

Tarfic[®]

Libbs Farmacêutica Ltda.

cápsulas

1 mg e 5 mg

TARFIC®

tacrolimo

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA**APRESENTAÇÕES**

Cápsulas contendo 1 mg em embalagens com 100 cápsulas.

Cápsulas contendo 5 mg em embalagens com 50 cápsulas.

USO ORAL**USO ADULTO E PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO**Cada cápsula de **Tarfic®** 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 **Tarfic®** 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 n° 1, corante vermelho eritrosina FD&C n° 3, corante amarelo tartrazina FD&C n° 5, dióxido de titânio e gelatina.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Transplante hepático: a segurança e a 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 clínico 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 dois centros utilizaram protocolos diferentes. Esse estudo clínico excluiu pacientes com disfunção renal, falência hepática fulminante com encefalopatia estágio IV e câncer. Foi permitida a inclusão de pacientes pediátricos (idade \leq 12 anos).

Em um segundo estudo clínico, 545 pacientes foram incluídos em oito 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 outros cânceres com metástases, além do tumor 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 do paciente (grupos submetidos a regime imunossupressor baseado em tacrolimo e CBIR combinados) foi de 88% no estudo norte-americano e de 78% no estudo europeu.

A sobrevida geral do enxerto após um 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 dois 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 quatro dias após o transplante, intervalo de 1 a 14 dias). Pacientes com menos de seis 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 um 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 e ao 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 três braços conduzido nos EUA, 331 pacientes receberam corticosteroides e tacrolimo mais sirolimo, tacrolimo mais micofenolato de mofetila (MMF) ou ciclosporina modificada mais MMF por um 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 insulino-dependente 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 o 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 a uma proteína citosólica (FKBP12), responsável pelo acúmulo intracelular do composto. O complexo FKBP12-tacrolimo liga-se específica 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.

O 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 \pm DP) do tacrolimo foram determinados após administração intravenosa (IV) e oral (VO) em voluntários saudáveis, 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)	Parâmetros (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 saudáveis	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 ^c ± 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 ^c ± 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 ^c ± 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: AUC₀₋₁₂₀; ^c: AUC₀₋₇₂; ^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: AUC₀₋₁₂; ^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 **Tarfic**[®] 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 saudáveis, as cápsulas de tacrolimo 1 mg e 5 mg mostraram-se bioequivalentes, quando administradas em dose equivalente.

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 ao 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 o 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 o 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: nos humanos, 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 saudáveis). Os dados correspondentes derivados do sangue total mostraram uma média de 47,6 L.

O tacrolimo é uma substância com baixa depuração. Em indivíduos saudáveis, 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 hematócritos 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 observado 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 (CYP3A4) e o citocromo P450-3A5 (CYP3A5). O tacrolimo também é consideravelmente metabolizado na parede intestinal. Existem vários metabólitos identificados. Apenas um deles demonstrou ter atividade imunossupressora *in vitro* semelhante à 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 do 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 nos olhos. Efeitos cardiotoxicos 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 do 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 médio de distribuição e a depuração média foram de $11,5 \pm 3,8$ horas, $2,6 \pm 2,1$ L/kg e $0,138 \pm 0,071$ L/h/kg, respectivamente.

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

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 $8,2 \pm 2,4$ anos.

Após a administração intravenosa de uma dose de $0,06 \text{ mg/kg/dia}$ (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 $10,2 \pm 5,0$ horas (variação de $3,4 - 25$) e de $0,12 \pm 0,04 \text{ L/h/kg}$ (variação de $0,06 - 0,17$), respectivamente. Após a administração oral aos mesmos pacientes, a AUC e $C_{\text{máx}}$ médias foram de $181 \pm 65 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ (variação de $81 - 300$) e $30 \pm 11 \text{ ng/mL}$ (variação de $14 - 49$), respectivamente. A biodisponibilidade absoluta foi de $19 \pm 14\%$ (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 apresentadas 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=60 h)	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=72 h)	60,6 ± 43,8 Intervalo: 27,8-141	3,1 ± 1,6	0,042 ± 0,02
	7,7 mg VO	488 ± 320 (t=72 h)	66,1 ± 44,8 Intervalo: 29,5-138	3,7 ± 4,7*	0,034 ± 0,019 ^a
Insuficiência hepática grave (n=6, IV)	0,02 mg/kg/4h IV (n=2)	762 ± 204 (t=120 h)	198 ± 158 Intervalo: 81-436	3,9 ± 1,0	0,017 ± 0,013
	0,01 mg/kg/8h IV (n=4)	289 ± 117 (t=144 h)			
(n=5, VO) ^b	8 mg VO (n=1)	658 (t=120 h)	119 ± 35 Intervalo: 85-178	3,1 ± 3,4 ^a	0,016 ± 0,011 ^a
	5 mg VO (n=4)	533 ± 156 (t=144 h)			
	4 mg VO (n=1)				

^a corrigida para biodisponibilidade; ^b 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 $3,9 \pm 1,6$ e $12,0 \pm 2,4 \text{ mg/dL}$, 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 à 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 três grupos étnicos após uma infusão IV de $0,015 \text{ mg/kg}$ por 4 horas. Entretanto, após uma única administração oral de 5 mg , a $C_{\text{máx}}$ média ($\pm \text{DP}$) de tacrolimo em afro-americanos ($23,6 \pm 12,1 \text{ ng/mL}$) foi significativamente menor que em caucasianos ($40,2 \pm 12,6 \text{ ng/mL}$) e em latino-americanos ($36,2 \pm 15,8 \text{ ng/mL}$) ($p < 0,01$).

A AUC_{0-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) (\pm DP) em afro-americanos ($12 \pm 4,5\%$) e latino-americanos ($14 \pm 7,4\%$) foi significativamente menor que em caucasianos ($19 \pm 5,8\%$, $p = 0,011$).

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

Tarfic[®] é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade ao tacrolimo ou a qualquer componente da fórmula do medicamento. **Tarfic[®]** 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 **Tarfic[®]**. 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, inclusive rejeição de enxerto, ou outras reações adversas que poderiam ocorrer como consequência de 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 dessas situações clínicas incluíram doença cardíaca pré-existente, 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 ecocardiograma 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 **Tarfic**[®] ou a alteração do tratamento para outro agente imunossupressor.

Hipertensão

Hipertensão arterial é um efeito adverso comum inerente à terapia com **Tarfic**[®] 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 **Tarfic**[®].

Prolongamento do intervalo QT

Tarfic[®] pode prolongar o intervalo QT/QTc e pode causar *Torsades de pointes*. Evite o uso de **Tarfic**[®] 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, inclusive reativação de infecção (p.ex. reativação de hepatite B) e infecções oportunistas (vide abaixo).

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

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

Infecções por Poliomavírus

Os pacientes que estão recebendo agentes imunossupressores, inclusive **Tarfic**[®], 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. Esses 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 relatam 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 **Tarfic**[®], 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 elas 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

O 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 **Tarfic®**.

Transplante renal

Vinte por cento dos pacientes receptores de transplante renal tratados com tacrolimo relataram diabetes mellitus insulino-dependente pós-transplante (DMPT) (veja as tabelas abaixo). O tempo médio para o início da diabetes mellitus insulino-dependente 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 insulino-dependente 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 insulino-dependente 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 insulino-dependente ou diabetes mellitus não insulino-dependente.

