

Serie

Trasplante Renal (II)

Comparación de la Adhesión al Tratamiento de Dos Formulaciones de Tacrolimus en Pacientes con Trasplante Renal

Transplantation
95(2):333-340, Ene 2013

Comentario crítico
Dr. Pablo Massari



Comparación de la Adhesión al Tratamiento de Dos Formulaciones de Tacrolimus en Pacientes con Trasplante Renal

La implementación de un régimen simplificado de una toma diaria de tacrolimus de acción prolongada se asoció con un mejor cumplimiento terapéutico en pacientes con trasplante renal, con una prevalencia residual de adhesión inadecuada que podría optimizarse mediante otras estrategias.

Introducción

El cumplimiento terapéutico se considera una variable relevante para evitar el rechazo agudo posterior al trasplante renal. Mientras que la adhesión inapropiada al esquema inmunosupresor se asocia con mayor riesgo de rechazo agudo tardío y pérdida del injerto, en un metanálisis se ha señalado que la falta de cumplimiento terapéutico es alta en los pacientes con trasplante renal.

Se ha diseñado una formulación de acción prolongada para la administración oral de tacrolimus en una dosis diaria (TAC-AP) para simplificar la dosificación y mejorar la adhesión al tratamiento en estos enfermos. La eficacia, la seguridad y la tolerabilidad del TAC-AP se han demostrado en distintos estudios; del mismo modo, en modelos farmacocinéticos se ha comprobado que los pacientes que reciben tacrolimus en dos tomas diarias (TAC-DD) pueden modificar el esquema terapéutico para recibir TAC-AP en una dosis total diaria equivalente.

En el estudio *Adherence Measurement in Stable Renal Transplant Patients Following Conversion From Prograf to Advagraf* (ADMIRAD) se propuso la comparación del cumplimiento terapéutico entre los esquemas de tratamiento con TAC-AP y TAC-DD. Aunque se ha informado una mayor adhesión al uso de TAC-AP en otros ensayos, esta diferencia no ha sido analizada en estudios aleatorizados y controlados. El ADMIRAD fue el primer ensayo aleatorizado y controlado en el que se implementó un sistema de monitorización electrónica; la compilación de los contenidos de las historias clínicas por medio de este recurso permite obtener datos objetivos confiables en términos del cumplimiento terapéutico.

Pacientes y métodos

El estudio ADMIRAD fue un protocolo multicéntrico, aleatorizado, controlado, cuya meta principal consistió en la comparación del cumplimiento terapéutico de los pacientes tratados con TAC-AP o con TAC-DD. Participaron individuos adultos con trasplante renal que habían recibido TAC-DD por al menos 3 meses antes del comienzo del estudio y en quienes se había efectuado un primer o segundo trasplante renal entre los 6 meses y los 6 años previos a su inclusión en el protocolo.

Durante un período de preinclusión de 3 meses, todos los pacientes continuaron recibiendo TAC-DD. Durante la totalidad del estudio, la utilización de medicación se registró con un sistema electrónico, cuya utilización enseñó en forma previa personal especializado. El objetivo del período de preinclusión consistió en eliminar la potencial variación del cumplimiento terapéutico como consecuencia de la monitorización.

Al concluir esa etapa, los participantes se dividieron de forma aleatoria en una proporción de 2 a 1 para modificar el tratamiento a TAC-AP o bien para persistir con el esquema de TAC-DD.

Se realizaron controles en períodos predefinidos, con registro de los eventos de rechazo agudo, los niveles valle del fármaco y la realización de ajustes de dosis, entre otros. No se ofreció a los participantes nueva información que pudiera modificar la adhesión al tratamiento.

Se definió como criterio principal de valoración la comparación en el cumplimiento terapéutico para ambos esquemas de tratamiento. Entre los criterios secundarios se señalan la comparación entre el cumplimiento previo y el posterior a la distribución aleatoria, las variaciones intraindividuales en los niveles de tacrolimus, la tasa de rechazos agudos y la cantidad de ajustes de la dosificación. Se cuantificó el cumplimiento terapéutico mediante la estimación de la persistencia y la implementación.

Los datos reunidos se procesaron con un modelo de efectos fijos en un protocolo por intención de tratar. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$ en dos dimensiones.

