



# TACROLIMUS

Katia Lazzaroni

## 1. APRESENTAÇÕES PADRONIZADAS E ACESSO<sup>1</sup>

MS5561 Tacrolimus capsula 1 mg – Farmácia do Componente Especializado

MS5562 Tacrolimus capsula 5 mg – Farmácia do Componente Especializado

5561 Tacrolimus capsula 1 mg – Farmácia do Componente Especializado

5562 Tacrolimus capsula 5 mg – Farmácia do Componente Especializado

## 2. CLASSE TERAPÊUTICA<sup>1</sup>

Imunossupressores.

## 3. INDICAÇÕES<sup>2,3,4,5,6</sup>

Profilaxia da rejeição de órgãos em pacientes submetidos a transplantes alogênicos de fígado, rins e coração.

### 3.1 PROTOCOLO SES

Não se aplica.

### 3.2 PROTOCOLO MS

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Imunossupressão no Transplante Hepático em Adultos. Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 5 – 22/06/2017.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Imunossupressão no Transplante Hepático em Pediatria. Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 4 - 10/01/2019

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Imunossupressão no Transplante Renal. Portaria Conjunta SCTIE/SAES/MS nº 01/2021 - 05/01/2021 .

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Imunossupressão no Transplante Cardíaco. Portaria Conjunta SAES/SCTIE nº 2 – 05/01/2021.

## 4. CONTRAINDICAÇÕES<sup>2,7,8</sup>

Este medicamento é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade ao tacrolimus ou a qualquer componente da fórmula do medicamento.

## 5. ADMINISTRAÇÃO E USO<sup>2,4,5,7,8</sup>

### 5.1 VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral (VO).

## 5.2 MODO DE USO

Administrar o medicamento por via oral com o estômago vazio ou, pelo menos, 1 hora antes das refeições ou de 2 a 3 horas após as refeições. Alimentos ricos em gordura ou carboidratos diminuem significativamente a absorção deste fármaco.

## 5.3 CARACTERÍSTICAS DA FORMULAÇÃO

### 5.3.1 DISSOLUÇÃO OU COMPATIBILIDADE

O conteúdo da cápsula pode ser suspenso em água.

### 5.3.2 TECNOLOGIAS DA FORMA FARMACÊUTICA

Tacrolimus não é compatível com o plástico PVC. Tubos, seringas e outros equipamentos usados para preparar ou administrar a suspensão do conteúdo das cápsulas não deve conter PVC em sua composição.

### 5.3.3 PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS E ORGANOLÉPICAS

❖ PROGRAF 1,0 mg: apresenta-se na forma de cápsula dura branca, com gravação em tinta vermelha de “1 mg” na tampa e “f 617” no corpo de cada cápsula.

❖ PROGRAF 5,0 mg: apresenta-se na forma de cápsula dura vermelho acinzentada, com gravação em tinta branca de “5 mg” na tampa e “f 657” no corpo de cada cápsula.

## 5.4 DOSAGENS

### 5.4.1 DOSE MÁXIMA

Não há recomendação para dose máxima, uma vez que a dose depende do monitoramento terapêutico.

### 5.4.2 TITULAÇÃO DE DOSE E DESMAME

A dose deve ser titulada com base na avaliação clínica de rejeição e tolerabilidade. A dose de tacrolimo deve ser ajustada regularmente para manter sua concentração no sangue total imediatamente antes da sua administração matinal dentro de faixas terapêuticas predeterminadas. As concentrações alvo dependem do esquema de imunossupressão.

## 5.5 RECOMENDAÇÕES DE SEGURANÇA

Tacrolimus é um medicamento potencialmente perigoso, devido a sua estreita janela terapêutica recomenda-se a monitorização do seu nível sérico, cuja frequência dependerá da fase do pós-operatório e do nível sérico do medicamento.

Também apresenta risco ocupacional. É recomendado usar luvas ao manusear as cápsulas. Durante a administração, use luvas e proteção facial se o usuário tiver dificuldade de engolir, vomitar, ou cuspir.

## 6. FARMACOLOGIA CLINICAMENTE RELEVANTE<sup>2,3,4,8,</sup>

### 6.1 FARMACODINÂMICA

#### 6.1.1 MECANISMO DE AÇÃO

O tacrolimus inibe a formação de linfócitos citotóxicos que são principalmente responsáveis pela rejeição do enxerto. O tacrolimus suprime a ativação das células T, a proliferação de células T-helper dependentes de células B, bem como a formação de linfoquinas (tais como interleucinas-2, -3 e interferon gama) e a expressão do receptor de interleucina-2.

