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 250 ou 500 cápsulas.
Cápsulas contendo 5 mg em embalagens com 250 ou 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 TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Tacrolimo é indicado para a profilaxia da rejeição de órgãos em pacientes submetidos a transplantes alogênicos de fígado, rins e coração. Recomenda-se que **tacrolimo** seja utilizado concomitantemente com corticosteroides adrenais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Transplante hepático

A segurança e eficácia da imunossupressão baseada em **tacrolimo** após transplante ortotópico de fígado foram avaliadas em dois estudos prospectivos, multicêntricos, abertos e randomizados. O grupo controle ativo foi tratado com regime de imunossupressão baseado em ciclosporina. Ambos os estudos utilizaram concomitantemente corticosteroides adrenais como parte do regime imunossupressor. Tais estudos foram desenhados com o objetivo de avaliar se os regimes imunossupressores eram equivalentes, tendo como desfecho primário a sobrevida de 12 meses após o transplante do paciente e do enxerto. A terapia de imunossupressão baseada em **tacrolimo** mostrou-se equivalente ao regime imunossupressor baseado em ciclosporina.
Em um estudo envolvendo 529 pacientes em 12 centros nos Estados Unidos, 263 pacientes foram randomizados antes da cirurgia para o tratamento baseado em **tacrolimo**, enquanto 266 foram randomizados para o regime imunossupressor baseado em ciclosporina (CBIR). Em 10 dos 12 centros, foi utilizado o mesmo protocolo de CBIR, enquanto 2 centros utilizaram protocolos diferentes. Este estudo

clínico excluiu pacientes com disfunção renal, falência hepática fulminante com encefalopatia estágio IV e câncer. Foi permitida a inclusão de pacientes pediátricos (idade ≤ 12 anos).
Em um segundo estudo clínico, 545 pacientes foram incluídos em 8 centros na Europa, antes da cirurgia 270 pacientes foram randomizados para o tratamento baseado em **tacrolimo**, enquanto 275 para CBIR. Neste estudo cada centro utilizou o próprio protocolo padrão de CBIR no braço controle-ativo. Não foram incluídos pacientes pediátricos, mas permitiu-se a inclusão de indivíduos com disfunção renal, falência hepática fulminante com encefalopatia estágio IV e câncer. Foi permitida a inclusão de pacientes pediátricos (idade ≤ 12 anos).

Em um segundo estudo clínico, 545 pacientes foram incluídos em 8 centros na Europa, antes da cirurgia, 270 pacientes foram randomizados para o tratamento baseado em **tacrolimo**, enquanto 275 para CBIR. Neste estudo, cada centro utilizou o próprio protocolo padrão de CBIR no braço de controle ativo. Não foram incluídos pacientes pediátricos, mas permitiu-se a inclusão de indivíduos com disfunção renal, falência hepática fulminante com encefalopatia estágio IV e outros cânceres com metástases, além do hepático primário.

A sobrevida do paciente e do enxerto após 1 ano do transplante no grupo com regime imunossupressor baseado em **tacrolimo** é equivalente àquela observada nos grupos tratados com CBIR em ambos os estudos. A sobrevida geral dos pacientes (grupos submetidos a regime imunossupressor baseado em **tacrolimo** e CBIR combinados) foi de 88% no estudo americano e de 78% no estudo europeu.

A sobrevida geral do enxerto após 1 ano do transplante (grupos submetidos ao regime imunossupressor baseado em **tacrolimo** e CBIR combinados) foi de 81% no estudo norte-americano e de 73% no estudo europeu. Nos dois estudos, a mediana de tempo de conversão da via de administração do **tacrolimo** de intravenosa para oral foi de 2 dias.

Devido à natureza e ao desenho dos estudos, a comparação de desfechos secundários, como incidência de rejeição aguda, rejeição refratária ou uso de OKT3 para rejeição esteroide-resistente, não pôde ser realizada adequadamente.

Transplante renal

Foi realizado um estudo clínico de Fase III, prospectivo, randomizado, aberto, multicêntrico, com imunossupressão baseada em **tacrolimo** após transplante renal. Foram incluídos 412 pacientes receptores de transplante renal em 19 centros de estudo nos Estados Unidos. A terapia iniciou-se assim que a função renal foi estabelecida, como indicado pela creatinina sérica ≤ 4 mg/dL (mediana de 4 dias após o transplante, intervalo de 1 a 14 dias). Pacientes com menos de 6 anos de idade foram excluídos do estudo. Neste estudo foram incluídos 205 pacientes no grupo que recebeu imunossupressão baseada em **tacrolimo**, enquanto 207 pacientes foram randomizados para o grupo submetido ao regime de imunossupressão com ciclosporina. Todos os pacientes receberam terapia de indução profilática, composta de uma preparação de anticorpos antilinfócito, corticosteroides e azatioprina.

A sobrevida geral de 1 ano dos pacientes e do enxerto foi de 96,1% e 89,6%, respectivamente, e foi equivalente entre os dois tratamentos do estudo.

Devido à natureza do desenho dos estudos, a comparação de desfechos secundários, como incidência de rejeição aguda, rejeição refratária ou uso de OKT-3 para rejeição esteroide-resistente, não pôde ser realizada adequadamente.

Transplante cardíaco

Dois estudos clínicos comparativos, abertos, randomizados avaliaram a eficácia e segurança da imunossupressão baseada no uso de **tacrolimo** e ciclosporina em transplante cardíaco ortotópico

primário. Em um estudo clínico conduzido na Europa, 314 pacientes receberam um regime de indução de anticorpos, corticosteroides e azatioprina em combinação com **tacrolimo** ou ciclosporina modificada por 18 meses. Em um estudo clínico de 3 braços conduzido nos EUA, 331 pacientes receberam corticosteroides e **tacrolimo** mais sirolimo, **tacrolimo** mais micofenolato de mofetila (MMF) ou ciclosporina modificada mais MMF por 1 ano.

No estudo clínico europeu, a sobrevida paciente/enxerto aos 18 meses após o transplante foi semelhante entre os grupos de tratamento, 92% no grupo de **tacrolimo** e 90% no grupo da ciclosporina. No estudo clínico dos EUA, a sobrevida do paciente e do enxerto aos 12 meses foi semelhante à sobrevida de 93% no grupo de **tacrolimo** mais MMF e à sobrevida de 86% no grupo de ciclosporina modificada mais MMF. No estudo clínico europeu, as concentrações mínimas de ciclosporina estiveram acima do intervalo-alvo pré-definido (ou seja, 100 a 200 ng/mL) no Dia 122 e acima de 32 a 68% dos pacientes do grupo de tratamento com ciclosporina, ao passo que as concentrações de **tacrolimo** estiveram dentro do intervalo-alvo pré-definido (ou seja, 5 a 15 ng/mL) em 74 a 86% dos pacientes do grupo de tratamento com **tacrolimo**. Os dados deste estudo europeu indicam que a partir da 1ª semana até os 3 meses após o transplante, aproximadamente 80% dos pacientes mantiveram as concentrações mínimas entre 8 a 20 ng/mL, e de 3 meses até 18 meses após o transplante, aproximadamente 80% dos pacientes mantiveram as concentrações mínimas entre 6 a 18 ng/mL.

O estudo clínico conduzido nos EUA apresentava um terceiro grupo com um regime de combinação de sirolimo, 2 mg por dia, e a dose total de **tacrolimo**. Entretanto, este regime foi associado a risco maior de complicações de cicatrização de feridas, insuficiência renal, diabetes mellitus insulinodependente pós-transplante, e essa combinação não é recomendada.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O **tacrolimo** prolonga a sobrevida do receptor e dos órgãos transplantados em modelos animais de fígado, rins, coração, medula óssea, intestino delgado e pâncreas, pulmão e traqueia, pele, córnea e membros.

Em animais, demonstrou-se que **tacrolimo** causa supressão da imunidade humoral e, em maior grau, reações mediadas por células, como rejeição ao enxerto, hipersensibilidade do tipo tardia, artrite induzida por colágeno, encefalomielite alérgica experimental e doença de enxerto contra hospedeiro.

Mecanismo de ação

No nível molecular, os efeitos do **tacrolimo** parecem ser mediados através da ligação uma proteína citosólica (FKBP12), responsável pelo acúmulo intracelular do composto. O complexo FKBP12-**tacrolimo** liga-se especifica e competitivamente à calcineurina inibindo-a, levando a uma inibição dependente de cálcio das vias de transdução de sinal das células T. Dessa forma, evita-se a transcrição de um conjunto distinto de genes que regulam a produção de linfocinas.

Tacrolimo é um agente imunossupressor altamente potente, que demonstra sua atividade tanto em experimentos *in vitro* quanto *in vivo*.
Em particular, o **tacrolimo** inibe a formação de linfócitos citotóxicos que são principalmente responsáveis pela rejeição do enxerto. O **tacrolimo** suprime a ativação das células T, a proliferação de células B dependentes de células T auxiliares, bem como a formação de linfocinas (tais como interleucinas-2, -3 e interferon gama) e a expressão do receptor de interleucina-2.

Propriedades farmacocinéticas

A atividade do **tacrolimo** é devida, principalmente, ao fármaco-mãe. Os parâmetros farmacocinéticos (Média ± DP) do **tacrolimo** foram determinados após administração intravenosa (IV) e oral (VO) em voluntários sadios, em pacientes receptores de transplante renal, hepático e cardíaco.

Parâmetros Farmacocinéticos de Tacrolimo (média ± DP) em pacientes e indivíduos saudáveis

População	N	Via de administração (dose)	Parâmetro (média ± DP[k])					
			$C_{máx}$ (ng/mL)	$T_{máx}$ (h)	AUC (ng.h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	CI (L/h/kg)	V (L/kg)
Voluntários sadios	8	IV (0,025 mg/kg/4h)	a	a	598[b] ± 125	34,2 ± 7,7	0,040 ± 0,009	1,91 ± 0,31
	16	VO (5 mg)	29,7 ± 7,2	1,6 ± 0,7	243[c] ± 73	34,8 ± 11,4	0,041[d] ± 0,008	1,94[d] ± 0,53
Receptores de transplante renal	26	IV (0,02 mg/kg/12h)	a	a	294[e] ± 262	18,8 ± 16,7	0,083 ± 0,050	1,41 ± 0,66
		VO (0,2 mg/kg/dia)	19,2 ± 10,3	3,0	203[c] ± 42	f	f	f
		VO (0,3 mg/kg/dia)	24,2 ± 15,8	1,5	288 ± 93***	f	f	f
Receptores de transplante hepático	17	IV (0,05 mg/kg/12h)	a	a	3300[e] ± 2130	11,7 ± 3,9	0,053 ± 0,017	0,85 ± 0,30
		VO (0,3 mg/kg/dia)	68,5 ± 30,0	2,3 ± 1,5	519[e] ± 179	f	f	f
Receptores de transplante cardíaco	11	IV (0,01 mg/kg/dia com infusão contínua)	a	a	954[g] ± 334	23,6± 9,22	0,051± 0,015	f
	11	VO (0,075 mg/kg/dia)	14,7 ± 7,79	2,1 [0,5-6,0][i]	82,7[j] ± 63,2	a	f	f
	14	VO (0,15 mg/kg/dia)	24,5 ± 13,7	1,5 [0.,4 – 4,0][i]	142[j] ± 116	a	f	f

a: Não aplicável; b: AUC_{0-120}; c: AUC_{0-72}; d: Corrigido para biodisponibilidade individual; e: AUC_{0-inf} ; f: Não aplicável;
g: AUC_{0-t}; h: Determinado após a primeira dose; i: Mediana [intervalo]; j: AUC_{0-12}, k: DP = desvio padrão - Não aplicável.

