

INFORME A LA COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA

ADVAGRAF® (4 FEBRERO 2008)

DATOS DEL SOLICITANTE

El Dr. Eduardo Gallego Valcarce del Servicio de Nefrología, solicita ADVAGRAF® (Tacrolimus de liberación prolongada) en sustitución de PROGRAF® (Tacrolimus de formulación convencional) para la indicación de profilaxis del rechazo del trasplante en receptores adultos de aloinjertos renales o hepáticos y tratamiento del rechazo de aloinjertos resistente a los tratamientos con otros medicamentos inmunosupresores en pacientes adultos.

DATOS DEL MEDICAMENTO

DCI: ADVAGRAF®

Laboratorio: Astellas Pharma GmbH

Grupo terapéutico: Inmunosupresor de tipo macrólido. **Código ATC:** L04A A05

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación prolongada

Presentaciones comerciales:

CÓDIGO NACIONAL	FORMA FARMACEÚTICA	DOSIS X UNIDADES ENVASE	PVL + IVA(€)
658953	Cápsulas de liberación prolongada	Advagraf 0,5mg 30 cápsulas duras	31,37
658954	Cápsulas de liberación prolongada	Advagraf 1mg 30 cápsulas duras	50,2
658956	Cápsulas de liberación prolongada	Advagraf 1mg 60 cápsulas duras	99,77
6658957	Cápsulas de liberación prolongada	Advagraf 5mg 30 cápsulas duras	246,84

FARMACOLOGÍA

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

medicamentos inmunosupresores en pacientes adultos.

- Profilaxis del rechazo del trasplante en receptores adultos de aloinjertos renales o hepáticos.
- Tratamiento del rechazo de aloinjertos resistente a los tratamientos con otros

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Advagraf® es una formulación oral de tacrolimus que se toma una vez al día. El tratamiento con Advagraf requiere un control cuidadoso realizado por personal debidamente cualificado y equipado. Este medicamento sólo debe ser recetado por médicos con experiencia previa en terapia inmunosupresora y tratamiento de pacientes con trasplantes, que puedan realizar cambios en la terapia de inmunosupresión ya iniciada.

Consideraciones generales:

Las dosis iniciales recomendadas indicadas más adelante tienen fines orientativos. Advagraf se administra habitualmente en combinación con otros agentes inmunosupresores en el periodo postoperatorio inicial. La dosis puede variar dependiendo del régimen inmunosupresor elegido.

La dosis de Advagraf debe basarse principalmente en la evaluación clínica del rechazo y la tolerancia de cada paciente individualmente, con la ayuda de la monitorización de los niveles en sangre. En caso de que se observen síntomas clínicos de rechazo, debe considerarse la modificación del régimen inmunosupresor.

En pacientes estables en los que se había efectuado la conversión de Prograf (dos veces al día) a Advagraf (una vez al día) en una relación 1:1 (mg:mg) manteniendo la dosis diaria total, la exposición sistémica a tacrolimus (AUC₀₋₂₄) con Advagraf fue aproximadamente un 10% menor que con Prograf. La relación entre los niveles valle de tacrolimus (C₂₄) y la exposición sistémica (AUC₀₋₂₄) con Advagraf es similar a la de Prograf.

Cuando se realice la conversión de Prograf cápsulas a Advagraf deben medirse los niveles valle de tacrolimus antes de realizar la conversión CIM. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario de Albacete.

a las dos semanas después de la conversión. Se deben realizar ajustes de dosis para asegurar que se mantiene una exposición sistémica similar.

En los pacientes trasplantados renales y hepáticos de novo el valor de AUC₀₋₂₄ de tacrolimus para Advagraf el Día 1 fue un 30% y un 50% menor respectivamente, cuando se comparó con el de Prograf a dosis equivalentes. En el Día 4 la exposición sistémica medida a través de los niveles valle es similar para los pacientes trasplantados de hígado y de riñón con las dos formulaciones. Se recomienda realizar una monitorización de los niveles valle de tacrolimus cuidadosa y frecuente en las primeras dos semanas post-trasplante con Advagraf para asegurar una exposición adecuada al fármaco en el periodo post-trasplante inmediato. Debido a que tacrolimus es una sustancia con un aclaramiento bajo, los ajustes de dosis en el tratamiento con Advagraf pueden durar varios días antes de alcanzar el estado estacionario.

En pacientes incapaces de tomar medicamentos por vía oral durante el periodo inmediato post-trasplante, el tratamiento con tacrolimus puede iniciarse por vía intravenosa (Prograf 5 mg/ml concentrado para solución para perfusión) a una dosis de aproximadamente 1/5 de la dosis oral recomendada para esa indicación.

