Tacrolimo

Fundação Oswaldo Cruz / Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos)

Cápsula gelatinosa dura

1 mg e 5 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Tacrolimo
Medicamento genérico Lei 9.787, de 1999

Cápsulas 1 mg ou 5 mg

APRESENTAÇÕES
Cápsulas contendo 1 mg em embalagens com 500 cápsulas.
Cápsulas contendo 5 mg em embalagens com 500 cápsulas.

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada cápsula de **tacrolimo** 1 mg contém 1 mg de **tacrolimo** (na forma monoidratada).
Excipientes: hipromelose, croscarmelose sódica, lactose monoidratada e estearato de magnésio.
Componentes da cápsula: dióxido de titânio e gelatina.

Cada cápsula de **tacrolimo** 5 mg contém 5 mg de **tacrolimo** (na forma monoidratada).
Excipientes: hipromelose, croscarmelose sódica, lactose monoidratada e estearato de magnésio.
Componentes da cápsula: corante azul brilhante FD&C nº 1, corante vermelho eritrosina FD&C nº 3, corante amarelo tartrazina FD&C nº 5, dióxido de titânio e gelatina.

II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
Tacrolimo é recomendado depois que você é submetido a um transplante de rim, fígado ou coração, a fim de evitar que o seu organismo rejeite o órgão transplantado. Recomenda-se que **tacrolimo** seja utilizado concomitantemente com corticosteroides.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
Tacrolimo é um medicamento que reduz a resposta do seu sistema imunológico e atua como medicamento antirrejeição, evitando que o seu organismo rejeite o órgão que você recebeu.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
Você não deve tomar esse medicamento se for alérgico ao **tacrolimo** (ingrediente ativo) ou a qualquer componente da fórmula do medicamento.

Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos
Complexo Tecnológico de Medicamentos: Av. Comandante Guaranys, 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ - Cep.: 22775- 903 / www.far.fiocruz.br

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Advertências e Precauções

Gerenciamento da imunossupressão (redução da atividade ou da eficiência do sistema imune)

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

Monitoramento de rotina: você deve manter contato regular com seu médico. Ocasionalmente, seu médico pode precisar de exames de sangue, urina, do coração ou dos olhos, para definir a dose certa de **tacrolimo**.

Informe o seu médico se você:
- Tem ou já teve problemas de fígado;
- Tiver diarreia por mais de um dia;
- Sentir forte dor abdominal acompanhada ou não de outros sintomas, tais como calafrios, febre, náuseas ou vômitos;
- Tem uma alteração de atividade elétrica do coração chamado de "prolongamento do intervalo QT".

Uma vez que **tacrolimo** pode causar alterações no funcionamento do rim ou do fígado, seu médico solicitará exames de sangue com frequência.

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

- pressão arterial para avaliar possível hipertensão (aumento da pressão sanguínea);
- exames do coração, como eletrocardiograma (ECG);
- estado neurológico e visual;
- níveis de glicose no sangue (glicemia em jejum), para investigar possível aumento de glicose sanguínea (hiperglicemia) ou de diabetes mellitus;
- níveis de eletrólitos no sangue (particularmente do potássio, para investigar possível aumento dos níveis de potássio no sangue - hiperpotassemia);
- testes de função do fígado e rins;
- parâmetros hematológicos;
- valores de coagulação e proteínas presentes no plasma sanguíneo.

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

Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos
Complexo Tecnológico de Medicamentos: Av. Comandante Guaranys, 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ - Cep.: 22775- 903 / www.far.fiocruz.br

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

Erros de Medicação: Foram observados erros de medicação, inclusive a substituição inadvertida, não intencional ou não supervisionada de formulações de **tacrolimo** com liberação imediata ou prolongada. Isso resultou em reações adversas graves, inclusive rejeição do órgão transplantado, ou outras reações adversas que poderiam ser consequência de exposição insuficiente ou excessiva ao **tacrolimo**. Os pacientes devem ser mantidos com uma única formulação de **tacrolimo** com a posologia diária correspondente. Alterações na formulação ou na posologia só devem ser feitas sob a supervisão atenta de um médico especialista em transplante.

Hipertrofia do miocárdio (aumento do coração): hipertrofia ventricular ou hipertrofia do septo, tipos de doenças cardíacas caracterizadas pelo aumento do coração, têm sido observadas em raras ocasiões com o uso de **tacrolimo**. A maioria dos casos foi reversível, ocorrendo principalmente em crianças com concentrações sanguíneas mínimas de **tacrolimo** muito superiores aos níveis máximos recomendados.
Portanto, os pacientes de alto risco, principalmente crianças que estão recebendo imunossupressão substancial, devem ser monitorados com exames como ecocardiograma e eletrocardiograma (ECG) pré e pós-transplante (por exemplo, inicialmente aos três meses e, depois, aos 9-12 meses).
Se você tiver aumento do coração durante o tratamento com **tacrolimo**, seu médico poderá reduzir a dose ou interromper o tratamento.

Hipertensão (aumento da pressão sanguínea): aumento da pressão sanguínea arterial (hipertensão) é um efeito adverso comum inerente à terapia com **tacrolimo** e você pode necessitar de tratamento anti-hipertensivo.
O controle da pressão sanguínea pode ser obtido com o uso de qualquer agente anti-hipertensivo comum, embora se deva ter cautela ao usar determinados agentes anti-hipertensivos associados ao aumento dos níveis de potássio no sangue.