Resultados

Al concluir la fase de preinclusión, 219 pacientes fueron divididos de modo aleatorio para recibir TAC-AP ($n = 145$) o bien TAC-DD ($n = 74$). Al comparar el grupo de participantes tratado con TAC-AP con la cohorte que recibió TAC-DD, la proporción respectiva de mujeres fue de 43% y 38%, al tiempo que la prevalencia de segundo trasplante renal fue de 11% en ambos grupos. La incidencia de abandono del tratamiento antes de la finalización del estudio fue de 9.7% y 10.8%, en el mismo orden. No se informaron casos de rechazo agudo durante el estudio. En el análisis de los registros electrónicos se demostró que la persistencia de los pacientes en el tratamiento presentó una tendencia superior entre los sujetos tratados con TAC-AP ($p = 0.0824$); a los 6 meses de la distribución aleatoria, el 81.5% de estos participantes continuaba comprometido con el tratamiento, en comparación con el 71.9% de los integrantes del grupo de terapia con TAC-DD. La implementación, analizada sobre la base del porcentaje de pacientes que cumplió con la dosificación correcta de cada esquema terapéutico, fue significativamente superior para la terapia con TAC-AP en comparación con el tratamiento con TAC-DD (88.2% frente a 78.8%, en ese orden; $p = 0.0009$). El tiempo transcurrido a partir de la distribución aleatoria no generó repercusiones significativas sobre esta diferencia entre los tratamientos. Los autores destacan que se reconocieron diferencias de significación estadística entre los niveles de implementación previos y los posteriores a la distribución aleatoria en el grupo de tratamiento con TAC-AP (82.2% frente a 88.2%; $p < 0.0001$). Esta distinción no se observó en la cohorte de terapia con TAC-DD (79.5% frente a 78.8%; $p = 0.7871$). En este contexto, se advirtió que el porcentaje de pacientes que cumplió con el horario correcto de administración fue significativamente superior en el grupo tratado con TAC-AP

($p = 0.0015$). Por otra parte, la media de cantidad de ajustes de la dosificación resultó más elevada entre los individuos medicados con TAC-AP ($p = 0.0092$); asimismo, se efectuó un número significativamente mayor de determinaciones del nivel de tacrolimus en esta cohorte durante las primeras 2 semanas ($p < 0.0001$). No obstante, esta diferencia no se describió en etapas posteriores ($p = 0.5743$). El promedio de las concentraciones de tacrolimus se estimó en 7.2 ng/l en el grupo de tratamiento con TAC-AP y en 8.1 ng/l para el grupo de terapia con TAC-DD ($p = 0.0004$), sin diferencias significativas en las desviaciones estándares interindividuales e intraindividuales.

Discusión y conclusiones

Los autores aseguran que, de acuerdo con los resultados obtenidos, se demostró un nivel de implementación superior del esquema de tratamiento con TAC-AP en comparación con la administración de TAC-DD. Esta optimización de la implementación es atribuida a la falta de necesidad de utilizar una dosis adicional diaria. Destacan que el régimen simplificado permite evitar la dosis nocturna, la cual se vincula con mayor incidencia de olvidos en relación con la administración matutina en los protocolos de dos dosis diarias. Agregan que las actividades matinales de los pacientes suelen ser más estructuradas en comparación con las acciones nocturnas, por lo cual resultaría más simple la asociación de la ingesta de medicación con ciertos hábitos o rituales, como se describe para el tratamiento de otras afecciones, como la hipertensión arterial.

También, los investigadores admiten la necesidad de una interpretación cautelosa de los resultados. Si bien, en general, la administración de dos dosis diarias de un fármaco se asocia

con mayor riesgo de olvidar una de las tomas en comparación con un régimen de una dosis diaria, la frecuencia de intervalos con al menos un día de olvido de la medicación es superior en los esquemas de una toma diaria. En este sentido, los expertos enfatizan en la necesidad de evaluar el efecto farmacológico de cada forma de error de dosificación; sin embargo, la comparación basada tanto en el cumplimiento terapéutico como en las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas no formó parte del objetivo de este análisis.

En otro orden, señalan que la persistencia fue más elevada entre los pacientes que recibieron TAC-AP, aunque la diferencia con los individuos medicados con TAC-DD no alcanzó niveles de significación estadística. Entre las potenciales explicaciones de esta leve diferencia proponen que los integrantes del grupo de terapia con TAC-AP presentaron mayor número de determinaciones de los niveles de tacrolimus y ajustes de dosis, con más cantidad de consultas y mayor atención, en especial en la primera etapa del estudio.

