

PROGRAF[®]
(tacrolimo)

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Cápsulas

1 mg e 5 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Prograf®

tacrolimo

cápsulas

APRESENTAÇÕES

Cápsulas de 1 mg de tacrolimo em embalagem com 100 cápsulas.

Cápsulas de 5 mg de tacrolimo em embalagem com 50 cápsulas.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de 1 mg contém:

tacrolimo.....1 mg

Excipientes: croscarmelose sódica, estearato de magnésio, hipromelose e lactose.

Externamente (cápsulas): dióxido de titânio e gelatina.

Cada cápsula de 5 mg contém:

tacrolimo5 mg

Excipientes: croscarmelose sódica, estearato de magnésio, hipromelose e lactose.

Externamente (cápsulas): dióxido de titânio, óxido férrico e gelatina.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Prograf® é recomendado depois de você ser submetido a um transplante de rim ou fígado para evitar que o seu sistema imunológico rejeite o órgão transplantado. É recomendado que **Prograf®** seja utilizado concomitantemente com corticosteroides.

COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Prograf® é um medicamento que reduz a resposta do seu sistema imunológico, evitando que o seu organismo rejeite o órgão que você recebeu.

QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Este medicamento é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade (alergia) ao tacrolimo ou a qualquer componente da fórmula do medicamento.

O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Uma vez que **Prograf®** pode provocar alterações do funcionamento do rim ou fígado, seu médico irá solicitar exames de sangue com frequência.

Em pacientes que foram submetidos a transplante de rim, o tratamento com **Prograf®** pode provocar o aparecimento de diabetes que se manifesta por aumento da frequência de micção, aumento da sede ou do apetite. Portanto, informe seu médico se você apresentar algum destes sintomas.

O tratamento com **Prograf®** irá diminuir a sua imunidade e você estará mais sujeito a contrair infecções graves ou oportunistas ou piorar infecções pré-existentes, que podem levar a condições potencialmente sérias e fatais [por exemplo, leucoencefalopatia multifocal progressiva associada ao vírus JC (John Cunningham)]. Assim, é importante relatar ao seu médico se você tiver febre. Um distúrbio linfoproliferativo relacionado à infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV) foi relatado em receptores de órgãos transplantados imunossuprimidos. O risco de distúrbio linfoproliferativo é maior em crianças menores que estão sob o risco da infecção primária por EBV enquanto estão imunossuprimidas ou que passam a receber **Prograf®** após um longo período de terapia de imunossupressão. Devido ao risco de supressão excessiva do sistema imunológico, o qual pode aumentar a susceptibilidade a infecções, a combinação de terapias imunossupressoras deve ser utilizada com cautela.

Se você apresentar aumento da pressão sanguínea durante o tratamento com **Prograf®**, seu médico poderá rejeitar-lhe medicamentos anti-hipertensivos.

Como em pacientes recebendo outros imunossupressores, pacientes recebendo **Prograf®** tem um risco aumentado de desenvolver doenças malignas da pele. Portanto, a exposição ao sol e à luz ultravioleta deve ser limitada através do uso de roupas protetoras e um protetor solar com alto fator de proteção.

Se você apresentar aumento da espessura do coração durante o tratamento com **Prograf®**, seu médico poderá reduzir a dose ou interromper o tratamento.

Prograf® pode causar neurotoxicidade e nefrotoxicidade, particularmente quando usado em doses elevadas.

Deve-se tomar cuidado ao utilizar tacrolimo com outros medicamentos nefrotóxicos. Em particular, para evitar excesso de nefrotoxicidade, **Prograf®** não deve ser usado simultaneamente com ciclosporina. O uso de **Prograf®**

ou ciclosporina deve ser descontinuado pelo menos 24 horas antes do início do uso do outro. Em situações de concentrações elevadas de **Prograf®** ou de ciclosporina, o uso do outro medicamento deve ser adiado.

Os níveis de potássio no sangue deverão ser monitorados e diuréticos poupadores de potássio não devem ser utilizados durante a terapia com **Prograf®**.

Alguns pacientes tratados com tacrolimo relataram problemas do sistema nervoso (encefalopatias), tais como a síndrome da encefalopatia posterior reversível (PRES).

Casos de aplasia pura da série vermelha (PCRA) foram relatados em pacientes tratados com tacrolimo. Todos os pacientes apresentavam fatores de risco para PRCA, tais como infecção por parvovírus B19, doença subjacente ou medicamentos concomitantes associados com PRCA.

Perfuração gastrointestinal foi relatada em pacientes tratados com tacrolimo, embora todos os casos tenham sido considerados como 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 uma condição séria ou com risco de vida, se você apresentar qualquer sintoma, contate seu médico imediatamente para que tratamentos adequados, incluindo cirurgia, sejam considerados.

O tacrolimo pode provocar alterações no eletrocardiograma (prolongamento do intervalo QT e Torsade de Pointes).

Pacientes com comprometimento da função dos rins e do fígado

Se você recebeu um transplante de fígado e este não está funcionando bem, a utilização de **Prograf®** pode ser associada com o risco aumentado de desenvolvimento de insuficiência dos rins relacionada aos níveis elevados de tacrolimo no sangue total. Neste caso, o médico irá acompanhá-lo de perto até o final do tratamento e, se necessário, fará ajustes na dose de **Prograf®**.

Gravidez e Amamentação

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. O tacrolimo é transferido através da placenta. **Prograf®** deve ser usado durante a gravidez somente se o benefício para a mãe justificar o risco potencial ao feto.

Uma vez que o tacrolimo é excretado no leite humano, a amamentação deve ser interrompida durante o tratamento.

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

Interações Medicamentosas

Alguns medicamentos podem interferir com a ação de **Prograf®**. Portanto, converse com o médico antes de tomar qualquer outro medicamento.

Alguns medicamentos que podem aumentar a concentração de **Prograf®** no sangue são:

- bloqueadores de canal de cálcio: diltiazem, nicardipina, nifedipina, verapamil;
- antibióticos macrolídeos: claritromicina, eritromicina, trolenadromicina;
- agentes antifúngicos (para tratar micoses): clotrimazol, fluconazol, itraconazol, cetoconazol, voriconazol;

- agentes gastrintestinais pró-cinéticos: cisaprida, metoclopramida;
- inibidores de bomba de próton: lansoprazol, omeprazol;
- outros medicamentos: amiodarona, bromocriptina, cloranfenicol, cimetidina, ciclosporina, danazol, etinilestradiol, metilprednisolona, inibidores de protease do HIV (ritonavir, nelfinavir, saquinavir), inibidores de protease do vírus da hepatite C (telaprevir, boceprevir), nefazodona, hidróxido de magnésio e alumínio.

