

PROGRAF

(tacrolimo)

Astellas Farma Brasil Importação e Distribuição de

Medicamentos Ltda.

Cápsulas de Liberação Prolongada

1 mg e 5 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

PROGRAF® XL
tacrolimo

Cápsulas de liberação prolongada

APRESENTAÇÃO

PROGRAF XL é apresentado na forma de cápsulas contendo 1 mg e 5 mg de tacrolimo nas seguintes embalagens:

- **PROGRAF XL 1 mg:** embalagens contendo 50 cápsulas de liberação prolongada.

- **PROGRAF XL 5 mg:** embalagens contendo 50 cápsulas de liberação prolongada.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

PROGRAF XL 1 mg: cada cápsula de liberação prolongada contém 1 mg de tacrolimo.

Excipientes: etilcelulose, estearato de magnésio, dióxido de titânio, gelatina, hipromelose, lactose, laurilsulfato de sódio, óxido férrico amarelo, óxido férrico vermelho, Opacode vermelho (goma laca, lecitina de soja, óxido férrico vermelho e simeticona).

PROGRAF XL 5 mg: cada cápsula de liberação prolongada contém 5 mg de tacrolimo.

Excipientes: etilcelulose, estearato de magnésio, dióxido de titânio, gelatina, hipromelose, lactose, laurilsulfato de sódio, óxido férrico amarelo, óxido férrico vermelho, Opacode vermelho (goma laca, lecitina de soja, óxido férrico vermelho e simeticona).

INFORMAÇÕES AO PACIENTE:

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

PROGRAF XL é recomendado depois que você é submetido a um transplante de rim ou fígado, a fim de evitar que o seu organismo rejeite o órgão transplantado. Recomenda-se que **PROGRAF XL** seja utilizado concomitantemente com corticosteroides.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

PROGRAF XL é um medicamento que reduz a resposta do seu sistema imunológico e atua como medicamento anti-rejeição, evitando que o seu organismo rejeite o órgão que você recebeu.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você não deve tomar **PROGRAF XL** se for alérgico a tacrolimo (ingrediente ativo) ou a qualquer componente da fórmula do medicamento.

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

Advertências e precauções

Gerenciamento da imunossupressão

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

Monitoramento de rotina

Você deve manter contato regular com seu médico. Ocasionalmente, seu médico pode precisar de exames de sangue, urina, do coração ou dos olhos, para definir a dose certa de **PROGRAF XL**.

Informe o seu médico se alguma das seguintes situações se aplicarem a você:

- Se você tem ou já teve problemas de fígado;
- Se tiver diarreia por mais de um dia;
- Se você se sentir forte dor abdominal acompanhada ou não de outros sintomas, tais como calafrios, febre, náuseas ou vômitos;
- Se você tem uma alteração de atividade elétrica do coração chamado de "prolongamento do intervalo QT".

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

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

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

Se alterações clinicamente relevantes forem observadas, 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 no sangue durante esses episódios.

Erros de Medicacões

Erros de medicação, incluindo a substituição inadvertida, não intencional ou não supervisionada de formulações de tacrolimo com liberação imediata ou prolongada foram observados. Isso resultou em reações adversas graves, incluindo rejeição do órgão transplantado, ou outras reações adversas que poderiam ocorrer como consequência da exposição insuficiente ou excessiva ao tacrolimo. Os pacientes devem ser mantidos sob uma única formulação de tacrolimo com o regime de dose diário correspondente. Alterações na formulação ou no regime de dose devem ser feitas somente sob a supervisão atenta de um médico especialista em transplante.

Hipertrofia do Miocárdio (aumento do coração)

Hipertrofia ventricular ou hipertrofia do septo, tipos de doenças cardíacas caracterizadas pelo aumento do coração, têm sido observadas em raras ocasiões com o uso de tacrolimo. A maioria dos casos foi reversível, ocorrendo principalmente em crianças com concentrações sanguíneas mínimas de tacrolimo muito superiores aos níveis máximos recomendados.