Devido à variabilidade inter-sujeitos na farmacocinética do **tacrolimo**, é necessária a individualização da posologia para a otimização da terapia. Os dados farmacocinéticos indicam que as concentrações no sangue total, e não as concentrações plasmáticas, representam o compartimento de amostragem mais apropriado para descrever a farmacocinética do **tacrolimo**.

Absorção
No homem, o **tacrolimo** demonstrou ser absorvido ao longo do trato gastrointestinal.

Após a administração oral de **tacrolimo** cápsulas, as concentrações máximas ($C_{máx}$) de **tacrolimo** no sangue são atingidas em cerca de 1 a 3 horas. Em alguns pacientes, o **tacrolimo** parece ser absorvido continuamente durante um período prolongado, originando um perfil de absorção relativamente estável. A biodisponibilidade oral média do **tacrolimo** varia entre 20% e 25%.
Após a administração oral (0,30 mg/kg/dia) em pacientes submetidos a transplante de fígado, as concentrações de estado de equilíbrio de **tacrolimo** foram atingidas dentro de 3 dias na maioria dos pacientes.

Em voluntários sadios, as cápsulas de **tacrolimo** mostraram-se bioequivalentes, quando administradas em doses equivalentes.

A taxa e o grau de absorção do **tacrolimo** são maiores em jejum. A presença de alimentos diminui a taxa e o grau de absorção do **tacrolimo**, sendo o efeito mais pronunciado após uma refeição rica em lipídios. O efeito de uma refeição rica em carboidratos é menos pronunciado.

Em pacientes estáveis submetidos a transplante de fígado, a biodisponibilidade oral de **tacrolimo** foi reduzida quando administrado após uma refeição com uma quantidade moderada de lipídios (34% de calorias). As diminuições da AUC (27%) e da $C_{máx}$ (50%) e um aumento do $t_{máx}$ (173%) no sangue total foram evidentes.

Em um estudo com pacientes estáveis submetidos a transplante renal e que receberam **tacrolimo** imediatamente após o café da manhã habitual, o efeito na biodisponibilidade oral foi menos pronunciado. As diminuições da AUC (2 a 12%) e da $C_{máx}$ (15 a 38%), e um aumento do $t_{máx}$ (38 a 80%) no sangue total foram evidentes.

A biodisponibilidade absoluta de **tacrolimo** foi de 23 ± 9% nos pacientes adultos submetidos a transplante cardíaco (N = 11) e de 18 ± 5% em voluntários saudáveis (N =16). Em 25 pacientes submetidos a transplante cardíaco, em um intervalo de concentração de 2 a 24 ng/mL, o coeficiente de correlação foi de 0,89 após uma dose oral de 0,075 ou 0,15 mg/kg/dia no estado de equilíbrio.

O fluxo biliar não influencia a absorção de **tacrolimo**.

Existe forte correlação entre a AUC e as concentrações mínimas no sangue total em estado de equilíbrio. O monitoramento das concentrações mínimas no sangue total fornece uma boa estimativa da exposição sistêmica.

Distribuição e eliminação

No homem, a distribuição de **tacrolimo** após infusão intravenosa pode ser descrita como bifásica.

Na circulação sistêmica, o **tacrolimo** liga-se fortemente aos eritrócitos, resultando em uma proporção de distribuição das concentrações de sangue total / plasma de aproximadamente 20:1.

No plasma, o **tacrolimo** é altamente ligado às proteínas plasmáticas (> 98,8%), principalmente à albumina sérica e à α-1-glicoproteína ácida.

O **tacrolimo** é amplamente distribuído no organismo. O volume de distribuição no estado de equilíbrio, com base nas concentrações plasmáticas, é de aproximadamente 1.300 L (indivíduos sadios). Os dados correspondentes derivados do sangue total foram em média de 47,6 L.

O **tacrolimo** é uma substância com baixa depuração. Em indivíduos sadios, a média da depuração corporal total, estimada a partir de concentrações no sangue total, foi de 2,25 L/h. Em pacientes adultos submetidos ao transplante de fígado, rim e coração, foram observados os valores de 4,1 L/h, 6,7 L/h e 3,9 L/h, respectivamente.

Receptores pediátricos de transplante de fígado apresentaram uma depuração corporal total aproximadamente duas vezes maior que aquela apresentada por pacientes adultos submetidos a transplante de fígado. Fatores como baixos níveis de hematócrito e proteínas, que resultam em um aumento na fração não ligada de **tacrolimo**, ou aumento do metabolismo induzido por corticosteroides, são considerados os responsáveis pelo aumento das taxas de depuração observadas após o transplante.

A meia-vida do **tacrolimo** é longa e variável. Em indivíduos saudáveis, a meia-vida média no sangue total é de aproximadamente 43 horas. Em pacientes adultos e pediátricos submetidos a transplante de fígado, a média foi de 11,7 horas e de 12,4 horas, respectivamente, em comparação com 15,6 horas em receptores adultos de transplante renal. O aumento das taxas de depuração contribui para a meia-vida mais curta observada em receptores de transplantes.

Metabolismo e biotransformação

O tacrolimo é amplamente metabolizado no fígado, principalmente pelo citocromo P450-3A4. O tacrolimo é também é consideravelmente metabolizado na parede intestinal. Existem vários metabólitos identificados. Apenas um deles demonstrou ter atividade imunossupressora *in vitro* semelhante a do **tacrolimo**. Os outros metabólitos têm atividade fraca ou nenhuma atividade imunossupressora. Na circulação sistêmica, apenas um dos metabólitos inativos está presente em baixas concentrações. Portanto, os metabólitos não contribuem para a atividade farmacológica do **tacrolimo**.

Excreção

Após a administração intravenosa e oral de **tacrolimo** marcado com ^{14}C, a maior parte da radioatividade foi eliminada nas fezes. Aproximadamente 2% da radioatividade foi eliminada na urina. Menos de 1% de **tacrolimo** inalterado foi detectado na urina e nas fezes, indicando a metabolização praticamente completa do **tacrolimo** antes da sua eliminação: a bile foi a principal via de eliminação.

Dados Pré-clínicos de Segurança

Os rins e o pâncreas foram os principais órgãos afetados nos estudos de toxicidade realizados em ratos e babuínos. Em ratos, o **tacrolimo** causou efeitos tóxicos no sistema nervoso e olhos. Efeitos cardiotóxicos reversíveis foram observados em coelhos após a administração intravenosa de **tacrolimo**.

A administração subcutânea de **tacrolimo** a ratos machos em doses de 2 ou 3 mg/kg/dia (1,6 a 6,4 vezes a faixa posológica clínica baseada na área de superfície corporal) resultou numa redução relacionada à dose na contagem de espermatozoides.

A administração de **tacrolimo** por via oral na dose de 1,0 mg/kg (0,8 a 2,2 vezes a faixa posológica clínica baseada na área de superfície corporal) a ratos machos e fêmeas antes e durante o acasalamento, bem como a matrizes durante a gestação e a lactação, foi associada com morte embrionária e efeitos adversos sobre a reprodução feminina, indicados por taxa mais elevada de perda pós-implantação e maior número de crias não paridas ou inviáveis. Quando administrado na dose de 3,2 mg/kg (2,6 a 6,9 vezes a faixa posológica clínica baseada na área de superfície corporal), o **tacrolimo** foi associado com toxicidade materna e paterna, bem como com toxicidade reprodutiva, inclusive efeitos adversos acentuados sobre ciclos estrais, parto, viabilidade e malformações das crias.

Foi observado um efeito negativo do **tacrolimo** na fertilidade masculina em ratos, na forma de redução da contagem e da motilidade dos espermatozoides.

Populações especiais

- Pacientes Pediátricos

A farmacocinética de **tacrolimo**, foi estudada em pacientes receptores de transplante hepático, com idades entre 0,7 e 13,2 anos. Após a administração intravenosa de uma dose de 0,037 mg/kg/dia em 12 pacientes pediátricos, a meia-vida terminal média, o volume de distribuição médio e a depuração média foram de 11,5 ± 3,8 horas, 2,6 ± 2,1 L/kg e 0,138 ± 0,071 L/h/kg, respectivamente.

Após administração oral em 9 pacientes, a AUC e a $C_{máx}$ médias foram 337 ± 167 ng•h/mL e 43,4 ± 27,9 ng/mL, respectivamente. A biodisponibilidade absoluta foi 31 ± 21%.

Após a administração de **tacrolimo**, as concentrações mínimas no sangue total de 31 pacientes com menos de 12 anos de idade mostraram que pacientes pediátricos necessitam de doses mais elevadas que os adultos para atingir uma concentração mínima semelhante do **tacrolimo**.

A farmacocinética do **tacrolimo** também foi estudada em pacientes submetidos a transplante de rim, com idades entre 8,2 ± 2,4 anos.

Após a administração intravenosa de uma dose de 0,06 mg/kg/dia (variação de 0,06 – 0,09) a 12 pacientes pediátricos (8 do sexo masculino e 4 do sexo feminino), a meia-vida terminal média e a depuração média foram de 10,2 ± 5,0 horas (variação de 3,4 – 25) e de 0,12 ± 0,04 L/h/kg (variação de 0,06 – 0,17), respectivamente. Após a administração oral aos mesmos pacientes, a AUC e $C_{máx}$ médias foram de 181 ± 65 ng•h/mL (variação de 81 – 300) e 30 ± 11 ng/mL (variação de 14 – 49), respectivamente. A biodisponibilidade absoluta foi de 19 ± 14 % (variação de 5,2 – 56).

- Pacientes com Insuficiência hepática e renal

As médias dos parâmetros farmacocinéticos do **tacrolimo**, após administração única em pacientes com insuficiência hepática e renal, são dadas na tabela abaixo.

Farmacocinética em pacientes com insuficiência renal e hepática

População (nº de pacientes)	**Dose**	**AUC_{0-t} (ng.h/mL)**	**$t_{1/2}$ (h)**	**V (L/kg)**	**CI (L/h/kg)**
Insuficiência renal (n=12)	0,02 mg/kg/4h IV	393 ± 123 (t=60h)	26,3 ± 9,2	1,07 ±0,20	0,038 ± 0,014
Insuficiência hepática moderada (n=6)	0,02 mg/kg/4h IV	367 ± 107 (t=72h)	60,6 ± 43,8 Intervalo 27,8-141	3,1 ± 1,6	0,042 ± 0,02
	7,7 mg VO	488 ± 320 (t=72h)	66,1 ± 44,8 Intervalo 29,5-138	3,7 ± 4,7*	0,034 ± 0,019*
Insuficiência hepática grave (n=6, IV)	0,02 mg/kg/4h IV (n=2)	762 ± 204 (t=120h)	198 ± 158 Intervalo: 81-436	3,9 ± 1,0	0,017 ± 0,013
	0,01 mg/kg/8h IV (n=4)	289 ± 117 (t=144h)			
(n=5, VO) †	8 mg VO (n=1)	658 (t=120h)	119 ± 35 Intervalo: 85-178	3,1 ± 3,4*	0,016 ± 0,011*
	5 mg VO (n=4)	533 ± 156 (t=144h)			
	4 mg VO (n=1)				

* corrigida para biodisponibilidade; † 1 paciente não recebeu a dose por via oral.
IV: intravenosa VO: via oral.