Alguns medicamentos que podem diminuir a concentração de **Prograf**[®] no sangue são:

- anticonvulsivantes: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína;
- antimicrobianos: rifabutina, caspofungina, rifampicina;
- fitoterápicos: Erva de São João;
- outros medicamentos: sirolimo.

Aumento da toxicidade renal foi observado após a administração concomitante de tacrolimo com anfotericina B ou ibuprofeno.

A administração concomitante de ciclosporina e tacrolimo não é recomendada.

Durante o tratamento com **Prograf**[®] você não deve tomar nenhuma vacina sem antes consultar o médico, pois a vacina pode não atuar como deveria.

Interação com alimentos

Foi relatado que a administração concomitante com suco de toranja (grapefruit) aumentou a concentração mínima sanguínea total de tacrolimo em pacientes receptores de transplante hepático. Portanto, você não deve tomar suco de toranja (grapefruit) durante o tratamento com **Prograf**[®].

A presença de alimentos no estômago diminui a absorção do tacrolimo.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunossupressão devem estar alerta quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando, assim, todos os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

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

Você deve conservar **Prograf**[®] cápsulas em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da umidade.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto Físico

As cápsulas de **Prograf**[®] são duras e opacas, de cores diferentes de acordo com a concentração: **Prograf**[®] 1,0 mg: branca, **Prograf**[®] 5,0 mg: vermelho-acinzentado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

A dose inicial será calculada pelo médico de acordo com o seu peso e com o tipo de órgão que você recebeu.

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: 5-20 ng/mL
Crianças - Transplante hepático	0,15-0,20 mg/kg/dia	mês 1 - 12: 5-20 ng/mL

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

Transplante de Fígado

Se possível, o tratamento será iniciado com **Prograf**® cápsulas. Se a terapia intravenosa for necessária, a mudança de **Prograf**® solução injetável para cápsulas é recomendada assim que a terapia oral puder ser tolerada. Isso usualmente ocorre em 2-3 dias. A dose inicial de **Prograf**® não deve ser administrada antes de 6 horas depois do transplante. Se você estiver recebendo infusão intravenosa, a primeira dose da terapia oral deve ser administrada de 8-12 horas depois da descontinuação da infusão intravenosa. A dose oral inicial de **Prograf**® cápsulas é de 0,10-0,15 mg/kg/dia, dividida em duas tomadas, com intervalo de 12 horas.

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

Seu médico irá ajustar a dose com base na avaliação clínica de rejeição e tolerabilidade. Doses menores de **Prograf**® podem ser suficientes como terapia de manutenção. Uma terapia conjunta com corticosteroides adrenais é recomendada logo após o transplante.

Transplante de Rim

Para o transplante de rim, dose oral inicial de **Prograf**® cápsulas é de 0,2 mg/kg/dia administrada a cada 12 horas em duas doses. A dose inicial de **Prograf**® pode ser administrada 24 horas depois do transplante, mas deve ser adiada até o funcionamento do rim se recuperar (como indicado, por exemplo, pela creatinina sérica $\leq$ 4mg/dL). Pacientes negros podem requerer doses mais elevadas para alcançar concentrações sanguíneas comparáveis.

Tempo após o transplante	Caucasianos N=114		Negros 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

Pacientes Pediátricos

Pacientes pediátricos que recebem transplante de fígado e que não têm comprometimento do funcionamento dos rins ou fígado antes da cirurgia requereram e toleraram doses mais elevadas que os adultos para alcançar concentrações sanguíneas similares. Portanto, é recomendado que a terapia seja iniciada em crianças com uma dose intravenosa inicial de 0,03-0,05 mg/kg/dia e uma dose oral inicial de 0,15-0,20 mg/kg/dia. Ajustes na dose podem ser necessários. A experiência em pacientes pediátricos receptores de transplante de rim é limitada.

Pacientes com Disfunção do Rim ou do Fígado

Devido ao potencial de toxicidade para os rins, pacientes com comprometimento do funcionamento dos rins ou do fígado devem receber as menores doses das faixas de dose intravenosa e oral recomendadas. Reduções adicionais na dose abaixo dessas faixas podem ser necessárias. A terapia de **Prograf**® usualmente deve ser adiada em até 48 horas ou mais se você apresentar diminuição na frequência de urinar após a cirurgia (oligúria pós-operatória).

Conversão de um Tratamento Imunossupressivo para Outro

Prograf® não deve ser usado simultaneamente com ciclosporina. **Prograf**® ou ciclosporina devem ser descontinuados no mínimo 24 horas antes de iniciar o outro. Na presença de concentrações elevadas de **Prograf**® ou ciclosporina, a administração do medicamento deve, em geral, ser adiada.

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: 5-20 ng/mL
Crianças - Transplante hepático	0,15-0,20 mg/kg/dia	mês 1 - 12: 5-20 ng/mL

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

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

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

Se você esquecer de tomar **Prograf®**, tome a dose recomendada assim que se lembrar. Se estiver muito próximo da próxima tomada, pule a dose esquecida e tome a próxima dose na hora recomendada. Não tome o dobro da dose para compensar a dose esquecida.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Transplante de fígado

As reações adversas observadas com maior frequência durante o tratamento com **Prograf®** são: tremores, dor de cabeça, diarreia, aumento da pressão arterial, náuseas e comprometimento do funcionamento dos rins. Algumas vezes, a diarreia foi associada com náusea e vômito. Hipercalemia (níveis de potássio aumentados no sangue) e hipomagnesemia (níveis de magnésio aumentados no sangue) ocorreram em pacientes recebendo terapia com **Prograf®**.

Hiperglicemia (níveis aumentados de glicose no sangue) também foi observada em muitos pacientes; alguns necessitaram terapia com insulina.