Desenvolvimento de diabetes mellitus insulino-dependente 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 insulino-dependente ou diabetes mellitus não insulino-dependente.

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 de tacrolimo em 47% e 33% dos pacientes receptores de transplante hepático nos estudos realizados nos EUA e na Europa, respectivamente.

Incidência de diabetes mellitus insulino-dependente 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 insulino-dependente ou diabetes mellitus não insulino-dependente pós-transplante.

^b pacientes sem histórico de diabetes mellitus insulino-dependente 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 insulino-dependente ou diabetes mellitus não insulino-dependente pós-transplante.

^b pacientes sem histórico de diabetes mellitus não insulino-dependente pós-transplante

^c 7 – 12 meses para o estudo clínico dos EUA.

Nefrotoxicidade

Tarfic[®] pode causar nefrotoxicidade particularmente quando usado em doses elevadas.

Foi relatada nefrotoxicidade em aproximadamente 52% dos pacientes receptores de transplante renal e 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 tanto da função renal aguda quanto crônica em pacientes transplantados devido ao seu efeito vasoconstritor na vasculatura renal, tubulopatia tóxica e efeitos túbulo-intersticiais. O comprometimento renal agudo pode acarretar aumento dos níveis de creatinina sérica, hiperpotassemia, secreção reduzida de ureia e hiperuricemia e é comumente reversível. O comprometimento renal crônico é caracterizado por disfunção renal crônica, aumento da ureia no sangue e proteinúria.

Pacientes com função renal comprometida devem ser monitorados atentamente para o ajuste da dose de tacrolimo e pode ser necessária a redução transitória ou descontinuação.

O comprometimento renal agudo sem intervenção ativa pode progredir para um comprometimento renal crônico. O uso concomitante de tacrolimo com outros medicamentos nefrotóxicos conhecidos poderia resultar na potencialização da nefrotoxicidade. Quando o uso concomitante de tacrolimo com outros medicamentos nefrotóxicos conhecidos é exigido, a função renal e as concentrações sanguíneas do tacrolimo devem ser monitoradas frequentemente e ajustes de dose do tacrolimo e/ou de medicações concomitantes devem ser consideradas medicante ao início, durante todo o tratamento concomitante e na descontinuação desses medicamentos. 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

Tarfic[®] 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 diagnosticada 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 **Tarfic®**, têm maior risco de desenvolver linfomas e outros tumores malignos, particularmente da pele. O risco parece estar relacionado mais com a 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 ao 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

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 **Tarfic®**.

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.

Microangiopatia trombótica (MAT) (incluindo síndrome hemolítico-urêmica (SHU) e púrpura trombocitopênica trombótica (PTT))

Microangiopatias trombóticas podem ter uma etiologia multifatorial. Fatores de risco para MAT que podem ocorrer em pacientes transplantados incluem, por exemplo, infecções graves, doença do enxerto contra hospedeiro (DECH), incompatibilidade do Antígeno Leucocitário Humano (HLA), o uso de inibidores de calcineurina e inibidores da proteína alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR). Esses fatores de risco isolados ou como um efeito de combinação contribuem com o risco de MAT.

O uso concomitante de tacrolimo e inibidores de mTOR pode contribuir com o risco de MAT.

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, rifabutin), 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 (ver item “6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

Ao coadministrar **Tarfic**[®] 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 **Tarfic**[®], devido ao risco de interações que levam à diminuição da concentração sanguínea de tacrolimo e à redução do efeito clínico dessa substância (ver item “6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

Excipientes

Tarfic[®] cápsulas contém lactose.

Como **Tarfic**[®] 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.

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

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

Tarfic[®] 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

O tacrolimo não deve ser usado simultaneamente à ciclosporina. A administração de tacrolimo deve ser adiada em caso de concentrações sanguíneas elevadas de ciclosporina (ver item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Conversão de cápsulas de liberação imediata (Tarfic[®]) para cápsulas de liberação prolongada

Ao converter pacientes tratados com cápsulas de liberação imediata duas vezes ao dia para cápsulas de liberação prolongada uma vez ao dia, a conversão deve ser feita considerando-se uma dose diária total de 1:1 (mg:mg).

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 distúrbios 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 **Tarfic**[®] no limite inferior das faixas de dose terapêutica em pacientes receptores de transplante hepático ou cardíaco e que possuam insuficiência renal pré-existente. 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 para esses pacientes.

Pacientes Pediátricos

A experiência com tacrolimo em pacientes pediátricos receptores de transplante renal é limitada.

Foram observados transplantes hepáticos bem-sucedidos com o uso de 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 de tacrolimo em transplante hepático com doador vivo. Pacientes

pediátricos, geralmente, requerem doses maiores de tacrolimo para manter concentrações sanguíneas mínimas semelhantes às de adultos.

Pacientes idosos

Os estudos clínicos de tacrolimo não incluíram um número suficiente de indivíduos com 65 anos ou mais para determinar se eles 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 a 1,0 vez e 1,6 a 3,3 vezes a faixa de dose clínica recomendada (0,1 a 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.

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

O 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 a monitorização clínica e/ou laboratorial do lactente.

Carcinogênese, 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 a 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 pré-existente, 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 **Tarfic®** 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 trocaram o tratamento com ciclosporina por **Tarfic®** só devem receber a primeira dose de tacrolimo 24 horas após a última dose de ciclosporina. A administração de **Tarfic®** 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 gastrointestinais pró-cinéticos	Inibidores de Protease	Outros fármacos
diltiazem nicardipino nifedipino verapamil	claritromicina eritromicina troleandomicina josamicina	clotrimazol fluconazol itraconazol ceftoconazol voriconazol posaconazol	cisaprida metoclopramida	inibidores da protease HIV (por ex. ritonavir, nelfinavir, saquinavir) inibidores de protease do HCV	amiodarona bromocriptina cloranfenicol cimetidina ciclosporina danazol etinilestradiol metilprednisolona lansoprazol

				(por ex. telaprevir, boceprevir)	omeprazol nefazodona hidróxido de magnésio e alumínio letermovir antiviral usado para tratar CMV extrato de <i>Schisandra sphenanthera</i>
--	--	--	--	--	---

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. O 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 (grapefruit)

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 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 de tacrolimo 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 saudáveis 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 da 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.

O 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.

O 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.

O 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 9,7 ng/mL. Recomenda-se evitar o uso concomitante de **Tarfic**[®] 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 coadministração, 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 carbamazepina 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 $14 \pm 6\%$ para $7 \pm 3\%$) quando administrado concomitantemente com rifampicina (600 mg). Além disso, houve um aumento significativo da depuração do tacrolimo (de $0,036 \pm 0,008$ L/h/kg para $0,053 \pm 0,010$ 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 na C_{\min} 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 na C_{\min} de aproximadamente 3% e 11%, respectivamente. A segurança e 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 insulino-dependente pós-transplante, e seu uso não é recomendado.

Outras Interações Medicamentosas

Os agentes imunossupressores podem afetar a vacinação. Portanto, durante o tratamento com **Tarfic®**, 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.

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

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.