Normas para la correcta administración:

Se recomienda administrar la dosis diaria oral de Advagraf una vez al día por la mañana.

Las cápsulas de liberación prolongada de Advagraf deben tomarse inmediatamente después de sacarlas del blíster. Debe advertirse a los pacientes que no se traguen el desecante. Las cápsulas deben tragarse con líquido (preferentemente agua).

Advagraf debe administrarse generalmente con el estómago vacío o al menos una hora antes o 2- 3 horas después de la ingesta de alimentos, para

obtener la máxima absorción Una dosis de la mañana olvidada debe tomarse lo antes posible en ese mismo día. No debe tomar una dosis doble a la mañana siguiente.

Duración del tratamiento

Para evitar el rechazo del implante, es necesario mantener la inmunosupresión. Por lo tanto, no es posible establecer un límite para la duración del tratamiento oral.

Recomendaciones posológicas:

Trasplante renal :

Profilaxis del rechazo del trasplante:

El tratamiento oral con Advagraf debe comenzar a una dosis de 0,20-0,30 mg/kg/día, administrada una vez al día por la mañana. La administración debe iniciarse dentro de las 24 horas después de que haya finalizado la cirugía.

Ajuste de dosis durante el periodo post-trasplante:

La dosis de Advagraf se reduce generalmente durante el periodo post-trasplante. En algunos casos, es posible retirar el tratamiento inmunosupresor concomitante, conduciendo a una monoterapia basada en Advagraf. La mejoría en el estado del paciente después del trasplante puede afectar la farmacocinética de tacrolimus y hacer necesarios posteriores ajustes de dosis.

Trasplante hepático:

Profilaxis del rechazo del trasplante:

El tratamiento oral con Advagraf debe comenzar a una dosis de 0,10-0,20 mg/kg/día, administrada una vez al día por la mañana. La administración debe iniciarse aproximadamente 12-18 horas después de que haya finalizado la cirugía.

Ajuste de dosis durante el periodo post-trasplante:

La dosis de Advagraf se reduce generalmente durante el periodo post-trasplante. En algunos casos, es posible retirar el tratamiento inmunosupresor concomitante, conduciendo a CIM. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario de Albacete.

una monoterapia basada en Advagraf. La mejoría en el estado del paciente después del trasplante puede afectar la farmacocinética de tacrolimus y hacer necesarios posteriores ajustes de dosis.

Recomendaciones posológicas – Conversión de pacientes tratados con Prograf a Advagraf

En los pacientes con trasplantes de aloinjertos que se encuentran en mantenimiento con una posología de Prograf cápsulas dos veces al día, que precisen conversión a Advagraf administrado una vez al día, ésta se realizará en una relación 1:1 (mg:mg) manteniendo la dosis diaria total. Advagraf debe administrarse por la mañana. Después de la conversión, deben monitorizarse los niveles valle de tacrolimus y, si es necesario, deben hacerse ajustes de la dosis para mantener una exposición sistémica similar.

Recomendaciones posológicas – Tratamiento del rechazo

Para tratar los episodios de rechazo se han utilizado dosis crecientes de tacrolimus, tratamiento suplementario con corticosteroides e introducción de ciclos cortos de anticuerpos mono- / policlonales. Si se observan signos de toxicidad puede ser necesario reducir la dosis de Advagraf.

Trasplante renal y hepático

En la conversión de otros inmunosupresores a Advagraf una vez al día, el tratamiento debe comenzar con la dosis oral inicial recomendada para el trasplante renal y hepático respectivamente para la profilaxis del rechazo del trasplante.

Trasplante cardíaco

En pacientes adultos en los que el tratamiento se convierte a Advagraf, debe administrarse una dosis oral inicial de 0,15 mg/kg/día una vez al día por la mañana.

Trasplante de otros aloinjertos:

A pesar de que no existe experiencia clínica con Advagraf en pacientes trasplantados de pulmón, páncreas e intestino, se ha utilizado Prograf en pacientes con trasplantes pulmonares a una dosis oral inicial de 0,10 – 0,15 mg/kg/día, en pacientes con trasplante pancreático a una dosis oral inicial de 0,2 mg/kg/día, y en el trasplante intestinal a una dosis oral inicial de 0,3 mg/kg/día.

Ajustes de dosis en poblaciones específicas de pacientes

Pacientes con insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática grave puede ser necesaria una reducción de la dosis para mantener los niveles valle en sangre dentro de los límites recomendados.

Pacientes con insuficiencia renal:

La función renal no afecta la farmacocinética de tacrolimus, por lo que generalmente no es necesario realizar ajustes de dosis. Sin embargo, debido al potencial nefrotóxico de tacrolimus, se recomienda vigilar cuidadosamente la función renal (incluyendo determinaciones seriadas de la concentración de creatinina en suero, el cálculo del aclaramiento de la creatinina y la vigilancia de la producción de orina).