- Pacientes com Insuficiência Renal

A farmacocinética do **tacrolimo** após a administração de dose única intravenosa foi determinada em 12 pacientes (7 não estavam em diálise e 5 estavam em diálise, creatinina sérica de 3,9 ± 1,6 e 12,0 ± 2,4 mg/dL, respectivamente) anteriormente ao transplante renal. Os parâmetros farmacocinéticos obtidos foram semelhantes em ambos os grupos.

A depuração média de **tacrolimo** em pacientes com disfunção renal foi semelhante a de voluntários normais.

- Pacientes com Insuficiência Hepática

A farmacocinética do **tacrolimo** foi determinada em 6 pacientes com disfunção hepática leve (média do escore de Pugh: 6,2) após administrações de dose única via oral e intravenosa. A depuração média de **tacrolimo** em pacientes com disfunção hepática leve não foi substancialmente diferente da depuração de voluntários normais.
A farmacocinética do **tacrolimo** foi estudada em 6 pacientes com disfunção hepática grave (média do escore de Pugh: > 10). A depuração média foi substancialmente menor nos pacientes com disfunção hepática grave, independentemente da via de administração.

- Raça

A farmacocinética do **tacrolimo** foi estudada após uma única administração intravenosa e oral de **tacrolimo** aos seguintes voluntários sadios: 10 afro-americanos, 12 latino-americanos e 12 caucasianos. Não houve diferenças farmacocinéticas significativas entre os grupos étnicos após uma infusão IV de 0,015 mg/kg por 4 horas. Entretanto, após uma única administração oral de 5 mg, a $C_{máx}$ média (± DP) de **tacrolimo** em afro-americanos (23,6 ± 12,1 ng / mL) foi significativamente menor que em caucasianos (40,2 ± 12,6 ng / mL) e em latino-americanos (36,2 ± 15,8 ng / mL) ($p < 0,01$).

A $AUC_{0\text{-}inf}$ média tendeu a ser menor em afro-americanos (203 ± 115 ng •h / mL) que em caucasianos (344 ± 186 ng • h / mL) e latino-americanos (274 ± 150 ng •h / mL).

A média da biodisponibilidade oral absoluta (F) (± DP) em afro-americanos (12 ± 4,5%) e latino-americanos (14 ± 7,4%) foi significativamente menor que em caucasianos (19 ± 5,8%, $p = 0,011$).

Não houve diferença significativa na média do $T_{1/2}$ terminal entre os três grupos étnicos (variação de aproximadamente 25 a 30 horas).

A comparação retrospectiva dos pacientes afro-americanos e caucasianos submetidos ao transplante de rim indicou que os pacientes afro-americanos necessitavam de doses mais elevadas de **tacrolimo** para atingirem concentrações mínimas semelhantes.

- Sexo

Não foi conduzido estudo formal para avaliar o efeito do sexo na farmacocinética do **tacrolimo**. No entanto, não se observa diferença na dosagem por sexo nos estudos clínicos envolvendo transplante renal. Uma comparação retrospectiva da farmacocinética em voluntários sadios e em pacientes receptores de transplante renal e pacientes receptores de transplante hepático e cardíaco indica que não há diferenças relacionadas ao sexo.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Tacrolimo é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade ao **tacrolimo** ou a qualquer componente da fórmula do medicamento. **Tacrolimo** é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade a outros macrolídeos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerenciamento da imunossupressão

Somente médicos com experiência em terapia imunossupressora e tratamento de pacientes transplantados 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

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

• pressão arterial para investigar possível hipertensão;
• eletrocardiograma (ECG);
• estado neurológico e visual;
• níveis de glicemia em jejum para investigar possível hiperglicemia ou diabetes mellitus;
• níveis de eletrólitos no sangue (particularmente potássio sérico para investigar possível hiperpotassemia);
• testes de função hepática e renal;
• parâmetros hematológicos;
• valores de coagulação e proteínas plasmáticas;

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

Os níveis de tacrolimo no sangue podem variar significativamente durante episódios de diarreia. Por essa razão, recomenda-se monitoramento extra da concentração de tacrolimo 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, incluindo rejeição de enxerto, ou outras reações adversas que poderiam ocorrer como consequência da exposição insuficiente ou excessiva ao **tacrolimo**. Os pacientes devem ser mantidos sob 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

Hipertrofia ventricular ou hipertrofia do septo, relatadas como cardiomiopatias, 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.

Outros fatores observados que aumentam o risco destas situações clínicas incluíram doença cardíaca preexistente, uso de corticosteroides, hipertensão, disfunção renal ou hepática, infecções, sobrecarga de fluidos e edema. Consequentemente, **os pacientes de alto risco, principalmente crianças, que estão recebendo imunossupressão substancial, devem ser monitorados com exames, como ecocardiografia ou eletrocardiograma (ECG) pré e pós-transplante (por exemplo, inicialmente aos três meses e, depois, aos 9-12 meses).**

Caso se desenvolvam anormalidades, deve-se considerar a redução da dose de **tacrolimo** ou a alteração de tratamento para outro agente imunossupressor.

Hipertensão

Hipertensão arterial é um efeito adverso comum inerente à terapia com **tacrolimo** e 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 à hiperpotassemia (por exemplo, diuréticos poupadores de potássio, inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores da angiotensina).

Os agentes bloqueadores dos canais de cálcio podem aumentar as concentrações sanguíneas de **tacrolimo** e, portanto, requerem redução da dose de **tacrolimo**.

Prolongamento do intervalo QT

Tacrolimo pode prolongar o intervalo QT / QTc e pode causar Torsades de pointes. Evite o uso de **tacrolimo** em pacientes com síndrome do QT longo congênito.

Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, bradiarritmias, aqueles que fazem uso de determinados medicamentos antiarrítmicos ou outros medicamentos que levam ao prolongamento do intervalo QT e aqueles com distúrbios eletrolíticos, como hipopotassemia, hipocalcemia ou hipomagnesemia, deve-se considerar a realização de eletrocardiograma e monitoramento de eletrólitos (magnésio, potássio, cálcio) periodicamente durante o tratamento.

Infecções graves

Pacientes que estão recebendo imunossupressores, inclusive **tacrolimo**, têm maior risco de desenvolver infecções bacterianas, virais, fúngicas e por protozoários, incluindo reativação de infecção (p.ex. reativação de hepatite B) e infecções oportunistas (por exemplo, leucoencefalopatia progressiva multifocal associada ao vírus JC).

Estas infecções podem levar a resultados graves e/ou fatais.

Devido ao perigo de supressão excessiva do sistema imunológico, o que pode aumentar a susceptibilidade à infecção, a combinação de terapia imunossupressora deve ser utilizada com cautela.

Infecções por poliomavírus

Os pacientes que estão recebendo agentes imunossupressores, incluindo **tacrolimo**, têm maior risco de apresentar infecções oportunistas, inclusive infecções por poliomavírus. Em pacientes transplantados, as infecções por poliomavírus podem ter desfechos graves e, às vezes, fatais. Estes desfechos incluem nefropatia associada ao poliomavírus (NAPV), principalmente devido à infecção pelo vírus BK, e leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) associada ao vírus JC, que foram observadas em pacientes que receberam **tacrolimo**.

A NAPV está associada a desfechos graves, inclusive a deterioração da função renal e a perda do enxerto renal. O monitoramento do paciente pode ajudar a detectar aqueles com risco de NAPV.

Foram relatados casos de LMP em pacientes tratados com **tacrolimo**. A LMP, que às vezes é fatal, comumente apresenta-se com hemiparesia, apatia, confusão, deficiências cognitivas e ataxia. Os fatores de risco para LMP incluem o tratamento com terapias imunossupressoras e comprometimento da função imunológica. Para pacientes imunodeprimidos, os médicos devem considerar a investigação de LMP no diagnóstico diferencial dos que relatarem sintomas neurológicos, e a consulta a um neurologista deve ser clinicamente indicada.

Devem ser consideradas reduções na imunossupressão para pacientes que desenvolverem evidências de NAPV ou LMP. Os médicos também devem considerar o risco que a redução da imunossupressão pode representar para o funcionamento do enxerto.

Infecções por citomegalovírus (CMV)

Pacientes que estão recebendo agentes imunossupressores, inclusive **tacrolimo**, têm maior risco de desenvolver viremia por CMV e doença por CMV.

O risco da doença por CMV é maior entre pacientes transplantados que eram soronegativos para CMV no momento do transplante e que receberam um enxerto de um doador soropositivo para CMV. Existem abordagens terapêuticas para limitar a doença por CMV e devem ser rotineiramente consideradas.

O monitoramento do paciente pode ajudar a detectar pacientes com risco de doença por CMV. Deve-se considerar a redução da quantidade de imunossupressão nos pacientes que desenvolvem viremia por CMV e/ou doença por CMV.

Medicamentos imunossupressores 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 precoce e tratamento.

Em caso de suspeita de dengue, a prescrição deste medicamento ou a manutenção do tratamento deve ser reavaliada, devido a seu potencial hemorrágico.

Diabetes mellitus pós-transplante

Tacrolimo mostrou ser a causa do aparecimento de diabetes mellitus em estudos clínicos realizados com transplantes de fígado, rim e coração. O surgimento de diabetes mellitus pós-transplante pode ser reversível em alguns pacientes. Pacientes hispânicos e afro-americanos submetidos ao transplante de rim apresentam maior risco. As concentrações de glicose no sangue devem ser monitoradas com frequência em pacientes tratados com **tacrolimo**.

Transplante renal

Vinte por cento dos pacientes receptores de transplante renal tratados com **tacrolimo**, relataram diabetes mellitus insulinodependente pós-transplante (DMPT) (consulte as tabelas abaixo). O tempo médio para o início da diabetes mellitus insulinodependente pós-transplante foi de 68 dias. A dependência de insulina foi revertida em 15% dos pacientes em um ano, e em 50% dos pacientes, em dois anos após o transplante. Pacientes afro-americanos e hispânicos transplantados apresentaram um risco mais elevado para desenvolver DMPT.

Incidência de diabetes mellitus insulinodependente pós-transplante e uso de insulina em pacientes 2 anos após transplante renal em estudo Fase III usando azatioprina (AZA)

Estado de DMPT[a]	**Tacrolimo/AZA**	**Ciclosporina**
Pacientes sem histórico de diabetes mellitus pré-transplante.	151	151
Novos casos de DMPT[a], 1º Ano	30/151 (20%)	6/151 (4%)
Continua insulinodependente após um ano, sem histórico anterior de diabetes.	25/151 (17%)	5/151 (3%)
Novos casos de DMPT[a] após 1º ano	1	0
Pacientes com DMPT[a] após 2 anos	16/151 (11%)	5/151 (3%)

[a] Uso de insulina por 30 dias consecutivos ou mais, com intervalo inferior a 5 dias, sem histórico anterior de diabetes mellitus insulinodependente ou diabetes mellitus não insulinodependente.