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 diminuirão 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 ($27 \pm 18\%$) e da $C_{máx}$ ($50 \pm 19\%$), quando comparado às condições de jejum.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15°C 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.

As cápsulas de **Tarfic**[®] 1 mg são do tipo gelatinosa de coloração branca opaca, contendo pó de coloração branca. As cápsulas de **Tarfic**[®] 5 mg são do tipo gelatinosa de coloração rosa escuro opaca, 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 **Tarfic**[®] seja administrada em duas doses (por exemplo, de manhã e à noite).

As cápsulas de **Tarfic**[®] devem ser tomadas imediatamente após a remoção do blister. Os pacientes devem ser aconselhados a não engolir o dessecante que acompanha o produto.

As cápsulas devem ser ingeridas com líquido (de preferência água) e com o estômago vazio ou, pelo menos, 1 hora antes das refeições ou de 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 **Tarfic**[®].

Tarfic[®] pode ser administrado por via oral. Em geral, a administração pode iniciar-se 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 **Tarfic**[®] não devem 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

Tarfic[®] deve ser administrado por via oral em duas doses diárias.

As recomendações sobre a dose oral inicial para pacientes adultos submetidos ao 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 **Tarfic**[®] deve ser administrada 6 horas após a realização do transplante.

Para os pacientes submetidos ao transplante de rim, a dose inicial de **Tarfic**[®] 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 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
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 **Tarfic**[®] cápsulas. A dose inicial de **Tarfic**[®] 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 a 12 horas após a interrupção da infusão intravenosa.

A dose oral inicial recomendada de **Tarfic**[®] 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 **Tarfic**[®] 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 **Tarfic**[®], em geral, são reduzidas no período pós-transplante. É possível, em alguns casos, que a terapia imunossupressora concomitante seja interrompida, considerando-se somente a monoterapia com **Tarfic**[®]. 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 **Tarfic**[®], 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 **Tarfic**[®].

Transplante renal

A dose oral inicial recomendada de **Tarfic**[®] é 0,2 mg/kg/dia administrada a cada 12 horas em duas doses. A dose inicial de **Tarfic**[®] 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 ≤ 4 mg/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 **Tarfic**[®] 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 **Tarfic**[®]. 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 **Tarfic**[®], 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 **Tarfic**[®].

Transplante cardíaco

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

Em adultos, **Tarfic**[®] pode ser usado com indução de anticorpos (permitindo um adiamento do início do tratamento com **Tarfic**[®]) ou, alternativamente, em pacientes clinicamente estáveis sem a indução de anticorpos. Após a indução de anticorpos, o tratamento oral de **Tarfic**[®] 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 **Tarfic**[®] 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 **Tarfic**[®], 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 **Tarfic**[®], 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 **Tarfic**[®], 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 **Tarfic**[®], ver “Ajustes de dose em populações especiais”.

- Conversão de um Tratamento Imunossupressivo para Outro

Tarfic[®] não deve ser usado simultaneamente com ciclosporina. O uso de **Tarfic**[®] ou ciclosporina deve ser interrompido no mínimo 24 horas antes do início do outro medicamento. Na presença de concentrações elevadas de **Tarfic**[®] 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

Tarfic[®] 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 **Tarfic**[®] 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 **Tarfic**[®] deva ser ajustada em pacientes idosos.

Pacientes com Disfunção Renal

Devido ao seu potencial de nefrotoxicidade, deve-se considerar doses de **Tarfic**[®] no limite inferior das faixas de dose terapêutica em pacientes que receberam transplante de fígado ou de coração e que possuam insuficiência renal pré-existente. Outras reduções de dose abaixo da faixa-alvo podem ser necessárias. Em pacientes receptores de transplante de rim com oligúria pós-operatória, a dose inicial de **Tarfic**[®] 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 **Tarfic**[®]. Um controle rigoroso das concentrações sanguíneas deve ser garantido.

O uso de **Tarfic**[®] 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 imunoenaios. Os imunoenaios podem reagir com metabólitos, bem como com o composto principal. Portanto, os resultados dos ensaios obtidos com os imunoenaios 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 ($\geq 1/10$); comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomuns ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ 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 pré-existentes pode ser agravada. Podem ocorrer infecções generalizadas e localizadas.

Foram relatados casos de infecção por CMV, nefropatia associada ao vírus BK, além de casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) associada ao vírus JC em pacientes tratados com imunossupressores, inclusive **Tarfic[®]**.

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas

Pacientes que estão 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: hipertonía, plexopatia braquial, lesão do nervo periférico;
- Muito raros: miastenia.
- Desconhecido: síndrome da 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, hipercalcemia;
- 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, microangiopatia trombótica;
- Raros: púrpura trombocitopênica trombótica, hipoprotrombinemia;
- Desconhecidos: aplasia eritrocítica pura, agranulocitose, anemia hemolítica, neutropenia febril.

Distúrbios do sistema imunológico

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

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo

- Comuns: artralgia, dor lombar, câibras 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, aumento 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

Farm. Resp.: Cintia Delphino de Andrade – CRF-SP nº 25.125

MS nº: 1.0033.0160

Registrado por: Libbs Farmacêutica Ltda.

Rua Josef Kryss, 250 – São Paulo – SP

CNPJ: 61.230.314/0001-75

Fabricado por: Libbs Farmacêutica Ltda.

Rua Alberto Correia Francfort, 88 – Embu das Artes – SP

Indústria Brasileira

www.libbs.com.br

TARF.CAP_v. 11-22

Venda sob prescrição médica.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 05/04/2022.



Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
03/06/2022	Gerado no ato do peticionamento	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: 3. Características farmacológicas 5. Advertências e precauções 9. Reações adversas	VP/VPS	1 MG CAP GEL DURA CT BL AL AL X 100 5 MG CAP GEL DURA CT BL AL AL X 50
23/04/2021	1560225/21-7	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP: Inclusão do título “Dizeres legais” VPS: Inclusão do título “Dizeres legais” Reações adversas	VP/VPS	1 MG CAP GEL DURA CT BL AL AL X 100 5 MG CAP GEL DURA CT BL AL AL X 50
16/07/2020	2306022/20-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	1 MG CAP GEL DURA CT BL AL AL X 100
							5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas	VPS	5 MG CAP GEL DURA CT BL AL AL X 50

12/02/2019	0438901/20-8	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	1 MG CAP GEL DURA CT BL AL AL X 100
							2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas 10. Superdose	VPS	5 MG CAP GEL DURA CT BL AL AL X 50
08/08/2019	1954936199	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	1. Indicações 2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas Dizeres legais	VPS	1 MG CAP GEL DURA CT BL AL AL X 100
							1. Para que este medicamento é indicado? 2. Como este medicamento funciona? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	5 MG CAP GEL DURA CT BL AL AL X 50

							9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? Dizeres legais		
09/05/2016	1714652166	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Identificação do Medicamento	VPS	1 MG CAP GEL DURA CT BL AL AL X 100 5 MG CAP GEL DURA CT BL AL AL X 50
15/12/2015	1090197153	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	NA	NA	NA	NA	Identificação do Medicamento Dizeres legais	VP/VPS	1 MG CAP GEL DURA CT BL AL AL X 100 5 MG CAP GEL DURA CT BL AL AL X 50
19/11/2013	0971604131	10457-SIMILAR - Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Adequação à RDC 47/09	VP/VPS	1 MG CAP GEL DURA CT BL AL AL X 100 5 MG CAP GEL DURA CT BL AL AL X 50)

Tarfic[®]

Libbs Farmacêutica Ltda.

pomada dermatológica

0,03% e 0,1%

TARFIC®

tacrolimo monoidratado

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

Pomada dermatológica nas concentrações de 0,03% ou 0,1% em bisnagas contendo 10 g ou 30 g.

