionais da dose.

Terapêutica de rejeição – adultos e crianças

O aumento das doses de <Nome (de fantasia) do medicamento>, uma terapêutica suplementar com corticosteróides e a introdução de curtos períodos terapêuticos com anticorpos mono/policlonais, têm sido os métodos utilizados para controlar os episódios de rejeição. Se forem detectados sinais de toxicidade (por exemplo, reacções adversas pronunciadas - ver secção 4.8), a dose de <Nome (de fantasia) do medicamento> poderá necessitar de ser reduzida. Na conversão para <Nome (de fantasia) do medicamento>, o tratamento deve iniciar-se com a dose oral recomendada para a imunossupressão primária.

Para informação sobre a conversão da ciclosporina para <Nome (de fantasia) do medicamento> ver no final desta secção o item “Ajustamentos posológicos em populações específicas de doentes”.

Posologias recomendadas - Transplantação cardíaca

Profilaxia da rejeição do transplante – adultos

<Nome (de fantasia) do medicamento> pode ser usado com indução de anticorpos (permitido no caso do atraso do início da terapêutica com <Nome (de fantasia) do medicamento>) ou alternativamente sem indução de anticorpos em doentes clinicamente estáveis.

Após a indução de anticorpos, a terapêutica oral com <Nome (de fantasia) do medicamento> deve iniciar-se com a dose de 0.075 mg/kg/dia, dividida em duas tomas (p.ex.: de manhã e à noite). A administração deve ser iniciada dentro dos 5 dias após a conclusão da cirurgia assim que a condição clínica do doente estabilizar. Se a administração não puder ser por via oral devido ao estado clínico do doente, deve ser iniciada a terapêutica intravenosa com 0.01-0.02 mg/kg/dia, em perfusão contínua de 24 horas.

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

Profilaxia da rejeição do transplante - crianças

O <Nome (de fantasia) do medicamento> tem sido administrado com ou sem indução de anticorpos na transplantação cardíaca em crianças.

Em doentes sem indução de anticorpos, se a terapêutica com <Nome (de fantasia) do medicamento> é iniciada via intravenosa, a dose inicial recomendada é 0.03 – 0.05 mg/kg/dia, em perfusão contínua de 24 horas até atingir uma concentração no sangue total de tacrolimus de 15 – 25 ng/ml. Os doentes devem passar à terapêutica oral assim que for clinicamente praticável. A primeira dose da terapêutica oral deve ser de 0.30mg/kg/dia iniciando-se 8 a 12 horas após a descontinuação da terapêutica intravenosa.

Após a indução de anticorpos, se a terapêutica com <Nome (de fantasia) do medicamento> for iniciada por via oral, a dose inicial recomendada é 0.10 – 0.30 mg/kg/dia, dividida em duas tomas (p. ex.: de manhã e à noite).

Ajustamentos posológicos durante o período pós-transplante em adultos e crianças

Normalmente, no período pós-transplante, as doses de <Nome (de fantasia) do medicamento> são reduzidas. A melhoria do estado do doente no pós-transplante pode alterar a farmacocinética do tacrolimus, podendo ser necessário ajustamentos adicionais da dose.

Terapêutica de rejeição – adultos e crianças

O aumento das doses de <Nome (de fantasia) do medicamento>, uma terapêutica suplementar com corticosteróides e a introdução de curtos períodos terapêuticos com anticorpos mono/policlonais, têm sido os métodos utilizados para controlar os episódios de rejeição.

Em doentes adultos convertidos para <Nome (de fantasia) do medicamento>, deve ser administrada uma dose oral inicial de 0.15 mg/kg/dia, dividida em duas tomas (p.ex.: de manhã e à noite).

Em doentes pediátricos convertidos para <Nome (de fantasia) do medicamento>, deve ser administrada uma dose oral inicial de 0.20 – 0.30 mg/kg/dia, dividida em duas tomas (p.ex.: de manhã e à noite).

Para informação sobre a conversão da ciclosporina para <Nome (de fantasia) do medicamento> ver no final desta secção o item “Ajustamentos posológicos em populações específicas de doentes”.

Posologias recomendadas – Terapêutica de rejeição, outros transplantes alogénicos

As posologias recomendadas para os transplantes de pulmão, pâncreas e intestino são baseadas em estudos clínicos prospectivos limitados. O <Nome (de fantasia) do medicamento> tem sido usado numa dose oral inicial de 0.10 – 0.15 mg/kg/dia no caso de transplante de pulmão, 0.2 mg/kg/dia no caso de transplante de pâncreas e 0.3 mg/kg/dia no caso de transplante intestinal.

Ajustamentos posológicos em populações específicas de doentes

Doentes com insuficiência hepática

Nos doentes com insuficiência hepática grave, poderá ser necessária uma redução da dose, de modo a manter os níveis sanguíneos mínimos dentro do intervalo recomendado.

Doentes com insuficiência renal

Uma vez que a farmacocinética do tacrolimus não é afectada pela função renal, não deverá ser necessário qualquer ajustamento da dose. No entanto, devido ao potencial nefrotóxico do tacrolimus, recomenda-se a monitorização cuidada da função renal (incluindo as concentrações de creatinina séricas periódicas, a determinação da depuração da creatinina e a monitorização da excreção urinária).

Doentes pediátricos

De um modo geral, os doentes pediátricos necessitam de doses 1½ a 2 vezes superiores às doses para os adultos, para atingirem níveis sanguíneos similares.

Doentes idosos

Actualmente não existem provas indicativas de que a posologia deva ser ajustada nos doentes idosos.

Conversão de ciclosporina

Há que tomar as devidas precauções quando os doentes submetidos a uma terapêutica à base de ciclosporina são convertidos para uma terapêutica à base de <Nome (de fantasia) do medicamento> (ver secção 4.4 e 4.5). A terapêutica com <Nome (de fantasia) do medicamento> 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 <Nome (de fantasia) do medicamento> 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 da ciclosporina pode ser afectada.

Recomendações sobre a concentração pretendida no sangue total

A posologia deve ser baseada em primeiro lugar na avaliação clínica da rejeição e tolerabilidade de cada doente.

Como auxílio para otimizar a dosagem, existem vários imunoensaios para determinar as concentrações de tacrolimus no sangue total, incluindo um imunodoseamento enzimático de micropartículas (MEIA - *microparticle enzyme immunoassay*) semi-automático. A comparação entre os valores das concentrações publicadas na literatura e os valores individuais encontrados na prática clínica deve ser feita com cuidado e com conhecimento dos métodos de doseamento utilizados. Na prática clínica corrente, os níveis sanguíneos totais são monitorizados usando métodos de imunodoseamento.

Os níveis sanguíneos mínimos de tacrolimus devem ser monitorizados durante a fase inicial do período de pós-transplantação. Quando administrado oralmente, os níveis sanguíneos mínimos

devem ser determinados aproximadamente 12 horas após a administração, imediatamente antes da próxima toma. A frequência da monitorização dos níveis sanguíneos deve basear-se nas necessidades clínicas. Como o <Nome (de fantasia) do medicamento> é um medicamento com uma depuração baixa, os ajustamentos do regime posológico podem levar alguns dias até as alterações nos níveis sanguíneos serem aparentes. Os níveis sanguíneos mínimos devem ser monitorizados aproximadamente duas vezes por semana, durante a fase inicial do período pós-transplante e depois, periodicamente, durante a terapêutica de manutenção. Os níveis mínimos sanguíneos de tacrolimus também devem ser monitorizados após o ajustamento posológico, as alterações no regime imunossupressor, ou a seguir à co-administração de substâncias que possam alterar as concentrações de tacrolimus no sangue total (ver secção 4.5.).

A análise de um estudo clínico sugere que a maioria dos doentes podem ser controlados com êxito desde que os níveis sanguíneos mínimos de tacrolimus se mantenham 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, os níveis mínimos no sangue total têm-se situado geralmente entre 5 e 20 ng/ml nos receptores de transplantes hepáticos e entre 10 e 20 ng/ml nos receptores de transplantes renais e coração, na fase inicial do período pós-transplante. Subsequentemente, durante a terapêutica de manutenção, há que procurar manter as concentrações sanguíneas entre 5 e 15 ng/ml, nos receptores de transplantes hepáticos, renais e cardíacos.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade ao tacrolimus ou a outros macrólidos.

Hipersensibilidade a qualquer dos excipientes.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Durante o período pós-transplante inicial, a monitorização dos parâmetros a seguir referidos deve ser feita como rotina: determinações de tensão arterial, ECG, estado neurológico e visual, glicémia em jejum, electrolitos (particularmente potássio), testes da função hepática e renal, parâmetros hematológicos, valores de coagulação e proteínas plasmáticas. Caso sejam observadas alterações clinicamente relevantes, há que considerar o ajustamento da terapêutica imunossupressora.

Deve ser evitada a toma concomitante com <Nome (de fantasia) do medicamento> de preparações ervas contendo erva de S. João (*Hypericum perforatum*) ou de quaisquer outras preparações ervas, devido ao risco de interacções que originam a diminuição da concentração sanguínea de tacrolimus e a redução do efeito clínico do tacrolimus (ver secção 4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção).

Uma vez que os níveis de tacrolimus no sangue podem variar significativamente durante episódios de diarreia, é recomendada a monitorização extra da concentração de tacrolimus durante episódios de diarreia.

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

Em raras ocasiões foi observada hipertrofia ventricular ou hipertrofia do septo, reportadas como cardiomiopatias. A maioria dos casos foram reversíveis, tendo ocorrido essencialmente nas crianças com concentrações sanguíneas mínimas de tacrolimus muito superiores aos níveis máximos recomendados. Outros factores para os quais foi observado que o risco destas situações clínicas está aumentado incluíram a existência prévia de doença cardíaca, o uso de corticosteróides, hipertensão, disfunção renal ou hepática, infecções, sobrecarga de fluidos e edema. Consequentemente, os doentes de alto risco, principalmente crianças submetidas a terapêutica imunossupressora com doses elevadas, devem ser monitorizados utilizando-se métodos como ecocardiografia ou ECG pré e pós-transplante (por exemplo, inicialmente aos

três meses e depois aos 9-12 meses). Se se desenvolverem anomalias, deve ser considerada a redução da dose da terapia com <Nome (de fantasia) do medicamento>, ou a mudança de tratamento para outro agente imunossupressor. O tacrolimus pode prolongar o intervalo QT, no entanto, até à data, não existe evidência substancial de causar Torsades de Pointes. Devem ser tomadas precauções em doentes diagnosticados ou com suspeita de Síndrome de QT Longo Congénito.

Está descrito que os doentes tratados com <Nome (de fantasia) do medicamento> desenvolveram perturbações linfoproliferativas associadas a EBV. Os doentes que mudaram para a terapêutica com <Nome (de fantasia) do medicamento> não devem receber concomitantemente tratamento anti-linfocitário. Foi descrito que crianças muito jovens (< 2 anos), e crianças EBV-VCA-negativas apresentam um risco acrescido de desenvolvimento de perturbações linfoproliferativas. Por conseguinte, neste grupo de doentes, a serologia EBV-VCA deve ser determinada antes do início da terapêutica com <Nome (de fantasia) do medicamento>. Durante o tratamento, recomenda-se monitorização cuidada com EBV-PCR. O EBV-PCR positivo pode persistir durante alguns meses e não é por si só indicativo de doença linfoproliferativa ou linfoma.

Tal como para outros agentes imunossupressores, a exposição à luz solar e luz UV deve ser limitada através do uso de roupas protectoras e de protector solar com factor de protecção elevado, devido ao risco potencial de lesões cutâneas malignas.

Tal como para os outros compostos imunossupressores potentes, o risco de cancro secundário é desconhecido (ver secção 4.8).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Interações metabólicas

O tacrolimus disponível sistemicamente é metabolizado por via hepática CYP3A4. Existe também evidência de metabolismo gastrointestinal pela CYP3A4 na parede intestinal. O uso concomitante de medicamentos ou fitoterapêuticos reconhecidamente inibidores ou indutores do CYP3A4 pode afectar o metabolismo do tacrolimus e, consequentemente, aumentar ou diminuir os níveis sanguíneos de tacrolimus. Deste modo, é recomendada a monitorização dos níveis sanguíneos de tacrolimus sempre que substâncias com potencial para alterar o metabolismo da CYP3A são usadas concomitantemente, e ajustar de modo apropriado a dose de tacrolimus de modo a manter uma exposição semelhante de tacrolimus (ver secção 4.2 e 4.4).

Inibidores do metabolismo

Foi demonstrado que clinicamente as seguintes substâncias aumentam os níveis sanguíneos de tacrolimus:

Foram observadas interações fortes com os antifúngicos cetoconazol, fluconazol, itraconazol e voriconazole, com o antibiótico macrólido eritromicina ou inibidores da protease HIV (p.ex.: ritonavir). O uso concomitante destas substâncias pode requerer a diminuição das doses de tacrolimus em praticamente todos os doentes.

Interações mais fracas foram observadas com clotrimazole, claritromicina, josamicina, nifedipina, nicardipina, diltiazem, verapamil, danazol, etinilestradiol, omeprazole e nefozodona. Estudos *in vitro*, demonstram que as substâncias a seguir indicadas são potenciais inibidores do metabolismo do tacrolimus: bromocriptina, cortisona, dapsona, ergotamina, gestodeno, lidocaína, mefenitoína, miconazol, midazolam, nilvadipina, noretindrona, quinidina, tamoxifeno, (triacetil)oleandomicina.

O sumo de toranja tem sido relacionado com o aumento dos níveis sanguíneos de tacrolimus pelo que deverá ser evitado.

Indutores do metabolismo

As substâncias a seguir indicadas demonstraram diminuir clinicamente os níveis sanguíneos de tacrolimus:

Fortes interações foram observadas com rifampicina, fenitoína ou erva de S. João (*Hypericum perforatum*) o que pode requerer o aumento das doses de tacrolimus em praticamente todos os doentes. Foram reportadas interações clínicas relevantes com o fenobarbital. As doses de manutenção com corticosteróides demonstraram poder reduzir os níveis sanguíneos de tacrolimus.