Desenvolvimento de diabetes mellitus insulinodependente pós-transplante por raça ou etnia e por grupo de tratamento durante o primeiro ano após o transplante renal em um estudo clínico Fase III.

Raça	Tacrolimo	
	Nº de pacientes em risco	Pacientes que desenvolveram DMPT[a]
Afro-americanos	15/41 (37%)	3 (8%)
Hispânicos	5/17 (29%)	1 (6%)
Caucasianos	10/82 (12%)	1 (1%)
Outros	0/11 (0%)	1 (10%)
Total	30/151 (20%)	6 (4%)

[a] Uso de insulina por 30 dias consecutivos ou mais, com intervalo superior a 5 dias, sem histórico anterior de diabetes mellitus insulinodependente ou diabetes mellitus não insulinodependente.

Transplante hepático

A DMPT foi relatada em 18% e 11% dos pacientes receptores de transplante hepático tratados com **tacrolimo**, e foi considerada reversível em 45% e 31% destes pacientes no primeiro ano após o transplante, nos estudos realizados nos EUA e na Europa, respectivamente. A hiperglicemia, que pode precisar de tratamento, foi associada ao uso do **tacrolimo** em 47% e 33% dos pacientes receptores de transplante hepático nos estudos realizados nos EUA e na Europa, respectivamente.

Incidência de diabetes mellitus insulinodependente pós-transplante e uso de insulina no primeiro ano em pacientes receptores de transplante hepático

Estado da DMPT[a]	Estudo americano		Estudo Europeu	
	Tacrolimo	Ciclosporina	Tacrolimo	Ciclosporina
Pacientes com risco[b]	239	236	239	249
Novos casos de DMPT[a]	42 (18%)	30 (13%)	26 (11%)	12 (5%)
Pacientes que continuam usando insulina após um ano	23 (10%)	19 (8%)	18 (8%)	6 (2%)

[a] Uso de insulina por 30 dias consecutivos ou mais, com intervalo superior a 5 dias, sem histórico anterior de diabetes mellitus insulinodependente ou diabetes mellitus não insulinodependente pós-transplante.
[b] Pacientes sem histórico de diabetes mellitus insulinodependente pós-tratamento.

Transplante cardíaco

A DMPT foi relatada em 13% e 22% dos pacientes receptores de transplante cardíaco tratados com **tacrolimo** e recebendo micofenolato de mofetila (MMF) ou azatioprina (AZA), e foi considerada reversível em 30% e 17% destes pacientes no primeiro ano após o transplante, nos estudos realizados nos EUA e na Europa, respectivamente. A hiperglicemia, definida como dois níveis de glicose plasmática de jejum ≥ 126 mg/dL foi relatada com o uso de **tacrolimo** mais MMF ou AZA em 32% e 35% dos pacientes receptores de transplante cardíaco nos estudos realizados nos EUA e na Europa, respectivamente e podem necessitar de tratamento.

Incidência de diabetes mellitus pós-transplante e uso de insulina no primeiro ano em pacientes receptores de transplante cardíaco

Estado da DMPT[a]	Estudo Americano		Estudo Europeu	
	Tacrolimo/MMF	Ciclosporina/MMF	Tacrolimo/AZA	Ciclosporina/AZA
Pacientes com risco[b]	75	83	132	138
Novos casos de DMPT[a]	10 (13%)	6 (7%)	29 (22%)	5 (4%)
Pacientes que continuam com uso de insulina após um ano[c]	7 (9%)	1 (1%)	24 (18%)	4 (3%)

[a] Uso de insulina por 30 dias consecutivos ou mais, sem histórico anterior de diabetes mellitus insulinodependente ou diabetes mellitus não insulinodependente pós-transplante.
[b] Pacientes sem histórico de diabetes mellitus não insulinodependente pós-transplante.
[c] 7 – 12 meses para o estudo clínico dos EUA.

Nefrotoxicidade

Tacrolimo pode causar nefrotoxicidade particularmente quando usado em doses elevadas.

Foi relatada nefrotoxicidade em aproximadamente 52% dos pacientes receptores de transplante renal, em 40% e 36% dos pacientes receptores de transplante hepático que receberam **tacrolimo** em estudos randomizados nos EUA e na Europa, respectivamente e em 59% dos pacientes receptores de transplante cardíaco em um estudo randomizado na Europa.

O uso de **tacrolimo** pode resultar em comprometimento da função renal em pacientes transplantados devido ao seu efeito vasoconstritor na vasculatura renal. O comprometimento renal agudo, que geralmente é reversível na maioria dos casos, pode arretar aumento dos níveis de creatinina sérica, hiperpotassemia, secreção reduzida de ureia e hiperuricemia.

Pacientes com função renal comprometida devem ser monitorados atentamente uma vez que pode ser necessário reduzir a dose de **tacrolimo** ou suspendê-lo temporariamente.

O comprometimento renal agudo sem manejo efetivo pode progredir para um comprometimento renal crônico caracterizado por disfunção renal progressiva, aumento da ureia e proteinúria no sangue. O uso concomitante de **tacrolimo** com medicamentos com efeitos nefrotóxicos conhecidos deve ser evitado.

Para os pacientes com elevações persistentes de creatinina sérica que não respondem aos ajustes de dose, deve-se considerar a mudança para outra terapia imunossupressora.

Neurotoxicidade

Tacrolimo pode causar diferentes neurotoxicidades, particularmente quando usado em doses elevadas. As neurotoxicidades mais graves são síndrome da encefalopatia posterior reversível (SEPR), delírio e coma. Pacientes tratados com **tacrolimo** relataram o desenvolvimento da síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR). 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** sistêmico. A maioria dos pacientes recupera-se completamente após serem tomadas medidas adequadas.

Coma e delírio, na ausência de SEPR, também foram associados às altas concentrações plasmáticas de **tacrolimo**. Ocorreram casos de convulsões em pacientes adultos e pediátricos que receberam **tacrolimo**.

Neurotoxicidades menos graves como tremores, parestesias, dor de cabeça e outras alterações na função motora, função sensorial e estado mental, estão associadas às altas concentrações de **tacrolimo** no sangue e podem responder ao ajuste da dose.

Hiperpotassemia

Foi relatada a ocorrência de hiperpotassemia leve a grave em 31% dos pacientes receptores de transplante renal e em 45% e 13% dos pacientes receptores de transplante hepático tratados com **tacrolimo** em estudos randomizados nos EUA e na Europa, respectivamente, e pode requerer tratamento.

Os níveis séricos de potássio devem ser monitorados. O uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio ou a alta ingestão de potássio deve ser evitado.

Distúrbios linfoproliferativos e outras neoplasias malignas

Como resultado da imunossupressão, pode ocorrer aumento da suscetibilidade a infecções e o possível desenvolvimento de linfoma.

Assim como com outros agentes imunossupressores potentes, houve relatos de pacientes tratados com tacrolimo que desenvolveram distúrbios linfoproliferativos associados ao vírus Epstein-Barr (EBV).

Uma combinação de imunossupressores, como anticorpos antilinfocíticos administrados concomitantemente, aumenta o risco de distúrbios linfoproliferativos associados ao EBV. Foi observado que crianças muito jovens (< 2 anos), negativas para EBV, têm risco elevado de desenvolver distúrbios linfoproliferativos. Por isso, nesse grupo de pacientes, a sorologia para EBV deve ser verificada antes de iniciar o tratamento com tacrolimo. Durante o tratamento, recomenda-se monitoramento atento da sorologia de EBV.

Os pacientes que estão recebendo agentes imunossupressores, inclusive tacrolimo, têm maior risco de desenvolver linfomas e outros tumores malignos, particularmente da pele. O risco parece estar relacionado mais à intensidade e a duração do efeito imunossupressor do que ao uso de qualquer agente específico. Como de costume, para os pacientes com maior risco de câncer de pele, a exposição à luz solar e à luz UV deve ser condicionada à utilização de roupa protetora e uso de filtro solar com alto fator de proteção.

Assim como com outras substâncias imunossupressoras potentes, o risco de câncer secundário é desconhecido.

Imunizações

Agentes imunossupressores podem afetar a resposta à imunização, e as vacinas podem tornar-se menos eficazes durante o tratamento com **tacrolimo**. A utilização de vacinas vivas atenuadas deve ser evitada.

Aplasia pura da série vermelha (APSV)

Foram relatados casos de aplasia pura da série vermelha (APSV) em pacientes tratados com **tacrolimo**. Todos os pacientes relataram fatores de risco para APSV, como infecção por parvovírus B19, doença de base ou medicamentos concomitantes associados à APSV.
Se for diagnosticada APSV, deve-se considerar a interrupção do tratamento com **tacrolimo.**

Perfuração gastrointestinal

Há relatos de perfuração gastrointestinal em pacientes tratados com **tacrolimo**, embora todos os casos tenham sido considerados como uma complicação da cirurgia de transplante ou acompanhados por infecção, divertículo ou neoplasia maligna. Como a perfuração gastrointestinal é considerada um evento clinicamente importante, que pode resultar em um quadro grave ou com risco à vida, tratamentos adequados, inclusive cirurgia, devem ser considerados imediatamente após a ocorrência de um sintoma suspeito.

Uso com inibidores e indutores do CYP3A4

Quando substâncias com potencial de interação, particularmente, fortes inibidores do CYP3A4 (por exemplo: telaprevir, boceprevir, ritonavir, cetoconazol, voriconazol, itraconazol, telitromicina ou claritromicina) ou indutores do CYP3A4 (por exemplo: rifampicina, rifabutina), são combinadas com **tacrolimo**, as concentrações sanguíneas de **tacrolimo** devem ser monitoradas para ver se há necessidade de ajuste da dose, de modo a manter uma exposição semelhante de **tacrolimo**. O monitoramento contínuo imediato e frequente dos níveis de **tacrolimo** no sangue dentro dos primeiros dias da coadministração, bem como do monitoramento da função renal, com relação ao prolongamento de QT com ECG e com relação a outros efeitos colaterais é fortemente recomendado, quando coadministrado com inibidores do CYP3A4 (vide a seção **6 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Ao coadministrar **tacrolimo** com outros substratos e/ou inibidores de CYP3A4 que também tenham o potencial de prolongar o intervalo QT, recomenda-se uma redução da dose de **tacrolimo**, monitoramento atento das concentrações de **tacrolimo** no sangue total e monitoramento do prolongamento do intervalo QT.

Foi relatado que o uso de **tacrolimo** com amiodarona resulta em concentrações elevadas de **tacrolimo** no sangue total, com ou sem prolongamento concomitante do intervalo QT.

Erva de São João e outras preparações a base de plantas

Preparações contendo erva de São-João (*Hypericum perforatum*) devem ser evitadas durante o uso de **tacrolimo**, devido ao risco de interações que levam à diminuição da concentração sanguínea de **tacrolimo** e à redução do efeito clínico dessa substância (vide seção **6. INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA**).

Excipientes
Tacrolimo cápsulas contém lactose.
Como **tacrolimo** contém lactose, deve-se ter cuidado especial em pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou má absorção de glicose-galactose.

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

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

Este produto (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.