USO TÓPICO

TARFIC® 0,03% - USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 2 ANOS DE IDADE)

TARFIC® 0,1 % - USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 16 ANOS DE IDADE)

SOMENTE PARA USO DERMATOLÓGICO

NÃO DEVE SER UTILIZADA PARA USO OFTALMOLÓGICO

COMPOSIÇÃO

Tarfic® 0,03%: Cada 1 g de pomada contém 0,307 mg de tacrolimo monoidratado (equivalente a 0,300 mg de tacrolimo).

Tarfic® 0,1%: Cada 1 g de pomada contém 1,022 mg de tacrolimo monoidratado (equivalente a 1,000 mg de tacrolimo).

Excipientes: petrolato amarelo, petrolato líquido, carbonato de propileno, cera branca de abelha e parafina.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O princípio ativo de **Tarfic®**, tacrolimo monoidratado, é um agente imunomodulador.

Tarfic® pomada é utilizado no tratamento de dermatite atópica (também chamada de eczema) em pacientes (com dois anos de idade ou mais) que não possuem uma boa resposta ou são intolerantes aos tratamentos convencionais.

Tarfic® pomada proporciona alívio para os sintomas e controla os surtos.

Tarfic® pode ser utilizado na manutenção do tratamento de dermatite atópica para prevenção de surtos dos sintomas e para prolongar os intervalos livres de surtos em pacientes que possuem alta frequência de exacerbação da doença (isto é, 4 ou mais vezes por ano) que tiveram uma resposta inicial a um tratamento máximo de 6 semanas, 2 vezes ao dia, com tacrolimo pomada (lesões que desapareceram, lesões que quase desapareceram ou áreas levemente afetadas).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A segurança e eficácia de tacrolimo foram verificadas em mais de 18.500 pacientes, tratados com tacrolimo pomada, em estudos clínicos de Fase I a III. Os dados dos seis maiores estudos estão aqui apresentados.

Em um estudo clínico, randomizado, duplo-cego, multicêntrico, de 6 meses, a pomada de tacrolimo 0,1% foi administrada duas vezes ao dia em adultos com dermatite atópica moderada a grave e comparado com um regime baseado em corticosteroide tópico (butirato de hidrocortisona 0,1% pomada no tronco e extremidades, acetato de hidrocortisona 1% pomada na face e pescoço).

O desfecho primário foi a taxa de resposta no mês 3 definida como a proporção de pacientes com, ao menos, 60% de melhora no mEASI (*Modified Eczema Area and Severity Index* - Índice Modificado de Gravidade e Área de Eczema) entre a linha de base e o mês 3. A taxa de resposta do grupo de tacrolimo 0,1% (71,6%) foi significativamente maior do que no grupo tratado com regime baseado em corticosteroide tópico (50,8%; $p < 0,001$; Tabela 1). A taxa de resposta no mês 6 foi comparável aos resultados no mês 3.

Tabela 1. Eficácia no mês 3

	Regime de corticosteroide tópico § (N = 485)	tacrolimo 0,1% (N = 487)
Taxa de resposta de $\geq 60\%$ de melhora na mEASI (desfecho primário) §§	50,8%	71,6%
Melhora de $\geq 90\%$ na avaliação médica global	28,5%	47,7%

§ Regime de corticosteroide tópico = butirato de hidrocortisona 0,1% no tronco e extremidades, acetato de hidrocortisona 1% na face e pescoço.

§§ Valores maiores = melhor resposta.

A incidência e natureza da maioria dos eventos adversos foram semelhantes nos dois grupos tratados. Queimação na pele, herpes simples, intolerância ao álcool (rubor facial ou sensibilidade da pele após ingestão de álcool), afinamento da

pele, hiperestesia, dermatite fúngica ou acne, ocorreram com mais frequência no grupo tratado com tacrolimo. Não houve mudanças clínicas relevantes nos valores laboratoriais ou nos sinais vitais em nenhum grupo tratado por este estudo. No segundo estudo, crianças com 2 a 15 anos com dermatite atópica moderada a grave, receberam o tratamento 2 vezes ao dia, por 3 semanas, com pomada de tacrolimo 0,03%, pomada de tacrolimo 0,1% ou pomada de acetato de hidrocortisona 1%. O desfecho primário foi a área sobre a curva (ASC) do mEASI como uma média de porcentagem de linha de base sobre todo o período de tratamento. Os resultados deste estudo clínico randomizado, duplo-cego, multicêntrico, mostraram que tacrolimo pomada, 0,03% e 0,1%, foi significativamente mais efetivo ($p < 0,001$ para ambos) que acetato de hidrocortisona 1% pomada (Tabela 2).

Tabela 2. Eficácia na semana 3

	acetato de hidrocortisona 1% (N = 185)	tacrolimo 0,03% (N = 189)	tacrolimo 0,1% (N = 186)
Mediana de mEASI como porcentagem de linha de base de ASC (desfecho primário) §	64,0%	44,8%	39,8%
Melhora $\geq 90\%$ na avaliação médica global	15,7%	38,5%	48,4%

§ Valores menores = melhor resposta.

A incidência de queimação local na pele foi maior nos grupos tratados com tacrolimo do que nos grupos tratados com hidrocortisona. O prurido foi reduzido ao longo do tempo no grupo tratado com tacrolimo, mas não no grupo tratado com hidrocortisona. Não houve mudanças clínicas relevantes nos valores laboratoriais ou nos sinais vitais nos grupos tratados ao longo do estudo clínico.

A proposta do terceiro estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado, foi para a avaliação de segurança e eficácia de tacrolimo pomada 0,03% aplicada uma ou duas vezes ao dia em relação à administração de duas vezes ao dia de acetato de hidrocortisona pomada 1% em crianças com dermatite atópica grave a moderada. A duração do tratamento foi de até 3 semanas.

O desfecho primário foi definido como a porcentagem de diminuição de mEASI desde a linha de base até o final do tratamento. Uma melhora estatisticamente significante foi verificada para tacrolimo pomada 0,03% uma e duas vezes ao dia comparado com acetato de hidrocortisona pomada duas vezes ao dia ($p < 0,001$ para ambos). Tratamento duas vezes ao dia com tacrolimo pomada 0,03% foi mais eficaz que a administração uma vez ao dia. A incidência de queimação local na pele foi maior no grupo tratado com tacrolimo do que no grupo tratado com hidrocortisona. Não houve mudanças clínicas relevantes nos valores laboratoriais ou sinais vitais nos grupos tratados ao longo do estudo clínico.

