

PROGRAF (Tacrolimus, capsule)**I. Definitia afectiunii**

Transplantul de organe.

II. Criterii de includere (varsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc)**Indicații terapeutice**

Profilaxia rejetului la pacienții transplantati hepatic, renal sau cardiac, cu alogrefe.

Tratamentul rejetului alogrefei rezistent la alte terapii imunosupresoare.

III. Tratament (doze, condițiile de scadere a dozelor, perioada de tratament)**Doze și mod de administrare**

Tratamentul cu Prograf necesită o atență monitorizare de către personalul medical calificat și echipat corespunzător. Prograf ar trebui prescris de către medici cu experiență în tratamentul imunosupresor și managementul pacienților transplantati.

Considerații generale

Dozele inițiale, recomandate mai jos, au, în principal, valoare de ghidare. Dozarea Prograf ar trebui să se realizeze în funcție de evaluarea clinică a rejetului și a tolerabilității individuale a fiecărui pacient, corelate cu monitorizarea nivelului sanguin (vezi mai jos valoare întă recomandată a concentrației sangvine). Dacă semnele clinice de rejet sunt evidente, trebuie luată în considerare modificarea regimului imunosupresor.

Prograf poate fi administrat intravenos sau oral. În general, tratamentul se inițiază oral; dacă este necesar, se poate administra capsula cu apă, pe sondă nazogastrică.

Obișnuit Prograf se administrează împreună cu alte medicamente imunosupresoare, imediat postoperator. Doza de Prograf poate varia în funcție de regimul imunosupresor ales.

Mod de administrare

Se recomandă ca doza zilnică orală să se administreze în două prize (de exemplu, dimineață și seara). Capsulele trebuie înghițite imediat după scoaterea lor din folie, cu o cantitate suficientă de lichid (de preferat, cu apă).

În general, capsulele vor fi administrate pe stomacul gol sau cu cel puțin o oră înainte ori la 2-3 ore după masă, pentru asigurarea unei absorbtii maxime (vezi capitolul 5.2).

Durata adminisitrării

Pentru prevenirea rejetului grefei este necesară menținerea imunosupresiei; prin urmare, nu există o durată limită a tratamentului oral.

Transplant hepatic

Imunosupresie primară - adulți

Tratamentul cu Prograf oral trebuie inițiat cu o doză de 0,10-0,20 mg/kg/zi, administrată în două prize (de exemplu, dimineața și seara). Administrarea ar trebui începută după aproximativ 12 ore de la terminarea intervenției chirurgicale.

Dacă doza nu poate fi administrată oral din cauza stării clinice a pacientului, se va administra inițial o doză de 0,01-0,05 mg/kg/zi în perfuzie continuă, de-a lungul a 24 de ore.

Imunosupresie primară - copii

Se recomandă o doză orală inițială de 0,30 mg/kg/zi, administrată în două prize (de exemplu, dimineața și seara). Dacă starea clinică a pacientului nu permite administrarea orală, se va administra în perfuzie continuă, 24 de ore, o doză inițială de 0,05 mg/kg/zi.

Tratamentul de întreținere - adulți și copii

Dozele de Prograf sunt, de obicei, reduse în perioada post-transplant. În unele cazuri se poate renunța la administrarea concomitentă a altor medicamente imunosupresoare, fiind suficientă monoterapia cu Prograf. Ameliorarea stării generale post-transplantare a pacientului va modifica farmacocinetica tacrolimusului și va necesita ajustarea ulterioară a dozelor.

Tratamentul rejetului - adulți și copii

În tratamentul episoadelor de rejet s-au încercat creșterea dozelor de Prograf, corticoterapia și administrarea unor cure scurte de anticorpi mono-/policlonali. Dacă apar semne de toxicitate importantă (de exemplu, reacții adverse semnificative – vezi capitolul 4.8) este necesară reducerea dozei de Prograf.

Pentru conversia la tratamentul cu Prograf ar trebui administrată doza inițială, recomandată în imunosupresia primară.

Pentru informații despre conversia de la ciclosporină la Prograf, vezi capitolul « Ajustarea dozei la populații specifice de pacienți» .

Transplant renal

Imunosupresie primară - adulți

Tratamentul oral cu Prograf trebuie inițiat cu o doză de 0,20-0,30 mg/kg/zi, administrată în două prize (de exemplu, dimineața și seara). Administrarea ar trebui începută la aproximativ 24 de ore de la încheierea intervenției chirurgicale.

Dacă doza nu poate fi administrată oral din cauza stării clinice a pacientului, se va administra, inițial, o doză de 0,05-0,10 mg/kg/zi, în perfuzie continuă, pe parcursul a 24 de ore.