Os eventos adversos relatados por mais de 15% dos pacientes receptores de transplante hepático tratados com tacrolimo em dois estudos clínicos incluem: Dor de cabeça, tremor, dificuldade para dormir, parestesia (sensação de formigamento na pele), diarreia, náusea, constipação (prisão de ventre), teste de função do fígado anormal, falta de apetite, vômito, pressão alta, funcionamento anormal dos rins, níveis aumentados de creatinina, níveis aumentados de ureia no sangue, infecção do trato urinário, oligúria (diminuição do volume de urina), níveis aumentados de potássio, níveis diminuídos de potássio, aumento de glicose no sangue, níveis diminuídos de magnésio no sangue, anemia (redução dos glóbulos vermelhos do sangue), leucocitose (aumento dos glóbulos brancos do sangue), trombocitopenia, dor abdominal, dor, febre, cansaço, dor nas costas, ascite (coleção de líquido na cavidade abdominal ou nos tecidos), edema periférico, derrame pleural, atelectasia (colapso pulmonar), dificuldade para respirar, coceira, erupção cutânea.

Transplante de rim

As reações adversas observadas com maior frequência durante o tratamento com **Prograf®** são: infecção, tremor, aumento da pressão arterial, redução do funcionamento do rim, constipação, diarreia, dor de cabeça, dor no abdômen e dificuldade para dormir.

Os eventos adversos relatados por mais de 15% dos pacientes receptores de transplante renal tratados com **Prograf®** foram: tremor, dor de cabeça, dificuldade para dormir, parestesia (sensação de formigamento na pele), tontura, diarreia, náusea, constipação (prisão de ventre), vômito, dispepsia (azia), aumento da pressão arterial, dor no peito, aumento da creatinina, infecção do trato urinário, níveis baixos de fósforo no sangue, níveis baixos de magnésio no sangue, níveis aumentados de lipídios no sangue, níveis aumentados de potássio no sangue, Diabetes Mellitus, níveis baixos de potássio no sangue, níveis aumentados de glicose no sangue, edema, anemia (redução dos glóbulos vermelhos do sangue), leucopenia (redução dos glóbulos brancos do sangue), infecção, edema periférico, cansaço, dor abdominal, febre, dor nas costas, dispepsia (azia), aumento da tosse, dor nas articulações, erupção na pele, coceira.

Reações Adversas Menos Frequentemente Relatadas

Os eventos adversos a seguir foram relatados tanto em receptores de transplante de fígado como de rins, que foram tratados com tacrolimo nos estudos clínicos.

Sistema Nervoso: sonhos anormais, agitação, amnésia (perda de memória), ansiedade, confusão, convulsão, choro, depressão, vertigem, euforia, instabilidade emocional, encefalopatia, acidente vascular cerebral hemorrágico, alucinações, dor de cabeça, hipertonia, incoordenação, insônia, monoparesia, contrações involuntárias de músculos, compressão de nervo, nervosismo, neuralgia, neuropatia, parestesia, paralisia flácida, redução da habilidade psicomotora, psicose, quadriparesia, sonolência, pensamento anormal, escrita prejudicada;

Órgãos dos Sentidos: visão anormal, ambliopia (visão turva), dor de ouvido, otite média, ruídos nos ouvidos (zumbidos);

Gastrointestinal: anorexia (falta de apetite), colangite, icterícia colestática, duodenite, dispepsia (azia), disfagia (dificuldade para engolir), esofagite, flatulência, gastrite, gastroesofagite, hemorragia gastrointestinal, aumento de gama-GT, perfuração gastrointestinal, hepatite, hepatite granulomatosa, íleo, aumento do apetite, icterícia, dano hepático, teste da função hepática anormal, náusea, náusea e vômito, esofagite ulcerativa, candidíase oral, pseudocistite pancreática, distúrbio retal, estomatite, vômito;

Cardiovascular: eletrocardiograma anormal, angina no peito, arritmia, fibrilação atrial, “flutter” atrial, falência cardiopulmonar, distúrbio cardiovascular, falência cardiorespiratória, dor no peito, tromboflebite profunda (inflamação de veia), eletrocardiograma anormal, ecocardiograma anormal, complexo QRS do eletrocardiograma anormal, seguimento ST do eletrocardiograma anormal, redução da frequência cardíaca, hemorragia, hipotensão, síncope (desmaio), hipotensão postural, distúrbio vascular periférico, flebite, taquicardia, trombose, vasodilatação;

Urogenital: insuficiência renal aguda, albuminúria, neuropatia por vírus BK, espasmos da bexiga, cistite, disúria (dor para urinar), hematúria (urina com sangue), hidronefrose, falência renal, necrose tubular renal, noctúria (aumento da frequência urinária à noite), oligúria, piúria, nefropatia tóxica, incontinência de esforço, frequência urinária incontinência urinária, retenção urinária, vaginite;

Metabólico/Nutricional: acidose, aumento da fosfatase alcalina, alcalose, aumento das transaminases (SGPT/SGOT), decréscimo do bicarbonato, bilirrubinemia, aumento da ureia sanguínea, desidratação, aumento da gama-GT, cicatrização anormal, hipercalcemia, hipercolesterolemia, hiperlipemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia, hipervolemia, hipocalcemia, hipoglicemia, hipocalemia, hipomagnesemia, hiponatremia (níveis diminuídos de sódio no sangue), hipofosfatemia, hipoproteinemia, aumento da desidrogenase láctica, edema periférico, ganho de peso;

Endócrino: Síndrome de Cushing, Diabetes Mellitus;

Hematático/Linfático: distúrbio na coagulação, equimose, aumento do hematócrito, hemoglobina anormal, anemia hipocrômica, leucocitose, leucopenia, policitemia, diminuição da protrombina, decréscimo do ferro sérico, trombocitopenia;

Diversos: abdômen aumentado, abscesso, lesão acidental, reações alérgicas, celulite, calafrios, quedas, mal estar, síndrome gripal, edema generalizado, hérnia, mobilidade reduzida, dor, peritonite, reações de fotossensibilidade, sépsis (infecção generalizada), intolerância à temperatura, ulceração;

Musculoesquelético: artralgia (dor nas articulações), câibras, espasmos generalizados, disfunção articular, câibras nas pernas, mialgia, miastenia (fraqueza muscular), osteoporose;

Respiratório: asma, bronquite, aumento da tosse, dispneia, enfisema, soluços, distúrbio pulmonar, função pulmonar reduzida, pneumotórax, edema pulmonar, faringite, derrame pleural, pneumonia, distúrbio respiratório, rinite, sinusite, alteração na voz;

Pele: acne, alopecia (queda de cabelo), dermatites esfoliativas, dermatites fúngicas (inflamação da pele causada por fungos), herpes simples, herpes zoster, hirsutismo (aumento de pelos no corpo), neoplasia cutânea benigna, manchas na pele, alteração cutânea, ulceração cutânea, sudorese.