No quarto estudo, aproximadamente 800 pacientes (idade ≥ 2 anos) receberam tacrolimo pomada 0,1% intermitentemente ou continuamente em um estudo de segurança de longa duração, aberto, por até 4 anos, com 300 pacientes recebendo o tratamento por, ao menos, 3 anos e 79 pacientes recebendo o tratamento por um período mínimo de 42 meses. Baseada nas alterações da linha de base no escore EASI e área de superfície corporal afetada, pacientes independentemente da idade apresentaram melhora em sua dermatite atópica em todos os pontos de tempo subsequentes. Além disso, não houve nenhuma evidência de perda de eficácia durante o estudo clínico. A incidência geral de eventos adversos tendeu a diminuição ao longo do estudo para todos os pacientes, independente da idade. Os três efeitos adversos mais comuns relatados foram sintomas de gripe (resfriado, calafrio, influenza, aumento da infecção respiratória, etc.), prurido e queimação na pele. Nenhum efeito adverso não relatado anteriormente em estudos prévios e/ou de curta duração foi observado neste estudo de longa duração.

A eficácia e segurança de tacrolimo pomada em tratamento de manutenção da dermatite atópica leve à grave foram verificadas em 524 pacientes em dois estudos clínicos multicêntricos de Fase III, de desenho similar, um em pacientes adultos (≥ 16 anos) e outro em pacientes pediátricos (2 - 15 anos). Em ambos os estudos, pacientes com doença ativa entraram em um período de tratamento aberto (OLP) durante o qual foram tratadas as lesões com tacrolimo pomada duas vezes ao dia até a melhora ser evidenciada em um escore pré-definido (Avaliação Global do Investigador – IGA ≤ 2 , isto é, pele limpa, quase limpa ou doença leve) por um máximo de 6 semanas.

Depois disso, os pacientes entraram em um período de controle da patologia (DCP), duplo-cego, por até 12 meses. Os pacientes foram randomizados para receber tacrolimo pomada (adultos 0,1%; crianças 0,03%) ou placebo, duas vezes por semana, às segundas e quintas-feiras. Se uma exacerbação da doença ocorresse, os pacientes eram tratados com tacrolimo pomada duas vezes ao dia por um máximo de 6 semanas até que o escore de IGA retornasse a ≤ 2 .

O desfecho primário em ambos os estudos foi o número de exacerbações da patologia (DE) que necessitaram de uma “intervenção terapêutica substancial” durante o DCP, definida como uma exacerbação com um IGA de 3 - 5 (isto é, patologia moderada, grave e muito grave), no primeiro dia de surto e que necessitaram de mais de 7 dias de tratamento.

Ambos os estudos mostraram significativo benefício com o tratamento duas vezes por semana com tacrolimo pomada com relação aos desfechos primários e secundários por um período de 12 meses (Tabela 3). Nenhum efeito adverso não relatado previamente foi observado nestes estudos.

Tabela 3. Eficácia

	Adultos ≥ 16 anos de idade		Crianças de 2 a 15 anos de idade	
	tacrolimo 0,1% 2x por semana (N = 116)	Placebo 2x por semana (N = 108)	tacrolimo 0,03% 2x por semana (N = 125)	Placebo 2x por semana (N = 125)
Mediana do número de DEs que necessitaram de intervenção substancial ajustados por tempo ao risco (% de pacientes sem DE necessitando de intervenção substancial)	0 (56,9%)	3 (29,6%)	0 (50,4%)	2 (29,6%)
Mediana do tempo para o primeiro DE necessitando de intervenção substancial	> 365 dias	28 dias	295 dias	56 dias
Mediana do número de DEs ajustadas por tempo ao risco (% de pacientes sem nenhum período DE)	0,9 (48,3%)	5,3 (1,4%)	1 (40,8%)	3 (21,6%)
Mediana do tempo ao primeiro DE	142 dias	15 dias	173 dias	38 dias
Porcentagem média (SD) de dias de tratamento de DE	12,3 (20,9)	31,5 (27,4)	13,9 (20,7)	25,2 (25,9)

DE: Exacerbação da patologia

p < 0,001 em favor de tacrolimo pomada 0,1% (adultos) e 0,03% (crianças) para os desfechos primários e secundários.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: outros dermatológicos, Código ATC: D11AH01.

Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

O mecanismo de ação de tacrolimo em dermatite atópica não está completamente elucidado. Embora as características que seguem tenham sido observadas, a significância clínica destas observações na dermatite atópica ainda é desconhecida.

Pela ligação com uma imunofilina citoplasmática específica (FKBP12), tacrolimo inibe a rota de transdução de sinal dependente de cálcio em células T, prevenindo a transcrição e síntese de IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 e outras citocinas isoladas de genes normais, tais como, GM-CSF, TNF- α e INF- γ .

In vitro, em células de Langerhans isoladas de pele humana normal, tacrolimo reduz a atividade estimulante das células T. Tacrolimo também demonstrou inibir a liberação de mediadores inflamatórios da pele de mastócitos, basófilos e eosinófilos.

Em animais, tacrolimo pomada suprime as reações inflamatórias em modelos de dermatite espontânea e experimental que se assemelham à dermatite humana atópica. Tacrolimo pomada não reduz a espessura da pele e não causa atrofia da pele em animais.

Em pacientes com dermatite atópica, a melhora das lesões na pele durante o tratamento com pomada de tacrolimo foi associada com a redução de expressão de receptor Fc em células de Langerhans e uma redução de sua atividade hiperestimulante para células T. Tacrolimo pomada não afeta a síntese de colágenos em humanos.

Propriedades farmacocinéticas

Dados clínicos demonstraram que as concentrações de tacrolimo no sistema circulatório após administração tópica são baixas e, quando medidas, são transitórias.

Absorção

Dados de voluntários humanos saudáveis indicam que há baixa ou nenhuma exposição sistêmica ao tacrolimo, após uma ou repetidas aplicações tópicas de tacrolimo pomada.

A maioria dos pacientes com dermatite atópica (adultos e crianças) tratados com uma ou repetidas aplicações de tacrolimo pomada (0,03-0,1%) e crianças na idade de 5 meses tratadas com tacrolimo pomada (0,03%) apresentaram concentrações séricas < 1,0 ng/mL. Quando observadas, concentrações séricas acima de 1,0 ng/mL foram transitórias. A exposição sistêmica aumenta com o aumento das áreas tratadas. Entretanto, tanto a extensão quanto a taxa de absorção tópica de tacrolimo diminuem à medida que a pele melhora. Tanto em adultos como em crianças com uma média de 50% da superfície corporal tratada, a exposição sistêmica (isto é, ASC) de tacrolimo proveniente de Tarfic[®] foi de, aproximadamente, 30 vezes menos que aquela vista com doses de imunossuppressores via oral, em pacientes com

transplante hepático e renal. A menor concentração sanguínea de tacrolimo em que se observam efeitos sistêmicos não é conhecida.

Não existe evidência de acúmulo sistêmico de tacrolimo em pacientes (adultos e crianças) tratados por períodos prolongados (mais de 1 ano) com pomada de tacrolimo.

Distribuição

Como a exposição sistêmica é baixa com pomada de tacrolimo, a maior ligação de tacrolimo (> 98,8%) às proteínas plasmáticas não é considerada clinicamente relevante.