Uso em pacientes que recebem ciclosporina

Tacrolimo não deve ser usado simultaneamente à ciclosporina. A administração de tacrolimo deve ser adiada em caso de concentrações sanguíneas elevadas de ciclosporina (consulte a seção **6. INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA**).

A troca inadvertida, não intencional ou não supervisionada por outras formulações de **tacrolimo** não é segura. Após a conversão para qualquer formulação alternativa, deve-se fazer o monitoramento terapêutico do fármaco, bem como ajustes da dose, para garantir que a exposição sistêmica ao **tacrolimo** seja mantida.

Efeito sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas
O **tacrolimo** pode causar transtornos visuais e neurológicos. Não há estudos sobre os efeitos do **tacrolimo** na capacidade de dirigir e operar máquinas.

Populações especiais

Pacientes com comprometimento renal e hepático

A farmacocinética de **tacrolimo** em pacientes com insuficiência renal foi semelhante à farmacocinética em voluntários saudáveis com função renal normal. No entanto, considere o uso de uma dose de **tacrolimo** no limite inferior das faixas de dose terapêutica em pacientes receptores de transplante hepático ou cardíaco e que possuam insuficiência renal preexistente. Outras reduções de dose abaixo do intervalo- alvo podem ser necessárias.

A utilização de **tacrolimo** por pacientes receptores de transplante hepático que sofrem de insuficiência hepática pós-transplante, pode ser associada ao aumento do risco de desenvolvimento de insuficiência renal relacionada às concentrações elevadas de **tacrolimo** no sangue total. Esses pacientes devem ser monitorados até o final do tratamento e ajustes na dose devem ser considerados. Algumas evidências sugerem que devem ser usadas doses menores nesses pacientes.

Pacientes Pediátricos

A experiência com **tacrolimo** em pacientes pediátricos receptores de transplantes renais é limitada.

Foram observados transplantes hepáticos bem-sucedidos com o uso do **tacrolimo** em pacientes pediátricos (idade até 16 anos).

Dois estudos randomizados, com tratamento ativo e uso de **tacrolimo** em transplante primário de fígado incluíram 56 pacientes pediátricos. Trinta e um pacientes foram randomizados para receber terapia baseada em **tacrolimo** e 25 para receber terapia baseada em ciclosporina. Além disso, um mínimo de 122 pacientes foi incluído em um estudo não controlado para investigar o uso do **tacrolimo** em transplante hepático com doador vivo. Pacientes pediátricos, geralmente, requerem doses maiores de **tacrolimo** para manter concentrações sanguíneas semelhantes às de adultos.

Pacientes idosos

Os estudos clínicos do **tacrolimo** não incluíram um número suficiente de indivíduos com 65 anos ou mais para determinar se respondem ao tratamento de maneira diferente dos indivíduos mais jovens. Outra experiência clínica relatada não identificou diferenças nas respostas obtidas entre pacientes idosos e pacientes jovens. De forma geral, a seleção de dose para um paciente idoso deve ser feita com cautela, geralmente começando na extremidade baixa da escala de dose, tendo em vista a maior frequência de

redução na função hepática, renal ou cardíaca, de doença concomitante ou de uso de outros medicamentos.

Gravidez (categoria C)

Uso durante a gravidez: estudos com animais e seres humanos mostraram risco para mulheres grávidas. A prescrição deste medicamento depende da avaliação da relação risco-benefício para a paciente.

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

Os dados dos estudos realizados com seres humanos mostram que o **tacrolimo** atravessa a placenta, e os bebês expostos ao **tacrolimo** no útero podem correr risco de prematuridade, anomalias/defeitos congênitos, baixo peso ao nascimento e sofrimento fetal. Dados limitados de pacientes transplantados não mostram evidência de um risco elevado de efeitos adversos no decorrer e no resultado da gravidez em tratamento com **tacrolimo** em comparação com outros agentes imunossupressores. O uso de **tacrolimo** durante a gravidez foi associado ao parto pré-termo, hiperpotassemia neonatal e disfunção renal. Devido à necessidade de tratamento, o **tacrolimo** pode ser considerado para gestantes quando não houver uma alternativa mais segura e quando o benefício percebido para a mãe justificar o risco potencial ao feto.

Tacrolimo pode aumentar a hiperglicemia em gestantes diabéticas (inclusive diabetes gestacional). Monitore regularmente a glicemia materna.

Tacrolimo pode exacerbar a hipertensão em gestantes e aumentar o risco de pré-eclâmpsia. Monitore e controle a pressão arterial.

Mulheres e homens com potencial reprodutivo devem considerar o uso de um método contraceptivo eficaz antes de iniciar o tratamento com **tacrolimo**.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

De acordo com relatos, o **tacrolimo** é excretado no leite materno. Os efeitos do **tacrolimo** no lactente ou na produção de leite não foram avaliados.

Uma vez que efeitos nocivos para o recém-nascido não podem ser descartados, as mulheres não devem amamentar quando estiverem sendo tratadas com **tacrolimo**.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação do risco/benefício. Quando utilizado, pode ser necessária monitorização clínica e/ou laboratorial do lactente.

Carcinogenicidade, Mutagênese e Danos à fertilidade

- Carcinogenicidade e Mutagenicidade

O aumento da incidência de neoplasias malignas é uma complicação reconhecida da imunossupressão em receptores de transplante de órgãos. As formas mais comuns de neoplasia são linfomas não-Hodgkin e carcinomas cutâneos. Como acontece com outras terapias imunossupressoras, o risco de neoplasias malignas em indivíduos tratados com tacrolimo pode ser maior que na população sadia normal.

Foram observadas doenças linfoproliferativas associadas com infecção pelo vírus Epstein-Barr. Foi relatado que a redução ou descontinuação da imunossupressão pode levar à regressão das lesões.

Não foram observadas evidências de genotoxicidade em estudos de mutagenicidade *in vitro* em bactérias (*Salmonella* e *E. coli*) ou mamíferos (células derivadas do pulmão de hamster chinês), no estudo de mutagenicidade *in vitro* CHO/GHPRT ou estudos de clastogenicidade *in vivo* realizados em camundongos; o **tacrolimo** não causou síntese não programada de DNA em hepatócitos de roedores.

Foram realizados estudos de carcinogenicidade em ratos e camundongos machos e fêmeas. No estudo de 80 semanas em camundongos e no estudo de 104 semanas em ratos não foi encontrada nenhuma relação entre a incidência de tumor e a dose de **tacrolimo**. As doses mais altas usadas nos estudos em ratos e camundongos foram 0,8-2,5 vezes (camundongos) e 3,5-7,1 vezes (ratos) a faixa de dose clinicamente recomendada de 0,1-0,2 mg/kg/dia quando corrigida para a área de superfície corporal.

- Danos à fertilidade

Nos estudos em ratos machos e fêmeas não foi demonstrado comprometimento da fertilidade. O **tacrolimo**, administrado por via oral na dose de 1,0 mg/kg (0,7 – 1,4 vezes a faixa de dose clinicamente recomendada de 0,1 - 0,2 mg/kg/dia quando corrigida para a área de superfície corporal) em ratos machos e fêmeas antes e durante o acasalamento, assim como para as fêmeas durante a gestação e a lactação, foi associado com letalidade embrionária e efeitos adversos na reprodução das fêmeas. Os efeitos sobre a função reprodutora das fêmeas (parto) e efeitos letais para o embrião foram indicados por uma taxa maior de perda pós-implantação e número aumentado de filhotes não nascidos e não viáveis. Quando administrado na dose de 3,2 mg/kg (2,3 – 4,6 vezes a faixa de dose clinicamente recomendada baseada na área de superfície corporal) o **tacrolimo** foi associado com toxicidade materna e paterna, assim como toxicidade reprodutiva, incluindo efeitos adversos acentuados sobre o ciclo estral, parto, viabilidade e malformação de filhotes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de **tacrolimo** com medicamentos cujo efeito nefrotóxico ou neurotóxico é conhecido pode aumentar o nível de toxicidade. Como o tratamento com **tacrolimo** pode ser associado com hiperpotassemia ou pode aumentar a hiperpotassemia preexistente, deve-se evitar o consumo elevado de potássio ou diuréticos poupadores de potássio.

Devido ao potencial para insuficiência renal aditiva ou sinérgica, é preciso cautela ao administrar **tacrolimo** com medicamentos que possam estar relacionados com disfunção renal. Esses medicamentos incluem, entre outros, aminoglicosídeos, ganciclovir, anfotericina B ou ibuprofeno, cisplatina, inibidores nucleotídeos da transcriptase reversa (por. ex.: tenofovir) e inibidores de protease (por ex.: ritonavir e indinavir).

Experimentos clínicos iniciais com a coadministração de **tacrolimo** e ciclosporina resultaram em nefrotoxicidade aditiva/sinérgica. Os pacientes que trocarem o tratamento com ciclosporina por **tacrolimo** só devem receber a primeira dose de **tacrolimo** 24 horas após a última dose de ciclosporina. A administração de **tacrolimo** deve ser adiada na presença de níveis elevados de ciclosporina.

Medicamentos que podem alterar as concentrações de tacrolimo

A terapia sistêmica com **tacrolimo** exige monitoramento atento quando coadministrada com medicamentos que têm uma interação potencial e, quando necessário, deve-se interromper ou ajustar a dose de **tacrolimo**.

Como o **tacrolimo** é metabolizado principalmente pelo sistema enzimático CYP3A, substâncias que inibem estas enzimas podem reduzir o metabolismo ou aumentar a biodisponibilidade de **tacrolimo**, resultando em aumento nas concentrações plasmáticas ou no sangue total. Os fármacos que induzem estes sistemas enzimáticos podem aumentar o metabolismo ou diminuir a biodisponibilidade de **tacrolimo**, resultando em redução das concentrações plasmáticas ou no sangue total. O monitoramento das concentrações sanguíneas e os ajustes de dose são essenciais quando esses medicamentos são usados concomitantemente:

Fármacos que podem aumentar as concentrações de tacrolimo no sangue

Bloqueadores de canal de cálcio	Antibióticos macrolídeos	Agentes antifúngicos	Agentes gastrintestinais pró-cinéticos	Outros fármacos
diltiazem nicardipina nifedipina verapamil	claritromicina eritromicina troleandomicina josamicina	clotrimazol fluconazol itraconazol cetoconazol voriconazol posaconazol	cisaprida metoclopramida	amiodarona bromocriptina cloranfenicol cimetidina ciclosporina danazol etinilestradiol metilprednisolona lansoprazol omeprazol inibidores de protease do HIV (por ex ritonavir, nelfinavir, saquinavir) inibidores de protease do HCV (por ex. telaprevir, boceprevir) nefazodona hidróxido de magnésio e alumínio letermovir antiviral usado para tratar CMV extrato de *Schisandra sphenanthera*

O **tacrolimo** também demonstrou efeito inibidor amplo e forte sobre o metabolismo dependente de CYP3A4. Assim, o uso concomitante de **tacrolimo** com fármacos conhecidamente metabolizados por vias dependentes de CYP3A4 pode afetar o metabolismo desses fármacos. **Tacrolimo** se liga de forma extensa a proteínas plasmáticas. Possíveis interações com outros fármacos conhecidos por sua alta afinidade com proteínas plasmáticas devem ser consideradas.