Raza

Los pacientes de raza negra pueden necesitar dosis superiores de tacrolimus para alcanzar unos niveles valle similares en comparación con los pacientes de raza caucásica.

Sexo

No existe evidencia de que los pacientes hombres y mujeres necesiten dosis diferentes para alcanzar niveles valle similares.

Pacientes ancianos

Actualmente no existen datos disponibles que indiquen que sea necesario realizar ajustes de dosis en los pacientes de edad avanzada.

Conversión de ciclosporina a Advagraf

Se debe tener precaución cuando se cambie a los pacientes de un tratamiento basado en ciclosporina a otro basado en tacrolimus. El tratamiento con Advagraf debe iniciarse después de evaluar las concentraciones de ciclosporina en sangre y la situación clínica del paciente. Debe retrasarse la administración en presencia de niveles elevados de ciclosporina en sangre. En la práctica, el tratamiento basado en tacrolimus se ha iniciado 12 – 24 horas después de la interrupción del tratamiento con ciclosporina. La monitorización de los 5 niveles de ciclosporina en sangre continuará después de la conversión debido a que puede haberse afectado la eliminación de ciclosporina.

Recomendaciones sobre la concentración diana de los niveles valle en sangre total

La dosis debe basarse principalmente en las valoraciones clínicas de rechazo y tolerancia de cada paciente individual con la ayuda de la monitorización de los niveles valle de tacrolimus en sangre total.

Como ayuda para optimizar la dosis, existen varias técnicas de inmunoensayo disponibles para determinar la concentración de tacrolimus en sangre total. La comparación de las concentraciones que se indican en la literatura publicada y los valores individuales determinados en la práctica clínica debe evaluarse cuidadosamente, teniendo en consideración los métodos de análisis utilizados. En la práctica clínica actual, los niveles en sangre total se determinan con métodos de inmunoensayo.

La relación entre los niveles valle de tacrolimus (C₂₄) y la exposición sistémica (AUC₀₋₂₄) es similar entre las dos formulaciones Advagraf y Prograf.

Los niveles valle de tacrolimus en sangre deben vigilarse durante el periodo post-trasplante. Los niveles valle de Advagraf en sangre deben analizarse aproximadamente 24 horas después de la dosis, justo antes de la siguiente administración. Se recomienda la monitorización frecuente del nivel valle en las dos semanas iniciales post-trasplante, seguida de una monitorización periódica durante la terapia de mantenimiento. También deben controlarse los niveles valle en sangre de tacrolimus tras la conversión de Prograf a Advagraf, después de ajustes de dosis, cambios en el tratamiento inmunosupresor, o administración simultánea de sustancias que pueden alterar las concentraciones de tacrolimus en sangre total. La frecuencia del control de los niveles en sangre debe estar basada en las necesidades clínicas. Debido a que Advagraf es un medicamento de aclaramiento lento, una vez realizados ajustes en la dosis se puede tardar varios días en alcanzar el estado estacionario.

El análisis de los ensayos clínicos indica que la mayoría de los pacientes pueden ser controlados con éxito si los niveles valle de tacrolimus en sangre se mantienen por debajo de 20 ng/ml. Es necesario tener en cuenta el estado clínico del paciente al interpretar los niveles en sangre total. En la práctica clínica, los niveles valle en sangre total detectados suelen estar entre 5 y 20 ng/ml en pacientes con trasplante hepático, y entre 10 y 20 ng/ml en pacientes con trasplante renal y cardiaco durante el periodo postoperatorio temprano. Posteriormente, durante la terapia de mantenimiento, se debe intentar mantener las concentraciones en sangre entre 5 y 15 ng/ml en

los pacientes con trasplante hepático, renal y cardiaco.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a tacrolimus o a otros macrólidos o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO:

Existe una experiencia limitada en pacientes de raza no-caucásica y en pacientes con elevado riesgo inmunológico (por ej. retrasplante, evidencia de anticuerpos reactivos contra panel (ARP))

Para el tratamiento del rechazo de aloinjertos resistente al tratamiento con otros medicamentos inmunosupresores en pacientes adultos, no se dispone todavía de datos clínicos para la formulación de liberación prolongada Advagraf.

Para la profilaxis del rechazo del trasplante en receptores de aloinjertos de corazón adultos y para receptores de aloinjertos pediátricos, no existen todavía datos disponibles para la formulación de liberación prolongada Advagraf.