Se você apresentar aumento da pressão sanguínea durante o tratamento com **tacrolimo**, seu médico poderá receitar medicamentos anti-hipertensivos.

Prolongamento do intervalo QT (alterações na atividade elétrica do coração): **tacrolimo** pode causar arritmias (irregularidades dos batimentos do coração), como alterações no eletrocardiograma (alterações na atividade elétrica do coração, como prolongamento do intervalo QT e Torsades de pointes). Portanto, seu médico irá lhe informar sobre as precauções a serem tomadas caso você use **tacrolimo** e tenha tais situações clínicas.
Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, diminuição da frequência cardíaca (bradiarritmia), aqueles que tomam certos medicamentos que alteram a atividade elétrica do coração, e aqueles com diminuição dos níveis sanguíneos de

Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos
Complexo Tecnológico de Medicamentos: Av. Comandante Guaranys, 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ - Cep.: 22775- 903 / www.far.fiocruz.br

potássio, cálcio ou magnésio, deve-se considerar a realização de eletrocardiograma e monitoramento de eletrólitos (magnésio, potássio, cálcio) periodicamente durante o tratamento com tacrolimo.

Infecções graves: o tratamento com **tacrolimo** diminuirá a sua imunidade e você estará mais sujeito a contrair infecções por bactérias, vírus, fungos ou protozoários. Por isso, é importante que avise seu médico se tiver febre.
Este medicamento pode aumentar o risco de infecções. Informe ao seu médico qualquer alteração no seu estado de saúde.
Medicamentos imunossupressores, como tacrolimo, podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que monitoram pacientes imunossuprimidos devem estar alertas quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa e devem, portanto, tomar todas as precauções cabíveis para o diagnóstico e o tratamento precoce.
Este medicamento pode aumentar o risco de sangramento em caso de dengue.

Diabetes mellitus pós-transplante (DMPT)
Nos pacientes submetidos a transplante de rim, fígado ou coração, o tratamento com **tacrolimo** pode provocar o aparecimento de diabetes, que se manifesta por um aumento da frequência de micção, aumento da sede ou do apetite. Portanto, avise seu médico se apresentar algum desses sintomas.

Nefrotoxicidade (toxicidade renal): deve-se tomar cuidado ao utilizar **tacrolimo** com outros medicamentos nefrotóxicos (que causam danos aos rins). Em especial, para evitar nefrotoxicidade excessiva, **tacrolimo** não deve ser usado simultaneamente com a ciclosporina ou outros medicamentos com efeitos nefrotóxicos conhecidos.
O uso de **tacrolimo** pode causar comprometimento da função renal em pacientes transplantados. O comprometimento renal, que geralmente é reversível, pode acarretar aumento dos níveis sanguíneos de creatinina, potássio e ácido úrico e diminuição da secreção de ureia.
Pacientes com comprometimento renal devem ser monitorados atentamente, já que pode ser necessária a redução da dose de **tacrolimo** ou a suspensão temporária do tratamento.

Neurotoxicidade (toxicidade do sistema nervoso): o **tacrolimo** pode causar neurotoxicidade (alteração da atividade normal do sistema nervoso, causando dano ao tecido nervoso) especialmente quando usado em doses elevadas.
As neurotoxicidades mais graves são síndrome da encefalopatia posterior reversível (SEPR) e doenças que afetam o sistema nervoso, como delírio e coma.
Caso os pacientes que estejam tomando **tacrolimo** apresentem sintomas indicativos de SEPR, tais como dor de cabeça, alteração do estado mental, convulsões e distúrbios visuais, deve ser realizado um exame radiológico (por exemplo, ressonância magnética). Caso seja diagnosticado SEPR, aconselha-se o controle adequado da pressão arterial e a suspensão imediata do **tacrolimo**. A maioria dos pacientes recupera-se completamente após serem tomadas medidas adequadas.

Ocorreram casos de convulsões em pacientes adultos e pediátricos que receberam **tacrolimo**.
Neurotoxicidades menos graves, como tremores, dormência, dor de cabeça e outras alterações na função motora, função sensorial e estado mental, estão associadas com altas concentrações de **tacrolimo** no sangue e podem responder ao ajuste da dose.
Se você apresentar tremores, dor de cabeça e alteração dos movimentos durante o tratamento com **tacrolimo**, informe seu médico, pois poderá ser necessário ajustar a dose que você está tomando.

Hiperpotassemia (aumento do nível de potássio no sangue): Foi relatada a ocorrência de hiperpotassemia (aumento do nível de potássio no sangue) com o uso de **tacrolimo**. Portanto, o nível de potássio no sangue deve ser monitorado. O uso de diuréticos poupadores de potássio ou o alto consumo de potássio deve ser evitado durante o tratamento com **tacrolimo**.

Distúrbios linfoproliferativos (alguns tipos de câncer do sistema linfático) e outras neoplasias malignas: como resultado da imunossupressão, a suscetibilidade a infecções e ao possível desenvolvimento de linfoma e outras neoplasias malignas (alguns tipos de câncer) em indivíduos tratados com tacrolimo pode ser maior que na população sadia normal.