Imunosupresie primară - copii

Se recomandă o doză orală inițială de 0,30 mg/kg/zi, administrată în două prize (de exemplu dimineața și seara). Dacă starea clinică a pacientului nu permite administrarea orală, se va administra în perfuzie continuă, timp de 24 de ore, o doză inițială de 0,075-0,100 mg/kg/zi.

Tratamentul de întreținere - adulți și copii

Dozele de Prograf sunt, de obicei, reduse în perioada post-transplant. În unele cazuri se poate renunța la administrarea concomitentă a altor medicamente imunosupresoare, fiind suficientă monoterapia cu Prograf. Ameliorarea post-transplantare a stării generale a pacientului va modifica farmacocinetica tacrolimusului și va necesita ajustarea ulterioară a dozelor.

Tratamentul rejetului - adulți și copii

În tratamentul episoadelor de rejet s-au încercat creșterea dozelor de Prograf, corticoterapia și administrarea unor cure scurte de anticorpi mono-/polyclonali. Dacă apar semne de toxicitate importantă (de exemplu, reacții adverse semnificative – vezi capitolul 4.8) este necesară reducerea dozei de Prograf.

Pentru conversia la tratamentul cu Prograf ar trebui administrată doza inițială recomandată în imunosupresia primară.

Pentru informații despre conversia de pe ciclosporină pe Prograf, vezi capitolul « Ajustarea dozei la populații specifice de pacienți » .

Transplant de cord

Imunosupresie primară - adulți

Prograf poate fi administrat simultan cu anticorpi antilimfocitari, în perioada de inducție (permittând întârzierea inițierii tratamentului cu <nume ales>) sau, la pacienții stabili clinic, fără anticorpi antilimfocitari.

După tratamentul de inducție cu anticorpi antilimfocitari, în cazul inițierii terapiei orale cu Prograf se recomandă o doză de 0,075 mg/kg/zi, administrată în două prize (de exemplu, dimineața și seara). Administrarea trebuie începută în termen de cinci zile de la intervenția chirurgicală, imediat ce starea clinică a pacientului este stabilă. Dacă doza nu poate fi administrată oral din cauza stării clinice a pacientului, se va administra, inițial, o doză de 0,01-0,02 mg/kg/zi, în perfuzie continuă, timp de 24 de ore.

A fost publicată o strategie alternativă în care tacrolimus oral a fost administrat la 12 ore post-transplant. Această strategie este rezervată pacienților fără disfuncții de organ (de exemplu, disfuncție renală). În acest caz, doza inițială de tacrolimus oral este de 2-4 mg/zi în asociere cu micofenolat mofetil și corticosteroizi sau cu sirolimus și corticosteroizi.

Imunosupresie primară - copii

Prograf a fost utilizat ca medicație de inducție, cu sau fără anticorpi antilimfocitari, la copii cu transplant de cord.

La pacienții la care nu s-au administrat anticorpi antilimfocitari se recomandă tratament intravenos cu Prograf, 0,03-0,05 mg/kg/zi, în perfuzie continuă, timp de 24 de ore, pentru obținerea unui nivel al tacrolinemiei de 15-25 ng/ml. Se va trece la administrare orală imediat ce starea clinică o permite. Prima doză orală se va administra la 8-12 ore de la întreprere administrării intravenoase și va fi de 0,30 mg/kg/zi.

După tratamentul de inducție cu anticorpi antilimfocitari, în cazul inițierii terapiei orale cu Prograf se recomandă o doză de 0,10-0,30 mg/kg/zi, administrată în două prize (de exemplu, dimineața și seara).

Tratamentul de întreținere - adulți și copii

Dozele de Prograf sunt, de obicei, reduse în perioada post-transplant. În unele cazuri se poate renunța la administrarea concomitentă a altor medicamente imunosupresoare, fiind suficientă monoterapia cu Prograf. Ameliorarea post-transplant a stării generale a pacientului va modifica farmacocinetica tacrolimusului și va necesita ajustarea ulterioară a dozelor.

Tratamentul rejetului - adulți și copii

În tratamentul episoadelor de rejet s-au încercat creșterea dozelor de Prograf, corticoterapie și administrarea unor cure scurte de anticorpi mono-/polyclonali.

La pacienții adulți, convertiți la tratament oral cu Prograf, se recomandă o doză inițială de 0,15 mg/kg/zi, administrată în două prize (de exemplu, dimineața și seara).

La pacienții pediatrici, convertiți la tratament oral cu Prograf, se recomandă o doză inițială de 0,20-0,30 mg/kg/zi, administrată în două prize (de exemplu, dimineața și seara).

Pentru informații despre conversia de la ciclosporină la Prograf, vezi capitolul « Ajustarea dozei la populației specifice de pacienți » .