Doses elevadas de prednisolona ou metilprednisolona administradas para o tratamento da rejeição aguda têm o potencial de aumentar ou diminuir os níveis sanguíneos de tacrolimus. A carbamazepina, metamizole e isoniazida têm potencial para diminuir as concentrações de tacrolimus.

Efeitos do tacrolimus no metabolismo de outros medicamentos

O tacrolimus é um conhecido inibidor da CYP3A4; deste modo, o uso concomitante de tacrolimus com medicamentos que sejam metabolizados pela CYP3A4 pode afectar o metabolismo de tais medicamentos.

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

O tacrolimus demonstrou aumentar os níveis sanguíneos de fenitoína.

Como o tacrolimus pode reduzir a depuração de contraceptivos esteróides levando a um aumento da exposição à hormona, devem ser tomadas precauções especiais antes da decisão sobre qualquer medida contraceptiva.

O conhecimento disponível sobre a interacção entre o tacrolimus e as estatinas é limitado. Os dados disponíveis sugerem que a farmacocinética das estatinas não sofre alteração pela co-administração de tacrolimus.

Dados em animais demonstraram que o tacrolimus pode diminuir potencialmente a depuração e aumentar a semi-vida do pentobarbital e da antipirina.

Outras interações que originaram efeitos clínicos prejudiciais

O uso concomitante de tacrolimus com medicamentos com efeitos nefrotóxicos ou neurotóxicos conhecidos poderá aumentar os níveis de toxicidade (p. ex.: os aminoglicosídeos, os inibidores da girase, a vancomicina, o cotrimoxazol, os AINEs, o ganciclovir ou o aciclovir).

Foi observado aumento da nefrotoxicidade após a administração de anfotericina B e ibuprofeno conjuntamente com tacrolimus.

Como o tratamento com tacrolimus pode estar associado com hipercaliémia, ou aumentar a hipercaliémia pré-existente, deve evitar-se a administração de doses elevadas de potássio, ou de diuréticos poupadores de potássio (p. ex.: amiloride, triantereno e espironolactona).

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

Considerações relativas às ligações às proteínas

O tacrolimus liga-se fortemente às proteínas plasmáticas. Devem ter-se em consideração possíveis interações com outros medicamentos com conhecida elevada afinidade para as proteínas plasmáticas (p.ex.: os AINEs, os anticoagulantes orais ou os antidiabéticos orais).

4.6 Gravidez e aleitamento

Dados em humanos demonstram que o tacrolimus atravessa a placenta. Dados limitados de receptores de órgãos transplantados demonstram não existir evidência de aumento do risco de efeitos adversos durante e após a gravidez sob tratamento com tacrolimus comparado com outros fármacos imunossupressores. Até à data, não estão disponíveis outros dados epidemiológicos relevantes. Quando o tratamento é necessário, o tacrolimus 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*, é recomendada a monitorização do recém-nascido para potenciais efeitos adversos do tacrolimus (em particular os efeitos nos rins). Existe risco de parto prematuro (< 37 semanas) assim como de hipercaliémia do recém-nascido, o que, no entanto, normaliza espontaneamente. Em ratos e coelhos, tacrolimus causou toxicidade embriofetal em doses com toxicidade materna demonstrada (ver secção 5.3). O tacrolimus afectou a fertilidade masculina em ratos (ver secção 5.3).

Lactação

Dados em humanos demonstram que o tacrolimus 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 <Nome (de fantasia) do medicamento> não devem amamentar.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O tacrolimus pode causar perturbações visuais e neurológicas. Este efeito poderá ser aumentado se <Nome (de fantasia) do medicamento> for administrado em associação com álcool.

4.8 Efeitos indesejáveis

O perfil de reacções adversas medicamentosas associado aos agentes imunossuppressores é muitas vezes difícil de estabelecer devido à doença subjacente e ao uso concomitante de múltiplas medicações.

Muitas das reacções adversas medicamentosas abaixo indicadas são reversíveis e/ou respondem à redução da dose. Em comparação com o uso intravenoso, a administração oral parece estar associada com uma baixa incidência de reacções adversas medicamentosas. As reacções abaixo são listadas por ordem decrescente de frequência de ocorrência: muito frequentes (> 1/10); frequentes (> 1/100, < 1/10); pouco frequentes (> 1/1000, < 1/100); raros (> 1/10 000, < 1/1000); muito raros (< 1/10 000, incluindo comunicações isoladas).

Infecções e infestações

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

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas

Os doentes submetidos a terapêutica imunossupressora apresentam um risco aumentado no que se refere ao desenvolvimento de doenças malignas. Foram descritos tanto neoplasmas benignos como neoplasmas malignos, incluindo perturbações linfoproliferativas associadas a EBV e doenças malignas de pele, em associação com o tratamento com o tacrolimus.

Doenças do sangue e do sistema linfático

frequentes:	anemia, leucopenia, trombocitopenia, leucocitose, análises anormais de eritrócitos
pouco frequentes:	coagulopatias, análises anormais de coagulação e hemorragia, pancitopenia, neutropenia
raros:	púrpura trombótica trombocitopenica, hipoprotrombinemia

Doenças do sistema imunitário

Foram descritas reacções alérgicas e do tipo anafiláctico em doentes submetidos a terapêutica com tacrolimus (ver secção 4.4).

Doenças endócrinas

raros: hirsutismo

Doenças do metabolismo e nutrição

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

Perturbações do foro psiquiátrico

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

Doenças do sistema nervoso

muito frequentes: tremores, cefaleias
frequentemente: apoplexia, perturbações da consciência, parestesias e disestesias, neuropatias periféricas, tonturas, dificuldade de escrever, distúrbios do sistema nervoso
pouco frequentes: coma, hemorragias do sistema nervoso central e acidentes cerebrovasculares, paralisia e paresia, encefalopatia, perturbações na fala e discurso, amnésia
raros: hipertonia
muito raros: miastenia

Afecções oculares

frequentemente: visão embaçada, fotofobia, perturbações visuais
pouco frequentes: cataratas
raros: cegueira

Afecções do ouvido e do labirinto

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

Cardiopatias

frequentemente: perturbações isquémicas da artéria coronária, taquicardia
pouco frequentes: arritmia ventricular e paragem cardíaca, insuficiência cardíaca, cardiomiopatias, hipertrofia ventricular, arritmias supraventriculares, palpitações, verificação de anomalias no ECG, verificação de anomalias na taxa cardíaca e pulso
raros: efusão pericárdica
muito raros: alteração do ecocardiograma

Vaculopatias

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

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

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

Doenças gastrintestinais

muito frequentes:	diarreia, náusea
frequentes:	condições inflamatórias gastrintestinais, perfuração e ulceração gastrintestinais, hemorragia gastrintestinal, estomatite e ulceração, ascite, vômitos, dor gastrintestinal e abdominal, sinais e sintomas dispécticos, obstipação, flatulência, inchaço e distensão, fezes moles, sinais e sintomas gastrintestinais
pouco frequentes:	íleus paralítico, peritonite, pancreatite crónica e aguda, amilase sanguínea aumentada, doença do refluxo gastroesofágico, esvaziamento gástrico comprometido
raros:	sub-íleus, pseudoquistos pancreáticos

Afecções hepatobiliares

frequentes:	alterações na função e enzimas hepáticas, colestase e icterícia, dano hepatocelular e hepatite, colangite
raros:	trombose arterial hepática, doença hepática venoclusiva
muito raros:	insuficiência hepática, estenose do ducto biliar

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

frequentes:	prurido, rash, alopecia, acne, aumento da sudção
pouco frequentes:	dermatite, fotosensibilidade
raros:	necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell)
muito raros:	síndrome de Stevens-Johnson

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

frequentes:	artralgia, câibras musculares, dor nos membros, dor de costas
pouco frequentes:	perturbações nas articulações

Doenças renais e urinárias

muito frequentes:	insuficiência renal
frequentes:	falha renal, falha renal aguda, oligúria, necrose renal tubular, nefropatia tóxica, distúrbios urinários, sintomas uretrais e da bexiga
pouco frequentes:	anúria, síndrome urémico hemolítico
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:	astenia, febre, edema, dor e desconforto, aumento da fosfatase alcalina sanguínea, aumento de peso, problemas na percepção da temperatura corporal
pouco frequentes:	falha de múltiplos órgãos, sintomas de gripe, intolerância à temperatura, sensação de pressão torácica, sensação nervosa, sensação anormal, aumento da lactato desidrogenase sanguínea, diminuição de peso
raros:	sede, queda, opressão no peito, diminuição da mobilidade, úlcera
muito raros:	aumento do tecido adiposo

Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações

frequentes:	disfunção primária do transplante
-------------	-----------------------------------

4.9 Sobredosagem

A experiência com casos de sobredosagem é limitada. Foram descritos diversos casos de sobredosagem accidental; os sintomas incluíram tremor, cefaleias, náuseas e vômitos, infecções, urticária, letargia, aumento do azoto da ureia no sangue e concentrações elevadas de creatinina sérica e aumento dos níveis da alanina e de aspartato aminotransferase.

Não existe qualquer antídoto específico para a terapêutica com <Nome (de fantasia) do medicamento>. Caso ocorra sobredosagem, devem ser postas em prática medidas de suporte gerais e seguido o tratamento sintomático.

Com base no seu peso molecular elevado, fraca solubilidade na água e a forte ligação aos eritrócitos e às proteínas plasmáticas, pode prever-se que o tacrolimus não será dialisável. Em casos isolados de doentes com níveis plasmáticos muito elevados, a hemo-filtração 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 activado), se usada logo após a toma.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 16.3 – Imunomoduladores, Código ATC: L04A A05

Mecanismo de acção e efeitos farmacodinâmicos

A nível molecular, os efeitos do tacrolimus parecem ser mediados pela ligação a uma proteína citosólica (FKBP12), responsável pela acumulação intracelular do composto. O complexo FKBP12-tacrolimus 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 linfoquina.

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

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

Resultados de dados publicados em transplantação primária de outros órgãos

A terapêutica com <Nome (de fantasia) do medicamento> tem evoluído, sendo hoje um medicamento aceite na imunossupressão primária após a transplantação do pâncreas, pulmão ou intestino. Em estudos prospectivos publicados, o tacrolimus foi investigado como imunossupressor primário em aproximadamente 175 doentes após transplante de pulmão, 475 doentes após transplante do pâncreas e 630 doentes após transplante de intestino. Em geral, o perfil de segurança do tacrolimus nestes estudos publicados assemelha-se ao reportado em estudos de grande dimensão, onde o tacrolimus foi usado como tratamento primário na transplantação de fígado, rim e coração. Os resultados de eficácia em cada indicação obtidos nos estudos de maior dimensão encontram-se resumidos seguidamente.

Transplantação pulmonar

A análise interina de um estudo multicêntrico recente avaliou 110 doentes que foram aleatorizados na proporção de 1:1 para tacrolimus ou ciclosporina. O tacrolimus foi iniciado como perfusão intravenosa contínua numa dose de 0.01 a 0.03 mg/kg/dia e o tacrolimus oral foi administrado numa dose de 0.05 a 0.3 mg/kg/dia. Foi reportada durante o primeiro ano após a transplantação uma menor incidência de episódios de rejeição aguda em doentes tratados com

tacrolimus – versus ciclosporina (11.5% versus 22.6%) e uma menor incidência de rejeição crônica, o síndrome de bronquiolite obliterante foi reportado dentro do primeiro ano após transplantação em valores de 2.86% versus 8.57%. A taxa de sobrevivência de doentes no primeiro ano foi de 80.8% no grupo tratado com tacrolimus e de 83% no grupo tratado com ciclosporina (Treede et al., 3rd ICI San Diego, US, 2004;Abstract 22).

Outro estudo aleatorizado incluiu 66 doentes com tacrolimus versus 67 doentes com ciclosporina. O tacrolimus foi iniciado como perfusão intravenosa contínua numa dose de 0.025 mg/kg/dia e o tacrolimus oral foi administrado numa dose de 0.15 mg/kg/dia com os subsequentes ajustamentos de dose para a concentração mínima pretendida de 10 a 20 ng/ml. A sobrevivência de doentes no primeiro ano foi de 83% no grupo tratado com tacrolimus e de 71% no grupo tratado com ciclosporina e no segundo ano a taxa de sobrevivência foi de 76% e 66%, respectivamente. Os episódios de rejeição aguda por 100 doentes-dia foram numericamente inferiores no grupo do tacrolimus (0.85 episódios) do que no grupo da ciclosporina (1.09 episódios).

Ocorreu bronquiolite obliterante em 21.7% dos doentes no grupo tratado com tacrolimus 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 tacrolimus foi significativamente superior aos doentes tratados com tacrolimus 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 tacrolimus versus 24 doentes para a ciclosporina. O tacrolimus foi iniciado com a perfusão intravenosa contínua numa dose de 0.05 mg/kg/dia e o tacrolimus oral foi administrado numa dose de 0.1 a 0.3 mg/kg/dia com os subsequentes ajustamentos de dose para a concentração mínima pretendida de 12 a 15 ng/ml. As taxas de sobrevivência de doentes no primeiro ano foram de 73.1% para o tacrolimus versus 79.2% no grupo da ciclosporina. A ausência de rejeição aguda foi superior no grupo do tacrolimus aos 6 meses (57.7% versus 45.8%) e após um ano da transplantação pulmonar (50% versus 33.3%) (Treede et al., J Heart Lung Transplant 2001;20:511).

Os três estudos demonstraram taxas de sobrevivência semelhantes. A incidência de rejeição aguda foi numericamente inferior com o tacrolimus nos três estudos e um dos estudos reportou uma incidência significativamente inferior de síndrome de bronquiolite obliterante com o tacrolimus.

Transplantação pancreática

Um estudo multicêntrico incluiu 205 doentes submetidos ao transplante simultâneo de pâncreas e rim, os quais foram aleatorizados para tacrolimus (n=103) ou ciclosporina (n=102). A dose inicial por dose protocolo de tacrolimus foi de 0.2 mg/kg/dia com os subsequentes ajustamentos de dose para a concentração mínima pretendida de 8 a 15 ng/ml no quinto dia e 5 a 10 ng/ml após o sexto mês. A sobrevivência do enxerto de pâncreas ao fim de 1 ano foi significativamente superior com o tacrolimus: 91.3% versus 74.5% com a ciclosporina (p<0.0005), enquanto que a taxa de sobrevivência do transplante renal foi semelhante em ambos os grupos. No total 34 doentes mudaram o tratamento de ciclosporina para tacrolimus, enquanto que apenas 6 doentes tratados com tacrolimus necessitaram de terapêutica alternativa (Bechstein et al., Transplantation 2004;77:1221).