Um distúrbio linfoproliferativo relacionado à infecção por um vírus Epstein-Barr (EBV) foi relatado em receptores de órgãos imunossuprimidos. O risco de distúrbios linfoproliferativos é maior em crianças menores que estão sob o risco de infecção primária por EBV enquanto estão imunossuprimidas ou que passam a receber tacrolimo após um longo período de terapia de imunossupressão. Foi relatado que a redução ou descontinuação da imunossupressão pode levar à regressão das lesões.

A maior incidência de neoplasias malignas (alguns tipos de câncer) é uma complicação reconhecida da imunossupressão em pacientes transplantados. As formas mais comuns de neoplasia são linfomas não Hodgkin e cânceres de pele. Portanto, a exposição ao sol e à luz ultravioleta deve ser limitada através do uso de roupas protetoras e de filtro solar com alto fator de proteção.

Imunizações: algumas vacinas são contraindicadas para quem está tomando medicamentos imunossupressores. Antes de tomar qualquer vacina, informe ao profissional de saúde que você está tomando medicamentos imunossupressores.

Durante o tratamento com **tacrolimo**, você não deve tomar nenhuma vacina sem antes consultar um médico, pois a vacina pode não funcionar como deveria ou provocar efeitos colaterais.

Aplasia pura da série vermelha (interrupção na produção de glóbulos vermelhos): foram relatados casos de um tipo de anemia conhecida como aplasia pura da série vermelha

Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos
Complexo Tecnológico de Medicamentos: Av. Comandante Guaranys, 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ - Cep.: 22775- 903 / www.far.fiocruz.br

(APSV) em pacientes tratados com **tacrolimo**. Todos os pacientes apresentavam fatores de risco para APSV, tais como infecção por parvovírus B19, doença de base ou medicamentos concomitantes associados com APSV.
Se for diagnosticada com APSV, deve-se considerar a interrupção do tratamento com **tacrolimo.**

Perfuração gastrointestinal: há relatados de perfuração gastrointestinal em pacientes tratados com **tacrolimo**.
Como a perfuração gastrointestinal é um evento clinicamente importante que pode resultar em doença grave ou ameaça à vida, se você apresentar qualquer sintoma contate seu médico imediatamente para que tratamentos adequados, incluindo cirurgia, sejam considerados.

Excipientes:
Tacrolimo contém lactose (açúcar do leite). Caso você tenha intolerância a alguns açúcares, entre em contato com o médico antes de tomar esse medicamento.

Cápsula de Tacrolimo 1 mg: este produto contém 35,6 mg de lactose monoidratada por cápsula; portanto, deve ser usado com cautela por pessoas com diabetes.

Cápsula de Tacrolimo 5 mg: este produto contém 123,4 mg de lactose monoidratada por cápsula; portanto, deve ser usado com cautela por pessoas com diabetes.

Tacrolimo 5 mg contém o corante amarelo de tartrazina que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

Conversão de ciclosporina para tacrolimo: tacrolimo não deve ser usado simultaneamente com ciclosporina. O uso de **tacrolimo** ou ciclosporina deve ser interrompido pelo menos 24 horas antes que seja iniciado o outro medicamento. Em caso de concentrações elevadas de **tacrolimo** ou de ciclosporina, o uso do outro medicamento deve ser adiado. A administração concomitante de ciclosporina e **tacrolimo** não é recomendada.

Efeito sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas: tacrolimo pode causar distúrbios visuais e neurológicos. Esse efeito pode ser acentuado se o **tacrolimo** for administrado em associação com álcool.

Populações especiais
Pacientes com comprometimento renal e hepático: se você recebeu um transplante de fígado e não está bem, o uso de **tacrolimo** pode estar associado a um maior risco para desenvolvimento de insuficiência renal causada por níveis elevados de **tacrolimo** no sangue total. Nesse caso, o médico fará o monitoramento atento da situação até o final do tratamento e, se necessário, fará ajustes à dose de **tacrolimo**.

Para os pacientes submetidos a transplante de fígado ou de coração e que possuam insuficiência renal preexistente, uma dose reduzida de **tacrolimo** deverá ser considerada.

Pacientes pediátricos: pacientes pediátricos, geralmente, requerem doses maiores de **tacrolimo** para manter concentrações sanguíneas semelhantes às de adultos.

Raça: uma comparação retrospectiva de pacientes afro-americanos e brancos submetidos à transplante de rim mostrou que os pacientes afro-americanos precisavam de doses mais elevadas de **tacrolimo** para atingir concentrações mínimas semelhantes.
Pacientes idosos: não foram observadas diferenças na segurança ou eficácia entre pacientes idosos e mais jovens, mas a maior sensibilidade de alguns pacientes idosos não pode ser descartada. Em geral, recomenda-se cautela quanto à seleção de dose para pacientes idosos, tendo em vista a maior frequência de redução nas funções hepática e renal e de doenças concomitantes ou uso de outros medicamentos.

Gravidez: não existem estudos adequados e bem controlados com mulheres grávidas. O **tacrolimo** atravessa a placenta. **Tacrolimo** só deverá ser usado durante a gravidez se o benefício para a mãe justificar o risco potencial ao feto.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação de um médico ou um cirurgião-dentista.

Lactação: como o **tacrolimo** é excretado no leite materno, a amamentação deve ser interrompida durante o tratamento com **tacrolimo**.