Portanto, os pacientes de alto risco, principalmente crianças que receberam imunossupressão substancial, devem ser monitorados utilizando procedimentos como ecocardiografia ou eletrocardiograma (ECG) pré e pós-transplante (por exemplo, inicialmente aos três meses e, então, aos 9-12 meses).

Se você tiver aumento do coração durante o tratamento com **PROGRAF XL**, seu médico poderá reduzir a dose ou interromper o tratamento.

Hipertensão (aumento da pressão sanguínea)

Aumento da pressão sanguínea (hipertensão arterial) é um efeito adverso comum inerente à terapia com **PROGRAF XL** e você pode necessitar de tratamento anti-hipertensivo.

O controle da pressão sanguínea pode ser obtido com o uso de qualquer agente anti-hipertensivo comum, embora se deva ter cautela ao usar determinados agentes anti-hipertensivos associados ao aumento dos níveis de potássio no sangue.

Caso você apresente aumento da pressão sanguínea durante o tratamento com **PROGRAF XL**, seu médico poderá receitar medicamentos anti-hipertensivos.

Prolongamento do intervalo QT (alterações na atividade elétrica do coração)

PROGRAF XL pode causar arritmias (irregularidades nas batidas do coração), como alterações no exame de eletrocardiograma (alterações na atividade elétrica do coração, como prolongamento do intervalo QT e *torsade de pointes*). Assim, o seu médico irá lhe informar sobre as precauções a serem tomadas caso você utilize **PROGRAF XL** e tenha tais situações clínicas.

Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, diminuição da frequência cardíaca (bradiarritmia), aqueles que tomam certos medicamentos que alteram a atividade elétrica do coração, e aqueles com diminuição dos níveis sanguíneos de potássio, cálcio ou magnésio, deve-se considerar a realização de eletrocardiograma e monitoramento de eletrólitos (magnésio, potássio, cálcio) periodicamente durante o tratamento com PROGRAF XL.

Infecções Graves

O tratamento com **PROGRAF XL** diminuirá a sua imunidade e você estará mais sujeito a contrair infecções por bactérias, vírus, fungos ou protozoários. Por isso, é importante avisar seu médico se você tiver febre.

Este medicamento pode aumentar o risco de infecções. Informe ao seu médico qualquer alteração no seu estado de saúde.

Medicamentos imunossupressores, como PROGRAF XL, podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que monitoram pacientes imunossuprimidos devem estar alertas quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa e devem, portanto, tomar todas as precauções cabíveis para o diagnóstico e o tratamento precoce. Este medicamento pode aumentar o risco de infecção. Informe seu médico sobre qualquer mudança na sua condição de saúde.

Este medicamento pode aumentar o risco de sangramento em caso de dengue.

Diabetes mellitus pós-transplante (DMPT)

Nos pacientes submetidos a transplante de rim, o tratamento com **PROGRAF XL** pode provocar o aparecimento de diabetes, que se manifesta por um aumento da frequência de micção, aumento da sede ou do apetite. Portanto, avise seu médico se apresentar algum desses sintomas.

Nefrotoxicidade (toxicidade dos rins)

Deve-se tomar cuidado ao utilizar tacrolimo com outros medicamentos nefrotóxicos (que causam danos aos rins). Em especial, para evitar nefrotoxicidade excessiva, **PROGRAF XL** não deve ser usado simultaneamente com a ciclosporina ou outros medicamentos com efeitos nefrotóxicos conhecidos.

O uso de tacrolimo pode resultar em comprometimento da função renal em pacientes transplantados. O comprometimento renal é geralmente reversível, podendo resultar no aumento dos níveis sanguíneos de creatinina, potássio e ácido úrico e na diminuição da secreção de ureia.

Pacientes com comprometimento renal devem ser monitorados atentamente, já que pode ser necessária a redução da dose de tacrolimo ou a suspensão temporária do tratamento.

Neurotoxicidade (toxicidade do sistema nervoso)

O tacrolimo pode causar neurotoxicidade (alteração da atividade normal do sistema nervoso, causando dano ao tecido nervoso) especialmente quando usado em doses elevadas.