Após aplicação tópica de tacrolimo pomada, o tacrolimo é seletivamente distribuído para a pele com uma difusão mínima para dentro do sistema circulatório.

Metabolismo

O metabolismo de tacrolimo pela pele humana não foi detectável. O tacrolimo disponível sistemicamente é extensivamente metabolizado no fígado pela CYP3A4.

Eliminação

Quando administrado por via intravenosa, tacrolimo demonstrou uma taxa de *clearance* baixa. A média de *clearance* total do corpo é de aproximadamente 2,25 L/h. O *clearance* hepático de tacrolimo disponível sistemicamente pode ser reduzido em pacientes com dano hepático grave ou em pacientes que são tratados concomitantemente com drogas que são potentes inibidoras da CYP3A4.

Após aplicações tópicas consecutivas de pomada, a meia-vida média de tacrolimo é estimada em 75 horas para adultos e 65 horas para crianças.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade aos macrolídeos em geral, ao tacrolimo ou a qualquer um dos excipientes da formulação.

Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos.

Categoria de risco na gravidez: C

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

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Tarfic[®] não deve ser utilizado em pacientes com imunodeficiência congênita ou adquirida ou em pacientes fazendo uso de medicamentos que causem imunossupressão.

O efeito do tratamento de **Tarfic**[®] pomada no sistema imune desenvolvido de crianças, especialmente as mais novas, ainda não foi estabelecido e isto deve ser levado em conta quando da prescrição para pacientes neste grupo de idade.

A exposição da pele a luz do sol deve ser minimizada e o uso de luz ultravioleta (UV) provenientes de um solário, terapia com UVB e UVA em combinação com psoralens (PUVA), deve ser evitada durante o uso de **Tarfic**[®] pomada. Os médicos devem aconselhar seus pacientes a utilizarem métodos de proteção solar apropriados, tais como, minimização do tempo de exposição ao sol, uso de filtro solar e cobrir a pele com roupas adequadas. **Tarfic**[®] pomada não deve ser aplicado em lesões que sejam consideradas como potencialmente malignas ou pré-malignas.

Emolientes não devem ser aplicados na mesma área antes de duas horas após a aplicação de **Tarfic**[®] pomada.

O uso concomitante de outras preparações tópicas não foi avaliado. Não há relatos do uso concomitante de esteroides sistêmicos ou agentes imunossupressores.

Tarfic[®] pomada não foi avaliado quanto à sua segurança e eficácia no tratamento de dermatite atópica clinicamente infectada. Antes do início do tratamento com pomada de **Tarfic**[®], contaminações clínicas nos locais do tratamento devem ser descartadas. Pacientes com dermatite atópica estão predispostos a infecções superficiais. O tratamento com **Tarfic**[®] pode estar associado com o aumento dos riscos de infecção com herpes vírus (herpes simples – eczema herpético, herpes simples – úlcera aberta, erupção variceliforme de Kaposi). Na presença destas infecções, o balanço entre riscos e benefícios, associados com o uso de **Tarfic**[®], devem ser avaliados.

O potencial para imunossupressão local (provavelmente resultante de infecções ou malignidades cutâneas) em longa duração (isto é, durante um período de anos) é desconhecido (ver item “Características farmacológicas”).

Tarfic[®] contém a substância ativa tacrolimo, um inibidor da calcineurina. Em pacientes transplantados, a exposição sistêmica prolongada a fortes imunossupressores seguida de administração sistêmica de inibidores da calcineurina têm sido associada com um risco aumentado de desenvolver linfomas e malignidades na pele. Em pacientes utilizando tacrolimo pomada, foram relatados casos de linfomas cutâneos e de outros tipos de câncer de pele. Entretanto, não foi confirmada ou foi refutada uma ligação direta ao tratamento com tacrolimo pomada nas evidências disponíveis. Pacientes com dermatite atópica tratados com tacrolimo pomada não apresentaram níveis de tacrolimo sistêmicos significantes. Linfadenopatia foi incomum (0,8%) nos relatos em estudos clínicos. A maioria desses casos foi relacionada a infecções (pele, trato respiratório, dente) e foram solucionadas com terapia antibiótica adequada.

Pacientes transplantados em regime de tratamento com imunossupressores (tais como, tacrolimo sistêmico) têm alto risco de desenvolver linfomas; portanto, pacientes que recebem **Tarfic**[®] e desenvolvem linfadenopatia devem ser monitorados para garantir que esta linfadenopatia irá se resolver. Linfadenopatia presente no início do tratamento deve ser investigada

e mantida sob vigilância. No caso de linfadenopatia persistente, a etiologia desta patologia deve ser investigada. Na ausência de etiologia clara para esta patologia ou na presença de mononucleose infecciosa aguda, deve ser considerada a descontinuação do tratamento com **Tarfic®**.

O uso em mucosas não é recomendado. Cuidados devem ser tomados para evitar o contato com os olhos e mucosas. Se o produto for acidentalmente aplicado nestas áreas, a pomada deve ser totalmente removida e o local deve ser lavado com água.

O uso de **Tarfic®** pomada sob oclusão não foi estudado em pacientes, portanto seu uso sob oclusão não é recomendado. Roupas oclusivas também não são recomendadas.

Como com qualquer medicamento de uso tópico, os pacientes devem lavar suas mãos após a aplicação, se as mãos não estiverem sendo tratadas.

Tacrolimo é extensivamente metabolizado no fígado e, embora as concentrações séricas sejam baixas nas terapias tópicas, a pomada deve ser utilizada com cuidado em pacientes com insuficiência hepática.

Após aplicação tópica de **Tarfic®** pomada, há pouca ou nenhuma exposição sistêmica em pacientes com dermatite atópica. Entretanto, o uso de **Tarfic®** pomada em pacientes com defeitos genéticos na barreira epidérmica, tais como síndrome de Netherton, ictiose lamelar, eritroderma generalizado ou doença do enxerto versus hospedeiro cutânea, não é recomendado. Estas condições de pele podem aumentar a exposição sistêmica do tacrolimo.

Cuidados devem ser observados na aplicação de **Tarfic®** em pacientes com comprometimento em áreas extensas da pele e por longos períodos de utilização, especialmente em crianças. O desenvolvimento de qualquer nova mudança, diferente do eczema prévio, dentro da área tratada, deve ser avaliada pelo médico.

Gravidez, lactação e fertilidade

Categoria de risco na gravidez: C.

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

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

Não existem dados adequados para o uso de tacrolimo pomada em mulheres grávidas.

Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva após administração sistêmica. O risco potencial em humanos é desconhecido. **Tarfic®** pomada não deve ser utilizado durante os períodos de gestação, a menos que claramente necessário.

Não existem dados adequados para o uso de **Tarfic®** pomada em lactantes.

Dados com humanos demonstraram que, após administração sistêmica, tacrolimo é excretado no leite materno.

Embora os dados clínicos tenham demonstrado que a exposição sistêmica a partir da aplicação de tacrolimo é baixa, amamentação durante o tratamento com **Tarfic®** não é recomendada.

Uso durante a gestação: os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas. A prescrição deste medicamento depende da avaliação do risco/benefício para a paciente.

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.