Durante el periodo post-trasplante inicial, debe realizarse un control de los siguientes parámetros de manera rutinaria: presión sanguínea, ECG, estado neurológico y visual, niveles de glucosa en sangre en ayunas, niveles de electrolitos (en particular de potasio), pruebas de funcionalidad hepática y renal, parámetros hematológicos, valores de coagulación y determinación de proteínas en plasma. En caso de que se observen variaciones clínicamente significativas, debe considerarse un ajuste del régimen inmunosupresor.

Cuando se toma Advagraf se deben evitar las preparaciones de herbolario que contienen la

Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) u otras preparaciones a base de plantas debido al riesgo de interacciones que conducen a una disminución de las concentraciones sanguíneas de tacrolimus y a un menor efecto clínico de tacrolimus.

Debido a que los niveles sanguíneos de tacrolimus pueden cambiar significativamente durante los episodios de diarrea, se recomienda una monitorización adicional de las concentraciones de tacrolimus durante los episodios de diarrea.

Debe evitarse la administración concomitante de ciclosporina y tacrolimus, y debe tenerse precaución cuando se administra tacrolimus a pacientes que han recibido previamente ciclosporina.

Se han observado en raras ocasiones casos de hipertrofia ventricular o de hipertrofia del septum, notificados como miocardiopatías, en los pacientes en tratamiento con Prograf, y por lo tanto, también pueden aparecer con Advagraf. En la mayor parte de los casos han sido reversibles y se produjeron principalmente con concentraciones valle de tacrolimus en sangre mucho más elevadas que los niveles máximos recomendados. Otros factores que se ha observado que aumentan el riesgo de estas condiciones clínicas incluyen patología cardíaca pre-existente, uso de corticosteroides, hipertensión, disfunción renal o hepática, infecciones, sobrecarga de líquidos y edema. Por tanto, los pacientes de alto riesgo que reciben un tratamiento inmunosupresor importante deben ser controlados, utilizando procedimientos tales como ecocardiografía o ECG antes y después del trasplante (por ejemplo inicialmente, a los 3 meses y, posteriormente, a los 9-12 meses). En caso de que se observaran alteraciones, debe evaluarse una reducción de la dosis de Advagraf o el cambio de tratamiento a otro agente CIM. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario de Albacete.

inmunosupresor. Tacrolimus puede prolongar el intervalo QT, sin embargo, en este momento no hay evidencia sustancial para demostrar que causa taquicardia ventricular "Torsade de Pointes". Debe tenerse precaución en pacientes en los que se ha diagnosticado o se sospecha el Síndrome congénito de intervalo QT prolongado.

Se ha descrito que los pacientes tratados con tacrolimus desarrollan alteraciones linfoproliferativas asociadas al virus Epstein-Barr (VEB). Cuando se administra de forma concomitante una combinación de inmunosupresores como anticuerpos antilinfocíticos, aumenta el riesgo de alteraciones linfoproliferativas asociadas al VEB. Se ha descrito que los pacientes negativos al VEB-VCA (Antígeno de la cápside viral) presentan un mayor riesgo de desarrollar alteraciones linfoproliferativas. Por lo tanto, en este grupo de pacientes debe determinarse la serología VEBVCA antes de iniciar el tratamiento con Advagraf. Durante el tratamiento se recomienda una monitorización cuidadosa con VEB-PCR. Un resultado de VEB-PCR positivo puede persistir durante meses, y no es indicativo de por sí de enfermedad linfoproliferativa o linfoma.

Al igual que con otros agentes inmunosupresores, debido al riesgo potencial de alteraciones malignas de la piel, debe minimizarse la exposición a la luz solar y a los rayos UV. al igual que con otros potentes inmunosupresores el riesgo de cáncer secundario es desconocido.

CONCLUSIONES

Los ensayos de seguridad y eficacia realizados, han confirmado que la seguridad y eficacia de una dosis diaria de ADVAGRAF® es similar a la doble dosis diaria de PROGRAF®.

ADVAGRAF® va a presentar la ventaja de mejorar la adherencia al tratamiento, al permitir el paso de dos tomas diarias a una sola, todo ello acompañado de la comodidad que supondría el disminuir una toma al día para el paciente transplantado.

Este hecho, va a ser muy importante en este tipo de pacientes, debido a la complejidad de los regímenes fármaco terapéuticos a los que están sometidos.

Económicamente no va a suponer un incremento en los costes del hospital, puesto que ambos fármacos tienen el mismo precio de venta de laboratorio (P.V.L).

Por este motivo, se propone la inclusión de este fármaco en la guía fármaco terapéutica del hospital, en sustitución de la alternativa existente en este momento (PROGRAF®).

BIBLIOGRAFÍA

Ficha técnica ADVAGRAF® (Consulta enero2008).

EMA/H/C/609. European Public Assesment (EPAR).

Micromedex Drug-Dex, Drug Consults 2008.