A maioria das neurotoxicidades graves incluem encefalopatia posterior reversível (PRES) doenças que afetam o sistema nervoso, por exemplo, delírio e coma.

Caso os pacientes que estejam tomando tacrolimo apresentem sintomas indicativos de PRES, tais como dor de cabeça, alteração do estado mental, convulsões e distúrbios visuais, um exame radiológico (por exemplo, ressonância magnética) deve ser realizado. Caso seja diagnosticado PRES, aconselha-se o controle adequado da pressão arterial e a suspensão imediata do tacrolimo. A maioria dos pacientes recupera-se completamente após serem tomadas medidas adequadas.

Convulsões ocorreram em pacientes adultos e pediátricos que receberam **PROGRAF XL**.

Neurotoxicidades menos graves, por exemplo, tremores, parestesias, dor de cabeça e outras alterações na função motora, estado mental e função sensorial. Tremor e dor de cabeça foram associados à altas concentrações de tacrolimo no sangue e podem responder ao ajuste de dose

Se você apresentar tremores, dor de cabeça e alteração dos movimentos durante o tratamento com **PROGRAF XL**, informe seu médico, pois poderá ser necessário ajustar a dose que você está tomando.

Hiperpotassemia (aumento do nível de potássio na corrente sanguínea)

Hiperpotassemia (aumento do nível de potássio na corrente sanguínea) foi relatada com o uso de tacrolimo. Assim, o nível de potássio no sangue deve ser monitorado. O uso de diuréticos poupadores de potássio ou o alto consumo de potássio deve ser evitado durante o tratamento com **PROGRAF XL**.

Distúrbios linfoproliferativos (alguns tipos de câncer do sistema linfático) e outras malignidades

Como resultado da imunossupressão, a suscetibilidade à infecções e possível desenvolvimento de linfoma e outras neoplasias malignas (alguns tipos de câncer) em indivíduos tratados com tacrolimo pode ser maior que na população sadia normal.

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

O aumento da incidência de neoplasias malignas (alguns tipos de câncer) é uma complicação reconhecida da imunossupressão em receptores de transplante de órgãos. As formas mais comuns de neoplasia são linfomas não-Hodgkin e doenças malignas de pele. Portanto, a exposição ao sol e à luz ultravioleta deve ser limitada através do uso de roupas protetoras e um protetor solar com alto fator de proteção.

Imunizações

Algumas vacinas são contraindicadas para aqueles que estiverem tomando medicamentos imunossupressores. Antes de tomar qualquer vacina, informe ao profissional de saúde que você está tomando medicamentos imunossupressores.

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

Aplasia pura da série vermelha (interrupção na produção de células vermelhas do sangue)

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

Se a PCRA for diagnosticada, deve-se considerar a interrupção do tratamento com **PROGRAF XL**.

Perfuração gastrointestinal

Casos de perfuração gastrointestinal foram relatados em pacientes tratados com tacrolimo.

Uma vez que a perfuração gastrointestinal é um evento clinicamente importante que pode resultar em doença grave ou ameaça à vida, se você apresentar qualquer sintoma, contate seu médico imediatamente para que tratamentos adequados, incluindo cirurgia, sejam considerados.

Excipientes

PROGRAF XL contém lactose e lecitina (soja).

A tinta usada na impressão das cápsulas de **PROGRAF XL** contém lecitina de soja. Se você for alérgico a amendoim ou soja, informe seu médico para determinar se você deve usar este medicamento.

PROGRAF XL contém lactose (açúcar do leite). Se o seu médico disse a você que você tem intolerância a alguns açúcares, entre em contato com o seu médico antes de tomar esse medicamento.

Cápsula de PROGRAF-XL de 1 mg:

Aviso: Este produto contém 107,28 mg de lactose monoidratada por cápsula; portanto, deve ser usado com cautela por pessoas com diabetes.