Transplantação intestinal

Experiência clínica publicada de um centro no uso de tacrolimus para o tratamento primário após a transplantação intestinal demonstrou que a taxa de sobrevivência actuarial de 155 doentes (65 apenas intestino, 75 fígado e intestino e 25 multivisceral) a receber tacrolimus e prednisolona foi de 75% no primeiro ano, 54% ao fim de 5 anos e 42% ao fim de 10 anos. Nos anos iniciais a dose oral de tacrolimus 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 tacrolimus com níveis mínimos de 10 a 15 ng/ml, e mais recentemente a irradiação de transplante alogénico, contribuíram para melhorar os resultados nesta indicação ao longo do tempo (Abu-Elmagd et al., Ann Surg 2001;234:404).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

No homem, o tacrolimus demonstrou ser capaz de ser absorvido pelo tracto gastrointestinal. Após a administração oral de <Nome (de fantasia) do medicamento> cápsulas, o pico das concentrações máximas ($C_{\max}$) de tacrolimus no sangue são atingidas em aproximadamente 1 a 3 horas. Em alguns doentes, o tacrolimus parece ser absorvido continuamente por um período prolongado de tempo, estabelecendo um perfil de absorção relativamente plano. A biodisponibilidade oral média do tacrolimus encontra-se no intervalo de 20% – 25%.

Após administração oral (0.30 mg/kg/dia) em doentes submetidos a transplante hepático, as concentrações de <Nome (de fantasia) do medicamento> em steady-state foram atingidas em 3 dias, na maioria dos doentes.

Em indivíduos saudáveis, <Nome (de fantasia) do medicamento> cápsulas duras 0.5 mg, 1 mg e 5 mg demonstraram ser bioequivalentes, quando administradas em doses equivalentes.

A velocidade e extensão de absorção do tacrolimus são superiores em jejum. A presença de alimentos diminui a velocidade e a extensão da absorção do tacrolimus e o efeito é mais notório após uma refeição de elevado teor lipídico. O efeito de uma refeição com elevado teor de carboidratos é menos pronunciado.

Em doentes, submetidos a transplante hepático e estabilizados, a biodisponibilidade oral de <Nome (de fantasia) do medicamento> diminuiu quando foi administrado após uma refeição de teor lipídico moderado (34% de calorías). Foram evidentes diminuições da AUC (27%) e da $C_{\max}$ (50%) e um aumento de $t_{\max}$ (173%) no sangue total.

Num estudo realizado em doentes renais transplantados e estabilizados aos quais foi administrado <Nome (de fantasia) do medicamento> imediatamente após a ingestão de um pequeno-almoço continental padrão, o efeito na biodisponibilidade oral foi menos pronunciado. Foi evidente a diminuição da AUC (de 2 a 12%) e da $C_{\max}$ (de 15 a 38%) e o aumento da $t_{\max}$ (de 38% a 80%) no sangue total.

O fluxo biliar não influencia a absorção de <Nome (de fantasia) do medicamento>.

Existe uma forte correlação entre a AUC e os níveis mínimos no sangue total, em steady-state.

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

Distribuição e eliminação

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

Na circulação sistémica, <Nome (de fantasia) do medicamento> liga-se fortemente aos eritrócitos, o que resulta numa taxa de distribuição das concentrações sangue total/plasma de aproximadamente 20:1. No plasma, o tacrolimus liga-se fortemente às proteínas plasmáticas (> 98.8%), principalmente à albumina sérica e à glicoproteína ácida α -1.

O tacrolimus é extensamente distribuído no organismo. O volume de distribuição em steady-state baseado nas concentrações plasmáticas, é de aproximadamente 1300 l (nos indivíduos saudáveis). Dados correspondentes baseados nas concentrações no sangue total foram em média 47.6 litros.

O tacrolimus 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, respectivamente. As crianças receptoras de transplantes hepáticos apresentaram uma depuração total média no organismo cerca de duas vezes superior à dos adultos submetidos a transplante hepático. Factores tais como baixos níveis de hematócrito e proteínas, que resultam num aumento da fracção não ligada do tacrolimus, ou metabolismo aumentado induzido por corticosteróides, são considerados como sendo responsáveis pelas taxas de depuração superiores observadas após o transplante.

A semi-vida do tacrolimus é longa e variável. Nos indivíduos saudáveis, a semi-vida média no sangue total é de aproximadamente 43 horas. Nos doentes submetidos a transplantes hepáticos, tanto adultos como crianças, é em média de 11.7 e de 12.4 horas, respectivamente,

comparativamente com as 15.6 horas observadas nos receptores adultos de transplantes renais. Taxas de depuração aumentadas contribuem para a menor semi-vida observada nos receptores de transplantes.

Metabolismo e biotransformação

O tacrolimus é largamente metabolizado no fígado, primariamente pelo citocromo P450-3A4. O tacrolimus é também consideravelmente metabolizado na parede do intestino. Existem vários metabolitos identificados. Apenas um demonstrou ter actividade imunossupressora *in vitro* semelhante ao tacrolimus. Os outros metabolitos têm apenas actividade imunossupressora fraca ou não possuem actividade imunossupressora. Na circulação sistémica está presente apenas um dos metabolitos inactivos em baixas concentrações. Deste modo, os metabolitos não contribuem para a actividade farmacológica do tacrolimus.

Excreção

Após administração intravenosa e oral de tacrolimus marcado com C¹⁴, a maior parte da radioactividade foi eliminada nas fezes. Aproximadamente 2% da radioactividade foi eliminada na urina. Menos de 1% de tacrolimus inalterado foi detectado na urina e nas fezes, indicando que o tacrolimus é quase completamente metabolizado antes da eliminação: a bÍlis foi 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 afectados. Nos ratos, o tacrolimus causou efeitos tóxicos no sistema nervoso e nos olhos. Foram observados efeitos cardiotoxicos reversÍveis em coelhos após a administração intravenosa de tacrolimus.

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

Foi observado um efeito negativo do tacrolimus na fertilidade masculina de ratos na forma de contagem reduzida de espermatozóides e na sua mobilidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

[A ser completado nacionalmente]

6.2 Incompatibilidades

[A ser completado nacionalmente]

6.3 Prazo de validade

[A ser completado nacionalmente]

6.4 Precauções especiais de conservação

[A ser completado nacionalmente]

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

[A ser completado nacionalmente]

6.6 Precauções especiais de eliminação

[A ser completado nacionalmente]

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

8. NÚMEROS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

9. DATA DA RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Prograf e nomes associados (ver Anexo I) 5 mg/ml concentrado para solução para perfusão

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

[A ser completado nacionalmente]

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

[A ser completado nacionalmente]

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Profilaxia da rejeição do transplante nos receptores do transplante alogénico de fígado, rim ou coração.

Tratamento da rejeição do transplante alogénico resistente às terapêuticas com outros medicamentos imunossuppressores.

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica com <Nome (de fantasia) do medicamento> requer uma monitorização cuidadosa por pessoal adequadamente equipado e qualificado. O medicamento apenas deve ser prescrito e as alterações na terapêutica imunossupressora iniciadas por médicos com experiência da terapêutica imunossupressora e no controlo de doentes transplantados.

Considerações gerais

As doses iniciais recomendadas a seguir referidas são apenas orientadoras. A dose de <Nome (de fantasia) do medicamento> deve ser baseada em primeiro lugar na avaliação clínica da rejeição e tolerabilidade de cada doente, auxiliada pela monitorização dos parâmetros sanguíneos (ver recomendações sobre a concentração pretendida no sangue total). Se os sinais clínicos de rejeição forem aparentes, deve ser considerado a alteração do regime imunossupressor.

<Nome (de fantasia) do medicamento> pode ser administrado por via intravenosa ou oral. Em geral, a administração pode iniciar-se por via oral; se necessário, em doentes com entubação nasogástrica pode administrar-se o conteúdo das cápsulas suspenso em água.

Por rotina, <Nome (de fantasia) do medicamento> é administrado conjuntamente com outros agentes imunossuppressores no período pós-operatório inicial. A dose de <Nome (de fantasia) do medicamento> pode variar, dependendo do regime imunossupressor escolhido.

Modo de administração

O concentrado deve ser usado para infusão intravenosa apenas após ser diluído com um meio adequado (ver secção 6.6).

Duração do tratamento

Logo que as circunstâncias individuais do doente permitam, deve substituir-se a medicação intravenosa por oral. A terapêutica intravenosa não deve ser continuada por mais de 7 dias.

Posologias recomendadas - Transplantação hepática

Profilaxia da rejeição do transplante - adultos

A terapêutica oral com <Nome (de fantasia) do medicamento> pode iniciar-se com doses de 0.10-0.20 mg/kg/dia, divididas em duas tomas (p.ex.: de manhã e à noite). A administração pode iniciar-se aproximadamente 12 horas após a conclusão da cirurgia.

Se a administração não puder ser feita por via oral devido ao estado clínico do doente, deve ser iniciada a terapêutica intravenosa com 0.01-0.05 mg/kg/dia, por perfusão contínua de 24 horas.

Profilaxia da rejeição do transplante - crianças

Deve ser administrada por via oral uma dose inicial de 0.30 mg/kg/dia, dividida em duas tomas (p.ex.: de manhã e à noite). Se o estado clínico do doente for impeditivo da terapêutica oral, deve então ser administrada uma dose intravenosa inicial de 0.05 mg/kg/dia, em perfusão contínua de 24 horas.

Ajustamentos posológicos durante o período pós-transplante em adultos e crianças

Normalmente, no período pós-transplante, as doses de <Nome (de fantasia) do medicamento> são reduzidas. Em alguns casos é possível descontinuar a terapêutica imunossupressora concomitante, baseando-se o tratamento com <Nome (de fantasia) do medicamento> em monoterapia. A melhoria do estado do doente no pós-transplante pode alterar a farmacocinética do tacrolimus, podendo ser necessário ajustamentos adicionais da dose.

Terapêutica de rejeição – adultos e crianças

O aumento das doses de <Nome (de fantasia) do medicamento>, uma terapêutica suplementar com corticosteróides e a introdução de curtos períodos terapêuticos com anticorpos mono/policlonais, têm sido os métodos utilizados para controlar os episódios de rejeição. Se forem detectados sinais de toxicidade (por exemplo, reacções adversas pronunciadas - ver secção 4.8), a dose de <Nome (de fantasia) do medicamento> poderá necessitar de ser reduzida. Na conversão para <Nome (de fantasia) do medicamento>, o tratamento deve iniciar-se com a dose oral recomendada para a imunossupressão primária.

Para informação sobre a conversão da ciclosporina para <Nome (de fantasia) do medicamento> ver no final desta secção o item “Ajustamentos posológicos em populações específicas de doentes”.

Posologias recomendadas - Transplantação renal

Profilaxia da rejeição do transplante – adultos

A terapêutica oral com <Nome (de fantasia) do medicamento> deve iniciar-se com a dose de 0.20-0.30 mg/kg/dia, dividida em duas tomas (p.ex.: de manhã e à noite). A administração deve ser iniciada dentro das 24 horas após a conclusão da cirurgia.

Se a administração não puder ser por via oral devido ao estado clínico do doente, deve ser iniciada a terapêutica intravenosa com 0.05-0.10 mg/kg/dia, em perfusão contínua de 24 horas.

Profilaxia da rejeição do transplante - crianças

A administração da dose oral inicial de 0.30 mg/kg/dia deve ser dividida em duas tomas (p.ex.: de manhã e à noite). Se a administração não puder ser por via oral devido ao estado clínico do doente, deve ser iniciada a terapêutica intravenosa com 0.075-0.100 mg/kg/dia, em perfusão contínua de 24 horas.

Ajustamentos posológicos durante o período pós-transplante em adultos e crianças

Normalmente, no período pós-transplante, as doses de <Nome (de fantasia) do medicamento> são reduzidas. Em alguns casos é possível descontinuar a terapêutica imunossupressora concomitante, baseando-se o tratamento com <Nome (de fantasia) do medicamento> em dupla terapia. A melhoria do estado do doente no pós-transplante pode alterar a farmacocinética do tacrolimus, podendo ser necessário ajustamentos adicionais da dose.

Terapêutica de rejeição – adultos e crianças

O aumento das doses de <Nome (de fantasia) do medicamento>, uma terapêutica suplementar com corticosteróides e a introdução de curtos períodos terapêuticos com anticorpos

mono/policlonais, têm sido os métodos utilizados para controlar os episódios de rejeição. Se forem detectados sinais de toxicidade (por exemplo, reacções adversas pronunciadas - ver secção 4.8), a dose de <Nome (de fantasia) do medicamento> poderá necessitar de ser reduzida. Na conversão para <Nome (de fantasia) do medicamento>, o tratamento deve iniciar-se com a dose oral recomendada para a imunossupressão primária.

Para informação sobre a conversão da ciclosporina para <Nome (de fantasia) do medicamento> ver no final desta secção o item “Ajustamentos posológicos em populações específicas de doentes”.

Posologias recomendadas - Transplantação cardíaca

Profilaxia da rejeição do transplante – adultos

<Nome (de fantasia) do medicamento> pode ser usado com indução de anticorpos (permitido no caso do atraso do início da terapêutica com <Nome (de fantasia) do medicamento>) ou alternativamente sem indução de anticorpos em doentes clinicamente estáveis.

Após a indução de anticorpos, a terapêutica oral com <Nome (de fantasia) do medicamento> deve iniciar-se com a dose de 0.075 mg/kg/dia, dividida em duas tomas (p.ex.: de manhã e à noite). A administração deve ser iniciada dentro dos 5 dias após a conclusão da cirurgia assim que a condição clínica do doente estabilizar. Se a administração não puder ser por via oral devido ao estado clínico do doente, deve ser iniciada a terapêutica intravenosa com 0.01-0.02 mg/kg/dia, em perfusão contínua de 24 horas.