Reações adversas relatadas após o início da comercialização

Os eventos adversos a seguir foram relatados durante a experiência de comercialização mundial de **Prograf®**. Uma vez que tais eventos são relatados voluntariamente a partir de uma população de tamanho incerto, são associados com doenças concomitantes, terapias com diversos medicamentos e procedimentos cirúrgicos, nem sempre é possível estabelecer uma estimativa confiável de sua frequência ou estabelecer a relação de causalidade com a exposição ao medicamento.

Houve casos raros de relatos espontâneos de hipertrofia do miocárdio associada com manifestação clínica de disfunção ventricular em pacientes recebendo terapia com **Prograf®**.

Outros eventos incluem:

Cardiovascular: fibrilação atrial, “flutter” atrial, arritmia cardíaca, parada cardíaca, onda T do eletrocardiograma anormal, rubor, infarto do miocárdio, isquemia do miocárdio, derrame pericárdico, prolongamento do intervalo QT, Torsade de Pointes, trombose venosa profunda nos membros, extrasístole ventricular, fibrilação ventricular;

Gastrointestinal: estenose do ducto biliar, colite, enterocolite, gastroenterite, doença do refluxo gastroesofágico, citólise hepática, necrose hepática, hepatotoxicidade, esvaziamento gástrico reduzido, gordura hepática, esteatose hepática, ulceração bucal, pancreatite hemorrágica, pancreatite necrosante, úlcera gástrica, doença hepática veno-oclusiva;

Hematológico/Linfático: agranulocitose, coagulação intravascular disseminada, anemia hemolítica, neutropenia, pancitopenia, aplasia pura da série vermelha, púrpura trombocitopênica, púrpura trombocitopênica trombótica;

Metabólico/Nutricional: glicosúria, aumento da amilase incluindo pancreatite, perda de peso;

Diversos: “ondas” de calor e frio, nervosismo, acessos de calor, falência múltipla dos órgãos, disfunção primária do enxerto;

Sistema Nervoso: Síndrome do túnel do carpo, infarto cerebral, hemiparesia, leucoencefalopatia, desordem mental, mudez, síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES), leucoencefalopatia multifocal progressiva, quadriplegia, desordens da fala, síncope;

Respiratório: Síndrome da angústia respiratória aguda, doença pulmonar intersticial, infiltração pulmonar, angústia respiratória, falência respiratória;

Pele: Síndrome de Stevens-Johnson, necrose epidérmica tóxica;

Outros sentidos: cegueira, cegueira cortical, perda da audição incluindo surdez, fotofobia;

Urogenital: falência renal aguda, cistite hemorrágica, síndrome urêmica hemolítica, desordem da micção.

Alterações de exames laboratoriais

A creatinina sérica, o potássio e a taxa de glicose em jejum devem ser avaliados regularmente. O monitoramento de rotina dos sistemas metabólico e hematológico deve ser realizado conforme indicação clínica.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

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

A experiência disponível com superdose é limitada. Superdoses agudas até 30 vezes a dose pretendida foram relatadas. Quase todos os casos foram assintomáticos e todos os pacientes se recuperaram sem sequelas. Ocasionalmente, a superdose aguda foi seguida por reações adversas consistentes com as descritas anteriormente, exceto em um caso em que urticária transitória e letargia foram observadas. Baseando-se na pequena solubilidade aquosa e na extensiva ligação a eritrócitos e proteínas plasmáticas, se presume que o tacrolimo não é dialisável; não existe nenhuma experiência com hemoperfusão com carvão. O uso oral de carvão ativado foi reportado para o tratamento de superdoses agudas, mas essas experiências não foram suficientes para garantir a recomendação do seu uso. Em geral, medidas de suporte e tratamento de sintomas específicos devem ser seguidos em todos os casos de superdose.

Em estudos de toxicidade aguda oral e IV, a mortalidade foi observada a ou acima das seguintes doses: em ratos adultos, 52 vezes a dose oral recomendada em humanos; em ratos imaturos, 16 vezes a dose oral recomendada em humanos; e em ratos adultos, 16 vezes a dose intravenosa recomendada para humanos (Todas as doses são corrigidas em acordo com a superfície corpórea).

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

DIZERES LEGAIS

MS - 1.1236.3347

Farm.Resp: Marcos R. Pereira– CRF/SP-12.304

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Gerivatiba, 207, São Paulo – SP

CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

Astellas Ireland Co. Ltd.

Killorglin Irlanda

Importado por:

Janssen–Cilag Farmacêutica Ltda.

Rodovia Presidente Dutra, km 154 - São José dos Campos - SP

CNPJ 51.780.468/0002-68

® Marca de Astellas Ireland Co. Ltd.

Venda sob prescrição médica.

SAC 0800.7011851

www.janssen.com.br



Histórico de alteração para a bula

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
N/A	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	19/08/2013	19/08/2013	Foram atualizados os seguintes itens: - O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? Correções ortográficas em outros itens também foram efetuadas.

PROGRAF[®]
(tacrolimo)

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Solução Injetável

5 mg/mL

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Prograf®

tacrolimo

solução injetável

APRESENTAÇÕES

Solução injetável estéril concentrada (5 mg/mL de tacrolimo) em embalagem com 10 ampolas de 1 mL.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada ampola de 1 mL contém 5 mg de tacrolimo.

Excipientes: álcool anidro e óleo de rícino hidrogenado.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Prograf® é recomendado depois de você ser submetido a um transplante de rim ou fígado para evitar que o seu sistema imunológico rejeite o órgão transplantado. É recomendado que **Prograf®** seja utilizado concomitantemente com corticosteroides. Por causa do risco de anafilaxia, **Prograf®** solução injetável deve ser reservado para aqueles pacientes que não estão capacitados a tomar **Prograf®** cápsulas pela via oral.

COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Prograf® é um medicamento que reduz a resposta do seu sistema imunológico, evitando que o seu organismo rejeite o órgão que você recebeu.

QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Este medicamento é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade (alergia) ao tacrolimo ou a qualquer componente da fórmula do medicamento. **Prograf®** injetável é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade ao HCO-60 (óleo de rícino polioxil 60 hidrogenado).

O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Uma vez que **Prograf®** pode provocar alterações do funcionamento do rim ou fígado, seu médico irá solicitar exames de sangue com frequência.

Em pacientes que foram submetidos a transplante de rim, o tratamento com **Prograf®** pode provocar o aparecimento de diabetes que se manifesta por aumento da frequência de micção, aumento da sede ou do apetite. Portanto, informe seu médico se você apresentar algum destes sintomas.

O tratamento com **Prograf**[®] irá diminuir a sua imunidade e você estará mais sujeito a contrair infecções graves ou oportunistas ou piorar infecções pré-existentes, que podem levar a condições potencialmente sérias e fatais [por exemplo, leucoencefalopatia multifocal progressiva associada ao vírus JC (John Cunningham)]. Assim, é importante relatar ao seu médico se você tiver febre. Um distúrbio linfoproliferativo relacionado à infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV) foi relatado em receptores de órgãos transplantados imunossuprimidos. O risco de distúrbio linfoproliferativo é maior em crianças menores que estão sob o risco da infecção primária por EBV enquanto estão imunossuprimidas ou que passam a receber **Prograf**[®] após um longo período de terapia de imunossupressão. Devido ao risco de supressão excessiva do sistema imunológico, o qual pode aumentar a susceptibilidade a infecções, a combinação de terapias imunossupressoras deve ser utilizada com cautela.

Se você apresentar aumento da pressão sanguínea durante o tratamento com **Prograf**[®], seu médico poderá rejeitar-lhe medicamentos anti-hipertensivos.

Como em pacientes recebendo outros imunossupressores, pacientes recebendo **Prograf**[®] tem um risco aumentado de desenvolver doenças malignas da pele. Portanto, a exposição ao sol e à luz ultravioleta deve ser limitada através do uso de roupas protetoras e um protetor solar com alto fator de proteção.

Se você apresentar aumento da espessura do coração durante o tratamento com **Prograf**[®], seu médico poderá reduzir a dose ou interromper o tratamento.

Prograf[®] pode causar neurotoxicidade e nefrotoxicidade, particularmente quando usado em doses elevadas.

Deve-se tomar cuidado ao utilizar tacrolimo com outros medicamentos nefrotóxicos. Em particular, para evitar excesso de nefrotoxicidade, **Prograf**[®] não deve ser usado simultaneamente com ciclosporina. O uso de **Prograf**[®] ou ciclosporina deve ser descontinuado pelo menos 24 horas antes do início do uso do outro. Em situações de concentrações elevadas de **Prograf**[®] ou de ciclosporina, o uso do outro medicamento deve ser adiado.

Os níveis de potássio no sangue deverão ser monitorados e diuréticos poupadores de potássio não devem ser utilizados durante a terapia com **Prograf**[®].

Alguns pacientes tratados com tacrolimo relataram problemas do sistema nervoso (encefalopatias), tais como a síndrome da encefalopatia posterior reversível (PRES).

Casos de aplasia pura da série vermelha (PRCA) foram relatados em pacientes tratados com tacrolimo. Todos os pacientes apresentavam fatores de risco para PRCA, tais como infecção por parvovírus B19, doença subjacente ou medicamentos concomitantes associados com PRCA.

Perfuração gastrointestinal foi relatada em pacientes tratados com tacrolimo, embora todos os casos tenham sido considerados como 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 uma condição séria ou com risco de vida, se você apresentar qualquer sintoma, contate seu médico imediatamente para que tratamentos adequados, incluindo cirurgia, sejam considerados.

O tacrolimo pode provocar alterações no eletrocardiograma (prolongamento do intervalo QT e Torsade de Pointes).

Poucos pacientes que usaram **Prograf**[®] injetável apresentaram reações anafiláticas. Apesar da causa exata dessas reações ser desconhecida, outros medicamentos com derivados de óleo de rícino na sua formulação foram associados com anafilaxia em uma porcentagem pequena de pacientes. Devido a esse risco potencial de anafilaxia, **Prograf**[®] injetável deve ser utilizado somente para pacientes que não estão capacitados a receber **Prograf**[®] em cápsulas.

Pacientes recebendo **Prograf**[®] injetável devem ficar sob observação contínua durante pelos menos 30 minutos após o início da infusão e em intervalos frequentes após esse período. Se sinais ou sintomas de anafilaxia ocorrerem, a infusão deve ser interrompida.

Pacientes com comprometimento da função dos rins e do fígado

Se você recebeu um transplante de fígado e este não está funcionando bem, a utilização de **Prograf**[®] pode ser associada com o risco aumentado de desenvolvimento de insuficiência dos rins relacionada aos níveis elevados de tacrolimo no sangue total. Neste caso, o médico irá acompanhá-lo de perto até o final do tratamento e, se necessário, fará ajustes na dose de **Prograf**[®].

Gravidez e Amamentação

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. O tacrolimo é transferido através da placenta. **Prograf**[®] deve ser usado durante a gravidez somente se o benefício para a mãe justificar o risco potencial ao feto.

Uma vez que o tacrolimo é excretado no leite humano, a amamentação deve ser interrompida durante o tratamento.

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

Interações Medicamentosas

Alguns medicamentos podem interferir com a ação de **Prograf**[®]. Portanto, converse com o médico antes de tomar qualquer outro medicamento.

Alguns medicamentos que podem aumentar a concentração de **Prograf**[®] no sangue são:

- bloqueadores de canal de cálcio: diltiazem, nicardipina, nifedipina, verapamil;
- antibióticos macrolídeos: claritromicina, eritromicina, trolenadromicina;
- agentes antifúngicos (para tratar micoses): clotrimazol, fluconazol, itraconazol, cetoconazol, voriconazol;
- agentes gastrintestinais pró-cinéticos: cisaprida, metoclopramida;
- inibidores de bomba de próton: lansoprazol, omeprazol;
- outros medicamentos: amiodarona, bromocriptina, cloranfenicol, cimetidina, ciclosporina, danazol, etinilestradiol, metilprednisolona, inibidores de protease do HIV (ritonavir, nelfinavir, saquinavir), inibidores de protease do vírus da hepatite C (telaprevir, boceprevir), nefazodona, hidróxido de magnésio e alumínio.