Cápsula de PROGRAF XL de 5 mg:

Aviso: Este produto contém 536,40 mg de lactose monoidratada por cápsula; portanto, deve ser usado com cautela por pessoas com diabetes.

Conversão de ciclosporina para tacrolimo

Tacrolimo não deve ser usado simultaneamente com ciclosporina. O uso de **PROGRAF XL** ou ciclosporina deve ser interrompido pelo menos 24 horas antes do início do uso do outro medicamento. Em situações de concentrações elevadas de tacrolimo ou de ciclosporina, o uso do outro medicamento deve ser adiado.

A administração concomitante de ciclosporina e tacrolimo não é recomendada.

Efeito sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

O tacrolimo pode causar distúrbios visuais e neurológicos. Esse efeito pode ser acentuado se o tacrolimo for administrado em associação com álcool.

Populações especiais

Pacientes com função renal e hepática prejudicada

Se você recebeu um transplante de fígado e não está bem, o uso de tacrolimo pode estar associado a um maior risco para desenvolvimento de insuficiência renal relacionada aos níveis elevados de tacrolimo no sangue total. Nesse caso, o médico fará o monitoramento atento da situação até o final do tratamento e, se necessário, fará ajustes à dose de **PROGRAF XL**.

Raça

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

Pacientes idosos

Não foram observadas diferenças gerais na segurança ou eficácia entre pacientes idosos e mais jovens, mas a sensibilidade maior de alguns pacientes mais idosos não pode ser descartada. Em geral, recomenda-se cautela quanto à seleção de dose para pacientes geriátricos, refletindo a maior frequência de redução nas funções hepática e renal e de doenças concomitantes ou uso de outros medicamentos.

Gravidez

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

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

Lactação

Como o tacrolimo é excretado no leite humano, você não deve amamentar durante o tratamento com **PROGRAF XL**.

Durante o período de amamentação ou doação de leite humano, use medicamentos somente com o conhecimento de seu médico ou dentista, porque alguns medicamentos podem ser excretados no leite humano, causando efeitos indesejados no bebê.

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

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

Interações medicamentosas

Alguns medicamentos (inclusive fitoterápicos, como erva-de-são-joão e suplementos vitamínicos) e alguns alimentos podem interferir na ação de **PROGRAF XL**. Portanto, sempre verifique com seu médico se você pode tomar qualquer outro medicamento.

Os níveis de **PROGRAF XL** no sangue podem ser afetados por outros medicamentos que você tomar, e os níveis no sangue de outros medicamentos podem ser afetados pelo uso de **PROGRAF XL**, que pode precisar ser interrompido, ter a dose aumentada ou reduzida. Em especial, você deve informar seu médico se estiver tomando ou tiver tomado recentemente medicamentos como:

- medicamentos usados para tratar problemas de pressão arterial ou de coração: diltiazem, nicardipina, nifedipina, verapamil;
- antibióticos macrolídeos: claritromicina, eritromicina, troleandomicina, josamicina;
- agentes antifúngicos (para tratar micoses): clotrimazol, fluconazol, itraconazol, cetoconazol, voriconazol;
- agentes gastrointestinais pró-cinéticos: cisaprida, metoclopramida;
- inibidores de bomba de próton: lansoprazol, omeprazol;
- outros medicamentos: amiodarona, bromocriptina, cloranfenicol, cimetidina, ciclosporina, danazol, etinilestradiol, prednisolona, metilprednisolona, inibidores de protease do HIV (ritonavir, nelfinavir, saquinavir), inibidores de protease do vírus da hepatite C (telaprevir, boceprevir), nefazodona, hidróxido de magnésio e alumínio, extrato de *Schisandra sphenanthera*;
- medicamentos conhecidos como "estatinas" usados para o tratamento de colesterol e triglicérides.

Alguns medicamentos que podem diminuir a concentração de **PROGRAF XL** no sangue são:

- anticonvulsivantes: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína;
- antimicrobianos: rifabutina, caspofungina, rifampicina;
- fitoterápicos: erva-de-são-joão;
- outros medicamentos: sirolimo.