Durante o período de aleitamento ou doação de leite materno, só use medicamentos com o conhecimento do seu médico ou cirurgião-dentista, pois alguns medicamentos podem ser excretados no leite materno, causando efeitos indesejáveis no bebê.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.
Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

Interações medicamentosas
Alguns medicamentos (inclusive fitoterápicos, como erva-de-são-joão e suplementos vitamínicos) e alguns alimentos podem interferir na ação de **tacrolimo**. Portanto, sempre verifique com seu médico se você pode tomar qualquer outro medicamento.
Os níveis de **tacrolimo** no sangue podem ser afetados por outros medicamentos que você tomar, e os níveis sanguíneos de outros medicamentos podem ser afetados pelo uso de **tacrolimo**, que pode precisar ser interrompido, ter a dose aumentada ou reduzida. Um efeito nos níveis de **tacrolimo** no sangue pode ocorrer logo após o início do uso de outro medicamento, portanto, monitoramento contínuo frequente do nível de **tacrolimo** no seu

Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos
Complexo Tecnológico de Medicamentos: Av. Comandante Guaranys, 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ - Cep.: 22775- 903 / www.far.fiocruz.br

sangue pode ser necessário. Em especial, você deve informar seu médico se estiver tomando ou tiver tomado recentemente medicamentos como:
- medicamentos usados para tratar problemas de pressão arterial ou de coração: nifedipina, nicardipina, diltiazem e verapamil;
- antibióticos macrolídeos: eritromicina, claritromicina, josamicina, troleandomicina;
- agentes antifúngicos (para tratar micoses): clotrimazol, fluconazol, itraconazol, cetoconazol, voriconazol, posaconazol;
- agentes gastrointestinais prócinéticos: cisaprida, metoclopramida;
- inibidores de bomba de prótons: lansoprazol, omeprazol;
- outros medicamentos: amiodarona, bromocriptina, cloranfenicol, cimetidina, ciclosporina, danazol, etinilestradiol, prednisolona, metilprednisolona, medicamentos usados no tratamento contra o vírus HIV (ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tenofovir), medicamentos usados no tratamento contra o vírus da hepatite C (telaprevir, boceprevir), nefazodona, hidróxido de magnésio e alumínio, letermovir antiviral usado para tratar citomegalovírus (CMV), extrato de *Schisandra sphenanthera;* ácido micofenólico, usado para suprimir o sistema imune na prevenção de rejeição de transplante;
- medicamentos conhecidos como "estatinas" usados para o tratamento de níveis elevados de colesterol e triglicerídeos.
Alguns medicamentos que podem diminuir a concentração de **tacrolimo** no sangue são:
- anticonvulsivantes: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína;
- antimicrobianos: rifabutina, caspofungina, rifampicina;
- fitoterápicos: erva-de-são-joão;
- outros medicamentos: sirolimo.

Uso de sirolimo com **tacrolimo**: o uso do **tacrolimo** em combinação com o sirolimo em pacientes submetidos a transplante de rim não é recomendado.
Uso de sirolimo com **tacrolimo** em pacientes submetidos a transplante de fígado foi associado a um aumento de mortalidade, perda do órgão transplantado e trombose da artéria do fígado. Portanto o uso de sirolimo com **tacrolimo** não é recomendado em pacientes submetidos a transplante de fígado.
O uso de sirolimo com **tacrolimo** em pacientes submetidos a transplante do coração está associado ao aumento do risco de danos à função dos rins, complicações na cicatrização de feridas e diabetes mellitus insulino-dependente após o transplante. Portanto, o uso de sirolimo com **tacrolimo** não é recomendado em pacientes submetidos a transplante de coração.
Informe seu médico se estiver recebendo tratamento para hepatite C. O tratamento com medicamento para hepatite C pode alterar sua função hepática e pode afetar os níveis de tacrolimo no sangue. Seu médico pode precisar monitorar de perto os níveis de tacrolimo no sangue e fazer ajustes necessários da dose de **tacrolimo** após você iniciar o tratamento para hepatite C.
Informe seu médico se estiver tomando ou precisar tomar ibuprofeno (usado para tratar febre, inflamação e dor), anfotericina B (usado para tratar infecções fúngicas) ou antivirais (usados para tratar infecções virais, por exemplo, aciclovir, ganciclovir). Esses

Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos
Complexo Tecnológico de Medicamentos: Av. Comandante Guaranys, 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ - Cep.: 22775- 903 / www.far.fiocruz.br

medicamentos podem agravar problemas renais ou do sistema nervoso quando tomados com **tacrolimo**.
O médico também precisa saber se você está tomando suplementos de potássio ou alguns diuréticos usados para a insuficiência cardíaca, hipertensão arterial e doença renal, (por exemplo, amilorida, triantereno e espironolactona), anti-inflamatórios não esteroides (AINEs, por exemplo, ibuprofeno) usados para febre, inflamação e dor, anticoagulantes (diluidores do sangue), ou medicamentos orais para diabetes, enquanto está tomando **tacrolimo**.
Durante o tratamento com **tacrolimo**, você não deve tomar nenhuma vacina sem antes consultar um médico, pois a vacina pode não funcionar como deveria.