Alguns medicamentos que podem diminuir a concentração de **Prograf**[®] no sangue são:

- anticonvulsivantes: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína;
- antimicrobianos: rifabutina, caspofungina, rifampicina;
- fitoterápicos: Erva de São João;
- outros medicamentos: sirolimo.

Aumento da toxicidade renal foi observado após a administração concomitante de tacrolimo com anfotericina B ou ibuprofeno.

A administração concomitante de ciclosporina e tacrolimo não é recomendada.

Durante o tratamento com **Prograf**[®] você não deve tomar nenhuma vacina sem antes consultar o médico, pois a vacina pode não atuar como deveria.

Interação com alimentos

Foi relatado que a administração concomitante com suco de toranja (grapefruit) aumentou a concentração mínima sanguínea total de tacrolimo em pacientes receptores de transplante hepático. Portanto, você não deve tomar suco de toranja (grapefruit) durante o tratamento com **Prograf**[®]. A presença de alimentos no estômago diminui a absorção do tacrolimo.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunossupressão devem estar alerta quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando, assim, todos os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

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

Você deve conservar **Prograf**[®] solução injetável em temperatura entre 5°C e 25°C.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto Físico

Prograf[®] solução injetável apresenta-se como um líquido claro e incolor.

Após preparo, Prograf[®] solução injetável pode ser mantido por até 24 horas, armazenado em recipientes de vidro ou polietileno.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

A dose inicial será calculada pelo médico de acordo com o seu peso e com o tipo de órgão que você recebeu.

Se você não conseguir tomar **Prograf**[®] cápsulas, o tratamento pode ser iniciado com **Prograf**[®] solução injetável.

A dose inicial de **Prograf**[®] não deve ser administrada antes de 6 horas depois do transplante. A dose inicial de **Prograf**[®] solução injetável é 0,03-0,05 mg/kg/dia em forma de infusão intravenosa contínua. Os pacientes adultos devem receber os limites inferiores da faixa de dose. A infusão intravenosa contínua de **Prograf**[®] solução injetável deve ocorrer somente até você conseguir tolerar a administração oral de **Prograf**[®] cápsulas.

Preparação para a Administração/Estabilidade

Prograf® solução injetável deve ser diluído em cloreto de sódio injetável 0,9% ou glicose 5% injetável para uma concentração entre 0,004 mg/mL e 0,02 mg/mL anteriormente ao uso. A solução diluída para a infusão deve ser armazenada em recipientes de vidro ou polietileno e deve ser descartada depois de 24 horas. A solução diluída para a infusão não deve ser armazenada em recipientes de PVC devido ao decréscimo da estabilidade e ao potencial de extração de ftalatos. Em situações em que soluções mais diluídas são utilizadas (ex., dose pediátrica, etc.), tubos sem PVC devem ser usados para minimizar o potencial de adsorção da droga pelo tubo. Os medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente para verificar a ocorrência de descoloração e presença de partículas, sempre que a solução e o recipiente permitirem. Devido à instabilidade química de tacrolimo em meio alcalino, **Prograf®** injetável não deve ser misturado ou coinfundido com soluções de pH ≥ 9 (ex.: ganciclovir ou aciclovir).

Transplantes de Fígado

É recomendado que esses pacientes iniciem terapia oral com **Prograf®** cápsulas se possível. Se a terapia intravenosa for necessária, a mudança de **Prograf®** solução injetável para cápsulas é recomendada assim que a terapia oral puder ser tolerada. Isso usualmente ocorre em 2-3 dias. A dose inicial de **Prograf®** não deve ser administrada antes de 6 horas depois do transplante. Em um paciente recebendo infusão intravenosa, a primeira dose da terapia oral deve ser administrada de 8-12 horas depois da descontinuação da infusão intravenosa. Em pacientes 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 **Prograf®** podem ser suficientes como terapia de manutenção. Uma terapia conjunta com corticosteroides adrenais é recomendada logo após o transplante.

Transplantes Rim

A dose oral inicial recomendada de **Prograf®** é 0,2 mg/kg/dia administrada a cada 12 horas em duas doses. A dose inicial de **Prograf®** pode ser administrada 24 horas depois do transplante, mas deve ser adiada até a função renal se recuperar (como indicado, por exemplo, pela creatinina sérica $\leq 4\text{mg/dL}$). Pacientes negros podem requerer doses mais elevadas para alcançar concentrações sanguíneas comparáveis.

Tempo após o transplante	Caucasianos N=114		Negros 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

Pacientes Pediátricos

Pacientes pediátricos que recebem transplante de fígado e que não têm comprometimento do funcionamento dos rins ou fígado antes da cirurgia requereram e toleraram doses mais elevadas que os adultos para alcançar concentrações sanguíneas similares. Portanto, é recomendado que a terapia seja iniciada em pacientes pediátricos com uma dose intravenosa inicial de 0,03-0,05 mg/kg/dia e uma dose oral inicial de 0,15-0,20 mg/kg/dia. Ajustes na dose podem ser necessários. A experiência em pacientes pediátricos receptores de transplante de rim é limitada.

Pacientes com Disfunção do Rim ou do Fígado

Devido ao potencial de toxicidade para os rins, pacientes com comprometimento do funcionamento dos rins ou do fígado devem receber as menores doses das faixas de dose intravenosa e oral recomendadas. Reduções adicionais na dose abaixo dessas faixas podem ser necessárias. A terapia de **Prograf®** usualmente deve ser adiada em até 48 horas ou mais se você apresentar diminuição na frequência de urinar após a cirurgia (oligúria pós-operatória).