Tratamentul rejetului în alte tipuri de transplant

Dozele recomandate în transplant pulmonar, pancreatic și intestinal au la bază rezultatele câtorva studii clinice perspective. Prograf a fost administrat oral în doză de 0,10-0,15 mg/kg/zi, la pacienții transplantați pulmonar; în doză de 0,2 mg/kg/zi, la cei transplantați pancreatic; și de 0,3 mg/kg/zi, la bolnavii cu transplant intestinal.

Tratamentul de întreținere - categorii speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică severă poate fi necesară reducerea dozelor pentru menținerea unor valori ale tacrolinemiei în intervalul sănătos recomandat.

Pacienți cu insuficiență renală

Întrucât, din punct de vedere farmacocinetici, tacrolimusul nu este influențat de funcția renală, nu este necesară o ajustare suplimentară a dozelor. Cu toate acestea, având în vedere potențialul nefrotoxic al tacrolimusului, se recomandă monitorizarea atentă a funcției renale (prin determinări repetitive ale valorii creatininemiei, a clearance-ului la creatinină și monitorizarea diurezei).

Pacienții copii

În general, pacienții pediatrici necesită doze de 1½ - 2 ori mai mari decât dozele adulților pentru obținerea unor niveluri similare ale tacrolinemiei.

Pacienții vârstnici

Nu există, până în prezent, dovezi care să ateste necesitatea reducerii dozelor la pacienții vârstnici.

Conversia de la ciclosporină

Convertirea pacienților de la tratamentul cu ciclosporină la cel cu Prograf trebuie făcută cu multă precauție (vezi capitolele 4.4 și 4.5). Tratamentul cu Prograf trebuie inițiat după determinarea ciclosporinemiei și după evaluarea stării clinice a pacientului. Va fi întârziată administrarea la pacienții cu valori crescute ale ciclosporinemiei. În practică, tratamentul cu Prograf a fost inițiat la

12-24 ore de la întreruperea ciclosporinemiei. Determinarea ciclosporinemiei trebuie continuată și după conversie, întrucât clearance-ul ciclosporinei poate fi influențat.

Valorile țintă recomandate ale tacrolinemiei

Stabilirea dozelor ar trebui să se realizeze în funcție de evaluarea clinică a rejetului și a tolerabilității individuale.

Pentru optimizarea dozării sunt disponibile câteva imunoteste ce determină concentrația de tacrolimus în sângele total, inclusiv un imunotest semi-automat cu microparticule enzimatic (MEIA). Comparațiile între concentrațiile publicate în literatură și valorile individuale din practică trebuie efectuate cu precauție și în condițiile unei cunoașteri temeinice a metodelor utilizate. În activitatea clinică de zi cu zi, nivelurile sangvine sunt monitorizate cu ajutorul imunotestelor.

În perioada post-transplant trebuie monitorizat nivelul sangvin al tacrolimusului. În caz de administrare orală, tacrolinemia trebuie determinată la aproximativ 12 ore de la administrare, chiar înainte de administrarea următoarei doze. Frecvența determinărilor depinde de necesitățile clinice. Întrucât Prograf este un produs medical cu un clearance scăzut, durează câteva zile după ajustarea dozelor până se modifică nivelul sangvin. În perioada precoce post-transplant se recomandă determinarea tacrolinemiei de două ori pe săptămână, iar apoi periodic, în perioada de întreținere. Monitorizarea tacrolinemiei ar trebui efectuată și după ajustarea dozelor, după modificarea regimului imunosupresor sau după administrarea asociată cu alte substanțe ce pot modifica nivelul sangvin al tacrolimusului (vezi capitolul 4.5).

Studiile clinice au arătat că majoritatea pacienților poate fi controlată cu succes dacă nivelul tacrolinemiei este menținut sub 20 ng/ml. Pentru interpretarea valorilor tacrolinemiei trebuie să se ia cont de starea clinică a pacienților. În practică, în perioada post-transplant precoce, valorile tacrolinemiei sangvine sunt menținute, în general, în intervalul 5-20 ng/ml, la pacienții transplantati hepatic, și în intervalul 10-20 ng/ml, la cei cu transplant renal sau de cord. Pe perioada de întreținere, concentrațiile sangvine variază, la bolnavii transplantati hepatic, renal sau cardiac, între 5 și 15 ng/ml.

IV. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Tratamentul cu Prograf necesită o atenție monitorizare de către personalul medical calificat și echipat corespunzător. Prograf ar trebui prescris de către medici cu experiență în tratamentul imunosupresor și managementul pacienților transplantati.