Interação com alimentos
A administração concomitante com suco de toranja (grapefruit) aumentou a concentração mínima de **tacrolimo** no sangue total em pacientes receptores de transplante de rins, fígado ou coração.
Portanto, você não deve tomar suco de toranja (grapefruit) ou comer essa fruta durante o tratamento com **tacrolimo**.
A presença de alimento no estômago retarda a absorção do **tacrolimo**.
Você não deve consumir bebidas alcoólicas durante o tratamento com **tacrolimo**.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Conserve as cápsulas de **tacrolimo** em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegidas da luz e umidade.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico:
As cápsulas de **tacrolimo 1 mg** são do tipo gelatinosa dura, de coloração branca opaca, contendo pó de coloração branca.
As cápsulas de **tacrolimo 5 mg** são do tipo gelatinosa dura, de coloração rosa escuro opaco, contendo pó de coloração branca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Sempre tome **tacrolimo** exatamente como o seu médico orientou. Você deve verificar com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvida a respeito de alguma orientação

Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos
Complexo Tecnológico de Medicamentos: Av. Comandante Guaranys, 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ - Cep.: 22775- 903 / www.far.fiocruz.br

recebida. Este medicamento só deve ser prescrito por um médico com experiência no tratamento de pacientes transplantados.

Modo de administração
As cápsulas de **tacrolimo** devem ser tomadas duas vezes ao dia (por exemplo, de manhã e à noite), com intervalos de 12 horas, por via oral.
As cápsulas de **tacrolimo** devem ser tomadas imediatamente após a remoção do blister. As cápsulas devem ser ingeridas com líquido (de preferência água) e com o estômago vazio ou, pelo menos 1 hora antes ou 2 a 3 horas depois das refeições, para a máxima absorção do medicamento.
De forma geral, a administração pode iniciar-se por via oral; se necessário, através da administração do conteúdo da cápsula em suspensão em água, por sonda nasogástrica.
Tacrolimo não é compatível com o plástico PVC. Tubos, seringas e outros equipamentos usados para preparar ou administrar a suspensão do conteúdo das cápsulas de **tacrolimo** não devem conter PVC em sua composição.
Com base nos efeitos imunossupressores do **tacrolimo**, inalação ou contato direto com a pele ou as membranas mucosas do pó contido nos produtos de **tacrolimo** deve ser evitado durante a preparação. Se esse contato ocorrer, lavar a pele e os olhos.

Posologia
A dose inicial é estabelecida pelo médico, de acordo com seu peso e com o órgão que você recebeu.

Resumo das recomendações de dose oral inicial e as concentrações sanguíneas mínimas

População de pacientes	Dose oral inicial*	Concentrações mínimas no sangue total
Adultos - Transplante renal	0,2 mg/kg/dia	mês 1– 3 : 7 – 20 ng/mL mês 4 – 12 : 5 – 15 ng/mL
Adultos - Transplante hepático	0,10 – 0,15 mg/kg/dia	mês 1–12 : 5 – 20 ng/mL
Adultos - Transplante cardíaco	0,075 mg/kg/dia	mês 1 – 3: 10 – 20 ng/mL mês ≥ 4: 5 – 15 ng/mL
Crianças - Transplante hepático	0,15 – 0,20 mg/kg/dia	mês 1– 12 : 5 – 20 ng/mL
Crianças - Transplante cardíaco	0,10 – 0,30 mg/kg/dia	mês 1-3: 10 - 20 ng/mL mês ≥ 4: 5 - 15 ng/mL

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

Transplante hepático: Se possível, o tratamento deve ser iniciado com **tacrolimo** cápsulas. Caso seja necessária terapia intravenosa, recomenda-se a mudança de **tacrolimo** solução injetável para cápsulas assim que a terapia oral puder ser tolerada. Isso geralmente ocorre em 2-3 dias. A dose inicial de **tacrolimo** não deve ser administrada antes de decorridas 6 horas do transplante. Se você estiver recebendo infusão intravenosa, a primeira dose da terapia oral deve ser administrada de 8 a 12 horas após a interrupção da infusão intravenosa.

Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos
Complexo Tecnológico de Medicamentos: Av. Comandante Guaranys, 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ - Cep.: 22775- 903 / www.far.fiocruz.br

A dose oral inicial de **tacrolimo** cápsulas para adultos é de 0,10 a 0,15 mg/kg/dia, dividida em duas doses, com intervalo de 12 horas.
Em receptores de transplante hepático, a administração concomitante com suco de toranja (grapefruit) aumenta as concentrações mínimas de tacrolimo no sangue. Seu médico irá ajustar a dose com base em avaliações clínicas de rejeição e tolerabilidade. Doses menores de **tacrolimo** podem ser suficientes como terapia de manutenção. Recomenda-se uma terapia conjunta com corticosteroides adrenais logo após o transplante.

Transplante renal: no transplante de rim, a dose oral inicial recomendada de **tacrolimo** cápsulas é de 0,2 mg/kg/dia administrada a cada 12 horas, em duas doses. A dose inicial de **tacrolimo** pode ser administrada 24 horas após o transplante, mas deve ser adiada até a recuperação da função renal (conforme indicado, por exemplo, por creatinina sérica ≤ 4 mg/dL). Pacientes afro-americanos podem precisar de doses mais elevadas para atingir concentrações sanguíneas comparáveis.