Conversão de um Tratamento Imunossupressivo para Outro

Prograf® não deve ser usado simultaneamente com ciclosporina. **Prograf®** ou ciclosporina devem ser descontinuados no mínimo 24 horas antes de iniciar o outro. Na presença de concentrações elevadas de **Prograf®** ou ciclosporina, a administração do medicamento deve, em geral, ser adiada.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

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

Prograf® solução injetável é um medicamento utilizado sob orientação e supervisão médica.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Transplante de fígado

As reações adversas observadas com maior frequência durante o tratamento com **Prograf®** são: tremores, dor de cabeça, diarreia, aumento da pressão arterial, náuseas e comprometimento do funcionamento dos rins. Algumas vezes, a diarreia foi associada com náusea e vômito.

Hipercalcemia (níveis de potássio aumentados no sangue) e hipomagnesemia (níveis de magnésio aumentados no sangue) ocorreram em pacientes recebendo terapia com **Prograf®**.

Hiperglicemia (níveis aumentados de glicose no sangue) também foi observada em muitos pacientes; alguns necessitaram terapia com insulina.

Os eventos adversos relatados por mais de 15% dos pacientes receptores de transplante hepático tratados com tacrolimo em dois estudos clínicos incluem: Dor de cabeça, tremor, dificuldade para dormir, parestesia (sensação de formigamento na pele), diarreia, náusea, constipação (prisão de ventre), teste de função do fígado anormal,

falta de apetite, vômito, pressão alta, funcionamento anormal dos rins, níveis aumentados de creatinina, níveis aumentados de ureia no sangue, infecção do trato urinário, oligúria (diminuição do volume de urina), níveis aumentados de potássio, níveis diminuídos de potássio, aumento de glicose no sangue, níveis diminuídos de magnésio no sangue, anemia (redução dos glóbulos vermelhos do sangue), leucocitose (aumento dos glóbulos brancos do sangue,) dor abdominal, dor, febre, cansaço, dor nas costas, ascite (coleção de líquido na cavidade abdominal ou nos tecidos), edema periférico, efusão pleural, atelectasia (colapso pulmonar), dificuldade para respirar, coceira, erupção cutânea.

Transplante de rim

As reações adversas observadas com maior frequência durante o tratamento com **Prograf®** são: infecção, tremor, aumento da pressão arterial, redução do funcionamento do rim, constipação, diarreia, dor de cabeça, dor no abdômen e dificuldade para dormir.

Os eventos adversos relatados por mais de 15% dos pacientes receptores de transplante renal tratados com **Prograf®** foram: tremor, dor de cabeça, dificuldade para dormir, parestesia (sensação de formigamento na pele), tontura, diarreia, náusea, constipação (prisão de ventre), vômito, dispepsia (azia), aumento da pressão arterial, dor no peito, aumento da creatinina, infecção do trato urinário, níveis baixos de fósforo no sangue, níveis baixos de magnésio no sangue, níveis aumentados de lipídios no sangue, níveis aumentados de potássio no sangue, Diabetes Mellitus, níveis baixos de potássio no sangue, níveis aumentados de glicose no sangue, edema, anemia (redução dos glóbulos vermelhos do sangue), leucopenia (redução dos glóbulos brancos do sangue), infecção, edema periférico, cansaço, dor abdominal, febre, dor nas costas, dispepsia (azia), aumento da tosse, dor nas articulações, erupção na pele, coceira.

Reações Adversas Menos Frequentemente Relatadas

Os eventos adversos a seguir foram relatados tanto em receptores de transplante de fígado como de rins, que foram tratados com tacrolimo nos estudos clínicos.

Sistema Nervoso: sonhos anormais, agitação, amnésia (perda de memória), ansiedade, confusão, convulsão, choro, depressão, vertigem, euforia, instabilidade emocional, encefalopatia, acidente vascular cerebral hemorrágico, alucinações, dor de cabeça, hipertonia, incoordenação, insônia, monoparesia, contrações involuntárias de músculos, compressão de nervo, nervosismo, neuralgia, neuropatia, parestesia, paralisia flácida, redução da habilidade psicomotora, psicose, quadriparesia, sonolência, pensamento anormal, escrita prejudicada;

Órgãos dos Sentidos: visão anormal, ambliopia (visão turva), dor de ouvido, otite média, ruídos nos ouvidos (tinidos);

Gastrointestinal: anorexia (falta de apetite), colangite, icterícia colestática, duodenite, dispepsia (azia), disfagia (dificuldade para engolir), esofagite, flatulência, gastrite, gastroesofagite, hemorragia gastrointestinal, aumento de gama-GT, perfuração gastrointestinal, hepatite, hepatite granulomatosa, íleo, aumento do apetite, icterícia, dano hepático, teste da função hepática anormal, náusea, náusea e vômito, esofagite ulcerativa, candidíase oral, pseudocistite pancreática, distúrbio retal, estomatite, vômito;

Cardiovascular: eletrocardiograma anormal, angina no peito, arritmia, fibrilação atrial, “flutter” atrial, falência cardiopulmonar, distúrbio cardiovascular, falência cardiorespiratória, dor no peito, tromboflebite profunda (inflamação de veia), eletrocardiograma anormal, ecocardiograma anormal, complexo QRS do eletrocardiograma anormal, seguimento ST do eletrocardiograma anormal, redução da frequência cardíaca, hemorragia, hipotensão, síncope (desmaio), hipotensão postural, distúrbio vascular periférico, flebite, taquicardia, trombose, vasodilatação;

Urogenital: insuficiência renal aguda, albuminúria, neuropatia por vírus BK, espasmos da bexiga, cistite, disúria (dor para urinar), hematúria (urina com sangue), hidronefrose, falência renal, necrose tubular renal, noctúria (aumento da frequência urinária à noite), oligúria, piúria, nefropatia tóxica, incontinência de esforço, frequência urinária incontinência urinária, retenção urinária, vaginite;

Metabólico/Nutricional: acidose, aumento da fosfatase alcalina, alcalose, aumento das transaminases (SGPT/SGOT), decréscimo do bicarbonato, bilirrubinemia, aumento da ureia sanguínea, desidratação, aumento da gama-GT, cicatrização anormal, hipercalcemia, hipercolesterolemia, hiperlipemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia, hipervolemia, hipocalcemia, hipoglicemia, hipocalemia, hipomagnesemia, hiponatremia (níveis diminuídos de sódio no sangue), hipofosfatemia, hipoproteinemia, aumento da desidrogenase lática, edema periférico, ganho de peso;

Endócrino: Síndrome de Cushing, Diabetes Mellitus;