Si bien se reconocen las limitaciones del estudio, los expertos hacen énfasis en esta evaluación de los beneficios de un tratamiento simplificado. Admiten una prevalencia residual de adhesión inadecuada que podría mejorarse mediante estrategias diferentes a la reformulación o la simplificación del tratamiento. En este sentido, el registro electrónico puede emplearse como mecanismo de retroalimentación para que los pacientes verifiquen la implementación de la terapia en la práctica clínica. Los autores concluyen que el uso eficaz de la medicación, en el contexto de una orientación confiable de los datos surgidos de la historia clínica, puede optimizar la implementación y la mayor persistencia del régimen terapéutico indicado.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014
www.sicisalud.com

Título original: Improved Adherence to Tacrolimus Once-Daily Formulation in Renal Recipients: A Randomized Controlled Trial Using Electronic Monitoring

Autores: Kuypers DR, Peeters PC, Kanaan N y colaboradores

Fuente: Transplantation 95(2):333-340, Ene 2013

Comentario crítico

Adhesión al Tratamiento en Pacientes Trasplantados

Dr. Pablo Massari

Profesor de Medicina y director, Carrera de Posgrado en Nefrología, Universidad Católica de Córdoba; Servicio de Nefrología y Programa de Trasplantes Renales, Hospital Privado - Centro Médico de Córdoba, Córdoba, Argentina

La adhesión, definida como la aceptación y el cumplimiento de un tratamiento médico indicado por un profesional competente, es un aspecto de gran importancia actual en la conducción terapéutica de cualquier enfermedad, especialmente en aquellas crónicas. Más aun, en muchas de ellas, la falta de adhesión se ha convertido en un factor muy importante que impacta en los resultados a largo plazo. El tratamiento inmunosupresor de mantenimiento en los trasplantes de órganos es un ejemplo de esta situación.

En la última década se han llevado a cabo múltiples estudios en una variedad de enfermedades crónicas, como hipertensión arterial, diabetes, hiperlipidemia y asma, en los cuales se muestra que los pacientes que no adhieren al tratamiento tienen mayor morbilidad y mortalidad a largo plazo en comparación con aquellos que sí lo hacen. También han mostrado que la falta de adhesión se correlaciona con datos adicionales de comportamiento o personalidad no saludable.

Al evaluar la falta de adhesión y su repercusión a largo plazo surgen desde el comienzo algunos aspectos metodológicos difíciles de solucionar. En primer lugar, debemos destacar la definición operativa de adhesión. Las hay muy estrictas, como aquellas que la definen como al menos una dosis no tomada por mes, como otras que la definen como el 3% de dosis no tomadas en la unidad de tiempo mensual. La siguiente dificultad metodológica estriba en la certificación del dato habitualmente rescatado por el interrogatorio o el cuestionario escrito. Recientemente, la disponibilidad de envases con registro electrónico de entrada y salida y transmisión inalámbrica de datos ha permitido mejorar los niveles de certeza en estas investigaciones.

Cuál es la magnitud del problema en el caso de la inmunosupresión de mantenimiento. El metanálisis publicado por Butler en 2004 mostró que, en 15 estudios transversales, la incidencia de pacientes con trasplante renal que no adherían al tratamiento era del 18% al 26%, mientras que en 10 estudios de cohorte la incidencia fue de alrededor del 30% y las pérdidas de injerto por procesos crónicos se asociaron con falta de adhesión en el 36% de los casos. Con esto se demostró que hubo 7 veces más posibilidades de pérdida del injerto en los pacientes que no adhieren al tratamiento en comparación con los que sí lo hacen.

También se han identificado factores en los antecedentes del paciente que predicen la falta de adhesión: sujetos adolescentes y jóvenes, poco apoyo familiar/social y antecedentes de falta

de adhesión. Se destaca que la falta de adhesión también se asoció con un nivel de educación superior.

En una evaluación retrospectiva de 2007, en la que se comparó la adhesión con los hallazgos en las biopsias del injerto renal después de un año desde el trasplante en una población con un 22% de pacientes que no adherían al tratamiento, se observó que la falta de adhesión se vinculó con mayor prevalencia de rechazo agudo, tanto celular como mediado por anticuerpos, y mayor presencia de fibrosis y atrofia tubular.