Toxicidade na repetição de doses e tolerância local

Administração tópica repetida de tacrolimo pomada ou de placebo da pomada em ratos, coelhos e porcos da Índia, foi associada com leves mudanças na pele, tais como, eritema, edema e pápulas.

O tratamento tópico em longo prazo com tacrolimo em ratos levou a toxicidade sistêmica, incluindo alterações renais, pancreáticas, oculares e do sistema nervoso. As mudanças foram causadas por alta exposição sistêmica dos roedores, resultando em alta absorção transdérmica de tacrolimo. Pequeno aumento de peso em fêmeas foi a única alteração sistêmica observada em porcos da Índia em altas concentrações de pomada (3%).

Coelhos demonstraram ser especialmente sensíveis à administração intravenosa de tacrolimo, com observação de efeitos cardiotoxicos reversíveis.

Mutagenicidade

Testes *in vitro* e *in vivo* não indicaram genotoxicidade potencial de tacrolimo.

Carcinogenicidade

Estudos de carcinogenicidade sistêmica em camundongos (18 meses) e ratos (24 meses) não revelaram nenhum potencial carcinogênico de tacrolimo.

Em um estudo de carcinogenicidade dérmica de 24 meses, realizado em camundongos com pomada a 0,1%, nenhum tumor na pele foi observado. No mesmo estudo, um aumento na incidência de linfoma foi detectado em associação com alta exposição sistêmica.

Em um estudo fotocarcinogênico, camundongos albinos sem pelos foram tratados cronicamente com tacrolimo pomada e radiação UV. Os animais tratados com tacrolimo mostraram uma redução estatisticamente significativa no tempo de desenvolvimento do tumor na pele (carcinoma de células escamosas) e um aumento no número de tumores. Não está claro se o efeito de tacrolimo é devido à imunossupressão sistêmica ou a um efeito local. O risco para humanos não está completamente esclarecido, uma vez que é desconhecido o potencial para imunossupressão local com o uso de tacrolimo em longa duração.

Toxicidade reprodutiva

Toxicidade fetal/embrionária foi observada em ratos e coelhos, mas somente nas doses que causam significativa toxicidade em animais com filhotes. Redução na produção de esperma foi verificada em ratos machos em altas doses subcutâneas de tacrolimo.

Efeito na habilidade de dirigir e operar máquinas

Nenhum estudo no efeito da habilidade de dirigir ou operar máquinas foi realizado.

Tarfic[®] pomada é administrado topicamente e não se espera que tenha efeito na habilidade de dirigir ou operar máquinas.

Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Estudos de interações medicamentosas tópicas convencionais com tacrolimo pomada não foram conduzidos.

O tacrolimo não é metabolizado na pele humana, indicando que não há nenhum potencial para interações percutâneas que possam afetar o metabolismo de tacrolimo.

O tacrolimo disponível sistemicamente é metabolizado via citocromo hepático P450 3A4 (CYP3A4).

A exposição sistêmica a partir da aplicação tópica de tacrolimo pomada é baixa (< 1,0 ng/mL) e não se espera que seja afetada pelo uso concomitante de substâncias desconhecidas que sejam inibidoras de CYP3A4. Entretanto, a possibilidade de interações não pôde ser determinada e a administração sistêmica concomitante de inibidores da CYP3A4 conhecidos (tais como, eritromicina, itraconazol, cetoconazol e diltiazem) em pacientes com surtos e/ou doença eritrodérmica, deve ser feita com cautela.

Uma interação potencial entre vacinação e aplicação de **Tarfic[®]** pomada não foi investigada. Devido ao risco potencial de falha na vacinação, a vacina deve ser administrada antes do início do tratamento ou durante um intervalo sem tratamento, com um período de 14 dias entre a última aplicação de **Tarfic[®]** e a vacina. Em caso de vacina atenuada, este período deve ser de 28 dias, ou o uso de uma terapia alternativa deve ser considerado.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Evite expor o medicamento a altas temperaturas, como por exemplo, mantê-lo dentro do porta-luvas no carro. Assegure-se que a tampa da bisnaga esteja firmemente fechada.

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.

Tarfic[®] é uma pomada esbranquiçada, homogênea e com odor característico.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Tarfic[®] pomada 0,03% e 0,1% deve ser prescrito por um médico com experiência em diagnóstico e tratamento de dermatite atópica.

Tarfic[®] pode ser utilizado por um curto período ou em tratamento intermitente de longa duração.

Tarfic[®] pomada deve ser aplicado como uma fina camada nas áreas da pele afetadas ou comumente afetadas.

Tarfic[®] pomada pode ser utilizado em qualquer parte do corpo, incluindo a face, pescoço e áreas curvas, com exceção das membranas mucosas. **Tarfic[®]** pomada não deve ser aplicado sob oclusão.

Estudos específicos não foram conduzidos em pacientes idosos. Entretanto, a experiência clínica disponível nesta população de pacientes não demonstrou necessidade de qualquer ajuste de dosagem.

Tratamento

O tratamento com **Tarfic[®]** deve ser iniciado na primeira aparição de sinais e sintomas. Cada região afetada da pele deve ser tratada com **Tarfic[®]** até que as lesões tenham desaparecido, quase desaparecido ou as áreas estejam levemente afetadas.

Subsequentemente, se considerado conveniente, a manutenção do tratamento deve ser iniciada (ver abaixo). Nos primeiros sinais de recorrência (surto) dos sintomas da doença, o tratamento deve ser reiniciado.

Geralmente, uma melhora é verificada dentro de uma semana após o início do tratamento. Se nenhum sinal de melhora for verificado após duas semanas de tratamento, outras opções de tratamento devem ser consideradas.

Uso pediátrico entre 2 e 15 anos

O tratamento com **Tarfic**[®] pomada 0,03% deve ser iniciado 2 vezes ao dia por até 3 semanas. Após, a frequência de aplicação deve ser reduzida para uma vez ao dia até o desaparecimento da lesão.

Uso adulto e pediátrico acima de 16 anos

Para uso adulto, **Tarfic**[®] está disponível em duas concentrações, **Tarfic**[®] 0,03% e **Tarfic**[®] 0,1% pomada.

O tratamento deve ser iniciado com **Tarfic**[®] pomada 0,1% duas vezes ao dia e deve continuar até o desaparecimento da lesão.

Se os sintomas reaparecerem, um tratamento com **Tarfic**[®] 0,1% duas vezes ao dia deve ser reiniciado. Uma tentativa deve ser feita para reduzir a frequência de aplicação ou para utilizar a concentração menor, **Tarfic**[®] 0,03% pomada, se as condições clínicas permitirem.

Manutenção

Pacientes que estão respondendo a um tratamento de até 6 semanas utilizando tacrolimo pomada duas vezes ao dia (lesões que desapareceram, quase desapareceram ou áreas levemente afetadas) são apropriados para a manutenção do tratamento.

Após 12 meses de manutenção do tratamento, a necessidade de continuar o tratamento deve ser avaliada pelo médico responsável. Em crianças, esta revisão deve incluir suspensão do tratamento para avaliação da necessidade de continuar o regime e para avaliar o curso da patologia.