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

Profilaxia da rejeição do transplante - crianças

O <Nome (de fantasia) do medicamento> tem sido administrado com ou sem indução de anticorpos na transplantação cardíaca em crianças.

Em doentes sem indução de anticorpos, se a terapêutica com <Nome (de fantasia) do medicamento> é iniciada via intravenosa, a dose inicial recomendada é 0.03 – 0.05 mg/kg/dia, em perfusão contínua de 24 horas até atingir uma concentração no sangue total de tacrolimus de 15 – 25 ng/ml. Os doentes devem passar à terapêutica oral assim que for clinicamente praticável. A primeira dose da terapêutica oral deve ser de 0.30mg/kg/dia iniciando-se 8 a 12 horas após a descontinuação da terapêutica intravenosa.

Após a indução de anticorpos, se a terapêutica com <Nome (de fantasia) do medicamento> for iniciada por via oral, a dose inicial recomendada é 0.10 – 0.30 mg/kg/dia, dividida em duas tomas (p. ex.: de manhã e à noite).

Ajustamentos posológicos durante o período pós-transplante em adultos e crianças

Normalmente, no período pós-transplante, as doses de <Nome (de fantasia) do medicamento> são reduzidas. A melhoria do estado do doente no pós-transplante pode alterar a farmacocinética do tacrolimus, podendo ser necessário ajustamentos adicionais da dose.

Terapêutica de rejeição – adultos e crianças

O aumento das doses de <Nome (de fantasia) do medicamento>, uma terapêutica suplementar com corticosteróides e a introdução de curtos períodos terapêuticos com anticorpos mono/policlonais, têm sido os métodos utilizados para controlar os episódios de rejeição.

Em doentes adultos convertidos para <Nome (de fantasia) do medicamento>, deve ser administrada uma dose oral inicial de 0.15 mg/kg/dia, dividida em duas tomas (p.ex.: de manhã e à noite).

Em doentes pediátricos convertidos para <Nome (de fantasia) do medicamento>, deve ser administrada uma dose oral inicial de 0.20 – 0.30 mg/kg/dia, dividida em duas tomas (p.ex.: de manhã e à noite).

Para informação sobre a conversão da ciclosporina para <Nome (de fantasia) do medicamento> ver no final desta secção o item “Ajustamentos posológicos em populações específicas de doentes”.

Posologias recomendadas – Terapêutica de rejeição, outros transplantes alogénicos

As posologias recomendadas para os transplantes de pulmão, pâncreas e intestino são baseadas em estudos clínicos prospectivos limitados. O <Nome (de fantasia) do medicamento> tem sido usado numa dose oral inicial de 0.10 – 0.15 mg/kg/dia no caso de transplante de pulmão, 0.2 mg/kg/dia no caso de transplante de pâncreas e 0.3 mg/kg/dia no caso de transplante intestinal.

Ajustamentos posológicos em populações específicas de doentes

Doentes com insuficiência hepática

Nos doentes com insuficiência hepática grave, poderá ser necessária uma redução da dose, de modo a manter os níveis sanguíneos mínimos dentro do intervalo recomendado.

Doentes com insuficiência renal

Uma vez que a farmacocinética do tacrolimus não é afectada pela função renal, não deverá ser necessário qualquer ajustamento da dose. No entanto, devido ao potencial nefrotóxico do tacrolimus, recomenda-se a monitorização cuidada da função renal (incluindo as concentrações de creatinina séricas periódicas, a determinação da depuração da creatinina e a monitorização da excreção urinária).

Doentes pediátricos

De um modo geral, os doentes pediátricos necessitam de doses 1½ a 2 vezes superiores às doses para os adultos, para atingirem níveis sanguíneos similares.

Doentes idosos

Actualmente não existem provas indicativas de que a posologia deva ser ajustada nos doentes idosos.

Conversão de ciclosporina

Há que tomar as devidas precauções quando os doentes submetidos a uma terapêutica à base de ciclosporina são convertidos para uma terapêutica à base de <Nome (de fantasia) do medicamento> (ver secção 4.4 e 4.5). A terapêutica com <Nome (de fantasia) do medicamento> 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 <Nome (de fantasia) do medicamento> 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 da ciclosporina pode ser afectada.

Recomendações sobre a concentração pretendida no sangue total

A posologia deve ser baseada em primeiro lugar na avaliação clínica da rejeição e tolerabilidade de cada doente.

Como auxílio para otimizar a dosagem, existem vários imunoensaios para determinar as concentrações de tacrolimus no sangue total, incluindo um imunodoseamento enzimático de micropartículas (MEIA - *microparticle enzyme immunoassay*) semi-automático. A comparação entre os valores das concentrações publicadas na literatura e os valores individuais encontrados na prática clínica deve ser feita com cuidado e com conhecimento dos métodos de doseamento utilizados. Na prática clínica corrente, os níveis sanguíneos totais são monitorizados usando métodos de imunodoseamento.

Os níveis sanguíneos mínimos de tacrolimus devem ser monitorizados durante a fase inicial do período de pós-transplantação. Quando administrado oralmente, os níveis sanguíneos mínimos devem ser determinados aproximadamente 12 horas após a administração, imediatamente antes da próxima toma. A frequência da monitorização dos níveis sanguíneos deve basear-se nas necessidades clínicas. Como o <Nome (de fantasia) do medicamento> é um medicamento com uma depuração baixa, os ajustamentos do regime posológico podem levar alguns dias até as alterações nos níveis sanguíneos serem aparentes. Os níveis sanguíneos mínimos devem ser monitorizados aproximadamente duas vezes por semana, durante a fase inicial do período pós-transplante e depois, periodicamente, durante a terapêutica de manutenção. Os níveis mínimos sanguíneos de tacrolimus também devem ser monitorizados após o ajustamento posológico, as alterações no regime imunossupressor, ou a seguir à co-administração de substâncias que possam alterar as concentrações de tacrolimus no sangue total (ver secção 4.5.).

A análise de um estudo clínico sugere que a maioria dos doentes podem ser controlados com êxito desde que os níveis sanguíneos mínimos de tacrolimus se mantenham 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, os níveis mínimos no sangue total têm-se situado geralmente entre 5 e 20 ng/ml nos receptores de transplantes hepáticos e entre 10 e 20 ng/ml nos receptores de transplantes renais e coração, na fase inicial do período pós-transplante. Subsequentemente, durante a terapêutica de manutenção, há que procurar manter as concentrações sanguíneas entre 5 e 15 ng/ml, nos receptores de transplantes hepáticos, renais e cardíacos.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade ao tacrolimus ou a outros macrólidos.

Hipersensibilidade a qualquer dos excipientes <A ser completado nacionalmente – em particular o óleo de rícino hidrogenado polioxietilado ou compostos estruturalmente relacionados.>

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Durante o período pós-transplante inicial, a monitorização dos parâmetros a seguir referidos deve ser feita como rotina: determinações de tensão arterial, ECG, estado neurológico e visual, glicémia em jejum, electrólitos (particularmente potássio), testes da função hepática e renal, parâmetros hematológicos, valores de coagulação e proteínas plasmáticas. Caso sejam observadas alterações clinicamente relevantes, há que considerar o ajustamento da terapêutica imunossupressora.

Deve ser evitada a toma concomitante com <Nome (de fantasia) do medicamento> de preparações ervanárias contendo erva de S. João (*Hypericum perforatum*) ou de quaisquer outras preparações ervanárias, devido ao risco de interacções que originam a diminuição da concentração sanguínea de tacrolimus e a redução do efeito clínico do tacrolimus (ver secção 4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção).

Uma vez que os níveis de tacrolimus no sangue podem variar significativamente durante episódios de diarreia, é recomendada a monitorização extra da concentração de tacrolimus durante episódios de diarreia.

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

Em raras ocasiões foi observada hipertrofia ventricular ou hipertrofia do septo, reportadas como cardiomiopatias. A maioria dos casos foram reversíveis, tendo ocorrido essencialmente nas crianças com concentrações sanguíneas mínimas de tacrolimus muito superiores aos níveis máximos recomendados. Outros factores para os quais foi observado que o risco destas situações clínicas está aumentado incluíram a existência prévia de doença cardíaca, o uso de corticosteróides, hipertensão, disfunção renal ou hepática, infecções, sobrecarga de fluidos e edema. Consequentemente, os doentes de alto risco, principalmente crianças submetidas a terapêutica imunossupressora com doses elevadas, devem ser monitorizados utilizando-se métodos como ecocardiografia ou ECG pré e pós-transplante (por exemplo, inicialmente aos três meses e depois aos 9-12 meses). Se se desenvolverem anomalias, deve ser considerada a redução da dose da terapia com <Nome (de fantasia) do medicamento>, ou a mudança de tratamento para outro agente imunossupressor. O tacrolimus pode prolongar o intervalo QT, no entanto, até à data, não existe evidência substancial de causar Torsades de Pointes. Devem ser tomadas precauções em doentes diagnosticados ou com suspeita de Síndrome de QT Longo Congénito.

Está descrito que os doentes tratados com <Nome (de fantasia) do medicamento> desenvolveram perturbações linfoproliferativas associadas a EBV. Os doentes que mudaram

para a terapêutica com <Nome (de fantasia) do medicamento> não devem receber concomitantemente tratamento anti-linfocitário. Foi descrito que crianças muito jovens (< 2 anos), e crianças EBV-VCA-negativas apresentam um risco acrescido de desenvolvimento de perturbações linfoproliferativas. Por conseguinte, neste grupo de doentes, a serologia EBV-VCA deve ser determinada antes do início da terapêutica com <Nome (de fantasia) do medicamento>. Durante o tratamento, recomenda-se monitorização cuidada com EVB-PCR. O EBV-PCR positivo pode persistir durante alguns meses e não é por si só indicativo de doença linfoproliferativa ou linfoma.

Tal como para outros agentes imunossuppressores, a exposição à luz solar e luz UV deve ser limitada através do uso de roupas protectoras e de protector solar com factor de protecção elevado, devido ao risco potencial de lesões cutâneas malignas.

Tal como para os outros compostos imunossuppressores potentes, o risco de cancro secundário é desconhecido (ver secção 4.8).

Se administrado acidentalmente, quer por via arterial quer por via perivascular, o <Nome (de fantasia) do medicamento> 5 mg/ml concentrado para solução para perfusão pode provocar irritação no local da injeção.

[A ser implementado nacionalmente]

<<Nome (de fantasia) do medicamento> 5 mg/ml, concentrado para solução para perfusão, contém óleo de rícino hidrogenado polioxietilado, o qual foi descrito como sendo causador de reacções do tipo anafilático. Deste modo são necessárias precauções especiais nos doentes já tratados com fármacos contendo derivados de óleo de rícino polioxietilado, quer por injeção intravenosa quer por perfusão e nos doentes com predisposição alérgica. O risco de anafilaxia pode ser reduzido pela administração lenta da perfusão do <Nome (de fantasia) do medicamento> 5 mg/ml concentrado para solução para perfusão reconstituído ou pela administração prévia de um anti-histamínico.

O conteúdo em etanol (638 mg por ml) de <Nome (de fantasia) do medicamento> 5 mg/ml concentrado para solução para perfusão deve ser tido em conta.>

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Interações metabólicas

O tacrolimus disponível sistemicamente é metabolizado por via hepática CYP3A4. Existe também evidência de metabolismo gastrointestinal pela CYP3A4 na parede intestinal. O uso concomitante de medicamentos ou fitoterapêuticos reconhecidamente inibidores ou indutores do CYP3A4 pode afectar o metabolismo do tacrolimus e, consequentemente, aumentar ou diminuir os níveis sanguíneos de tacrolimus. Deste modo é recomendada a monitorização dos níveis sanguíneos de tacrolimus sempre que substâncias com potencial para alterar o metabolismo da CYP3A são usadas concomitantemente e ajustar de modo apropriado a dose de tacrolimus de modo a manter uma exposição semelhante de tacrolimus (ver secção 4.2 e 4.4).

Inibidores do metabolismo

Foi demonstrado que clinicamente as seguintes substâncias aumentam os níveis sanguíneos de tacrolimus:

Foram observadas interacções fortes com os antifúngicos cetoconazol, fluconazol, itraconazol e voriconazole, com o antibiótico macrólido eritromicina ou inibidores da protease HIV (p.ex.: ritonavir). O uso concomitante destas substâncias pode requerer a diminuição das doses de tacrolimus em praticamente todos os doentes.

Interações mais fracas foram observadas com clotrimazole, claritromicina, josamicina, nifedipina, nicardipina, diltiazem, verapamil, danazol, etinilestradiol, omeprazole e nefozodona. Estudos *in vitro*, demonstram que as substâncias a seguir indicadas são potenciais inibidores do metabolismo do tacrolimus: bromocriptina, cortisona, dapsona, ergotamina, gestodeno, lidocaína, mefenitoína, miconazol, midazolam, nilvadipina, noretindrona, quinidina, tamoxifeno, (triacetil)oleandomicina.

O sumo de toranja tem sido relacionado com o aumento dos níveis sanguíneos de tacrolimus pelo que deverá ser evitado.

Indutores do metabolismo

As substâncias a seguir indicadas demonstraram diminuir clinicamente os níveis sanguíneos de tacrolimus:

Fortes interações foram observadas com rifampicina, fenitoína ou erva de S. João (*Hypericum perforatum*) o que pode requerer o aumento das doses de tacrolimus em praticamente todos os doentes. Foram reportadas interações clínicas relevantes com o fenobarbital. As doses de manutenção com corticosteróides demonstraram poder reduzir os níveis sanguíneos de tacrolimus.

Doses elevadas de prednisolona ou metilprednisolona administradas para o tratamento da rejeição aguda têm o potencial de aumentar ou diminuir os níveis sanguíneos de tacrolimus. A carbamazepina, metamizole e isoniazida têm potencial para diminuir as concentrações de tacrolimus.

Efeitos do tacrolimus no metabolismo de outros medicamentos

O tacrolimus é um conhecido inibidor da CYP3A4; deste modo, o uso concomitante de tacrolimus com medicamentos que sejam metabolizados pela CYP3A4 pode afectar o metabolismo de tais medicamentos.

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

O tacrolimus demonstrou aumentar os níveis sanguíneos de fenitoína.