Suco de toranja

O suco de toranja inibe as enzimas CYP3A, resultando no aumento dos níveis sanguíneos de **tacrolimo**; portanto, os pacientes devem evitar comer toranja ou beber o suco de toranja com **tacrolimo**.

Supressores / neutralizadores do suco gástrico

O lansoprazol e omeprazol (CYP2C19, substrato de CYP3A4) têm o potencial de inibir o metabolismo do **tacrolimo** mediado por CYP3A4 e, portanto, aumentar consideravelmente as concentrações de **tacrolimo** no sangue total, especialmente em pacientes transplantados que são metabolizadores deficientes ou intermediários de CYP2C19, em comparação com os pacientes que metabolizam CYP2C19 de forma eficiente.

A cimetidina também pode inibir o metabolismo do CYP3A4 de **tacrolimo** e, assim, aumentar substancialmente as concentrações de **tacrolimo** no sangue total.

A coadministração com antiácidos à base de magnésio e hidróxido de alumínio aumenta as concentrações sanguíneas de **tacrolimo**. Monitoramento das concentrações sanguíneas e ajustes adequados da dose de **tacrolimo** são recomendados quando estas drogas são usadas concomitantemente. Em um estudo cruzado de dose única em pacientes sadios com coadministração oral de **tacrolimo** e hidróxido de alumínio e magnésio resultou em um aumento de 21% na AUC média do **tacrolimo**, e em uma redução de 10% na $C_{máx}$ média de **tacrolimo** com relação a sua administração oral isolada.
Inibidores de Protease

Pode haver necessidade de reduções significativas na dose de **tacrolimo** e no prolongamento do intervalo de administração a fim de manter a exposição ao tacrolimo semelhante quando coadministrado com fortes inibidores de CYP3A4, especialmente telaprevir.

A maioria dos inibidores de protease inibe as enzimas de CYP3A e pode aumentar as concentrações de **tacrolimo** no sangue total. Recomenda-se evitar o uso concomitante de **tacrolimo** com nelfinavir, a menos que os benefícios justifiquem os riscos. As concentrações de **tacrolimo** no sangue total são acentuadamente elevadas quando há coadministração de telaprevir ou boceprevir. Recomenda-se o monitoramento das concentrações de **tacrolimo** no sangue total e das reações adversas associadas ao **tacrolimo**, além de ajustes adequados no esquema de dose de **tacrolimo** quando o **tacrolimo** e inibidores de protease (por exemplo, ritonavir, telaprevir, boceprevir) são usados concomitantemente.

Telaprevir: em um estudo de dose única com 9 voluntários saudáveis, a coadministração de **tacrolimo** (dose única de 0,5 mg) com telaprevir (750 mg três vezes por dia por 13 dias) elevou a $C_{máx}$ de **tacrolimo** normalizado por dose em 9,3 vezes e a AUC em 70 vezes em comparação com o **tacrolimo** isolado.

Boceprevir: em um estudo de dose única com 12 sujeitos, a coadministração de **tacrolimo** (dose única de 0,5 mg) com boceprevir (800 mg três vezes por dia por 11 dias) elevou a $C_{máx}$ de **tacrolimo** em 9,9 vezes e a AUC em 17 vezes em comparação com o **tacrolimo** em monoterapia.

Nelfinavir: com base em um estudo clínico com 5 receptores de transplante hepático, a coadministração de **tacrolimo** e nelfinavir aumentou as concentrações de **tacrolimo** no sangue de forma significativa e, como resultado, foi necessária uma redução de 16 vezes, em média, da dose de **tacrolimo** para manter as concentrações mínimas de **tacrolimo** na média de 9,7 ng/mL. Recomenda-se evitar o uso concomitante de **tacrolimo** com nelfinavir, a menos que os benefícios justifiquem os riscos.

Antibióticos macrolídeos

O aumento rápido no nível do **tacrolimo** pode ocorrer quando coadministrado com inibidores do CYP3A4. Casos foram relatados nos quais um aumento acentuado nos níveis do **tacrolimo** ocorreu rapidamente, logo dentro de 1-3 dias após a coadministração com um forte inibidor do CYP3A4, claritromicina, apesar da redução imediata da dose do **tacrolimo**. Portanto, monitoramento contínuo precoce, dentro dos primeiros dias da coadminstração, e frequente dos níveis do **tacrolimo** no sangue, bem como o monitoramento da função renal, da prolongação de QT com ECG e de outros efeitos colaterais é fortemente recomendado.

Fármacos que podem diminuir a concentração do tacrolimo no sangue

Anticonvulsivantes	Antimicrobianos	Fitoterápicos	Outras drogas
carbamazepina fenobarbital fenitoína	rifabutina caspofungina rifampicina	Erva-de-são-joão	sirolimo fenitoína carbamazepine fenobarbital

Erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*)

A erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*) induz o citocromo CYP3A4 e a glicoproteína P. Uma vez que o tacrolimo é substrato para o citocromo CYP3A4, há um potencial de que o uso da erva-de-são-joão em pacientes que estão recebendo **tacrolimo** possa resultar na redução dos níveis de **tacrolimo**.

Antimicrobianos

Rifampicina: em um estudo com 6 voluntários normais observou-se uma significativa redução na biodisponibilidade oral de **tacrolimo** (de 14 ± 6% para 7 ± 3%) quando administrado concomitantemente com rifampicina (600 mg). Além disso, houve um aumento significativo da depuração do **tacrolimo** (de 0,036 ± 0,008 L/h/kg para 0,053 ± 0,010 L/h/kg) em administração concomitante com rifampicina.

Sirolimo

Após a administração concomitante de **tacrolimo** e sirolimo (2 ou 5 mg/dia) em pacientes receptores de transplante renal estáveis, foi observada uma redução na AUC_{0-12} média e a $C_{mín}$ de aproximadamente 30% em relação ao **tacrolimo** administrado isoladamente. Após a administração concomitante de **tacrolimo** e 1 mg/dia de sirolimo, houve uma redução na AUC_{0-12} média e a $C_{mín}$ de aproximadamente 3% e 11%, respectivamente. A segurança e a eficácia do uso do **tacrolimo** em combinação com o sirolimo para prevenção da rejeição a enxerto não foram estabelecidas, e seu uso não é recomendado.

A segurança e eficácia de **tacrolimo** com sirolimo não foi estabelecida em pacientes receptores de transplante renal. Uso de sirolimo com **tacrolimo** em estudos de pacientes receptores de transplante de fígado foi associado a um aumento da mortalidade, perda de enxerto e trombose da artéria hepática (TAH), e seu uso não é recomendado.

O uso de sirolimo (2 mg por dia) com **tacrolimo** em pacientes receptores de transplante cardíaco em um estudo clínico realizado nos EUA foi associado com o aumento do risco de danos à função renal, complicações na cicatrização de feridas e diabetes mellitus insulinodependente pós-transplante, e seu uso não é recomendado.

Outras Interações Medicamentosas

Os agentes imunossupressores podem afetar a vacinação. Portanto, durante o tratamento com **tacrolimo**, a vacinação pode ser menos eficaz. O uso de vacinas vivas deve ser evitado; vacinas vivas incluem, entre

outras, a vacina intranasal contra gripe, sarampo, caxumba, rubéola, poliomielite, BCG, febre amarela, varicela e tifoide TY21a.

Terapia de combinação com produtos de ácido micofenólico (MPA)

Cuidado deve ser tomado ao mudar a terapia de combinação a partir de ciclosporina para **tacrolimo** e vice-versa. A exposição ao MPA é maior com a coadministração do **tacrolimo** do que com a coadministração de ciclosporina porque a ciclosporina interrompe a recirculação entero-hepática de MPA, enquanto o **tacrolimo** não. O monitoramento do medicamento terapêutico do MPA é recomendado.
Impacto da terapia antiviral de ação direta (DAA)

A farmacocinética do **tacrolimo** pode ser impactada por alterações na função hepática durante a terapia DAA, relacionada à depuração do vírus HCV. Um monitoramento de perto e ajuste de dose potencial do **tacrolimo** é justificado para garantir eficácia e segurança continuadas.

Informe seu paciente que, durante tratamento, o uso de vacinas exige a avaliação do profissional de saúde.

Interação com alimentos

A presença de alimentos afeta a absorção do **tacrolimo**. A taxa e o grau de absorção do **tacrolimo** são maiores em jejum.

A presença e a composição do alimento diminuíram tanto a taxa como o grau de absorção do **tacrolimo** quando administrado em 15 voluntários sadios.

O efeito foi mais pronunciado com uma refeição rica em lipídios (848 kcal, 46% de lipídios): a AUC e a $C_{máx}$ médias diminuíram 37% e 77%, respectivamente; o $T_{máx}$ se prolongou 5 vezes. Uma refeição rica em carboidratos (668 kcal, 85% de carboidratos) fez com que a AUC e a $C_{máx}$ médias fossem reduzidas em 28% e 65%, respectivamente.

Em voluntários sadios (N=16), o tempo da refeição também afetou a biodisponibilidade do **tacrolimo**. Quando administrado imediatamente após a refeição, a $C_{máx}$ média foi reduzida em 71% e a AUC média foi reduzida em 39% em relação às condições de jejum. Quando administrado 1,5 horas após a refeição, a $C_{máx}$ média foi reduzida em 63% e a AUC média foi reduzida em 39% em relação às condições de jejum.
Em 11 pacientes receptores de transplante hepático, **tacrolimo** administrado 15 minutos após um café da manhã rico em lipídios (400 kcal, 34% de lipídios), resultou em decréscimo da AUC (27 ± 18%) e da $C_{máx}$ (50 ± 19%), quando comparado às condições de jejum.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Tacrolimo cápsulas deve ser armazenado em temperatura ambiente (temperatura entre 15° e 30°C), protegido da luz e umidade.

Este medicamento tem um prazo de validade de 24 meses após a data de fabricação.

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.
Após aberto, é válido por 12 meses.

Aspecto físico
Tacrolimo 1 mg: cápsulas gelatinosas duras, de coloração branca opaca, contendo pó de coloração branca.

Tacrolimo 5 mg: cápsulas gelatinosas duras, de coloração rosa escuro opaco, contendo pó de coloração branca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de administração
Recomenda-se que a dose oral diária de **tacrolimo** seja administrada em duas doses (por exemplo, de manhã e à noite).

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 das refeições ou 2 a 3 horas após as refeições, para a máxima absorção do medicamento.

Os pacientes não devem comer toranja (grapefruit) nem beber o seu suco em combinação com **tacrolimo**.

Tacrolimo deve ser administrado por via oral. Se necessário, a administração do conteúdo da cápsula pode ser realizada em suspensão em água, por sonda nasogástrica.

O 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 deve conter PVC em sua composição.

Com base nos efeitos imunossupressores do **tacrolimo**, inalação ou contato direto com a pele ou 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

Tacrolimo deve ser administrado por via oral em duas doses diárias.

As recomendações sobre a dose oral inicial para pacientes adultos submetidos a transplante de rim, coração e fígado, bem como as recomendações para as concentrações no sangue total são apresentadas abaixo.

Para os pacientes submetidos a transplante de fígado e coração, a dose inicial de **tacrolimo** deve ser administrada 6 horas após a realização do transplante.

Para os pacientes submetidos a transplante de rim, a dose inicial do **tacrolimo** pode ser administrada dentro de 24 horas após a realização do transplante, mas deve ser adiada até que a função renal seja reestabelecida.