#### 6.1.2 INÍCIO DA AÇÃO

Não se aplica.

### 6.2 FARMACOCINÉTICA

#### 6.2.1 ABSORÇÃO

- **BIODISPONIBILIDADE**

Sua biodisponibilidade oral é variável (5% a 67%), sendo que a melhor absorção ocorre em condições de jejum.

- **PICO DE CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA**

As concentrações máximas no sangue são atingidas em cerca de 1 a 3 horas.

#### 6.2.2 DISTRIBUIÇÃO

- **LIGAÇÃO A PROTEÍNAS PLASMÁTICAS**

Cerca de 99% dele ligam-se a proteínas, principalmente albumina e ácido glicoproteína alfa1.

- **SOLUBILIDADE**

É amplamente distribuído no organismo.

#### 6.2.3 METABOLISMO

Extensivamente hepático, via CYP3A4 (metabólito principal: 31-desmetil tacrolimo).

#### 6.2.4 ELIMINAÇÃO

- **MEIA-VIDA DE ELIMINAÇÃO**

Variável. Em indivíduos saudáveis, a meia-vida média no sangue total é de aproximadamente 43 horas. A meia-vida do medicamento em crianças é 50% inferior à dos adultos.

## 7. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS<sup>2,8</sup>

### 7.1 INTERAÇÃO MEDICAMENTO X MEDICAMENTO

❖ Indutores do CYP3A4, hidróxido de alumínio, cinalcacete, corticosteroides, everolimo, sevelamer: pode diminuir a concentração sérica de tacrolimo.

❖ Inibidores do CYP3A4, azitromicina, bloqueadores dos canais de cálcio, canabidiol, cloranfenicol, colchicina, danazol, ertanepem, eritromicina, fluconazol, itraconazol, cetoconazol, metoclopramida, voriconazol, tigeciclina: podem aumentar a concentração sérica do tacrolimo.

❖ Agentes de prolongamento do QT: podem aumentar o efeito de prolongamento do QT dos agentes de prolongamento do QT. Monitorar terapia.

- ❖ Bloqueadores dos receptores da angiotensina II, Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina, Diuréticos poupadores de potássio: podem potencializar o efeito hipercalêmico do tacrolimo. Monitorar terapia.
- ❖ Agentes antidiabéticos: os agentes associados à hiperglicemia podem diminuir o efeito terapêutico dos agentes antidiabéticos. Risco C: Monitorar terapia
- ❖ Antiinflamatórios não esteróides, aminoglicosídeos, ciclosporina, fenofibrato e derivados: podem potencializar o efeito nefrotóxico do Tacrolimo.
- ❖ Fingolimode: podem potencializar o efeito imunossupressor do fingolimode. Considere a modificação da terapia.
- ❖ Clozapina: pode potencializar os efeitos adversos/tóxicos da clozapina. Monitorar terapia.
- ❖ Leflunomida, Tofacitinibe: podem potencializar os efeitos adversos/tóxicos. Considere a modificação da terapia.
- ❖ Natalizumabe, sirolimo: podem potencializar os efeitos adversos/tóxicos. Evite combinação.

## 7.2 INTERAÇÃO MEDICAMENTO X ALIMENTO

- ❖ A presença de alimentos no estômago prejudica a absorção do tacrolimus. Administrar 1 hora antes das refeições ou de 2 a 3 horas após as refeições.
- ❖ Associação com álcool: pode acentuar distúrbios visuais e neurológicos.
- ❖ Suco de toranja (grapefruit): aumenta a constrição mínima do medicamento. Evitar tomar suco de toranja (grapefruit) ou comer a fruta.

## 7.3 INTERAÇÃO MEDICAMENTO X EXAMES LABORATORIAIS

Não se aplica.

## 8. EFEITOS ADVERSOS<sup>2,7</sup>

### 8.1 GRAVES

Este medicamento pode causar condições de hiperglicemia, diabetes mellitus, hiperpotassemia e infecções. Além desses, também são relatados

- ❖ Cardiovascular: fibrilação atrial, parada cardíaca, cardiomegalia, insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, infarto do miocárdio, intervalo QT prolongado;
- ❖ Metabólico endócrino: diabetes mellitus, hipercalemia, hipomagnesemia;
- ❖ Gastrointestinal: perfuração gastrointestinal;
- ❖ Hematológica: aplasia pura de eritrócitos;
- ❖ Hepático: hepatite, hepatotoxicidade;
- ❖ Imunológico: anafilaxia, doença infecciosa, doença linfoproliferativa, linfoma maligno, infecção oportunista;
- ❖ Neurológica: síndrome de encefalopatia reversível posterior, convulsão;

- ❖ Renal: insuficiência renal aguda, síndrome hemolítico-urêmica, nefrotoxicidade;
- ❖ Respiratório: síndrome do desconforto respiratório agudo.