Como o tacrolimus pode reduzir a depuração de contraceptivos esteróides levando a um aumento da exposição à hormona, devem ser tomadas precauções especiais antes da decisão sobre qualquer medida contraceptiva.

O conhecimento disponível sobre a interacção entre o tacrolimus e as estatinas é limitado. Os dados disponíveis sugerem que a farmacocinética das estatinas não sofre alteração pela co-administração de tacrolimus.

Dados em animais demonstraram que o tacrolimus pode diminuir potencialmente a depuração e aumentar a semi-vida do pentobarbital e da antipirina.

Outras interações que originaram efeitos clínicos prejudiciais

O uso concomitante de tacrolimus com medicamentos com efeitos nefrotóxicos ou neurotóxicos conhecidos poderá aumentar os níveis de toxicidade (p. ex.: os aminoglicosídeos, os inibidores da girase, a vancomicina, o cotrimoxazol, os AINEs, o ganciclovir ou o aciclovir).

Foi observado aumento da nefrotoxicidade após a administração de anfotericina B e ibuprofeno conjuntamente com tacrolimus.

Como o tratamento com tacrolimus pode estar associado com hipercaliémia, ou aumentar a hipercaliémia pré-existente, deve evitar-se a administração de doses elevadas de potássio, ou de diuréticos poupadores de potássio (p. ex.: amiloride, triantereno e espironolactona).

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

Considerações relativas às ligações às proteínas

O tacrolimus liga-se fortemente às proteínas plasmáticas. Devem ter-se em consideração possíveis interações com outros medicamentos com conhecida elevada afinidade para as proteínas plasmáticas (p.ex.: os AINEs, os anticoagulantes orais ou os antidiabéticos orais).

4.6 Gravidez e aleitamento

Dados em humanos demonstram que o tacrolimus atravessa a placenta. Dados limitados de receptores de órgãos transplantados demonstram não existir evidência de aumento do risco de efeitos adversos durante e após a gravidez sob tratamento com tacrolimus comparado com outros fármacos imunossupressores. Até à data, não estão disponíveis outros dados epidemiológicos relevantes. Quando o tratamento é necessário, o tacrolimus 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*, é recomendada a monitorização do recém-nascido para potenciais efeitos adversos do tacrolimus (em particular os efeitos nos rins). Existe risco de parto prematuro (< 37 semanas) assim como de hipercaliémia do recém-nascido, o que, no entanto, normaliza espontaneamente. Em ratos e coelhos, tacrolimus causou toxicidade embriofetal em doses com toxicidade materna demonstrada (ver secção 5.3). O tacrolimus afectou a fertilidade masculina em ratos (ver secção 5.3).

Lactação

Dados em humanos demonstram que o tacrolimus 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 <Nome (de fantasia) do medicamento> não devem amamentar.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevante.

4.8 Efeitos indesejáveis

O perfil de reacções adversas medicamentosas associado aos agentes imunossupressores é muitas vezes difícil de estabelecer devido à doença subjacente e ao uso concomitante de múltiplas medicações.

Muitas das reacções adversas medicamentosas abaixo indicadas são reversíveis e/ou respondem à redução da dose. Em comparação com o uso intravenoso, a administração oral parece estar associada com uma baixa incidência de reacções adversas medicamentosas. As reacções abaixo são listadas por ordem decrescente de frequência de ocorrência: muito frequentes (> 1/10); frequentes (> 1/100, < 1/10); pouco frequentes (> 1/1000, < 1/100); raros (> 1/10 000, < 1/1000); muito raros (< 1/10 000, incluindo comunicações isoladas).

Infecções e infestações

Tal como é bem conhecido para outros imunossupressores potentes, os doentes submetidos a terapêutica com tacrolimus apresentam frequentemente um risco aumentado para infecções (virais, bacterianas, fúngicas, a protozoários). A evolução de eventuais infecções pré-existentes pode ser agravada. Podem ocorrer infecções generalizadas e localizadas.

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas

Os doentes submetidos a terapêutica imunossupressora apresentam um risco aumentado no que se refere ao desenvolvimento de doenças malignas. Foram descritos tanto neoplasmas benignos como neoplasmas malignos, incluindo perturbações linfoproliferativas associadas a EBV e doenças malignas de pele, em associação com o tratamento com o tacrolimus.

Doenças do sangue e do sistema linfático

frequentes:	anemia, leucopenia, trombocitopenia, leucocitose, análises anormais de eritrócitos
pouco frequentes:	coagulopatias, análises anormais de coagulação e hemorragia, pancitopenia, neutropenia
raros:	púrpura trombótica trombocitopenica, hipoprotrombinemia

Doenças do sistema imunitário

Foram descritas reacções alérgicas e do tipo anafiláctico em doentes submetidos a terapêutica com tacrolimus (ver secção 4.4).

Doenças endócrinas

raros: hirsutismo

Doenças do metabolismo e nutrição

muito frequentes: hiperglicemia, diabetes mellitus, hipercaliemia
frequentemente: hipomagnesemia, hipofosfatemia, hipocaliemia, hipocalcemia, hiponatremia, hipervolemia, hiperuricemia, diminuição do apetite, anorexia, acidoses metabólicas, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, outras alterações electrolíticas
pouco frequentes: desidratação, hipoproteïnemia, hiperfosfatemia, hipoglicemia

Perturbações do foro psiquiátrico

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

Doenças do sistema nervoso

muito frequentes: tremores, cefaleias
frequentemente: apoplexia, perturbações da consciência, parestesias e disestesias, neuropatias periféricas, tonturas, dificuldade de escrever, distúrbios do sistema nervoso
pouco frequentes: coma, hemorragias do sistema nervoso central e acidentes cerebrovasculares, paralisia e paresia, encefalopatia, perturbações na fala e discurso, amnésia
raros: hipertonia
muito raros: miastenia

Afecções oculares

frequentemente: visão embaçada, fotofobia, perturbações visuais
pouco frequentes: cataratas
raros: cegueira

Afecções do ouvido e do labirinto

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

Cardiopatias

frequentemente: perturbações isquémicas da artéria coronária, taquicardia
pouco frequentes: arritmia ventricular e paragem cardíaca, insuficiência cardíaca, cardiomiopatias, hipertrofia ventricular, arritmias supraventriculares, palpitações, verificação de anomalias no ECG, verificação de anomalias na taxa cardíaca e pulso
raros: efusão pericárdica
muito raros: alteração do ecocardiograma

Vaculopatias

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

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

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

Doenças gastrintestinais

muito frequentes:	diarreia, náusea
frequentes:	condições inflamatórias gastrintestinais, perfuração e ulceração gastrintestinais, hemorragia gastrintestinal, estomatite e ulceração, ascite, vômitos, dor gastrintestinal e abdominal, sinais e sintomas dispécticos, obstipação, flatulência, inchaço e distensão, fezes moles, sinais e sintomas gastrintestinais
pouco frequentes:	íleus paralítico, peritonite, pancreatite crónica e aguda, amilase sanguínea aumentada, doença do refluxo gastroesofágico, esvaziamento gástrico comprometido
raros:	sub-íleus, pseudoquistos pancreáticos

Afecções hepatobiliares

frequentes:	alterações na função e enzimas hepáticas, colestase e icterícia, dano hepatocelular e hepatite, colangite
raros:	trombose arterial hepática, doença hepática venoclusiva
muito raros:	insuficiência hepática, estenose do ducto biliar

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

frequentes:	prurido, rash, alopecia, acne, aumento da sudação
pouco frequentes:	dermatite, fotosensibilidade
raros:	necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell)
muito raros:	síndrome de Stevens-Johnson

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

frequentes:	artralgia, câibras musculares, dor nos membros, dor de costas
pouco frequentes:	perturbações nas articulações

Doenças renais e urinárias

muito frequentes:	insuficiência renal
frequentes:	falha renal, falha renal aguda, oligúria, necrose renal tubular, nefropatia tóxica, distúrbios urinários, sintomas uretrais e da bexiga
pouco frequentes:	anúria, síndrome urémico hemolítico
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:	astenia, febre, edema, dor e desconforto, aumento da fosfatase alcalina sanguínea, aumento de peso, problemas na percepção da temperatura corporal
-------------	--

pouco frequentes:	falha de múltiplos órgãos, sintomas de gripe, intolerância à temperatura, sensação de pressão torácica, sensação nervosa, sensação anormal, aumento da lactato desidrogenase sanguínea, diminuição de peso
raros:	sede, queda, opressão no peito, diminuição da mobilidade, úlcera
muito raros:	aumento do tecido adiposo

Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações

frequentes: disfunção primária do transplante

4.9 Sobredosagem

A experiência com casos de sobredosagem é limitada. Foram descritos diversos casos de sobredosagem acidental; os sintomas incluíram tremor, cefaleias, náuseas e vômitos, infecções, urticária, letargia, aumento do azoto da ureia no sangue e concentrações elevadas de creatinina sérica e aumento dos níveis da alanina e de aspartato aminotransferase.

Não existe qualquer antídoto específico para a terapêutica com <Nome (de fantasia) do medicamento>. Caso ocorra sobredosagem, devem ser postas em prática medidas de suporte gerais e seguido o tratamento sintomático.

Com base no seu peso molecular elevado, fraca solubilidade na água e a forte ligação aos eritrócitos e às proteínas plasmáticas, pode prever-se que o tacrolimus não será dialisável. Em casos isolados de doentes com níveis plasmáticos muito elevados, a hemo-filtração 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 activado), se usada logo após a toma.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 16.3 – Imunomoduladores, Código ATC: L04A A05

Mecanismo de acção e efeitos farmacodinâmicos

A nível molecular, os efeitos do tacrolimus parecem ser mediados pela ligação a uma proteína citosólica (FKBP12), responsável pela acumulação intracelular do composto. O complexo FKBP12-tacrolimus 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 linfoquina.

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

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

Resultados de dados publicados em transplantação primária de outros órgãos

A terapêutica com <Nome (de fantasia) do medicamento> tem evoluído, sendo hoje um medicamento aceite na imunossupressão primária após a transplantação do pâncreas, pulmão ou intestino. Em estudos prospectivos publicados, o tacrolimus foi investigado como imunossupressor primário em aproximadamente 175 doentes após transplante de pulmão, 475 doentes após transplante do pâncreas e 630 doentes após transplante de intestino. Em geral, o perfil de segurança do tacrolimus nestes estudos publicados assemelha-se ao reportado em estudos de grande dimensão, onde o tacrolimus foi usado como tratamento primário na

transplantação de fígado, rim e coração. Os resultados de eficácia em cada indicação obtidos nos estudos de maior dimensão encontram-se resumidos seguidamente.

Transplantação pulmonar

A análise interina de um estudo multicêntrico recente avaliou 110 doentes que foram aleatorizados na proporção de 1:1 para tacrolimus ou ciclosporina. O tacrolimus foi iniciado como perfusão intravenosa contínua numa dose de 0.01 a 0.03 mg/kg/dia e o tacrolimus oral foi administrado numa dose de 0.05 a 0.3 mg/kg/dia. Foi reportada durante o primeiro ano após a transplantação uma menor incidência de episódios de rejeição aguda em doentes tratados com tacrolimus – versus ciclosporina (11.5% versus 22.6%) e uma menor incidência de rejeição crónica, o síndrome de bronquiólite obliterante foi reportado dentro do primeiro ano após transplantação em valores de 2.86% versus 8.57%. A taxa de sobrevivência de doentes no primeiro ano foi de 80.8% no grupo tratado com tacrolimus e de 83% no grupo tratado com ciclosporina (Treede et al., 3rd ICI San Diego, US, 2004;Abstract 22).

Outro estudo aleatorizado incluiu 66 doentes com tacrolimus versus 67 doentes com ciclosporina. O tacrolimus foi iniciado como perfusão intravenosa contínua numa dose de 0.025 mg/kg/dia e o tacrolimus oral foi administrado numa dose de 0.15 mg/kg/dia com os subsequentes ajustamentos de dose para a concentração mínima pretendida de 10 a 20 ng/ml. A sobrevivência de doentes no primeiro ano foi de 83% no grupo tratado com tacrolimus e de 71% no grupo tratado com ciclosporina e no segundo ano a taxa de sobrevivência foi de 76% e 66%, respectivamente. Os episódios de rejeição aguda por 100 doentes-dia foram numericamente inferiores no grupo do tacrolimus (0.85 episódios) do que no grupo da ciclosporina (1.09 episódios).

Ocorreu bronquiólite obliterante em 21.7% dos doentes no grupo tratado com tacrolimus 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 tacrolimus foi significativamente superior aos doentes tratados com tacrolimus 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 tacrolimus versus 24 doentes para a ciclosporina. O tacrolimus foi iniciado com a perfusão intravenosa contínua numa dose de 0.05 mg/kg/dia e o tacrolimus oral foi administrado numa dose de 0.1 a 0.3 mg/kg/dia com os subsequentes ajustamentos de dose para a concentração mínima pretendida de 12 a 15 ng/ml. As taxas de sobrevivência de doentes no primeiro ano foram de 73.1% para o tacrolimus versus 79.2% no grupo da ciclosporina. A ausência de rejeição aguda foi superior no grupo do tacrolimus aos 6 meses (57.7% versus 45.8%) e após um ano da transplantação pulmonar (50% versus 33.3%) (Treede et al., J Heart Lung Transplant 2001;20:511).

Os três estudos demonstraram taxas de sobrevivência semelhantes. A incidência de rejeição aguda foi numericamente inferior com o tacrolimus nos três estudos e um dos estudos reportou uma incidência significativamente inferior de síndrome de bronquiólite obliterante com o tacrolimus.

Transplantação pancreática

Um estudo multicêntrico incluiu 205 doentes submetidos ao transplante simultâneo de pâncreas e rim, os quais foram aleatorizados para tacrolimus ($n=103$) ou ciclosporina ($n=102$). A dose inicial por dose protocolo de tacrolimus foi de 0.2 mg/kg/dia com os subsequentes ajustamentos de dose para a concentração mínima pretendida de 8 a 15 ng/ml no quinto dia e 5 a 10 ng/ml após o sexto mês. A sobrevivência do enxerto de pâncreas ao fim de 1 ano foi significativamente superior com o tacrolimus: 91.3% versus 74.5% com a ciclosporina ($p<0.0005$), enquanto que a taxa de sobrevivência do transplante renal foi semelhante em ambos os grupos. No total 34 doentes mudaram o tratamento de ciclosporina para tacrolimus, enquanto que apenas 6 doentes tratados com tacrolimus necessitaram de terapêutica alternativa (Bechstein et al., Transplantation 2004;77:1221).