Transplante de coração: em adultos, **tacrolimo** pode ser usado com indução de anticorpos (permitido com o adiamento do início do tratamento com **tacrolimo**) ou, alternativamente, em pacientes clinicamente estáveis sem a indução de anticorpos.
Após a indução de anticorpos, o tratamento oral de **tacrolimo** deve iniciar-se com uma dose de 0,075 mg/kg/dia, administrada em duas doses (por exemplo, de manhã e à noite). A administração deve ser iniciada dentro de 5 dias após a conclusão do transplante, assim que a condição clínica do paciente esteja estabilizada.
Se a dose não puder ser administrada por via oral em função do estado clínico do paciente, a terapia intravenosa com uma dose de 0,01 a 0,02 mg/kg/dia de **tacrolimo** deverá ser iniciada como infusão contínua de 24 horas.

Pacientes pediátricos
Crianças que receberam transplante de fígado e que não apresentavam comprometimento renal ou hepático antes da cirurgia precisam e toleram receber doses mais elevadas que a dos adultos para atingirem concentrações semelhantes no sangue. Portanto, recomenda-se que a terapia em crianças seja iniciada com uma dose intravenosa inicial de 0,03 – 0,05 mg/kg/dia ou uma dose oral inicial de 0,15 – 0,20 mg/kg/dia. Podem ser necessários ajustes na dose. A experiência com pacientes pediátricos submetidos a transplante de rim é limitada.

Transplante de coração: **tacrolimo** foi usado com ou sem indução de anticorpo em transplante cardíaco em crianças. Em pacientes sem indução de anticorpo, se o tratamento com **tacrolimo** for iniciado por via intravenosa, a dose inicial recomendada é de 0,03 – 0,05 mg/kg/dia em infusão contínua por 24 horas para se atingir as concentrações sanguíneas de tacrolimo de 15 – 25 ng/mL. Os pacientes devem ser convertidos ao tratamento por via oral assim que for clinicamente possível. A primeira dose do tratamento por via oral deve ser de 0,30 mg/kg/dia iniciando-se de 8 a 12 horas após a descontinuação da terapia intravenosa. Após a indução de anticorpo, se o tratamento com

Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos
Complexo Tecnológico de Medicamentos: Av. Comandante Guaranys, 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ - Cep.: 22775- 903 / www.far.fiocruz.br

tacrolimo for iniciado por via oral, a dose inicial recomendada é de 0,10 – 0,30 mg/kg/dia, administrada em duas doses divididas (por exemplo, de manhã e à noite).

Pacientes idosos
De modo geral, a seleção da dose para um paciente idoso deve ser cuidadosa, iniciando-se pela extremidade inferior do intervalo de dose, refletindo a maior frequência de diminuição das funções hepática, renal ou cardíaca, e de doença concomitante ou tratamento com outras drogas.

Pacientes com disfunção renal ou hepática: devido ao potencial de toxicidade aos rins, pacientes com comprometimento renal ou hepático devem receber as doses mais baixas das faixas de dose intravenosa e oral recomendadas. Podem ser necessárias reduções adicionais na dose abaixo dessas faixas.
Em geral, para os pacientes submetidos a transplante de rim e com frequência de micção pós-cirúrgica diminuída (oliguria pós-operatória), a dose inicial de **tacrolimo** deve ser administrada não antes de 6 horas e dentro de 24 horas do transplante, mas o médico poderá adiá-la até que a função renal apresente evidências de recuperação.

Pacientes com grave comprometimento hepático grave podem requerer doses mais baixas de **tacrolimo**. É preciso que seja feito um controle rigoroso das concentrações sanguíneas.

O uso de **tacrolimo** em pacientes submetidos a transplante de fígado e que apresentam comprometimento hepático após o transplante pode estar associado com maior risco de desenvolvimento de insuficiência renal causada por concentrações elevadas de **tacrolimo** no sangue. Estes pacientes devem ser atentamente monitorados e deve-se considerar a possibilidade de fazer ajustes na dose. Algumas evidências indicam que devem ser usadas doses mais baixas para esses pacientes.

Conversão de um tratamento imunossupressor para outro
Tacrolimo não deve ser usado simultaneamente com ciclosporina.
O uso de **tacrolimo** ou ciclosporina deve ser interrompido pelo menos 24 horas antes que seja iniciado o outro medicamento. Em caso de concentrações elevadas de **tacrolimo** ou ciclosporina, a administração do medicamento geralmente deve ser adiada.
Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Se você se esquecer de tomar **tacrolimo**, tome a dose recomendada assim que lembrar. Se estiver muito próximo ao horário da dose seguinte, pule a dose que se esqueceu de

tomar e tome a dose seguinte no horário recomendado. Não tome uma dose dobrada para compensar a dose esquecida.
Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Como qualquer medicamento, **tacrolimo** pode provocar reações adversas, efeitos colaterais, embora nem todas as pessoas os manifestem.

Tacrolimo reduz o mecanismo de defesa (sistema imune) do seu corpo que não será tão eficaz no combate a infecções. Por esse motivo, você pode ficar mais propenso a infecções enquanto estiver tomando **tacrolimo**.

Podem ocorrer efeitos graves, inclusive reações alérgicas e anafiláticas. Foram relatados casos de tumores benignos e malignos após o tratamento com **tacrolimo**.

Foram relatados casos de aplasia eritrocítica pura (redução bastante acentuada na contagem de glóbulos vermelhos), agranulocitose (contagem muito baixa de glóbulos brancos), anemia hemolítica (número reduzido de glóbulos vermelhos devido a uma destruição anormal), neutropenia febril (uma diminuição na parte principal dos glóbulos brancos chamados neutrófilos, acompanhada de febre), e neuropatia óptica (anormalidade do nervo óptico que pode resultar em perda ou alteração de cor ou visão) e síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR) (uma condição reversível envolvendo o cérebro que pode causar convulsão, rapidamente piorando as dores de cabeça, confusão ou outros problemas de visão).