En síntesis, en el caso del tratamiento inmunosupresor de mantenimiento en trasplantes de órganos sólidos y, especialmente, en los trasplantes renales, la falta de adhesión es un fenómeno común que debe investigarse en forma sistemática, sobre todo en aquellos pacientes que presentan rasgos predictivos, evolución clínica e inmunológica inesperada, hallazgos histopatológicos inesperados y determinaciones de fármacos, especialmente anticalcineurínicos, en niveles inexplicables e inestables. La mayor incidencia de rechazo agudo y de nefropatía crónica del injerto, el incremento de las internaciones y el mayor costo justifican todo esfuerzo que pueda realizarse para controlar este problema.

Qué se puede hacer. El sistema de ingesta del medicamento bajo observación directa (*directly observed therapy*) utilizado en pacientes hospitalizados por tuberculosis o por enfermedades mentales, aunque eficaz, no parece aplicable al tratamiento inmunosupresor de mantenimiento. La intervención psicopedagógica para cambiar el comportamiento ha sido explorada eficazmente en pacientes con trasplante renal, con una mejora de casi el 80% en la adhesión evaluada por entrevistas y monitorización electrónica de ciclosporina y micofenolato. Esta serie, aunque pequeña, reafirma la participación del médico especialista en trasplantes, en muchos casos, en la posible reversión de este problema.

Por último, la industria farmacéutica ha aportado nuevas formas de mejorar la adhesión con la elaboración de formulaciones que hacen más cómoda la ingesta oral de un medicamento en forma crónica, con la consiguiente reducción del número y la frecuencia de la dosis diaria para que ésta interfiera lo menos posible en las actividades del paciente ambulatorio.

El trabajo que aquí se comenta es un ejemplo de este tipo de esfuerzos y es uno de los pocos, o quizá el único hasta ahora, que muestra resultados acerca de la adhesión controlada por medio de su medición con el uso de un dosificador por teleinformática.