## 8.2 COMUNS

Este medicamento pode causar tremor, comprometimento renal, hipertensão e insônia. Além desses, também são relatados:

- ❖ Cardiovascular: edema periférico;
- ❖ Dermatológicas: alopecia, eritema persistente da pele, eritema persistente da pele, prurido, erupção cutânea;
- ❖ Gastrointestinal: constipação, náusea, vômito;
- ❖ Hematológicas: anemia, leucocitose, trombocitopenia;
- ❖ Neurológicas: dor de cabeça, insônia, parestesia;
- ❖ Renal: creatinina sérica elevada;
- ❖ Respiratório: aumento da frequência de tosse.

## 9. AJUSTES DE DOSE<sup>2,8</sup>

### 9.1. INJÚRIA RENAL

#### 9.1.1 ADULTO

A injúria renal não afeta a eliminação ou as concentrações séricas de tacrolimo; no entanto, esse medicamento pode causar nefrotoxicidade, exigindo redução da dose.

#### 9.1.2 CRIANÇA E NEONATO

Vide item anterior.

#### 9.1.3 HEMODIÁLISE

Não é removido por hemodiálise, dose suplementar não é necessária.

### 9.2. INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA

#### 9.2.1 ADULTO

A biodisponibilidade do tacrolimo aumentou após administração oral. Esses pacientes devem ser monitorados e ajustes de dose devem ser considerados.

#### 9.2.2 CRIANÇA E NEONATO

Vde item anterior.

Algumas evidências indicam que doses mais baixas podem ser usadas nesses pacientes.

## 10. PRECAUÇÕES<sup>2,4,5</sup>

### 10.1 CUIDADOS NA GRAVIDEZ

A prescrição deste medicamento depende da avaliação da relação risco-benefício para a paciente. Durante a gravidez, é recomendado o monitoramento terapêutico atento e frequente dos inibidores da calcineurina, uma vez que mudanças farmacocinéticas podem ocorrer decorrentes de aumento da atividade enzimática, aumento no volume de distribuição

e mudanças na disponibilidade de proteínas ligadoras e transportadoras de fármacos, resultando em aumento na dose necessária para manter a concentração alvo.

#### **10.2 CUIDADOS NA AMAMENTAÇÃO**

Uso contraindicado no aleitamento: dados em humanos demonstram que tacrolimo é excretado no leite materno. Uma vez que efeitos nocivos para o recém-nascido não podem ser descartados, as mulheres não devem amamentar quando estiverem sendo tratadas com esse medicamento.

#### **10.3 CUIDADOS NA CRIANÇA**

Em geral, crianças necessitam de doses maiores que as doses em adultos para atingirem níveis similares no sangue, tendo em vista que a meia-vida do medicamento nessa população é 50% inferior à dos adultos.

#### **10.4 CUIDADOS NO IDOSO**

A seleção de dose para um 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 uso de outros medicamentos.

### **11. CONSERVAÇÃO E ARMAZENAMENTO<sup>2</sup>**

Deve ser armazenado em temperatura ambiente (temperatura entre 15° e 30°C), protegido da umidade.

### **12. PRESCRIÇÃO E DISPENSAÇÃO<sup>1</sup>**

#### **12.1 PRESCRIÇÃO**

##### **12.1.1 RECEITUÁRIO**

Receituário simples.

##### **12.1.2 QUANTIDADE POR RECEITA**

Não se aplica.

##### **12.1.3 LIMITE POR PRESCRIÇÃO**

Não se aplica.

##### **12.1.4 VALIDADE**

90 dias, a contar da data da emissão.

#### **12.2 DISPENSAÇÃO**

A dispensação dar-se-á nos núcleos de farmácia do Componente Especializado (unidades da Asa Sul, Ceilândia e Gama). Para o realização do cadastro o paciente deverá atender os critérios de inclusão de algum dos seguintes Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, Imunossupressão no Transplante Hepático adulto ou pediátrico, Renal ou Cardíaco, e semestralmente o paciente/responsável/representante deverá apresentar um LME (Laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos do Componente Especializado

da Assistência Farmacêutica) preenchido corretamente e uma receita válida para renovação do cadastro.