Para obter detalhes sobre o monitoramento das concentrações sanguíneas, consulte a tabela abaixo.

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

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

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

Transplante hepático

Se possível, recomenda-se que o tratamento seja iniciado com **tacrolimo cápsulas**. A dose inicial do **tacrolimo** não deve ser administrada antes de decorridas 6 horas do transplante. Em um paciente que está recebendo infusão intravenosa, a primeira dose da terapia oral deve ser administrada de 8 - 12 horas após a interrupção da infusão intravenosa.

A dose oral inicial recomendada de **tacrolimo cápsulas** para adultos é de 0,10 a 0,15 mg/kg/dia, administrado em duas doses diárias a cada 12 horas.

Em receptores de transplante hepático, a administração concomitante com suco de toranja (grapefruit) aumenta as concentrações mínimas de **tacrolimo** no sangue.

A dose deve ser titulada com base na avaliação clínica de rejeição e tolerabilidade. Doses menores de **tacrolimo** podem ser suficientes como terapia de manutenção. Recomenda-se uma terapia conjunta com corticosteroides adrenais logo após o transplante.

Ajuste de dose durante o período pós-transplante em adultos e crianças

As doses de **tacrolimo**, em geral, são reduzidas no período pós-transplante. É possível, em alguns casos, que a terapia imunossupressora concomitante seja interrompida, consideramdo-se a monoterapia com **tacrolimo**. A melhora do estado do paciente após o transplante pode alterar a farmacocinética do **tacrolimo**, o que poderá exigir ajustes adicionais da dose.

Terapia de rejeição - adultos e crianças

O aumento das doses de **tacrolimo**, tratamento suplementar com corticosteroides e a introdução de séries de curta duração de anticorpos mono/policlonais, têm sido métodos utilizados para controlar os episódios de rejeição. Caso sejam observados sinais de toxicidade, pode haver necessidade de redução da dose de **tacrolimo**.

Transplante renal

A dose oral inicial recomendada de **tacrolimo** é 0,2 mg/kg/dia administrada a cada 12 horas em duas doses. A dose inicial de **tacrolimo** pode ser administrada 24 horas depois do transplante, mas deve ser adiada até a recuperação da função renal (como indicado, por exemplo, pela creatinina sérica ≤ 4mg/dL).

Pacientes afro-americanos podem requerer doses mais elevadas para atingir concentrações sanguíneas comparáveis.

Dose comparativa e concentrações mínimas com base na raça

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

Ajuste de dose durante o período pós-transplante

As doses de **tacrolimo** são geralmente reduzidas no período pós-transplante. É possível, em alguns casos, que a terapia imunossupressora concomitante seja interrompida, levando a uma dupla terapia com **tacrolimo**. A melhora do estado do paciente após o transplante pode alterar a farmacocinética do **tacrolimo**, o que poderá exigir ajustes adicionais da dose.

Terapia de rejeição

O aumento das doses de **tacrolimo**, tratamento suplementar com corticosteroides e a introdução de séries de curta duração de anticorpos mono/policlonais, têm sido métodos utilizados para controlar os episódios de rejeição. Caso sejam observados sinais de toxicidade, pode haver necessidade de redução da dose de **tacrolimo**.

Transplante cardíaco

Devido ao seu potencial para nefrotoxicidade, deve-se considerar uma dose de **tacrolimo** no limite inferior da faixa de dose terapêutica em pacientes receptores de transplante cardíaco e que possuam insuficiência renal preexistente. Outras reduções de dose abaixo do intervalo-alvo podem ser necessárias.

Em adultos, **tacrolimo** pode ser usado com indução de anticorpos (permitindo um 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 da cirurgia, 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 de 0,01 a 0,02 mg/kg/dia deverá ser iniciada como infusão contínua de 24 horas.

Ajuste de dose durante o período pós-transplante em adultos e crianças

As doses de **tacrolimo** são geralmente reduzidas no período pós-transplante. A melhora no estado do paciente após o transplante pode alterar a farmacocinética do **tacrolimo**, podendo ser necessários ajustes adicionais da dose.

Terapia de rejeição - adultos e crianças

O aumento das doses de **tacrolimo**, tratamento suplementar com corticosteroides e a introdução de uso de curta duração de anticorpos mono/policlonais têm sido métodos utilizados para controlar os episódios de rejeição.

Em pacientes adultos convertidos para **tacrolimo**, uma dose inicial de 0,15 mg/kg/dia deverá ser administrada em duas doses divididas (por exemplo, de manhã e à noite).

Em pacientes pediátricos convertidos para **tacrolimo**, uma dose oral inicial de 0,20 - 0,30 mg/kg/dia deverá ser administrada em duas doses divididas (por exemplo, de manhã e à noite).

Informações sobre a conversão da ciclosporina para **tacrolimo**, vide "Ajustes de dose em populações especiais".

Conversão de um Tratamento Imunossupressivo para Outro

Tacrolimo não deve ser usado simultaneamente com ciclosporina. O uso de **tacrolimo** ou ciclosporina deve ser interrompido no mínimo 24 horas antes do início do outro medicamento. Na presença de concentrações elevadas de **tacrolimo** ou ciclosporina, a administração do outro medicamento deve, em geral, ser adiada.

Populações especiais

Pacientes Pediátricos

Em geral, os pacientes pediátricos necessitam de doses 1 ½ a 2 vezes maiores que as doses de adultos para atingirem concentrações sanguíneas semelhantes.

- Transplante hepático

Pacientes pediátricos que receberam transplante de fígado e que não apresentavam comprometimento renal ou hepático antes da cirurgia precisam e toleram doses mais elevadas que a dos adultos para atingir concentrações sanguíneas semelhantes. Portanto, recomenda-se que a terapia em crianças seja iniciada com uma dose intravenosa inicial de 0,03 a 0,05 mg/kg/dia e uma dose oral inicial de 0,15 a 0,20 mg/kg/dia. Pode ser necessário ajustar a dose. A experiência com pacientes pediátricos submetidos a transplante de rim é limitada.

- Transplante cardíaco

Tacrolimo foi usado com ou sem indução de anticorpos em transplante cardíaco pediátrico. Em pacientes sem indução de anticorpos, 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 anticorpos, se o tratamento com **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

Não há evidências atualmente disponíveis de que a dose de **tacrolimo** deva ser ajustada em pacientes idosos.

Pacientes com Disfunção Renal

Devido ao seu potencial de nefrotoxicidade, deve-se considerar doses de **tacrolimo** no limite inferior das faixas de dose terapêutica em pacientes que receberam transplante de fígado ou de coração e que possuam insuficiência renal preexistente. Outras reduções de dose abaixo da faixa-alvo podem ser necessárias.

Em pacientes receptores de transplante de rim com oliguria pós-operatória, a dose inicial de **tacrolimo** deve ser administrada não antes de 6 horas e dentro de 24 horas do transplante, mas deve ser adiada até a função renal apresentar evidências de recuperação.

Pacientes com Disfunção Hepática

Devido à redução no clearance e à meia-vida prolongada, pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh ≥ 10) podem necessitar de doses mais baixas de **tacrolimo**. Um controle rigoroso das concentrações sanguíneas deve ser garantido.

O uso de **tacrolimo** em receptores de transplante de fígado com insuficiência hepática pós-transplante pode estar associado ao risco aumentado para o desenvolvimento de insuficiência renal relacionada a concentrações elevadas de **tacrolimo** no sangue. Estes pacientes devem ser cuidadosamente monitorados e ajustes de dose devem ser considerados. Algumas evidências sugerem que doses mais baixas devem ser usadas nesses pacientes.

Monitoramento das Concentrações no Sangue

- Considerações gerais
O monitoramento das concentrações de **tacrolimo** no sangue juntamente com outros parâmetros laboratoriais e clínicos é considerado um auxílio essencial para o tratamento dos pacientes para avaliação de rejeição, toxicidade, ajustes da dose e adesão ao tratamento. Os fatores que influenciam a frequência de monitoramento incluem, entre outros, disfunção hepática ou renal, adição ou descontinuação de medicamentos com interação potencial e o tempo pós-transplante. O monitoramento das concentrações no sangue não substitui o monitoramento das funções renais e hepáticas e biópsias de tecido.

Métodos normalmente usados para o ensaio de **tacrolimo** incluem cromatografia líquida de alta eficiência com detecção de massa em associação com espectrometria (HPLC/MS/MS) e os imunoensaios. Os imunoensaios podem reagir com metabólitos, bem como com o composto principal. Portanto, os resultados dos ensaios obtidos com os imunoensaios podem ter um viés positivo em relação aos resultados de HPLC/MS. A polarização pode depender de ensaios em laboratórios específicos. A comparação das concentrações na literatura publicada com a concentração de pacientes dos ensaios atuais deve ser feita com conhecimento detalhado dos métodos de ensaio e das matrizes biológicas utilizadas.

O sangue total é a matriz de escolha e as amostras devem ser coletadas em tubos contendo o anticoagulante ácido etilenodiaminotetracético (EDTA). A anticoagulação com heparina não é recomendada devido à tendência de formar coágulos durante o armazenamento. As amostras não analisadas imediatamente devem ser armazenadas em temperatura ambiente ou refrigeradas e ensaiadas em até 7 dias; caso seja necessário armazenar as amostras por mais tempo, elas devem ser congeladas a -20°C. Um estudo demonstrou uma recuperação do fármaco > 90% para as amostras armazenadas a -20°C durante 6 meses, com recuperação reduzida observada após 6 meses.

-Transplante Hepático

Embora não haja uma correlação direta entre as concentrações de **tacrolimo** e a eficácia do medicamento, dados de estudos Fase II e III de pacientes submetidos a transplante hepático demonstram uma incidência crescente de eventos adversos com concentrações mínimas mais altas no sangue. A maioria dos pacientes

permanece estável quando as concentrações mínimas no sangue são mantidas entre 5 e 20 ng/mL. No longo prazo, os pacientes transplantados, muitas vezes, são mantidos na extremidade mais baixa desse intervalo-alvo.

Dados do estudo clínico dos EUA mostram que as concentrações de **tacrolimo** no sangue total, medidas por ELISA, variaram mais na primeira semana pós-transplante. Após esse período inicial, as concentrações medianas mínimas de **tacrolimo** no sangue, medidas em intervalos entre a segunda semana e um ano pós-transplante, variaram entre 9,8 ng/mL e 19,4 ng/mL.

- Transplante Renal

Dados de um estudo Fase III de **tacrolimo** com azatioprina indicam que concentrações mínimas de **tacrolimo** no sangue total, medidas por IMx®, variaram mais na primeira semana de administração. Durante os primeiros três meses daquele estudo, 80% dos pacientes mantiveram as concentrações mínimas entre 7 e 20 ng/mL; posteriormente, entre 5 e 15 ng/mL, por um ano.