PROGRAF® XL - PROGRAF® XL 3 mg. Cápsulas de acción prolongada. Venta Bajo Receta Archivada. Industria Irlandesa. **COMPOSICIÓN:** Cada cápsula de acción prolongada de PROGRAF® XL 0,5-1-5 y 3 mg contiene: tacrolimus 0,50 mg, 1 mg, 5 mg y 3 mg, respectivamente; excipientes c.s. **ACCIÓN TERAPEÚTICA:** Inmunosupresor de tipo macrólido/inhibidor de la calcineurina. **INDICACIONES:** Profilaxis del rechazo del trasplante en receptores adultos de aloinjertos renales o hepáticos. Tratamiento del rechazo de aloinjertos resistente al tratamiento con otros medicamentos inmunosupresores en pacientes adultos. **POSOLOGÍA Y FORMA ADMINISTRACIÓN:** PROGRAF® XL es una formulación oral de tacrolimus que se toma una vez al día; el tratamiento requiere un control cuidadoso realizado por personal debidamente calificado y equipado. El cambio involuntario o no supervisado entre las formulaciones de tacrolimus de liberación inmediata o de liberación prolongada es peligroso. Las dosis iniciales recomendadas son orientativas; la dosificación puede variar dependiendo del régimen inmunosupresor elegido y debe ser individualizada con la ayuda del monitoreo de los niveles en sangre. PROGRAF® XL se administra habitualmente en combinación con otros agentes inmunosupresores en el período postoperatorio inicial. Se recomienda realizar el monitoreo cuidadoso y frecuente de los niveles valle de tacrolimus en las primeras dos semanas post-trasplante para asegurar una exposición adecuada al fármaco en este período. Siendo tacrolimus una sustancia con un aclaramiento bajo, los ajustes de dosis en el tratamiento con PROGRAF® XL pueden durar varios días antes de alcanzar el estado estacionario. Normas para la correcta administración. Administrar la dosis diaria oral de PROGRAF® XL una vez al día por la mañana; las cápsulas deben tomarse inmediatamente después de sacarlas del blíster y tragarse con líquido (preferentemente agua), con el estómago vacío o al menos una hora antes de 2-3 horas después de la ingesta de alimentos. De olvidarse la toma de la dosis por la mañana, la misma debe efectuarse lo antes posible ese mismo día; no duplicar la dosis la mañana siguiente. No es posible establecer un límite para la duración del tratamiento oral. Recomendaciones de administración en trasplantes renal y hepático. Profilaxis del rechazo del trasplante: Trasplante renal: 0,20-0,30 mg/kg/día, iniciada dentro de las 24 horas después de finalizada la cirugía. Trasplante hepático: 0,10-0,20 mg/kg/día, iniciada aproximadamente 12-18 horas después de finalizada la cirugía. Ajuste de dosis durante el período post-trasplante: La dosis de PROGRAF® XL se reduce generalmente durante el período post-trasplante, siendo posible en algunos casos retirar el tratamiento inmunosupresor concomitante. 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® (cápsulas dos veces al día) a PROGRAF® XL. La conversión se realizará en una relación 1:1 (mg:mg) manteniendo la dosis diaria total. Deben medirse los niveles valle de tacrolimus antes de realizar la conversión y dos semanas después, con ajuste de dosis, de ser necesario, para mantener una similar exposición sistémica. Tratamiento del 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 PROGRAF® XL. Trasplantes renal y hepático: En la conversión de otros inmunosupresores a PROGRAF® XL, el tratamiento debe comenzar con la dosis oral inicial respectiva recomendada para la profilaxis del rechazo del trasplante. Trasplante cardíaco: En pacientes adultos en los que el tratamiento se convierte a PROGRAF® XL, debe administrarse una dosis oral inicial de 0,15 mg/kg/día. Trasplante de otros aloinjertos: A pesar de que no existe experiencia clínica con PROGRAF® XL 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. Ajuste de dosis en poblaciones específicas de pacientes. 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: Generalmente no es necesario realizar ajustes de dosis; debido al potencial nefrotóxico de tacrolimus, se recomienda vigilar cuidadosamente la función renal. Raza: Los pacientes de raza negra pueden necesitar dosis superiores de tacrolimus para alcanzar niveles valle similares en comparación con los pacientes de raza caucásica. Conversión de ciclosporina a PROGRAF® XL: Se debe tener precaución cuando se cambie a los pacientes de un tratamiento basado en ciclosporina a otro basado en tacrolimus. El tratamiento con PROGRAF® XL debe iniciarse después de evaluar la situación clínica del paciente y las concentraciones de ciclosporina en sangre (retrasando la administración en presencia de niveles elevados). En la práctica, el tratamiento basado en tacrolimus se ha iniciado 12-24 horas después de la interrupción del tratamiento con ciclosporina. El monitoreo de los niveles de ciclosporina en sangre continuará después de la conversión debido a que puede afectarse la eliminación de ciclosporina. Recomendaciones sobre la concentración diaria de los niveles valle en sangre entera. La dosis debe basarse principalmente en las valoraciones clínicas de rechazo y tolerancia de cada paciente individual con la ayuda del monitoreo de los niveles valle de tacrolimus en sangre entera. Los niveles valle de PROGRAF® XL en sangre deben analizarse aproximadamente 24 horas después de la dosis, justo antes de la siguiente administración. Se recomienda el monitoreo frecuente de los niveles valle en las dos semanas iniciales post-trasplante, y luego periódico durante la terapia de mantenimiento. También deben controlarse los niveles valle en sangre de tacrolimus tras la conversión de Prograf® a PROGRAF® XL, después de ajustes de dosis, cambios en el tratamiento inmunosupresor o administración simultánea de sustancias que pueden alterar las concentraciones de tacrolimus en sangre entera. La frecuencia del control de los niveles en sangre debe estar basada en las necesidades clínicas. 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. En la práctica clínica, los niveles valle en sangre entera 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 cardíaco durante el período post-operatorio temprano. 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 cardíaco. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad conocida al tacrolimus o a otros macrólidos o a algunos de los excipientes. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:** Se han observado errores de medicación incluyendo cambio involuntario, no intencionado o no supervisado entre las formulaciones de tacrolimus de liberación inmediata o de liberación prolongada, lo que ha conducido a eventos adversos serios. La experiencia es limitada en pacientes de raza no caucásica y en pacientes con elevado riesgo inmunológico. Para la formulación de PROGRAF® XL no se cuenta hasta el momento con datos para el tratamiento del rechazo de aloinjertos resistente al tratamiento con otros medicamentos inmunosupresores en pacientes adultos, la profilaxis del rechazo del trasplante en receptores de aloinjertos de corazón adultos y receptores de aloinjertos pediátricos. Durante el período post-trasplante inicial, deberán controlarse en forma regular: tensión arterial, ECG, estado neurológico y visual, glucemia en ayunas, niveles de electrolitos (particularmente de potasio), pruebas de funciones hepática y renal, parámetros hematológicos, valores de coagulación y determinación de proteínas plasmáticas. Si se observaran variaciones clínicamente significativas, deberá considerarse el ajuste del régimen inmunosupresor. Se deben controlar los niveles de tacrolimus en sangre cuando se combine con sustancias con potencial para interactuar, particularmente inhibidores o inductores de CYP3A4. Evitar preparados que contienen Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) u otras preparaciones a base de plantas debido a que pueden disminuir las concentraciones sanguíneas de tacrolimus y su efecto clínico. Monitorear adicionalmente las concentraciones de tacrolimus durante los episodios de diarrea. Se han registrado casos de hipertrofia ventricular o septal notificados como miocardiopatías, en su mayoría reversibles y vinculados con concentraciones valle de tacrolimus mayores a los niveles máximos recomendados; otros factores que aumentan el riesgo de estas condiciones son patología cardíaca preexistente, uso de corticosteroides, hipertensión, disfunción renal o hepática, infecciones, sobrecarga de líquidos y edema, por lo que estos pacientes deben ser controlados con ecocardiografía o ECG antes y después del tratamiento y, de observarse alteraciones, evaluar la reducción de la dosis de PROGRAF® XL o el cambio de tratamiento inmunosupresor. Tacrolimus puede prolongar el intervalo QT, requiriéndose precaución en pacientes con prolongación congénita del mismo, diagnosticada o sospechada. Se han registrado casos de desarrollo de trastornos linfoproliferativos relacionados con el virus Epstein-Barr (VEB), principalmente con la administración concomitante de combinación de inmunosupresores, tales como anticuerpos antifolínico; los pacientes con serología negativa para antígeno de cápsula viral (VCA) presentan mayor riesgo de desarrollar alteraciones linfoproliferativas, por lo que se deberá determinar la serología VEB antes de iniciar el tratamiento con PROGRAF® XL y monitorear cuidadosamente con VEB-PCR durante el tratamiento. El riesgo de cáncer secundario se desconoce. Como ocurre con otros agentes inmunosupresores, debido al riesgo potencial de alteraciones malignas de la piel, debe minimizarse la exposición al sol y a los rayos UV. El riesgo de sufrir infecciones oportunistas es mayor en los pacientes en tratamiento con PROGRAF® XL; entre ellas se encuentran la nefropatía asociada a virus BK y la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) vinculada a virus JC. Se ha notificado que pacientes tratados con tacrolimus han desarrollado el síndrome de encefalopatía posterior reversible. La experiencia es limitada en pacientes de raza no caucásica y en pacientes con elevado riesgo inmunológico. En pacientes con insuficiencia hepática grave puede ser necesaria una reducción de la dosis. PROGRAF® XL contiene lactosa por lo que los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa deben tener especial precaución. La tinta de impresión usada para marcar las cápsulas de PROGRAF® XL contiene lecitina de soja, por lo que debe valorarse el riesgo/beneficio en pacientes con hipersensibilidad al maní o a la soja. Tacrolimus puede producir trastornos visuales y neurológicos, que pueden potenciarse con la ingesta de alcohol, afectando la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Tacrolimus no es compatible con el PVC, que no debe estar presente en tubos, jeringas y equipos empleados para preparar una suspensión del contenido de la cápsula. Embarazo y lactancia: El tratamiento en mujeres embarazadas puede ser considerado cuando no exista ninguna alternativa más segura y cuando los beneficios justifiquen el riesgo potencial para el feto. En caso de exposición intrauterina, monitorear los acontecimientos adversos potenciales de tacrolimus en el recién nacido (especialmente los efectos renales). Las pacientes no deben amamantar a sus hijos mientras estén bajo tratamiento con PROGRAF® XL. Interacciones medicamentosas: El tacrolimus se metaboliza a través de la CYP3A4 hepática y probablemente de la pared intestinal. El uso concomitante de medicamentos o preparados a base de plantas conocidos por inhibir o inducir la CYP3A4 puede afectar el metabolismo de tacrolimus. Inhibidores del metabolismo: Las siguientes sustancias aumentan los niveles sanguíneos de tacrolimus: antifúngicos (como ketoconazol, fluconazol, itraconazol y voriconazol), eritromicina o inhibidores de la proteasa del VIH; estos casos pueden requerir menores dosis de tacrolimus. Otras: clotrimazol, claritromicina, josamicina, nifedipina, nifedipina, nifedipina, diltiazem, verapamilo, danazol, etinilestradiol, omeprazol y nefazodona. Inhibidores potenciales son bromocriptina, cortisona, dapsona, ergotamina, gestodeno, lidocaina, mepifenoína, miconazol, midazolam, nivaldipina, noretindrona, quinidina, tamoxifeno, triacetil oleandromicina, lansoprazol y ciclosporina. Las concentraciones de tacrolimus pueden aumentar con el jugo de pomelo. Inductores del metabolismo: Las siguientes sustancias disminuyen los niveles sanguíneos