Transplantação intestinal

Experiência clínica publicada de um centro no uso de tacrolimus para o tratamento primário após a transplantação intestinal demonstrou que a taxa de sobrevivência actuarial de 155 doentes (65 apenas intestino, 75 fígado e intestino e 25 multivisceral) a receber tacrolimus e prednisolona foi de 75% no primeiro ano, 54% ao fim de 5 anos e 42% ao fim de 10 anos. Nos

anos iniciais a dose oral de tacrolimus 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 tacrolimus com níveis mínimos de 10 a 15 ng/ml, e mais recentemente a irradiação de transplante alogénico, contribuíram para melhorar os resultados nesta indicação ao longo do tempo (Abu-Elmagd et al., Ann Surg 2001;234:404).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

No homem, o tacrolimus demonstrou ser capaz de ser absorvido pelo tracto gastrointestinal. Após a administração oral de <Nome (de fantasia) do medicamento> cápsulas, o pico das concentrações máximas (C_{max}) de tacrolimus no sangue são atingidas em aproximadamente 1 a 3 horas. Em alguns doentes, o tacrolimus parece ser absorvido continuamente por um período prolongado de tempo, estabelecendo um perfil de absorção relativamente plano. A biodisponibilidade oral média do tacrolimus encontra-se no intervalo de 20% – 25%.

Após administração oral (0.30 mg/kg/dia) em doentes submetidos a transplante hepático, as concentrações de <Nome (de fantasia) do medicamento> em steady-state foram atingidas em 3 dias, na maioria dos doentes.

Em indivíduos saudáveis, <Nome (de fantasia) do medicamento> cápsulas duras 0.5 mg, 1 mg e 5 mg demonstraram ser bioequivalentes, quando administradas em doses equivalentes.

A velocidade e extensão de absorção do tacrolimus são superiores em jejum. A presença de alimentos diminui a velocidade e a extensão da absorção do tacrolimus e o efeito é mais notório após uma refeição de elevado teor lipídico. O efeito de uma refeição com elevado teor de carboidratos é menos pronunciado.

Em doentes, submetidos a transplante hepático e estabilizados, a biodisponibilidade oral de <Nome (de fantasia) do medicamento> diminuiu quando foi administrado após uma refeição de teor lipídico moderado (34% de calorías). Foram evidentes diminuições da AUC (27%) e da C_{max} (50%) e um aumento de t_{max} (173%) no sangue total.

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

O fluxo biliar não influencia a absorção de <Nome (de fantasia) do medicamento>.

Existe uma forte correlação entre a AUC e os níveis mínimos no sangue total, em steady-state.

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

Distribuição e eliminação

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

Na circulação sistémica, <Nome (de fantasia) do medicamento> liga-se fortemente aos eritrócitos, o que resulta numa taxa de distribuição das concentrações sangue total/plasma de aproximadamente 20:1. No plasma, o tacrolimus liga-se fortemente às proteínas plasmáticas (> 98.8%), principalmente à albumina sérica e à glicoproteína ácida α -1.

O tacrolimus é extensamente distribuído no organismo. O volume de distribuição em steady-state baseado nas concentrações plasmáticas, é de aproximadamente 1300 l (nos indivíduos saudáveis). Dados correspondentes baseados nas concentrações no sangue total foram em média 47.6 litros.

O tacrolimus 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, respectivamente. As crianças receptoras de

transplantes hepáticos apresentaram uma depuração total média no organismo cerca de duas vezes superior à dos adultos submetidos a transplante hepático. Factores tais como baixos níveis de hematócrito e proteínas, que resultam num aumento da fracção não ligada do tacrolimus, ou metabolismo aumentado induzido por corticosteróides, são considerados como sendo responsáveis pelas taxas de depuração superiores observadas após o transplante.

A semi-vida do tacrolimus é longa e variável. Nos indivíduos saudáveis, a semi-vida média no sangue total é de aproximadamente 43 horas. Nos doentes submetidos a transplantes hepáticos, tanto adultos como crianças, é em média de 11.7 e de 12.4 horas, respectivamente, comparativamente com as 15.6 horas observadas nos receptores adultos de transplantes renais. Taxas de depuração aumentadas contribuem para a menor semi-vida observada nos receptores de transplantes.

Metabolismo e biotransformação

O tacrolimus é largamente metabolizado no fígado, primariamente pelo citocromo P450-3A4. O tacrolimus é também consideravelmente metabolizado na parede do intestino. Existem vários metabolitos identificados. Apenas um demonstrou ter actividade imunossupressora *in vitro* semelhante ao tacrolimus. Os outros metabolitos têm apenas actividade imunossupressora fraca ou não possuem actividade imunossupressora. Na circulação sistémica está presente apenas um dos metabolitos inactivos em baixas concentrações. Deste modo, os metabolitos não contribuem para a actividade farmacológica do tacrolimus.

Excreção

Após administração intravenosa e oral de tacrolimus marcado com C¹⁴, a maior parte da radioactividade foi eliminada nas fezes. Aproximadamente 2% da radioactividade foi eliminada na urina. Menos de 1% de tacrolimus inalterado foi detectado na urina e nas fezes, indicando que o tacrolimus é quase completamente metabolizado antes da eliminação: a bÍlis foi 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 afectados. Nos ratos, o tacrolimus causou efeitos tóxicos no sistema nervoso e nos olhos. Foram observados efeitos cardiotoxicos reversíveis em coelhos após a administração intravenosa de tacrolimus.

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

Foi observado um efeito negativo do tacrolimus na fertilidade masculina de ratos na forma de contagem reduzida de espermatozÓides e na sua mobilidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

[A ser completado nacionalmente]

6.2 Incompatibilidades

[A ser completado nacionalmente]

6.3 Prazo de validade

[A ser completado nacionalmente]

6.4 Precauções especiais de conservação

[A ser completado nacionalmente]

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

[A ser completado nacionalmente]

6.6 Precauções especiais de eliminação

[A ser completado nacionalmente]

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

8. NÚMEROS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

9. DATA DA RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM DE CARTÃO 0.5 mg CÁPSULAS****1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Prograf e nomes associados (ver Anexo I) 0.5 mg cápsulas duras
[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]
Tacrolimus

2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)

[A ser completado nacionalmente]

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

[A ser completado nacionalmente]

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

[A ser completado nacionalmente]

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Ler o folheto informativo antes de usar.

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

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

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

VAL.: {MM/AAAA}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO

[A ser completado nacionalmente]

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

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

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

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote: {Número}

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente]

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS CONTENTORAS

BLISTER 0.5 mg CÁPSULAS

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Prograf e nomes associados (ver Anexo I) 0.5 mg cápsulas duras
[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]
Tacrolimus

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.: {MM/AAAA}

4. NÚMERO DO LOTE

Lote: {Número}

5. OUTRAS

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

EMBALAGEM DE ALUMÍNIO 0.5 mg CÁPSULAS

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

Prograf e nomes associados (ver anexo I) 0.5 mg cápsulas duras
[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]
Tacrolimus
Via oral.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Ler o folheto informativo antes de usar.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.: {MM/AAAA}

4. NÚMERO DO LOTE

Lote: {Número}

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

[A ser completado nacionalmente]

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM DE CARTÃO 1 mg CÁPSULAS****1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Prograf e nomes associados (ver Anexo I) 1 mg cápsulas duras
[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]
Tacrolimus

2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)

[A ser completado nacionalmente]

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

[A ser completado nacionalmente]

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

[A ser completado nacionalmente]

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Ler o folheto informativo antes de usar.

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

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

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

VAL.: {MM/AAAA}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO
--

[A ser completado nacionalmente]

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

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

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

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote: {Número}

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente]

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

BLISTER 1 mg CÁPSULAS

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Prograf e nomes associados (ver Anexo I) 1 mg cápsulas duras
[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]
Tacrolimus

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.: {MM/AAAA}

4. NÚMERO DO LOTE

Lote: {Número}

5. OUTRAS

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

EMBALAGEM DE ALUMÍNIO 1 mg CÁPSULAS

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

Prograf e nomes associados (ver Anexo I) 1 mg cápsulas duras
[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]
Tacrolimus
Via oral.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Ler o folheto informativo antes de usar.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.: {MM/AAAA}

4. NÚMERO DO LOTE

Lote: {Número}

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

[A ser completado nacionalmente]

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM DE CARTÃO 5 mg CÁPSULAS****1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Prograf e nomes associados (ver Anexo I) 5 mg cápsulas duras
[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]
Tacrolimus

2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)

[A ser completado nacionalmente]

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

[A ser completado nacionalmente]

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

[A ser completado nacionalmente]

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Ler o folheto informativo antes de usar.

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

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

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

VAL.: {MM/AAAA}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO

[A ser completado nacionalmente]

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

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

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

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote: {Número}

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente]

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

BLISTER 5 mg CÁPSULAS

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Prograf e nomes associados (ver Anexo I) 5 mg cápsulas duras
[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]
Tacrolimus

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.: {MM/AAAA}

4. NÚMERO DO LOTE

Lote: {Número}

5. OUTRAS

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

EMBALAGEM DE ALUMÍNIO 5 mg CÁPSULAS

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

Prograf e nomes associados (ver Anexo I) 5 mg cápsulas duras
[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]
Tacrolimus
Via oral.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Ler o folheto informativo antes de usar.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.: {MM/AAAA}

4. NÚMERO DO LOTE

Lote: {Número}

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

[A ser completado nacionalmente]

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM DE CARTÃO 5mg/ml CONCENTRADO PARA SOLUÇÃO PARA PERFUSÃO****1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Prograf e nomes associados (ver Anexo I) 5mg/ml concentrado para solução para perfusão
[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]
Tacrolimus

2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)

[A ser completado nacionalmente]

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

[A ser completado nacionalmente]

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

[A ser completado nacionalmente]

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa.
[Modo de administração a ser completado nacionalmente]
Ler o folheto informativo antes de usar.

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

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

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

VAL.: {MM/AAAA}
Após reconstituição: [A ser completado nacionalmente]

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO

[A ser completado nacionalmente]

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

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

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

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote: {Número}

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente]

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

**RÓTULO DA AMPOLA 5mg/ml CONCENTRADO PARA SOLUÇÃO PARA
PERFUSÃO**

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

Prograf e nomes associados (ver Anexo I) 5 mg/ml concentrado para solução para perfusão
[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]
Tacrolimus
Via intravenosa.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Ler o folheto informativo antes de usar.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.: {MM/AAAA}

4. NÚMERO DO LOTE

Lote: {Número}

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

[A ser completado nacionalmente]

6. OUTRAS

[A ser completado nacionalmente]

B. FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Prograf e nomes associados (ver Anexo I) 0.5 mg cápsulas duras

Prograf e nomes associados (ver Anexo I) 1 mg cápsulas duras

Prograf e nomes associados (ver Anexo I) 5 mg cápsulas duras

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

Tacrolimus

Leia atentamente este folheto antes de tomar o medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é <Nome (de fantasia) do medicamento> e para que é utilizado
2. Antes de tomar <Nome (de fantasia) do medicamento>
3. Como tomar <Nome (de fantasia) do medicamento>
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar <Nome (de fantasia) do medicamento>
6. Outras informações

1. O QUE É <NOME (DE FANTASIA) DO MEDICAMENTO> E PARA QUE É UTILIZADO

<Nome (de fantasia) do medicamento> faz parte de um grupo de medicamentos conhecidos como imunossuppressores. Após o transplante (por exemplo, fígado, rim, coração) o seu sistema imunológico tem tendência a rejeitar o novo órgão. <Nome (de fantasia) do medicamento> é usado para controlar esta resposta imunológica habilitando-o a aceitar o órgão transplantado. <Nome (de fantasia) do medicamento> é frequentemente usado em combinação com outros medicamentos que também suprimem o sistema imunitário.

Também lhe pode ser administrado <Nome (de fantasia) do medicamento> para prevenir a rejeição do fígado, rim, coração ou outro órgão transplantado ou se o tratamento anterior que lhe foi indicado, não foi capaz de controlar a sua resposta imunológica após o transplante.

2. ANTES DE TOMAR <NOME (DE FANTASIA) DO MEDICAMENTO>

Não tome <Nome (de fantasia) do medicamento>

- Se tem alergia (hipersensibilidade) ao tacrolimus ou a qualquer outro componente de <Nome (de fantasia) do medicamento>.
- Se tem alergia (hipersensibilidade) a qualquer antibiótico pertencente ao subgrupo dos antibióticos macrólidos.

Tome especial cuidado com <Nome (de fantasia) do medicamento>

- Precisar de tomar <Nome (de fantasia) do medicamento> todos os dias enquanto necessitar de imunossupressão para prevenir a rejeição do seu órgão transplantado. Deve manter contacto regular com o seu médico.

- Durante o tratamento com <Nome (de fantasia) do medicamento> o seu médico pode querer efectuar alguns testes periódicos (incluindo testes sanguíneos, à urina, à função cardíaca e testes neurológicos e visuais). Este procedimento é normal e ajudará o seu médico a decidir sobre a dose de <Nome (de fantasia) do medicamento> mais apropriada para si.
- Por favor evite tomar produtos de ervanária, como por exemplo, a erva de S. João (*Hypericum perforatum*) ou quaisquer outros produtos de ervanária, porque podem afectar a eficácia e a dose de <Nome (de fantasia) do medicamento> que necessita de tomar. Em caso de dúvida por favor consulte o seu médico antes de tomar qualquer produto ou medicamento ervanário.
- Se tiver problemas de fígado ou se tiver tido alguma doença que possa ter afectado o seu fígado, por favor informe o seu médico porque isso pode afectar a dose de <Nome (de fantasia) do medicamento> a receber.
- Se tiver diarreia por mais de um dia, por favor informe o seu médico, uma vez que pode ser necessário adaptar a dose de <Nome (de fantasia) do medicamento> que está a tomar.
- Devido ao risco potencial de alterações da pele malignas com a terapêutica imunossupressora, deve usar vestuário protector adequado e usar um protector solar com um alto factor de protecção solar para limitar a exposição à luz solar e à luz UV.
- Se necessitar de ser vacinado, por favor informe primeiro o seu médico. O seu médico aconselha-lo-á qual a melhor maneira de o fazer.