Informe seu médico se estiver tomando ou precisar tomar ibuprofeno (usado para tratar febre, inflamação e dor), anfotericina B (usado para tratar infecções fúngicas) ou antivirais (usados para tratar infecções virais, por exemplo, aciclovir). Eles podem agravar problemas renais ou do sistema nervoso quando tomados junto com **PROGRAF XL**.

O seu médico também necessita saber se você está tomando suplementos de potássio ou certos diuréticos usados para a insuficiência cardíaca, hipertensão arterial e doença renal (por exemplo, amilorida, triamtereno e espironolactona), medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs, por exemplo, ibuprofeno) usados para febre, inflamação e dor, anticoagulantes (diluidores do sangue), ou medicamentos orais para diabetes, enquanto você toma **PROGRAF XL**.

Durante o tratamento com **PROGRAF XL**, você não deve tomar nenhuma vacina sem antes consultar um médico, pois a vacina pode não funcionar como deveria.

Interação com alimentos

Foi relatado que a administração concomitante com suco de toranja (grapefruit) aumentou a concentração mínima de tacrolimo no sangue total em pacientes receptores de transplante hepático. Portanto, você não deve tomar suco de toranja (grapefruit) durante o tratamento com **PROGRAF XL**.

A presença de alimento no estômago atrasa a absorção de tacrolimo.

Você não deve consumir bebidas alcoólicas durante o tratamento com **PROGRAF XL**.

Álcool

O consumo de álcool com **PROGRAF XL** pode aumentar a taxa de liberação de tacrolimo e/ou alterar de forma negativa a eficácia e segurança de medicamento. Portanto, bebidas alcoólicas não devem ser consumidas com **PROGRAF XL**.

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

Você deve conservar **PROGRAF XL** em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da umidade.

Este produto é válido por 36 meses a partir da 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.

Após aberto, é válido por 12 meses.

Aspecto físico

- **PROGRAF XL 1 mg:** apresenta-se na forma de cápsula de liberação prolongada, com tampa branca, contendo gravação “1 mg” em tinta vermelha e corpo laranja com gravação “ 677” em tinta vermelha.

- **PROGRAF XL 5 mg:** apresenta-se na forma de cápsula de liberação prolongada, com tampa vermelho acinzentada, contendo gravação “5 mg” em tinta vermelha e corpo laranja com gravação “ 687” em tinta vermelha.

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

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Modo de administração

PROGRAF XL deve ser administrado por via oral uma vez ao dia, pela manhã.

As cápsulas de **PROGRAF XL** 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 inteiras 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 conseguir uma máxima absorção do medicamento, bem como a exposição máxima consistente do medicamento.

As cápsulas de PROGRAF XL devem ser engolidas inteiras e não devem ser mastigadas, partidas ou esmagadas.

Os pacientes não devem comer toranja (grapefruit) ou beber o suco dessa fruta em combinação com **PROGRAF XL**.

Os pacientes não devem tomar **PROGRAF XL** com bebida alcoólica.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Dosagem

A dose de **PROGRAF XL** será determinada pelo médico e ajustada de acordo com os resultados dos exames de sangue realizados para determinar a concentração do medicamento no seu sangue e a sua avaliação clínica.

PROGRAF XL – Resumo das recomendações de dose oral inicial e concentrações mínimas no sangue total

População de pacientes	Dose oral inicial – uma	Concentrações mínimas no
-------------------------------	--------------------------------	---------------------------------

	vez ao dia pela manhã	sangue total
Adultos - Transplante renal	0,2 mg/kg/dia	mês 1 – 3 : 7 – 16 ng/mL mês 4 – 12 : 5 – 15 ng/mL
Adultos - Transplante hepático	0,10 – 0,15 mg/kg/dia	mês 1 – 12 : 5 – 20 ng/mL
Crianças - Transplante hepático	0,15 – 0,20 mg/kg/dia	mês 1 – 12 : 5 – 20 ng/mL

Transplante renal

A dose oral inicial recomendada de **PROGRAF XL** é de 0,2 mg/kg/dia uma vez ao dia pela manhã. A dose inicial de **PROGRAF XL** pode ser tomada 24 horas após o transplante, mas deve ser adiada até a recuperação da função renal. A dose é determinada pelo médico, com base na avaliação clínica de rejeição e tolerabilidade e para manter a concentração desejada do medicamento no sangue.