Uso pediátrico entre 2 e 15 anos

Tarfic[®] pomada 0,03% deve ser aplicado uma vez ao dia, duas vezes por semana (por exemplo, segunda e quinta-feira) nas áreas comumente afetadas pela dermatite atópica para prevenir a progressão da lesão para surtos. Entre as aplicações, deve haver um período de 2-3 dias sem tratamento com **Tarfic**[®].

Uso adulto e pediátrico acima de 16 anos

Tarfic[®] pomada 0,03% ou **Tarfic**[®] pomada 0,1% deve ser aplicado uma vez ao dia, duas vezes por semana (por exemplo, segunda e quinta-feira) nas áreas comumente afetadas pela dermatite atópica para prevenir a progressão da lesão para surtos. Entre as aplicações, deve haver um período de 2-3 dias sem tratamento com **Tarfic**[®]. Se um sinal de surto ocorrer, o tratamento duas vezes ao dia deve ser reiniciado (ver seção Tratamento acima).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Em estudos clínicos de tratamento agudo, aproximadamente 50% dos pacientes mostraram algum tipo de irritação na pele como reação adversa no local de aplicação. Sensação de queimação e prurido são muito comuns, usualmente na intensidade de leve a moderada e tendem a melhorar dentro de uma semana após o início do tratamento. Eritema foi uma reação adversa de irritação de pele comum. Sensação de aquecimento, dor, parestesia e erupção no local de aplicação foram também comumente observadas. Intolerância ao álcool (rubor facial ou irritação na pele após o consumo de bebidas alcoólicas) foram comuns. Os pacientes podem apresentar risco aumentado de foliculite, acne e infecções por herpes vírus.

Reações adversas foram classificadas por incidência. As frequências são definidas como muito comum ($\geq 1/10$), comum ($> 1/100$ e $< 1/10$) e incomum ($> 1/1.000$ e $< 1/100$), rara ($> 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito rara ($< 1/10.000$).

Classe de Sistema de Órgãos	Muito comum	Comum	Incomum	Frequência desconhecida
Infecções e infestações		infecção local na pele independentemente da etiologia específica, incluindo, mas não limitada a eczema herpético, foliculite, herpes simples, infecção pelo vírus do herpes, erupção variceliforme de		

		Kaposi*		
Desordens no metabolismo e nutrição		Intolerância ao álcool (rubor facial e irritação na pele após o consumo de bebida alcoólica)		
Desordens no sistema nervoso		Comum: parestesia e disestesia (hiperestesia, sensação de queimação).		
Desordens no tecido subcutâneo e pele		Prurido	Acne*	Rosácea*
Desordens gerais e condições no local de administração	Queimação no local de aplicação, prurido no local de aplicação	Aquecimento no local de aplicação, eritema no local de aplicação, dor no local de aplicação, irritação no local de aplicação, parestesia no local de aplicação, dermatite e <i>rash</i> no local de aplicação		Edema no local de aplicação*
Investigações				Aumento dos níveis de sangue do sangue* ¹

*Reação adversa reportada em experiência pós-comercialização

¹Para pacientes que fazem uso sistêmico de tacrolimo e possuem algum defeito na barreira da pele, foi observado aumento dos níveis de tacrolimo no sangue

Em um estudo do tratamento de manutenção (tratamento duas vezes na semana), em adultos e crianças com dermatite atópica moderada a grave, os seguintes efeitos adversos ocorreram mais frequentemente que no grupo controle: impetigo no local da aplicação (7,7% em crianças) e infecção no local da aplicação (6,4% em crianças e 6,3% em adultos).

Experiência pós-comercialização

Neoplasma benigno, maligno e inespecífico: causa de malignidade, incluindo a cutânea e outros tipos de linfomas, e câncer de pele, foram relatadas em pacientes utilizando tacrolimo pomada (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

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

10. SUPERDOSE

Superdose após administração tópica não é esperada. Se ingerido, medidas de suporte gerais devem ser aplicadas. Estas podem incluir monitorando dos sinais vitais e observação do estado clínico. Devido à natureza do veículo da pomada, indução ao vômito ou lavagem gástrica não são recomendados.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS nº: 1.0033.0160

Farma. Resp.: Cintia Delphino de Andrade – CRF-SP nº 25.125

Registrado por: Libbs Farmacêutica Ltda.

Rua Josef Kryss, 250 – São Paulo – SP

CNPJ: 61.230.314/0001-75

Fabricado por: Libbs Farmacêutica Ltda.

Rua Alberto Correia Francfort, 88 – Embu das Artes – SP

Indústria brasileira

www.libbs.com.br

Venda sob prescrição médica.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 13/09/2021.



0800-0135044
libbs@libbs.com.br

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
18/10/2021	Gerado no ato do peticionamento	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VPS 8. Posologia e modo de usar	VPS	1 MG/G POM DERM CT BG PLAS OPC X 10 G 1 MG/G POM DERM CT BG PLAS OPC X 30 G 0,3 MG/G POM DERM CT BG PLAS OPC X 10 G 0,3 MG/G POM DERM CT BG PLAS OPC X 30 G
18/05/2021	1917625/21-2	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP: - 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? - 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: - 2 Resultados de eficácia - 5. Advertências e precauções - 6. Interações medicamentosas - 8. Posologia e modo de usar	VP/VPS	1 MG/G POM DERM CT BG PLAS OPC X 10 G 1 MG/G POM DERM CT BG PLAS OPC X 30 G 0,3 MG/G POM DERM CT BG PLAS OPC X 10 G 0,3 MG/G POM DERM CT BG PLAS OPC X 30 G
23/04/2021	1560225/21-7	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP: Inclusão do título “Dizeres legais” VPS: Inclusão do título “Dizeres legais” Reações Adversas	VP/VPS	1 MG/G POM DERM CT BG PLAS OPC X 10 G 1 MG/G POM DERM CT BG PLAS OPC X 30 G 0,3 MG/G POM DERM CT BG PLAS OPC X 10 G 0,3 MG/G POM DERM CT BG PLAS OPC X 30 G

11/12/2015	1080770/15-5	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	11/12/2015	1080770155	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	11/12/2015	Identificação do Medicamento	VP/VPS	1 MG/G POM DERM CT BG PLAS OPC X 10 G 1 MG/G POM DERM CT BG PLAS OPC X 30 G 0,3 MG/G POM DERM CT BG PLAS OPC X 10 G 0,3 MG/G POM DERM CT BG PLAS OPC X 30 G
18/03/2015	0239390/15-5	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/03/2015	0239390155	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/03/2015	Atualização de informações de segurança 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	1 MG/G POM DERM CT BG PLAS OPC X 10 G 1 MG/G POM DERM CT BG PLAS OPC X 30 G 0,3 MG/G POM DERM CT BG PLAS OPC X 10 G 0,3 MG/G POM DERM CT BG PLAS OPC X 30 G
27/08/2014	0712755/14-3	10457-SIMILAR - Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	27/08/2014	0712755143	10457-SIMILAR - Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	27/08/2014	Adequação à RDC 47/09	VP/VPS	1 MG/G POM DERM CT BG PLAS OPC X 10 G 1 MG/G POM DERM CT BG PLAS OPC X 30 G 0,3 MG/G POM DERM CT BG PLAS OPC X 10 G 0,3 MG/G POM DERM CT BG PLAS OPC X 30 G