Considerații generale

Dozele inițiale, recomandate mai jos, au, în principal, valoare de ghidare. Dozarea Prograf ar trebui să se realizeze în funcție de evaluarea clinică a rejetului și a tolerabilității individuale a fiecărui pacient, corelate cu monitorizarea nivelului sangvin (vezi mai jos valoare țintă recomandată a concentrației sangvine). Dacă semnele clinice de rejet sunt evidente, trebuie luată în considerare modificarea regimului imunosupresor.

Prograf poate fi administrat intravenos sau oral. În general, tratamentul se inițiază oral; dacă este necesar, se poate administra capsula cu apă, pe sondă nazogastrică.

Obișnuit Prograf se administrează împreună cu alte medicamente imunosupresoare, imediat postoperator. Doza de Prograf poate varia în funcție de regimul imunosupresor ales.

V. Criterii de excludere din tratament :

Contraindicații

Hipersensibilitate la tacrolimus sau la alte macrolide.

Hipersensibilitate la vreunul dintre excipienți.

Atenționări și precauții speciale

În perioada post-transplant precoce trebuie determinați de rutină următorii parametri: tensiunea arterială, ECG, statusul neurologic și vizual, glicemia ā jeune, electrolitii (în special potasiul), probele hepatice și renale, hemoleucograma, probele de coagulare și proteinele plasmatice. Dacă se deceleză modificări clinic semnificative, se va avea în vedere ajustarea regimului imunosupresor.

Produsele pe bază de ierburi ce conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) sau alte preparate din plante ar trebui evitate pe parcursul tratamentului cu Prograf, datorită riscului de producere a unor interacțiuni ce pot reduce nivelul sanguin al tacrolimusului, cu reducerea efectelor lui clinice (vezi capitolul 4.5: Interacțiuni cu alte produse medicale și alte forme de interacțiuni).

Întrucât nivelul tacrolinemiei poate crește semnificativ în timpul episoadelor de diaree, se recomandă monitorizarea suplimentară a concentrației sangvine de tacrolimus pe durata acestor episoade.

Se recomandă evitarea administrării asociate de tacrolimus cu ciclosporină. Administrarea de tacrolimus la pacienți tratați, anterior, cu ciclosporină trebuie să se facă cu prudentă. (vezi capitolele 4.2 și 4.5).

S-a observat doar rareori prezența hipertrofiei ventriculare sau septale, raportate drept cardiomiopatie. Majoritatea cazurilor au fost reversibile și au apărut, în special, la copii cu niveluri ale tacrolinemiei mult mai mari decât cele maxime recomandate. La creșterea riscului de instalare a unor asemenea condiții au mai fost implicați următorii factori: afecțiune cardiacă preexistentă, tratament corticoid, hipertensiune arterială, disfuncție renală sau hepatică, infecțiile supraîncărcare lichidiană și edeme. În consecință, pacienții la risc, în special copiii și cei sub tratament imunosupresor agresiv, ar trebui monitorizați ecocardiografic sau ECG, pre- și postransplant (de exemplu, inițial, la trei luni, apoi la 9-12 luni).

Dacă apar anomalii, se recomandă reducerea dozei de Prograf sau, eventual, schimbarea agentului imunosupresor. Tacrolimus poate alungi intervalul QT, dar, până în prezent, nu sunt date disponibile despre riscul dezvoltării torsadei vârfurilor. Este necesară adoptarea unei atitudini prudente în cazul pacienților suspectați sau diagnosticăți cu sindrom de QT alungit congenital.

La bolnavii tratați cu Prograf au fost menționate cazuri de boli limfoproliferative asociate infecției cu virusul Epstein Barr (EBV). La cei aflați în tratament cu Prograf nu trebuie administrată concomitant o medicație antilimfocitară. La pacienții foarte tineri (cu varsta < 2 ani), EBV-VCA-negativi, a fost observat un risc crescut de apariție a afecțiunilor limfoproliferative. Prin urmare, la acest grup de pacienți, serologia EBV-VCA trebuie efectuată înainte de inițierea tratamentului cu <nume ales>. Pe durata terapiei se recomandă monitorizarea atentă a infecției EBV prin tehnici de PCR. Rezultatele pozitive ale EBV prin PCR pot persista timp de mai multe luni și nu reprezintă *per se* factori indicatori ai bolilor limfoproliferative sau ai limfoamelor.

Ca și în cazul altor agenți imunosupresori, datorită riscului de dezvoltare a afecțiunilor maligne cutanate, se recomandă evitarea expunerii la soare și aplicarea unor măsuri fotoprotectoare, purtarea de haine de protecție și utilizarea cremelor cu indice fotoprotector ridicat.

Ca și în cazul altor compuși imunosupresori, nu se cunoaște riscul instalării unor neoplazii secundare (vezi secțiunea 4.8).

VI. Prescriptori

Medici specialisti nefrologi

Medici specialisti centru de transplant