### **13. ORIENTAÇÕES AO PACIENTE<sup>2,4,7</sup>**

- ❖ Não administrar este medicamento duas horas antes ou após o uso de antiácidos.
- ❖ Limite a exposição ao sol e à luz ultravioleta e a use proteção solar adequada, pois o medicamento pode aumentar o risco de câncer de pele.
- ❖ As cápsulas devem ser tomadas imediatamente após a remoção do blister.
- ❖ Evite vacinas vivas durante a terapia devido à imunossupressão induzida por medicamentos, e se necessário, administre somente com o conhecimento de seu médico.
- ❖ Monitore sua pressão arterial, pois o medicamento pode causar pressão alta.
- ❖ Relate sintomas de infecção, hiperglicemia ou hipercalemia.
- ❖ Relate sintomas de insuficiência cardíaca.
- ❖ Relate alterações na visão, estado mental alterado, convulsões ou tremores.

### **14. ORIENTAÇÃO AO PROFISSIONAL DE SAÚDE<sup>2,4,7,8</sup>**

- ❖ A gastroenterite aguda pode aumentar a absorção e os níveis séricos de tacrolimo.
- ❖ É recomendado usar luvas ao manusear as cápsulas. Durante a manipulação das cápsulas é recomendado usar luvas duplas e capote. Se possível, preparar em um dispositivo com ventilação controlada. Use proteção respiratória se não estiver manipulando as cápsulas em um dispositivo de ventilação controlada. Durante a administração, use luvas e proteção facial se o paciente tiver dificuldade de engolir, vomitar, ou cuspir.
- ❖ Evite inalação ou contato direto com a pele ou membranas mucosas do pó contido nos produtos de tacrolimo durante a preparação. Se esse contato ocorrer, lavar a pele e os olhos.

### **15. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- 1 - Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal. Relação de Medicamentos Padronizados - REME/DF - versão para profissionais de saúde [Internet]. Brasília: [citado em 04 ago. 2020]. Disponível em: <http://www.saude.df.gov.br/wp-content/uploads/2020/06/REME-versa%CC%83o-profissionais-de-sau%CC%81de-1.p>
- 2 - Prograf® [Bula] [Internet]. São Paulo: Astellas Farma Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos Ltda; 2021 [citado em 2021 mai. 18]. Disponível em: [https://www.astellas.com/br/system/files/Prograf\\_Bula%20Profissional.pdf](https://www.astellas.com/br/system/files/Prograf_Bula%20Profissional.pdf)
- 3 - Ministério da Saúde (Brasil), Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Portaria Conjunta nº 5, de 22 de junho de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Imunossupressão no Transplante Hepático em Adultos. Diário Oficial da União. 23 jun. 2017; Seção 1.

4 - Ministério da Saúde (Brasil), Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Portaria Conjunta nº 04, de 10 de janeiro de 2019. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Imunossupressão no Transplante Hepático em Pediatria. Diário Oficial da União. 14 jan. 2019; Seção 1.

5 - Ministério da Saúde (Brasil), Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Portaria Conjunta nº 1, de 05 de janeiro de 2021. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Imunossupressão em Transplante Renal. Diário Oficial da União. 11 jan. 2021; Seção 1.

6 - Ministério da Saúde (Brasil), Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Portaria Conjunta nº 2, de 05 de janeiro de 2021. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para imunossupressão no Transplante Cardíaco. Diário Oficial da União. 11 jan. 2021; Seção 1.

7 - Micromedex 2.0 [Internet]. Ann Arbor (MI): Truven Health Analytics Inc. 2018. Tacrolimus [cited 2020 Dez 11]. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Assinatura necessária.

8 - UpToDate [Internet]. Waltham (Mass.): UpToDate. 2020. Tacrolimus: Drug information Lexicomp [cited 2020 Dez 11]. Available from: <https://www.uptodate.com>. Assinatura necessária.

	Nome	Cargo	Data
Elaboração	Katia Lazzaroni	Farmacêutica	20/12/2020
Revisão	Jussara Aparecida Costa Brandão	Farmacêutica	28/05/2021
Aprovação	Waleska Fidelis Gomes Borges	Diretora de Assistência Farmacêutica	09/06/2021
Atualização			