Hematológico/Linfático: distúrbio na coagulação, equimose, aumento do hematócrito, hemoglobina anormal, anemia hipocrômica, leucocitose, leucopenia, policitemia, diminuição da protrombina, decréscimo do ferro sérico, trombocitopenia;

Diversos: abdômen aumentado, abscesso, lesão acidental, reações alérgicas, celulite, calafrios, quedas, mal estar, síndrome gripal, edema generalizado, hérnia, mobilidade reduzida, dor, peritonite, reações de fotossensibilidade, sépsis (infecção generalizada), intolerância à temperatura, ulceração;

Musculoesquelético: artralgia (dor nas articulações), câibras, espasmos generalizados, disfunção articular, câibras nas pernas, mialgia, miastenia (fraqueza muscular), osteoporose;

Respiratório: asma, bronquite, aumento da tosse, dispneia, enfisema, soluços, distúrbio pulmonar, função pulmonar reduzida, pneumotórax, edema pulmonar, faringite, derrame pleural, pneumonia, distúrbio respiratório, rinite, sinusite, alteração na voz;

Pele: acne, alopecia (queda de cabelo), dermatites esfoliativas, dermatites fúngicas (inflamação da pele causada por fungos), herpes simples, herpes zoster, hirsutismo (aumento de pelos no corpo), neoplasia cutânea benigna, manchas na pele, alteração cutânea, ulceração cutânea, sudorese.

Reações adversas relatadas após o início da comercialização

Os eventos adversos a seguir foram relatados durante a experiência de comercialização mundial de **Prograf®**. Uma vez que tais eventos são relatados voluntariamente a partir de uma população de tamanho incerto, são associados com doenças concomitantes, terapias com diversos medicamentos e procedimentos cirúrgicos, nem sempre é possível estabelecer uma estimativa confiável de sua frequência ou estabelecer a relação de causalidade com a exposição ao medicamento.

Houve casos raros de relatos espontâneos de hipertrofia do miocárdio associada com manifestação clínica de disfunção ventricular em pacientes recebendo terapia com **Prograf®**.

Outros eventos incluem:

Cardiovascular: fibrilação atrial, “flutter” atrial, arritmia cardíaca, parada cardíaca, onda T do eletrocardiograma anormal, rubor, infarto do miocárdio, isquemia do miocárdio, derrame pericárdico, prolongamento do intervalo QT, Torsade de Pointes, trombose venosa profunda nos membros, extrasístole ventricular, fibrilação ventricular;

Gastrointestinal: estenose do ducto biliar, colite, enterocolite, gastroenterite, doença do refluxo gastroesofágico, citólise hepática, necrose hepática, hepatotoxicidade, esvaziamento gástrico reduzido, gordura hepática, esteatose hepática, ulceração bucal, pancreatite hemorrágica, pancreatite necrozante, úlcera gástrica, doença hepática venooclusiva;

Hematológico/Linfático: agranulocitose, coagulação intravascular disseminada, anemia hemolítica, neutropenia, pancitopenia, aplasia pura da série vermelha, púrpura trombocitopênica, púrpura trombocitopênica trombótica;

Metabólico/Nutricional: glicosúria, aumento da amilase incluindo pancreatite, perda de peso;

Diversos: “ondas” de calor e frio, nervosismo, acessos de calor, falência múltipla dos órgãos, disfunção primária do enxerto;

Sistema Nervoso: Síndrome do túnel do carpo, infarto cerebral, hemiparesia, leucoencefalopatia, desordem mental, mudez, síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES), leucoencefalopatia multifocal progressiva, quadriplegia, desordens da fala, síncope;

Respiratório: Síndrome da angústia respiratória aguda, doença pulmonar intersticial, infiltração pulmonar, angústia respiratória, falência respiratória;

Pele: Síndrome de Stevens-Johnson, necrose epidérmica tóxica;

Outros sentidos: cegueira, cegueira cortical, perda da audição incluindo surdez, fotofobia;

Urogenital: falência renal aguda, cistite hemorrágica, síndrome urêmica hemolítica, desordem da micção.

Alterações de exames laboratoriais

A creatinina sérica, o potássio e a taxa de glicose em jejum devem ser avaliados regularmente. O monitoramento de rotina dos sistemas metabólico e hematológico deve ser realizado conforme indicação clínica.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

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

A experiência disponível com superdose é limitada. Superdoses agudas até 30 vezes a dose pretendida foram relatadas. Quase todos os casos foram assintomáticos e todos os pacientes se recuperaram sem sequelas. Ocasionalmente, a superdose aguda foi seguida por reações adversas consistentes com as descritas anteriormente, exceto em um caso em que urticária transitória e letargia foram observadas. Baseando-se na pequena solubilidade aquosa e na extensiva ligação a eritrócitos e proteínas plasmáticas, se presume que o tacrolimo não é dialisável; não existe nenhuma experiência com hemoperfusão com carvão. O uso oral de carvão ativado foi reportado para o tratamento de superdoses agudas, mas essas experiências não foram suficientes para garantir a recomendação do seu uso. Em geral, medidas de suporte e tratamento de sintomas específicos devem ser seguidos em todos os casos de superdose.

Em estudos de toxicidade aguda oral e IV, a mortalidade foi observada a ou acima das seguintes doses: em ratos adultos, 52 vezes a dose oral recomendada em humanos; em ratos imaturos, 16 vezes a dose oral recomendada em humanos; e em ratos adultos, 16 vezes a dose intravenosa recomendada para humanos (Todas as doses são corrigidas em acordo com a superfície corpórea).

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

DIZERES LEGAIS

MS - 1.1236.3347

Farm.Resp: Marcos R. Pereira– CRF/SP-12.304

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Gerivatiba, 207, São Paulo – SP

CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

Astellas Ireland Co. Ltd.

Killorglin, Irlanda

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Rodovia Presidente Dutra, km 154 - São José dos Campos - SP

CNPJ 51.780.468/0002-68

® Marca de Astellas Ireland Co. Ltd.

Venda sob prescrição médica.

SAC 0800 7011851

www.janssen.com.br



Histórico de alteração para a bula

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
N/A	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	19/08/2013	19/08/2013	Foram atualizados os seguintes itens: - O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? Correções ortográficas em outros itens também foram efetuadas.