Se você estava tomando **PROGRAF** e começou a tomar **PROGRAF XL**, deve tomar uma única dose de **PROGRAF XL** pela manhã, equivalente em mg à dose anterior diária total de **PROGRAF**. O médico ajustará as doses posteriores de **PROGRAF XL** para manter as concentrações mínimas em nível similar às doses anteriores à conversão.

Os dados obtidos com a administração de **PROGRAF XL** em receptores de transplante renal indicam que os pacientes negros necessitam doses mais elevadas para alcançar concentrações sanguíneas semelhantes às das dos pacientes brancos.

Transplante hepático

A dose inicial de **PROGRAF XL** deve ser tomada somente 6 horas após o transplante. A dose oral inicial recomendada de **PROGRAF XL** é de 0,10 a 0,15 mg/kg/dia uma vez ao dia pela manhã. A dose deve ser determinada pelo médico, com base em avaliações clínicas de rejeição e tolerabilidade e para manter a concentração desejada do medicamento no sangue.

Doses mais baixas de **PROGRAF XL** podem ser suficientes como tratamento de manutenção.

Pacientes pediátricos

Crianças que receberam um transplante de fígado e que não apresentavam disfunção renal nem hepática antes da cirurgia precisam e toleram receber doses mais elevadas de **PROGRAF XL** do que adultos para atingirem concentrações semelhantes no sangue. Portanto, em crianças, recomenda-se que a terapia seja iniciada com uma dose inicial de 0,15 a 0,20 mg/kg/dia, pela manhã.

Ajustes na dose podem ser necessários.

A experiência em pacientes pediátricos receptores de transplante de rim é mais limitada do que em adultos.

Crianças que recebiam **PROGRAF** e passaram a tomar **PROGRAF XL** devem tomar uma única dose de **PROGRAF XL** pela manhã, equivalente à dose anterior diária total de **PROGRAF**.

Doses posteriores de **PROGRAF XL** devem ser ajustadas para manter as concentrações mínimas em nível similar às das anteriores à conversão.

Pacientes com disfunção renal ou hepática

Se você apresentar insuficiência hepática grave, seu médico poderá recomendar doses menores de **PROGRAF XL**. Devido ao potencial de toxicidade renal, os pacientes com disfunção renal ou hepática

devem receber doses no limite inferior das faixas de dose intravenosa e oral recomendadas. Reduções adicionais na dose abaixo dessas faixas podem ser necessárias. Em geral, a terapia com **PROGRAF XL** deve ser adiada por até 48 horas ou mais se você apresentar redução na frequência de micção após a cirurgia (oligúria pós-operatória).

Conversão de um tratamento imunossupressivo para outro

PROGRAF XL não deve ser usado simultaneamente com ciclosporina.

PROGRAF XL ou ciclosporina devem ser interrompidos pelo menos 24 horas antes do início do uso do outro medicamento. Na presença de concentrações elevadas de **PROGRAF XL** ou ciclosporina, a administração do medicamento deve, em geral, ser adiada.

Os pacientes receptores de transplante renal ou hepático podem passar de **PROGRAF** para **PROGRAF XL** uma vez ao dia, com base na dose total diária (1 mg:1 mg) para obter os níveis adequados de tacrolimo no sangue.

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

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

Se você se esquecer de tomar **PROGRAF XL** pela manhã, tome a dose recomendada assim que lembrar. Não tome uma dose dobrada na manhã seguinte para compensar a dose esquecida.