de tacrolimus: rifamicina, fenitoína, hierba de San Juan; éstas pueden requerir mayores dosis de tacrolimus en prácticamente todos los pacientes. Otras: fenobarbital, corticosteroides en dosis de mantenimiento, carbameceptina, metamizol, isoniazida. Dosis elevadas de prednisona o metilprednisolona pueden aumentar o disminuir los niveles sanguíneos de tacrolimus. Efecto de tacrolimus sobre el metabolismo de otros medicamentos: Tacrolimus es un inhibidor de CYP3A4, afectando el metabolismo de los medicamentos dependiente de esta vía. La vida media de ciclosporina se alarga al administrarse concomitantemente con tacrolimus, pudiendo producirse efectos nefrotóxicos aditivos/sinérgicos; debe evitarse esta asociación y se requiere precaución al administrar tacrolimus a pacientes tratados previamente con ciclosporina. Tacrolimus eleva el nivel sanguíneo de fenitoína y puede reducir el aclaramiento de anticonceptivos basados en esteroides y, potencialmente, de pentobarbital y antipirina. Otras interacciones potenciales que pueden aumentar la exposición sistémica de tacrolimus: Agentes proinéticos (metoclopramida, cisaprida), cimetidina, hidróxido de magnesio-aluminio. Otras interacciones que han producido efectos clínicos perjudiciales: La administración de tacrolimus con agentes que ejercen efectos nefrotóxicos o neurotóxicos puede aumentar el nivel de toxicidad (por ejemplo, antibióticos aminoglicosídicos, inhibidores de la girasa, vancomicina, cotrimoxazol, AINES, ganciclovir o aciclovir). También puede aumentar la nefrotoxicidad con el uso conjunto con anfotericina B o ibuprofeno. El tratamiento con tacrolimus puede asociarse con hipercalemia o elevar la hipercalemia previa; debe evitarse la toma elevada de potasio o diuréticos ahorradores de potasio. La respuesta inmunológica a la vacunación puede verse afectada por los inmunosupresores; evitar el uso de vacunas a gérmenes vivos. Deben considerarse posibles interacciones con medicamentos con alta afinidad por las proteínas plasmáticas (como ser AINES, anticoagulantes orales o anti-diabéticos orales). **REACCIONES ADVERSAS:** Frecuentes: alteraciones isquémicas de las arterias coronarias, taquicardia; anemia, leucopenia, trombocitopenia, leucocitosis, alteración de los hematíes; temblor, cefalea, convulsiones, alteraciones de la conciencia, parestesias, disestesias, neuropatías periféricas, mareo, dificultad para la escritura; alteraciones oculares, visión borrosa, fotofobia; tinnitus; disnea, alteración del parénquima pulmonar, derrame pleural, tos, faringitis, resfriado, congestión, inflamación nasal; diarrea, náuseas, trastornos inflamatorios gastrointestinales, perforación y úlceras gastrointestinales, hemorragias gastrointestinales, estomatitis y úlceras, ascitis, vómitos, dolores gastrointestinales y abdominales, dispepsia, estreñimiento, flatulencia, hinchazón y distensión; insuficiencia renal, fallo renal, insuficiencia renal aguda, oliguria, necrosis tubular renal, nefropatía tóxica, alteraciones urinarias, síntomas urinarios, dolor de espalda; hiperglucemia, diabetes mellitus, hipercalemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia, hipopotasemia, hipocalcemia, hiponatremia, sobrecarga de líquidos, hiperuricemia, disminución del apetito, anorexia, acidosis metabólica, hiperlipemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, otras anomalías electrolíticas; disfunción primaria del injerto; hipertensión, hemorragias, episodios tromboembólicos e isquémicos, alteraciones vasculares periféricas, hipertensión; astenia, fiebre, dolor y malestar, alteración de la percepción de la temperatura corporal, edema, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de peso; alteraciones de la función y enzimas hepáticas, colestasis e ictericia, daño hepatocelular y hepatitis, colangitis; insomnio, síntomas de ansiedad, confusión y desorientación, depresión, ánimo deprimido, alteraciones del humor, pesadillas, alucinaciones, alteraciones mentales. Ocasionales: arritmias ventriculares y paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatías, hipertrofia ventricular, arritmias supraventriculares, palpitaciones, frecuencia cardíaca y pulso anormales, electrocardiograma anormal; coagulopatías, trastornos de la coagulación y hemorragia, pancitopenia, neutropenia; coma, hemorragia del sistema nervioso central y accidentes cerebrovasculares, parálisis y paresia, encefalopatía, alteraciones del habla y del lenguaje, amnesia; cataratas; hipoaucasia; insuficiencia respiratoria, alteraciones del tracto respiratorio, asma; ileo paralítico, peritonitis, pancreatitis aguda y crónica, aumento de amilasa sanguínea, enfermedad por reflujo gastroesofágico, alteración del vaciado gástrico; anuria, síndrome urémico hemolítico; dermatitis, fotosensibilidad; alteraciones de las articulaciones; deshidratación, hipoproteínaemia, hiperfosfatemia, hipoglucemia; infarto, trombosis venosa profunda, shock; fallo multiorgánico, enfermedad semejante a la gripe, intolerancia a la temperatura, sensación de presión en el pecho, nerviosismo, aumento de la lactato deshidrogenasa sanguínea, disminución de peso; dismenorrea, hemorragia uterina; alteraciones psicológicas. Otros: Como ocurre con otros potentes agentes inmunosupresores, los pacientes tratados con tacrolimus presentan un elevado riesgo de infecciones, pudiendo agravarse la evolución de infecciones preexistentes. Se han notificado casos de nefropatía asociada al virus BK, así como casos de LMP vinculada al virus BK. Los pacientes tratados con inmunosupresores tienen mayor riesgo de sufrir neoplasias, tanto benignas como malignas. Se han observado reacciones alérgicas y anticuerpos en pacientes tratados con tacrolimus. Se han notificado errores de medicación incluyendo cambio involuntario, no intencionado o no supervisado entre las formulaciones de tacrolimus de liberación inmediata y de liberación prolongada, con casos de rechazo de trasplantes asociados a este hecho. **PRESENTACIONES:** Envases conteniendo 50 cápsulas de acción prolongada. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en www.gador.com.ar. Fecha de última revisión ANMAT: Dic-2007/Jul-2013.