Em um estudo clínico separado de **tacrolimo** junto com micofenolato de mofetila (MMF) e daclizumabe, cerca de 80% dos pacientes mantiveram as concentrações de **tacrolimo** no sangue total entre 4 e 11 ng/mL por um ano após o transplante. Em outro estudo clínico de **tacrolimo** junto com MMF e basiliximabe, cerca de 80% dos pacientes mantiveram as concentrações de **tacrolimo** no sangue total entre 6 e 16 ng/mL durante 1 a 3 meses, e posteriormente entre 5 e 12 ng/mL do mês 4 até um ano. Os riscos relativos de toxicidade e falha de eficácia estão relacionados às concentrações mínimas de **tacrolimo** no sangue total. Portanto, o monitoramento das concentrações mínimas no sangue total é recomendado para ajudar na avaliação clínica de toxicidade e falha de eficácia.

- Transplante Cardíaco

Na prática clínica, os níveis sanguíneos mínimos encontram-se geralmente na faixa de 10-20 ng/mL em pacientes receptores de transplante cardíaco no início do período pós-transplante. Posteriormente, durante o tratamento de manutenção, as concentrações sanguíneas encontram-se na faixa de 5 - 15 ng/mL em pacientes receptores de transplante cardíaco.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Em geral, é difícil estabelecer o perfil de reações adversas associado a agentes imunossupressores devido à doença de base e ao uso concomitante de múltiplos medicamentos.

As reações adversas mais comumente relatadas (ocorrendo em > 10% dos pacientes) são tremor, comprometimento renal, condições de hiperglicemia, diabetes mellitus, hiperpotassemia, infecções, hipertensão e insônia.

A frequência de reações adversas é definida da seguinte forma: muito comuns (≥ 1/10); comuns (≥ 1/100 a < 1/10); incomuns (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muito raras (< 1/10.000), desconhecidas (não foi possível calcular a partir dos dados disponíveis). Em cada grupo de frequência, são apresentados efeitos indesejados em ordem decrescente de gravidade.

As reações adversas mencionadas acima foram observadas durante estudos clínicos e/ou durante o uso comercial.

Infecções e infestações

Como é conhecido em relação a outros agentes imunossupressores potentes, pacientes tratados com **tacrolimo** estão, muitas vezes, sob risco elevado de infecções (por vírus, bactérias, fungos, protozoários). A evolução de infecções preexistentes pode ser agravada. Podem ocorrer infecções generalizadas e localizadas.

Foram relatados casos de nefropatia associada ao vírus BK, além de casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) associada ao vírus JC em pacientes tratados com imunossupressores, incluindo **tacrolimo**.

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas

Pacientes recebendo terapia imunossupressora estão sob risco elevado de desenvolver malignidades. Foram relatadas neoplasias benignas e malignas, incluindo distúrbios linfoproliferativos associados ao vírus Epstein-Barr (EBV) e neoplasias malignas cutâneas relacionadas ao tratamento com **tacrolimo**.

Distúrbios do sistema nervoso

• muito comuns: dor de cabeça, tremor;
• comuns: distúrbios do sistema nervoso, convulsões, perturbações da consciência, neuropatias periféricas, tontura, parestesias e disestesias, escrita comprometida;
• incomuns: encefalopatia, hemorragias no sistema nervoso central e acidente vascular cerebral, coma, anormalidades da fala e linguagem, paralisia e paresia, amnésia;
• raros: hipertonia, plexopatia braquial, lesão do nervo periférico;
• muito raros: miastenia.
• desconhecido: síndrome de encefalopatia posterior reversível.

Distúrbios psiquiátricos

• muito comuns: insônia;
• comuns: confusão e desorientação, depressão, sintomas de ansiedade, alucinação, distúrbios mentais, depressão, distúrbios e perturbações de humor, pesadelos;
• incomuns: distúrbio psicótico;
• raros: mudez.

Distúrbios oculares

• comuns: distúrbios oculares, visão turva, fotofobia;
• incomuns: catarata;
• raros: cegueira;
• desconhecido: neuropatia óptica.

Distúrbios auditivos e de labirinto

• comuns: tinido;
• incomuns: hipoacusia;
• raros: surdez neurossensorial;
• muito raros: audição prejudicada.

Distúrbios gastrointestinais

• muito comuns: diarreia, náusea;
• comuns: sinais e sintomas gastrointestinais, vômito, dores gastrointestinais e abdominais, condições de inflamação gastrointestinal, hemorragias gastrointestinais, ulceração e perfuração gastrointestinal, ascite, estomatite e ulceração, prisão de ventre, sinais e sintomas dispépticos, flatulência, inchaço e distensão, fezes moles;
• incomuns: pancreatite aguda e crônica, peritonite, amilase sanguínea elevada, íleo paralítico, doença do refluxo gastroesofágico, esvaziamento gástrico comprometido;
• raros: pseudocisto pancreático, subíleo.

Distúrbios hepatobiliares

• muito comuns: testes de função hepática anormais;
• comuns: distúrbios do duto biliar, dano hepatocelular e hepatite, colestase e icterícia;
• raros: doença hepática veno-oclusiva, trombose da artéria hepática, doença hepática granulomatosa;
• muito raros: insuficiência hepática.

Distúrbios cardíacos

• comuns: distúrbios isquêmicos da artéria coronariana, taquicardia;
• incomuns: insuficiência cardíaca, arritmias ventriculares e parada cardíaca, arritmia supraventricular, cardiomiopatias, exames alterados de ECG, hipertrofia ventricular, palpitações, frequência cardíaca e pulsação anormais;
• raros: derrame pericárdico;
• muito raros: ecocardiograma alterado, QT prolongado ao eletrocardiograma, Torsades de pointes.

Distúrbios vasculares

• muito comuns: hipertensão;
• comuns: eventos isquêmicos e tromboembólicos, distúrbios hipotensivos vasculares, hemorragia, distúrbios vasculares periféricos;
• incomuns: trombose venosa profunda, choque, infarto.

Distúrbios renais e urinários

• muito comuns: comprometimento renal;
• comuns: insuficiência renal, insuficiência renal aguda, nefropatia tóxica, necrose tubular renal, anormalidades urinárias, oligúria, sintomas da bexiga e da uretra;
• incomuns: síndrome urêmica hemolítica, anúria;
• muito raros: nefropatia, cistite hemorrágica.

Distúrbios do sistema reprodutor e mamas

• incomuns: dismenorreia e sangramento uterino.

Distúrbios da nutrição e do metabolismo

• muito comuns: diabetes mellitus Tipo I, diabetes mellitus Tipo II, condições hiperglicêmicas, hipercalemia;

• comuns: anorexia, acidoses metabólicas, outras anormalidades de eletrólitos, hiponatremia, sobrecarga de líquidos, hiperuricemia, hipomagnesemia, hipopotassemia, hipocalcemia, apetite reduzido, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipofosfatemia;
• incomuns: desidratação, hipoglicemia, hipoproteinemia, hiperfosfatemia, amilase sanguínea elevada.

Distúrbios endócrinos

• raros: hirsutismo.

Transtornos do sistema hematológico e linfático

• comuns: anemia, trombocitopenia, leucopenia, análises anormais de eritrócitos, leucocitose;
• incomuns: coagulopatias, pancitopenia, neutropenia, anormalidades de coagulação e sangramento;
• raros: púrpura trombocitopênica trombótica, hipoprotrombinemia;
• desconhecidos: aplasia eritrocítica pura, agranulocitose, anemia hemolítica, neutropenia febril.

Distúrbios do sistema imunológico

Foram observadas reações alérgicas e anafilactoide em pacientes que estavam recebendo **tacrolimo**.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo

• comuns: artralgia, dor lombar, cãibras musculares, espasmos musculares, dor nos membros;*
• incomuns: distúrbios nas articulações;
• raros: diminuição da mobilidade.

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastínicos

• comuns: distúrbios pulmonares parenquimais, dispneia, derrame pleural, tosse, faringite, congestão nasal e inflamações;
• incomuns: insuficiências respiratórias, distúrbios do trato respiratório, asma;
• raros: síndrome da angústia respiratória aguda.

Distúrbios gerais e condições no local da administração

• comuns: distúrbios febris, dor e desconforto, condições astênicas, edema, sensação de mudança da temperatura corporal, aumentado da fosfatase alcalina sanguínea, elevação de peso;
• incomuns: redução de peso, quadro semelhante à gripe, lactato desidrogenase sanguínea elevada, sensação de tremor, sensação anormal, falência de múltiplos órgãos, sensação de pressão no peito, intolerância à temperatura;
• raros: quedas, úlcera, aperto no peito, mobilidade reduzida, sede;
• muito raros: aumento do tecido gorduroso.

Lesões, envenenamento e complicações de procedimento

• comuns: disfunção primária do enxerto.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

• comuns: erupção cutânea, prurido, alopecias, acne, sudorese excessiva;
• incomuns: dermatite, fotossensibilidade;

• raros: necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell);
• muito raros: síndrome de Stevens-Johnson.

* Há relatos isolados de dor nos membros como parte da Síndrome da dor induzida por inibidores da calcineurina (SDIIC), que geralmente se apresenta como uma dor intensa, ascendente, simétrica e bilateral nos membros inferiores.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A experiência com superdose é limitada. Foram relatados diversos casos de superdose acidental de **tacrolimo**. Os sintomas incluíram tremor, dor de cabeça, náusea e vômito, infecções, urticária, letargia e aumentos da ureia no sangue, concentrações elevadas de creatinina sérica e alanino aminotransferase.

Não existem antídotos específicos para o **tacrolimo**. Se ocorrer superdose, devem ser tomadas medidas gerais de suporte e o tratamento sintomático deve ser iniciado.

Baseando-se no baixo peso molecular, na baixa solubilidade aquosa e na extensiva ligação a eritrócitos e proteínas plasmáticas, presume-se que o **tacrolimo** não seja dialisável. Em pacientes isolados com níveis plasmáticos muito altos, hemofiltração ou diafiltração foram eficazes na redução das concentrações tóxicas. Em caso de intoxicação oral, lavagem gástrica e/ou uso de adsorventes (como carvão ativado) podem ser úteis se aplicados logo após a ingestão.

Em caso de intoxicação 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

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-Indicações 2- Resultados de Eficácia 3-Característiccas Farmacológicas; 4-Contraindicações 5-Advertências e precauções 6-Interações Meicamentosas 7-Cuidados de Armazenamento do Medicamento 8-Posologia e Modo de Usar.	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 – Resultados de Eficácia; 3 - Característiccas Farmacológicas; 5-Advertências e precauções; 6 – Interações Medicamentosas; 7- Cuidados de Armazenamento do Medicamento; 8 – Posologia e Modo de Usar; 9. Reações Adversas	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	5-Advertências e precauções; 6 – Interações Medicamentosas; 8 – Posologia e Modo de Usar; 9- Reações Adversas	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
10/05/2021	----------	10452-GENÉRICO-Notificação de Alteração de Texto de Bula-RDC 60/12	21/08/2020	2808355205	10452-GENÉRICO-Notificação de Alteração de Texto de Bula-RDC 60/12	21/08/2020	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	1 MG CAP GEL DURA CT BL AL AL X 500 5 MG CAP GEL DURA CT BL AL AL X 500

23/11/2021	----------	10452-GENÉRICO-Notificação de Alteração de Texto de Bula-RDC 60/12	10/05/2021	1803383211	10452-GENÉRICO-Notificação de Alteração de Texto de Bula-RDC 60/12	10/05/2021	I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO APRESENTAÇÕES	VP e VPS	1 MG CAP GEL DURA CT BL AL AL X 250 5 MG CAP GEL DURA CT BL AL AL X 250