Tomar <Nome (de fantasia) do medicamento> com outros medicamentos

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica e produtos de ervanária.

A quantidade de <Nome (de fantasia) do medicamento> no sangue pode ser alterada pela toma de outros medicamentos, e a quantidade de outros medicamentos no sangue pode ser alterada por tomar <Nome (de fantasia) do medicamento>, o que pode requerer um aumento ou diminuição da dose de <Nome (de fantasia) do medicamento>. Em especial, deve informar o seu médico se está a tomar ou tomou recentemente medicamentos com substâncias activas como:

- medicamentos antifúngicos e antibióticos, especialmente os chamados antibióticos macrólidos, usados no tratamento de infecções, por exemplo cetoconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole, clotrimazole, eritromicina, claritromicina, josamicina e rifampicina
- inibidores da protease HIV por exemplo ritonavir
- a substância antiulcerosa: omeprazole
- tratamentos hormonais com etinilestradiol (por exemplo a pílula contraceptiva oral) ou danazol
- medicamentos para a hipertensão ou para problemas cardíacos, tais como, nifedipina, nicardipina, diltiazem e verapamil
- medicamentos chamados estatinas usados para o tratamento de colesterol e triglicéridos elevados
- os medicamentos anti-epilépticos: fenitoína ou fenobarbital
- os corticosteróides: prednisolona e metilprednisolona
- o antidepressivo: nefazodona
- erva de S. João (*hypericum perforatum*)

<Nome (de fantasia) do medicamento> não pode ser tomado com ciclosporina.

O seu médico também necessita de saber se está a tomar suplementos de potássio ou diuréticos poupadores de potássio (por exemplo amiloride, triamtereno ou espironolactona), certos medicamentos para a dor (conhecidos por AINES, por exemplo ibuprofeno), anticoagulantes, ou medicação oral para tratamento de diabetes, conjuntamente com <Nome (de fantasia) do medicamento>.

O uso de ibuprofeno, anfotericina B, antivirais (por exemplo aciclovir), podem piorar os problemas dos sistemas nervoso e renal quando tomados em conjunto com <Nome (de fantasia) do medicamento>.

Tomar <Nome (de fantasia) do medicamento> com alimentos e bebidas

Normalmente deve tomar <Nome (de fantasia) do medicamento> com o estômago vazio ou pelo menos 1 hora antes ou 2 a 3 horas depois de uma refeição. Deve evitar comer toranja ou beber sumo de toranja durante o tratamento com <Nome (de fantasia) do medicamento>.

Gravidez e aleitamento

Se tenciona engravidar ou se pensa que pode estar grávida, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

<Nome (de fantasia) do medicamento> é excretado no leite materno. Deste modo, não deve amamentar enquanto estiver a tomar <Nome (de fantasia) do medicamento>.

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 <Nome (de fantasia) do medicamento>. Estes efeitos são observados mais frequentemente se tomar <Nome (de fantasia) do medicamento> conjuntamente com álcool.

3. COMO TOMAR <NOME (DE FANTASIA) DO MEDICAMENTO>

Tome <Nome (de fantasia) do medicamento> sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose inicial para prevenir a rejeição do seu órgão transplantado será determinada pelo seu médico através de cálculos tendo em conta o seu peso corporal. Geralmente as doses iniciais logo após a transplantação estão dentro do intervalo

$$0.075 - 0.30 \text{ mg/Kg de peso corporal por dia}$$

dependendo do órgão transplantado.

A sua dose depende da sua condição geral e de outros medicamentos imunossuppressores que esteja a tomar. O seu médico irá requerer exames sanguíneos periódicos para definir a dose correcta e para a ajustar de quando em quando. O seu médico irá normalmente reduzir a dose de <Nome (de fantasia) do medicamento> quando a sua condição estabilizar. O seu médico irá informá-lo de exactamente de quantas cápsulas tem de tomar e da frequência.

<Nome (de fantasia) do medicamento> é administrado duas vezes por dia, normalmente de manhã e à noite. As cápsulas devem ser engolidas inteiras com um copo de água. Não ingira a saqueta com excicante contida dentro da embalagem de alumínio.

Se tomar mais <Nome (de fantasia) do medicamento> do que deveria

Se tomar acidentalmente mais <Nome (de fantasia) do medicamento> do que deveria consulte o seu médico ou contacte imediatamente o serviço de urgência do hospital mais próximo.

Caso se tenha esquecido de tomar <Nome (de fantasia) do medicamento>

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

Se se esqueceu de tomar as cápsulas de <Nome (de fantasia) do medicamento>, espere até à hora de tomar a próxima dose e depois continue como anteriormente.

Se parar de tomar <Nome (de fantasia) do medicamento>

A paragem do tratamento com <Nome (de fantasia) do medicamento> 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 SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como os demais medicamentos, <Nome (de fantasia) do medicamento> pode causar efeitos secundários em algumas pessoas. No entanto, nem todas as pessoas os sentem.

Os efeitos secundários possíveis são apresentados de acordo com as seguintes categorias:

Efeitos secundários muito frequentes foram experienciados mais de uma vez em dez doentes.

Efeitos secundários frequentes foram experienciados menos de uma vez em dez doentes mas mais de uma vez em cem doentes.

Efeitos secundários pouco frequentes foram experienciados menos de uma vez em cem doentes mas mais de uma vez em mil doentes.

Efeitos secundários raros foram experienciados menos de uma vez em mil doentes mas mais de uma vez em dez mil doentes.

Efeitos secundários muito raros foram experienciados menos de uma vez em dez mil doentes.

<Nome (de fantasia) do medicamento> reduz o mecanismo de defesa do seu organismo de modo a parar a rejeição do seu órgão transplantado. Consequentemente, o seu corpo não estará nas condições normais para combater as infeções. Deste modo, enquanto estiver a tomar <Nome (de fantasia) do medicamento> poderá estar mais propenso a infeções do que normalmente.

Foram reportados efeitos graves incluindo reacções alérgicas e anafiláticas. Foram reportados tumores benignos e malignos após o tratamento com <Nome (de fantasia) do medicamento> como resultado de imunossupressão.

Doenças do sangue e do sistema linfático

frequentes:	redução do número de células sanguíneas (plaquetas, glóbulos vermelhos e brancos) aumento dos glóbulos brancos, alterações no número de glóbulos vermelhos
pouco frequentes:	alterações na coagulação sanguínea, redução do número de todas as células sanguíneas
raros:	pequenas hemorragias na pele devido a coágulos sanguíneos

Doenças do metabolismo e nutrição

muito frequentes:	aumento de açúcar no sangue, diabetes mellitus, aumento de potássio no sangue
frequentes:	redução de magnésio, fosfato, potássio, cálcio ou sódio no sangue, hipervolemia, aumento do ácido úrico ou lípidos no sangue, diminuição do apetite, aumento da acidez do sangue, outras alterações nos sais sanguíneos
pouco frequentes:	desidratação, diminuição de proteínas ou açúcar no sangue, aumento do fosfato no sangue

Perturbações do foro psiquiátrico

muito frequentes:	dificuldade em dormir
-------------------	-----------------------

frequentes: sintomas de ansiedade, confusão e desorientação, depressão, alterações de humor, pesadelos, alucinações, distúrbios mentais

Doenças do sistema nervoso

muito frequentes: tremores, cefaleias
frequentes: desmaios, perturbações da consciência, formiguelo e dormência (por vezes doloroso) das mãos e pés, tonturas, habilidade para a escrita comprometida, distúrbios do sistema nervoso
pouco frequentes: coma, hemorragias cerebrais, ataque, paralisia, distúrbios cerebrais, perturbações na fala e discurso, problemas de memória
raros: aumento da rigidez muscular
muito raros: fraqueza muscular

Afecções oculares

frequentes: visão embaçada, aumento da sensibilidade à luz, perturbações visuais
pouco frequentes: cataratas
raros: cegueira

Afecções do ouvido

frequentes: zumbidos
pouco frequentes: audição comprometida
raros: surdez

Problemas cardíacos

frequentes: diminuição do fluxo sanguíneo nas veias cardíacas, aumento da frequência cardíaca
pouco frequentes: frequência cardíaca irregular, paragem do batimento cardíaco, redução do desempenho cardíaco, distúrbios no músculo cardíaco, aumento do músculo cardíaco, frequência cardíaca forte, electrocardiograma alterado, frequência cardíaca e pulso alterados
raros: acumulação de fluidos à volta do coração
muito raros: alteração do ecocardiograma

Problemas nos vasos sanguíneos

muito frequentes: aumento da pressão sanguínea
frequentes: hemorragia, bloqueio completo ou parcial dos vasos sanguíneos, diminuição da pressão sanguínea
pouco frequentes: coágulos sanguíneos em veia dos membros, choque

Doenças do tracto respiratório

frequentes: respiração limitada, alterações no tecido do pulmão, acumulação de líquido à volta do pulmão, inflamação da faringe, tosse, congestão e inflamação nasais
pouco frequentes: dificuldade em respirar, distúrbios do tracto respiratório, asma
raros: dificuldade respiratória aguda

Doenças gastrintestinais

muito frequentes: diarreia, náusea
frequentes: dor abdominal ou diarreia devido a inflamações e úlceras, hemorragia no estômago, inflamações e úlceras na boca, acumulação de líquidos no abdómen, vômitos, dor abdominal, indigestão, obstipação, flatulência, inchaço, fezes moles, problemas gástricos
pouco frequentes: obstrução do intestino, aumento do nível sanguíneo da enzima amilase, refluxo do conteúdo do estômago para a garganta, atraso no esvaziamento gástrico

raros: formação de quistos no pâncreas

Problemas hepáticos e da vesícula biliar

frequentes: alterações na função e enzimas hepáticas, cor amarelada da pele devido a problemas hepáticos, dano no tecido hepático e inflamação do fígado

raros: problemas com o fluxo sanguíneo no fígado

muito raros: insuficiência hepática, estreitamento do ducto biliar

Problemas de pele

frequentes: prurido, rash, perda de cabelo, acne, aumento da sudorese

pouco frequentes: dermatite, sensação de queimadura à luz solar

raros: doença grave com borbulhas na pele, boca, olhos e genitais, aumento de cabelo

Problemas ósseos e nas articulações

frequentes: dor nas articulações, nos membros e nas costas, câibras musculares

pouco frequentes: perturbações nas articulações

Doenças renais, urinárias e genitais

muito frequentes: problemas renais

frequentes: funcionamento insuficiente dos rins, produção de urina reduzida, urinação dolorosa ou comprometida

pouco frequentes: incapacidade de urinar, dor menstrual e hemorragia menstrual anormal

muito raros: urinação dolorosa com sangue na urina

Problemas que afectam o corpo em geral

frequentes: fraqueza geral, febre, acumulação de fluidos no corpo, dor e desconforto, aumento sanguíneo da enzima fosfatase alcalina, aumento de peso, problemas na percepção da temperatura corporal

pouco frequentes: falha de alguns órgãos, sintomas de gripe, aumento da sensibilidade ao calor e ao frio, sensação de pressão torácica, sensação nervosa, sensação anormal, aumento sanguíneo da enzima lactato desidrogenase, diminuição de peso

raros: sede, queda, opressão no peito, diminuição da mobilidade, úlcera

muito raros: aumento do tecido adiposo

Complicações com o órgão transplantado

frequentes: funcionamento insuficiente do seu órgão transplantado

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR <Nome (de fantasia) do medicamento>

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize <Nome (de fantasia) do medicamento> após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, a seguir a {abreviatura utilizada para prazo de validade [A ser completado nacionalmente]}. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

[A ser completado nacionalmente]

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de <Nome (de fantasia) do medicamento>

[A ser completado nacionalmente]

Qual o aspecto de <Nome (de fantasia) do medicamento> e conteúdo da embalagem

[A ser completado nacionalmente]

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

[A ser completado nacionalmente]

Este medicamento é autorizado nos Estados Membros da AEE sob o seguinte nome:

Prograf:

Austria, Chipre, Republica Checa, Dinamarca, Alemanha, Grécia, Espanha, Finlândia, França, Hungria, Irlanda, Itália, Noruega, Polónia, Portugal, Eslováquia, Eslovenia, Suécia, Reino Unido.

Prograft:

Bélgica, Holanda , Luxemburgo.

Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/AAAA}

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Prograf e nomes associados (ver Anexo I) 5 mg/ml concentrado para solução para perfusão

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]}

Tacrolimus

Leia atentamente este folheto antes de utilizar o medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é <Nome (de fantasia) do medicamento> e para que é utilizado
2. Antes de utilizar <Nome (de fantasia) do medicamento>
3. Como utilizar <Nome (de fantasia) do medicamento>
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar <Nome (de fantasia) do medicamento>
6. Outras informações

1. O QUE É <NOME (DE FANTASIA) DO MEDICAMENTO> E PARA QUE É UTILIZADO

<Nome (de fantasia) do medicamento> faz parte de um grupo de medicamentos conhecidos como imunossuppressores. Após o transplante (por exemplo, fígado, rim, coração) o seu sistema imunológico tem tendência a rejeitar o novo órgão. <Nome (de fantasia) do medicamento> é usado para controlar esta resposta imunológica habilitando-o a aceitar o órgão transplantado. <Nome (de fantasia) do medicamento> é frequentemente usado em combinação com outros medicamentos que também suprimem o sistema imunitário.

Também lhe pode ser administrado <Nome (de fantasia) do medicamento> para prevenir a rejeição do fígado, rim, coração ou outro órgão transplantado ou se o tratamento anterior que lhe foi indicado, não foi capaz de controlar a sua resposta imunológica após o transplante.