PROGRAF[®] XL

tacrolimus de acción prolongada

TOME EL CONTROL.
PARA TODA LA VIDA.

EL TRATAMIENTO MODERNO

CON VISIÓN DE FUTURO

SIN CHANCE DE
SUSTITUCIÓN⁽⁴⁾



* Aprobado para la prevención del rechazo de órganos en trasplante renal

- PROGRAF[®] XL ha sido diseñado para brindar una exposición constante y controlada a tacrolimus.⁽¹⁾
- La conversión a PROGRAF[®] XL mejora potencialmente los resultados a largo plazo en los receptores de riñón o de hígado.⁽²⁻³⁾

* Prograf[®] XL (tacrolimus de acción prolongada) se vende con el nombre comercial de Advagraf[®] en Europa y Astagraf[®] en EE.UU.

1- European Medicines Agency. European public assessment report (EPAR): Advagraf[®] - Scientific Discussion. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Scientific_Discussion/human/000712/WC500022237.pdf. Accedida el 9 de enero de 2013. 2- van Hooff JP et al. Four-year experience with tacrolimus once-daily prolonged release in patients from phase II conversion and de novo kidney, liver, and heart studies. Clin Transplant 2011; 25(1):E1-E12. 3- Kolonko A et al. Improved kidney graft function after conversion from twice daily tacrolimus to a once daily prolonged-release formulation. Transplant Proc 2011; 43:2950-2953. 4- Información de mercado. Junio de 2013.

Distribuido en Argentina por Gador S.A. www.gador.com.ar

Distribuido en Chile por Gador Ltda. Antonio Bellet 444 Piso 8 - Comuna de Providencia. CP: 7500000 - Santiago de Chile.

Distribuido en Uruguay por Laboratorio Gador S.A. La Paz 2257 (11800) Montevideo +5982 401 1851.



www.vivireltraspante.com.ar

Tel.0810 444 7764

www.gador.com.ar/transplant_line



GADOR EN TRASPLANTES

Gador
Al Cuidado de la Vida

<http://www.gador.com.ar>