Reações adversas muito comuns (ocorrem em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- Glicemia elevada.
- Diabetes mellitus.
- Nível elevado de potássio no sangue.
- Dificuldade para dormir.
- Tremores, dor de cabeça.
- Pressão arterial alta.
- Testes de função hepática alterados.
- Diarreia, náusea.
- Problemas renais.

Reações adversas comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos
Complexo Tecnológico de Medicamentos: Av. Comandante Guaranys, 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ - Cep.: 22775- 903 / www.far.fiocruz.br

- Redução na contagem de células sanguíneas (plaquetas, glóbulos vermelhos ou brancos), elevação na contagem de glóbulos brancos, alterações na contagem de glóbulos vermelhos (observadas em exames de sangue);
- Nível reduzido de magnésio, fosfato, potássio, cálcio ou sódio no sangue, consumo excessivo de líquidos, elevação de ácido úrico ou lipídios no sangue, perda de apetite, acidez elevada do sangue, outras alterações nos sais do sangue (observados em exames de sangue);
- Sintomas de ansiedade, confusão e desorientação, depressão, alterações do humor, pesadelos, alucinações, distúrbios mentais;
- Convulsões, distúrbios de consciência, formigamento e dormência (às vezes dolorosos) nas mãos e nos pés, tontura, capacidade de escrita comprometida, distúrbios do sistema nervoso;
- Visão turva, sensibilidade elevada à luz, distúrbios oculares;
- Zumbido nos ouvidos;
- Fluxo sanguíneo reduzido nos vasos do coração, batimentos cardíacos acelerados;
- Sangramento, bloqueio parcial ou completo de vasos sanguíneos, pressão arterial baixa;
- Falta de ar, distúrbios dos tecidos respiratórios do pulmão, acúmulo de líquidos ao redor do pulmão, inflamação da faringe, tosse, sintomas semelhantes aos da gripe;
- Problemas estomacais, como inflamação ou úlcera causando dor abdominal ou diarreia, sangramento no estômago, inflamação ou úlcera na boca, acúmulo de líquidos no abdômen, vômito, dor abdominal, má digestão, prisão de ventre, flatulência, distensão abdominal, fezes moles;
- Distúrbios no duto biliar, amarelamento da pele por problemas hepáticos, dano no tecido hepático e inflamação do fígado;
- Coceira, erupção cutânea, queda de cabelo, acne, sudorese excessiva;
- Dor nas articulações, nos membros ou nas costas, cãibras musculares e espasmos musculares;
- Função renal insuficiente, produção reduzida de urina, micção difícil ou dolorosa;
- Fraqueza geral, febre, acúmulo de líquidos no corpo, dor e desconforto, aumento da enzima fosfatase alcalina no sangue, ganho de peso, sensação de temperatura desregulada;
- Função insuficiente do órgão transplantado;
- Percepção perturbada da temperatura corporal.

Reações adversas incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- Alterações na coagulação sanguínea, redução do número de todos os tipos de células sanguíneas (observadas em exames de sangue);
- Desidratação, incapacidade de urinar;
- Resultados alterados dos exames de sangue: proteínas ou açúcar reduzidos, fosfato elevado, aumento da enzima lactato desidrogenase;
- Coma, sangramento no cérebro, acidente vascular cerebral, paralisia, distúrbio cerebral, anormalidades da fala e linguagem, problemas de memória;

Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos
Complexo Tecnológico de Medicamentos: Av. Comandante Guaranys, 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ - Cep.: 22775- 903 / www.far.fiocruz.br

- Turvamento do cristalino (olho), audição deficiente;
- Batimentos cardíacos irregulares, parada dos batimentos cardíacos, desempenho reduzido do coração, distúrbio do músculo cardíaco, aumento do músculo cardíaco, batimento cardíaco mais forte, ECG alterado, frequência cardíaca e pulsação alteradas;
- Coágulo na veia de um membro, choque;
- Dificuldades para respirar, distúrbios do trato respiratório, asma;
- Obstrução intestinal, nível elevado da enzima amilase, refluxo do conteúdo estomacal para a garganta, esvaziamento retardado do estômago;
- Inflamação da pele, sensação de queimação quando sob a luz solar;
- Distúrbios nas articulações;
- Menstruação dolorosa e sangramento menstrual anormal;
- Falência múltipla de órgãos, doença semelhante à gripe, sensibilidade elevada ao calor e ao frio, sensação de pressão no peito, agitação ou sensação anormal, perda de peso.

Reações adversas raras (ocorrem entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- Pequenos sangramentos na pele devido a coágulos sanguíneos;
- Maior rigidez muscular;
- Cegueira, surdez;
- Acúmulo de líquido ao redor do coração;
- Falta de ar aguda;
- Formação de cisto no pâncreas;
- Problemas no fluxo sanguíneo no fígado;
- Doença grave com formação de bolhas na pele, boca, olhos e genitais; aumento dos pelos;
- Sede, quedas, sensação de pressão no peito, mobilidade reduzida, úlcera;
- Hepatite granulomatosa;
- Plexopatia braquial;
- Lesão do nervo periférico;
- Perda da capacidade de falar (mudez).