Caso você esqueça de tomar uma dose de **PROGRAF XL**, a dose poderá ser tomada dentro de 14 horas após da hora programada (ou seja, se o paciente deveria tomar a dose de **PROGRAF XL** às 08h00 da manhã e não a tomou, ele poderá tomar essa dose até às 22h00).

Entretanto, se às 14 horas já tiverem passado, você deverá esperar até o horário habitual na manhã seguinte para tomar a próxima dose de **PROGRAF XL**. Não é recomendado tomar a dose em dobro de **PROGRAF XL** para compensar a dose esquecida.

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

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

Como qualquer medicamento, **PROGRAF XL** pode provocar reações adversas, embora nem todas as pessoas os manifestem.

PROGRAF XL reduz o mecanismo de defesa (sistema imune) do seu corpo, que ficará prejudicado para o combate a infecções. Por isso, você pode estar mais propenso a infecções enquanto estiver tomando **PROGRAF XL**.

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

Foram relatados casos de aplasia eritrocítica pura (uma redução muito grave na contagem de glóbulos vermelhos), agranulocitose (uma contagem muito baixa de glóbulos brancos) e anemia hemolítica (número reduzido de glóbulos vermelhos devido a uma quebra anormal).

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

- Glicemia elevada.
- Diabetes mellitus insulino dependente e não insulino dependente.
- Nível elevado de potássio no sangue.
- Dificuldade para dormir.
- Tremor, dor de cabeça.
- Pressão arterial alta.
- Testes de função hepática anormais.
- Diarreia, náusea.
- Problemas renais.

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

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

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

- Alterações na coagulação do sangue, redução do número de todos os tipos de células sanguíneas (observadas em exames de sangue).
- Desidratação, incapacidade de urinar.
- Exames de sangue anormais: proteínas ou açúcar reduzidos, fosfato elevado, aumento da enzima lactato desidrogenase.
- Coma, sangramento no cérebro, acidente vascular cerebral, paralisia, distúrbio cerebral, anormalidades da fala e linguagem, problemas de memória.
- Turvamento do cristalino (olho), audição comprometida.
- Batimentos cardíacos irregulares, parada dos batimentos cardíacos, desempenho reduzido do coração, distúrbio do músculo cardíaco, alargamento do músculo cardíaco, batimento cardíaco mais forte, ECG anormal, frequência cardíaca e pulsação anormais.

- Coágulo na veia de um membro, choque.
- Dificuldades para respirar, distúrbios do trato respiratório, asma.
- Obstrução intestinal, nível elevado da enzima amilase, refluxo do conteúdo estomacal até a garganta, esvaziamento retardado do estômago.
- Inflamação da pele, sensação de queimação quando sob a luz solar.
- Distúrbios nas articulações.
- Menstruação dolorosa e sangramento menstrual anormal.
- Insuficiência de múltiplos órgãos, doença semelhante a gripe, sensibilidade elevada ao calor e ao frio, sensação de pressão no peito, agitação ou sensação anormal, perda de peso.

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

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

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

- Fraqueza muscular.
- Exame cardíaco anormal.
- Insuficiência do fígado.
- Micção dolorosa com sangue na urina.
- Aumento do tecido gorduroso.

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

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

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

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

DIZERES LEGAIS

MS-1.7717.0007

Farmacêutico responsável: Sandra Winarski CRF-SP: 18.496

Fabricado e embalado por:

Astellas Ireland Co. Ltd.
Killorglin – Co. Kerry – Irlanda

Registrado e importado por:

Astellas Farma Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos Ltda.
Av. Guido Caloi, 1935, Bloco B, 2º andar, Santo Amaro, CEP: 05802-140 – São Paulo – SP.

CNPJ 07.768.134/0001-04

SAC 0800-6007080

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 05/01/2015.

[logo:] Astellas



Histórico de Alteração da 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
05/01/2015	-	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Envio inicial do texto de bula em cumprimento ao Guia de submissão eletrônica de bula.	VPS e VP	Cápsulas 1 mg e 5 mg, solução injetável 5 mg /mL e cápsulas de liberação prolongada 1 mg e 5 mg