2. ANTES DE UTILIZAR <NOME (DE FANTASIA) DO MEDICAMENTO>

Não utilize <Nome (de fantasia) do medicamento>

- Se tem alergia (hipersensibilidade) ao tacrolimus ou a qualquer antibiótico pertencente ao subgrupo dos antibióticos macrólidos.
- Se tem alergia (hipersensibilidade) a qualquer outro ingrediente <A ser completado nacionalmente – em particular ao óleo de rícino hidrogenado de polioxietileno ou substâncias similares.>

Tome especial cuidado com <Nome (de fantasia) do medicamento>

- Durante o tratamento com <Nome (de fantasia) do medicamento> o seu médico pode querer efectuar alguns testes periódicos (incluindo testes sanguíneos, à urina, à função cardíaca e testes neurológicos e visuais). Este procedimento é normal e ajudará o seu

médico a decidir sobre a dose de <Nome (de fantasia) do medicamento> mais apropriada para si.

- Por favor evite tomar produtos de ervanária, como por exemplo a erva de S. João (*Hypericum perforatum*) ou quaisquer outros produtos de ervanária, porque podem afectar a eficácia e a dose de <Nome (de fantasia) do medicamento> que necessita de tomar. Em caso de dúvida por favor consulte o seu médico antes de tomar qualquer produto ou medicamento ervanário.
- Se tiver problemas de fígado ou se tiver tido alguma doença que possa ter afectado o seu fígado, por favor informe o seu médico porque isso pode afectar a dose de <Nome (de fantasia) do medicamento> a receber.
- Se tiver diarreia por mais de um dia, por favor informe o seu médico, uma vez que pode ser necessário adaptar a dose de <Nome (de fantasia) do medicamento> que está a tomar.
- Devido ao risco potencial de alterações da pele malignas com a terapêutica imunossupressora, deve usar vestuário protector adequado e usar um protector solar com um alto factor de protecção solar para limitar a exposição à luz solar e à luz UV.
- Se necessitar de ser vacinado, por favor informe primeiro o seu médico. O seu médico aconselha-lo-á qual a melhor maneira de o fazer.

Utilizar <Nome (de fantasia) do medicamento> com outros medicamentos

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica e produtos de ervanária.

A quantidade de <Nome (de fantasia) do medicamento> no sangue pode ser alterada pela toma de outros medicamentos, e a quantidade de outros medicamentos no sangue pode ser alterada por tomar <Nome (de fantasia) do medicamento>, o que pode requerer um aumento ou diminuição da dose de <Nome (de fantasia) do medicamento>. Em especial, deve informar o seu médico se está a tomar ou tomou recentemente medicamentos com substâncias activas como:

- medicamentos antifúngicos e antibióticos, especialmente os chamados antibióticos macrólidos, usados no tratamento de infecções, por exemplo cetoconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole, clotrimazole, eritromicina, claritromicina, josamicina e rifampicina
- inibidores da protease HIV por exemplo ritonavir
- a substância antiulcerosa: omeprazole
- tratamentos hormonais com etinilestradiol (por exemplo a pílula contraceptiva oral) ou danazol
- medicamentos para a hipertensão ou para problemas cardíacos, tais como, nifedipina, nicardipina, diltiazem e verapamil
- medicamentos chamados estatinas usados para o tratamento de colesterol e triglicéridos elevados
- os medicamentos anti-epilépticos: fenitoína ou fenobarbital
- os corticosteróides: prednisolona e metilprednisolona
- o antidepressivo: nefazodona
- erva de S. João (*hypericum perforatum*)

<Nome (de fantasia) do medicamento> não pode ser tomado com ciclosporina.

O seu médico também necessita de saber se está a tomar suplementos de potássio ou diuréticos poupadores de potássio (por exemplo amiloride, triamtereno ou espironolactona), certos medicamentos para a dor (conhecidos por AINES, por exemplo ibuprofeno), anticoagulantes, ou medicação oral para tratamento de diabetes, conjuntamente com <Nome (de fantasia) do medicamento>.

O uso de ibuprofeno, anfotericina B, antivirais (por exemplo aciclovir), podem piorar os problemas dos sistemas nervoso e renal quando tomados em conjunto com <Nome (de fantasia) do medicamento>.

Utilizar <Nome (de fantasia) do medicamento> com alimentos e bebidas

Deve evitar comer toranja ou beber sumo de toranja durante o tratamento com <Nome (de fantasia) do medicamento>.

Gravidez e aleitamento

Se tenciona engravidar ou se pensa que pode estar grávida, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

<Nome (de fantasia) do medicamento> é excretado no leite materno. Deste modo, não deve amamentar enquanto estiver a utilizar <Nome (de fantasia) do medicamento>.

Informações importantes sobre alguns ingredientes de <Nome (de fantasia) do medicamento>

- <Nome (de fantasia) do medicamento> contém óleo de rícino hidrogenado de polioxietileno que pode, num pequeno número de doentes, originar uma reacção alérgica severa. Se lhe tiver ocorrido previamente este problema, por favor informe o seu médico.
- O teor de álcool (638 mg/ml) de <Nome (de fantasia) do medicamento> 5 mg/ml de concentrado para solução para perfusão deve ser tido em atenção.

3. COMO UTILIZAR <NOME (DE FANTASIA) DO MEDICAMENTO>

A dose inicial para prevenir a rejeição do seu órgão transplantado será determinada pelo seu médico através de cálculos tendo em conta o seu peso corporal. Geralmente as doses iniciais logo após a transplantação estão dentro do intervalo

0.01 – 0.10 mg/Kg de peso corporal por dia

dependendo do órgão transplantado.

<Nome (de fantasia) do medicamento> deve ser usado para infusão intravenosa apenas após diluição. Deve receber <Nome (de fantasia) do medicamento> sempre como uma solução de infusão de forma contínua durante um período de 24 horas e nunca como uma injeção única.

<Nome (de fantasia) do medicamento> pode causar uma irritação moderada se não for injectado por infusão directamente na veia.

O tratamento com <Nome (de fantasia) do medicamento> concentrado para solução para perfusão não deve continuar por mais de 7 dias. Após este tempo o seu médico prescreverá <Nome (de fantasia) do medicamento> cápsulas.

A sua dose depende da sua condição geral e de outros medicamentos imunossupressores que esteja a tomar. O seu médico irá requerer exames sanguíneos periódicos para definir a dose correcta e para a ajustar de quando em quando.

Se utilizar mais <Nome (de fantasia) do medicamento> do que deveria

Se está a tomar mais <Nome (de fantasia) do medicamento> do que deveria, o seu médico irá ajustar a sua próxima dose.

Se parar de <Nome (de fantasia) do medicamento>

A paragem do tratamento com <Nome (de fantasia) do medicamento> 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 SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como os demais medicamentos, <Nome (de fantasia) do medicamento> pode causar efeitos secundários em algumas pessoas. No entanto, nem todas as pessoas os sentem.

Os efeitos secundários possíveis são apresentados de acordo com as seguintes categorias:

Efeitos secundários muito frequentes foram experienciados mais de uma vez em dez doentes.

Efeitos secundários frequentes foram experienciados menos de uma vez em dez doentes mas mais de uma vez em cem doentes.

Efeitos secundários pouco frequentes foram experienciados menos de uma vez em cem doentes mas mais de uma vez em mil doentes.

Efeitos secundários raros foram experienciados menos de uma vez em mil doentes mas mais de uma vez em dez mil doentes.

Efeitos secundários muito raros foram experienciados menos de uma vez em dez mil doentes.

<Nome (de fantasia) do medicamento> reduz o mecanismo de defesa do seu organismo de modo parar a rejeição do seu órgão transplantado. Consequentemente, o seu corpo não estará nas condições normais para combater as infecções. Deste modo, enquanto estiver a tomar <Nome (de fantasia) do medicamento> poderá estar mais propenso a infecções do que normalmente.

Foram reportados efeitos graves incluindo reacções alérgicas e anafiláticas. Foram reportados tumores benignos e malignos após o tratamento com <Nome (de fantasia) do medicamento> como resultado de imunossupressão.

Doenças do sangue e do sistema linfático

frequentes:	redução do número de células sanguíneas (plaquetas, glóbulos vermelhos e brancos) aumento dos glóbulos brancos, alterações no número de glóbulos vermelhos
pouco frequentes:	alterações na coagulação sanguínea, redução do número de todas as células sanguíneas
raros:	pequenas hemorragias na pele devido a coágulos sanguíneos

Doenças do metabolismo e nutrição

muito frequentes:	aumento de açúcar no sangue, diabetes mellitus, aumento de potássio no sangue
frequentes:	redução de magnésio, fosfato, potássio, cálcio ou sódio no sangue, hipervolemia, aumento do ácido úrico ou lípidos no sangue, diminuição do apetite, aumento da acidez do sangue, outras alterações nos sais sanguíneos
pouco frequentes:	desidratação, diminuição de proteínas ou açúcar no sangue, aumento do fosfato no sangue

Perturbações do foro psiquiátrico

muito frequentes:	dificuldade em dormir
frequentes:	sintomas de ansiedade, confusão e desorientação, depressão, alterações de humor, pesadelos, alucinações, distúrbios mentais

Doenças do sistema nervoso

muito frequentes:	tremores, cefaleias
frequentes:	desmaios, perturbações da consciência, formigueiro e dormência (por vezes doloroso) das mãos e pés, tonturas, habilidade para a escrita comprometida, distúrbios do sistema nervoso
pouco frequentes:	coma, hemorragias cerebrais, ataque, paralisia, distúrbios cerebrais, perturbações na fala e discurso, problemas de memória
raros:	aumento da rigidez muscular
muito raros:	fraqueza muscular

Afecções oculares

frequentes:	visão enevoada, aumento da sensibilidade à luz, perturbações visuais
pouco frequentes:	cataratas
raros:	cegueira

Afecções do ouvido

frequentes:	zumbidos
pouco frequentes:	audição comprometida
raros:	surdez

Problemas cardíacos

frequentes:	diminuição do fluxo sanguíneo nas veias cardíacas, aumento da frequência cardíaca
pouco frequentes:	frequência cardíaca irregular, paragem do batimento cardíaco, redução do desempenho cardíaco, distúrbios no músculo cardíaco, aumento do músculo cardíaco, frequência cardíaca forte, electrocardiograma alterado, frequência cardíaca e pulso alterados
raros:	acumulação de fluidos à volta do coração
muito raros:	alteração do ecocardiograma

Problemas nos vasos sanguíneos

muito frequentes:	aumento da pressão sanguínea
frequentes:	hemorragia, bloqueio completo ou parcial dos vasos sanguíneos, diminuição da pressão sanguínea
pouco frequentes:	coágulos sanguíneos em veia dos membros, choque

Doenças do tracto respiratório

frequentes:	respiração limitada, alterações no tecido do pulmão, acumulação de líquido à volta do pulmão, inflamação da faringe, tosse, congestão e inflamação nasais
pouco frequentes:	dificuldade em respirar, distúrbios do tracto respiratório, asma
raros:	dificuldade respiratória aguda

Doenças gastrintestinais

muito frequentes:	diarreia, náusea
frequentes:	dor abdominal ou diarreia devido a inflamações e úlceras, hemorragia no estômago, inflamações e úlceras na boca, acumulação de líquidos no abdómen, vômitos, dor abdominal, indigestão, obstipação, flatulência, inchaço, fezes moles, problemas gástricos
pouco frequentes:	obstrução do intestino, aumento do nível sanguíneo da enzima amilase, refluxo do conteúdo do estômago para a garganta, atraso no esvaziamento gástrico
raros:	formação de quistos no pâncreas

Problemas hepáticos e da vesícula biliar

frequentes:	alterações na função e enzimas hepáticas, cor amarelada da pele devido a problemas hepáticos, dano no tecido hepático e inflamação do fígado
raros:	problemas com o fluxo sanguíneo no fígado
muito raros:	insuficiência hepática, estreitamento do ducto biliar

Problemas de pele

frequentes:	prurido, rash, perda de cabelo, acne, aumento da sudorese
pouco frequentes:	dermatite, sensação de queimadura à luz solar
raros:	doença grave com bolhas na pele, boca, olhos e genitais, aumento de cabelo

Problemas ósseos e nas articulações

frequentes:	dor nas articulações, nos membros e nas costas, câimbras musculares
pouco frequentes:	perturbações nas articulações

Doenças renais, urinárias e genitais

muito frequentes:	problemas renais
frequentes:	funcionamento insuficiente dos rins, produção de urina reduzida, urinação dolorosa ou comprometida
pouco frequentes:	incapacidade de urinar, dor menstrual e hemorragia menstrual anormal
muito raros:	urinação dolorosa com sangue na urina

Problemas que afectam o corpo em geral

frequentes:	fraqueza geral, febre, acumulação de fluidos no corpo, dor e desconforto, aumento sanguíneo da enzima fosfatase alcalina, aumento de peso, problemas na percepção da temperatura corporal
pouco frequentes:	falha de alguns órgãos, sintomas de gripe, aumento da sensibilidade ao calor e ao frio, sensação de pressão torácica, sensação nervosa, sensação anormal, aumento sanguíneo da enzima lactato desidrogenase, diminuição de peso
raros:	sede, queda, opressão no peito, diminuição da mobilidade, úlcera
muito raros:	aumento do tecido adiposo

Complicações com o órgão transplantado

frequentes:	funcionamento insuficiente do seu órgão transplantado
-------------	---

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR <Nome (de fantasia) do medicamento>

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize <Nome (de fantasia) do medicamento> após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, a seguir a {abreviatura utilizada para prazo de validade [A ser completado nacionalmente]}. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

[A ser completado nacionalmente]

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de <Nome (de fantasia) do medicamento>

- A substância activa é o tacrolimus.
- Os outros componentes são [A ser completado nacionalmente].

Qual o aspecto de <Nome (de fantasia) do medicamento> e conteúdo da embalagem

[A ser completado nacionalmente]

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

[A ser completado nacionalmente]

Este medicamento é autorizado nos Estados Membros da AEE sob o seguinte nome:

Prograf:

Austria, Chipre, Republica Checa, Dinamarca, Alemanha, Grécia, Espanha, Finlândia, França, Hungria, Irlanda, Itália, Noruega, Polónia, Portugal, Eslováquia, Eslovenia, Suécia, Reino Unido.

Prograft:

Bélgica, Holanda, Luxemburgo.

Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/AAAA}