Reações adversas muito raras (ocorrem em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- Fraqueza muscular;
- Ecocardiograma alterado;
- Insuficiência hepática;
- Micção dolorosa com presença de sangue na urina;
- Aumento do tecido gorduroso.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do Serviço de Atendimento ao Cidadão (SAC) pelo telefone 0800 024 1692.

Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos
Complexo Tecnológico de Medicamentos: Av. Comandante Guaranys, 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ - Cep.: 22775- 903 / www.far.fiocruz.br

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Se você ingerir acidentalmente uma quantidade maior de **tacrolimo**, poderá apresentar as reações adversas mencionadas no item **"8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?"**. Se isso acontecer, avise seu médico e ele recomendará o tratamento adequado.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS 1.1063.0129

Responsável Técnico: Rodrigo Fonseca da Silva Ramos - CRF-RJ 10015

Registrado por:
Fundação Oswaldo Cruz
Av. Brasil, 4365
Rio de Janeiro - RJ
CNPJ: 33.781.055/0001-35

Fabricado por:
Instituto de Tecnologia em Fármacos/Farmanguinhos
Av. Comandante Guaranys, 447
Rio de Janeiro – RJ
Indústria Brasileira

SAC: 0800 024 1692
sac@far.fiocruz.br

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data da aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
19/11/2013	----------	10459- GENÉRICO- Inclusão Inicial de Texto de Bula-RDC 60/12	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------
22/02/2016	----------	10452- GENÉRICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula-RDC 60/12	19/11/2013	0968873/13-1	10459- GENÉRICO- Inclusão Inicial de Texto de Bula-RDC 60/12	19/11/2013	----------	VP e VPS	1 MG CAP GEL DURA CT BL AL AL X 100 5 MG CAP GEL DURA CT BL AL AL X 50
17/05/2016	----------	10452- GENÉRICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula-RDC 60/12	22/02/2016	1288950164	10452- GENÉRICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula-RDC 60/12	22/02/2016	DIZERES LEGAIS	VP e VPS	1 MG CAP GEL DURA CT BL AL AL X 100 5 MG CAP GEL DURA CT BL AL AL X 50
12/12/2017	----------	10452- GENÉRICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula-RDC 60/12	17/05/2016	1764815167	10452- GENÉRICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula-RDC 60/12	17/05/2016	DIZERES LEGAIS	VP e VPS	1 MG CAP GEL DURA CT BL AL AL X 100 5 MG CAP GEL DURA CT BL AL AL X 50
06/02/2019	----------	10452- GENÉRICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula-RDC 60/12	12/12/2017	2278789175	10452- GENÉRICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula-RDC 60/12	12/12/2017	DIZERES LEGAIS	VP e VPS	1 MG CAP GEL DURA CT BL AL AL X 100 5 MG CAP GEL DURA CT BL AL AL X 50

Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos
Complexo Tecnológico de Medicamentos: Av. Comandante Guaranys, 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ - Cep.: 22775- 903 / www.far.fiocruz.br

18/02/2019	----------	10452-GENÉRICO-Notificação de Alteração de Texto de Bula-RDC 60/12	06/02/2019	0112611193	10452-GENÉRICO-Notificação de Alteração de Texto de Bula-RDC 60/12	06/02/2019	Identificação do Medicamento Apresentações	VP e VPS	1 MG CAP GEL DURA CT BL AL AL X 500 5 MG CAP GEL DURA CT BL AL AL X 500
05/07/2019	----------	10452-GENÉRICO-Notificação de Alteração de Texto de Bula-RDC 60/12	18/02/2019	0149536194	10452-GENÉRICO-Notificação de Alteração de Texto de Bula-RDC 60/12	18/02/2019	1-Para que este medicamento é indicado? 4-O que devo saber antes de usar estemedicamento? 5-Onde, Como e por Quanto Tempo Posso Guardar este Medicamento? 6-Como Devo usar este medicamento? 8-Quais os males este medicamento pode me causar?	VP e VPS	1 MG CAP GEL DURA CT BL AL AL X 500 5 MG CAP GEL DURA CT BL AL AL X 500
28/05/2020	----------	10452-GENÉRICO-Notificação de Alteração de Texto de Bula-RDC 60/12	05/07/2019	0592807199	10452-GENÉRICO-Notificação de Alteração de Texto de Bula-RDC 60/12	05/07/2019	2-Como este medicamento funciona? 4-O que devo saber antes de usar este medicamento? 6-Como devo usar este medicamento? 8-Quais os males este medicamento pode me causar?	VP e VPS	1 MG CAP GEL DURA CT BL AL AL X 500 5 MG CAP GEL DURA CT BL AL AL X 500
21/08/2020	----------	10452-GENÉRICO-Notificação de Alteração de Texto de Bula-RDC 60/12	28/05/2020	1685403/20-9	10452-GENÉRICO-Notificação de Alteração de Texto de Bula-RDC 60/12	28/05/2020	4-O que devo saber antes de usar este medicamento? 6-Como devo usar este medicamento? 8-Quais os males este medicamento pode me causar?	VP e VPS	1 MG CAP GEL DURA CT BL AL AL X 500 5 MG CAP GEL DURA CT BL AL AL X 500