Ministério da Saúde

infarmed
Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.

RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DE MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – TACROLIMUS

Medicamento		PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
ADVAGRAF	30 cápsulas de libertação prolongada doseadas a 0,5 mg (blister)	*	*	**Astellas Pharma GmbH**
	30 cápsulas de libertação prolongada doseadas a 1 mg (blister)	*	*	
	30 cápsulas de libertação prolongada doseadas a 5 mg (blister)	*	*	

* Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde

Data de autorização de utilização – 15-05-2009

Duração da autorização de utilização - 2 anos

Estatuto quanto à dispensa - MSRM Restrita, alínea c) do Artigo 118º do D.L. 176/2006, de 30 de Agosto

Indicações terapêuticas constantes do RCM - Profilaxia da rejeição do transplante alogénico de fígado ou rim em receptores adultos. Tratamento da rejeição do transplante alogénico resistente às terapêuticas com outros medicamentos imunossupressores em doentes adultos.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Advagraf é uma formulação de tacrolímus de administração uma vez por dia. A mais-valia deste medicamento resulta do facto de permitir a administração uma única vez por dia, ao invés da duas tomas diárias do medicamento comparador (a mesma DCI na forma farmacêutica de cápsulas de libertação imediata), melhorando, assim, a adesão à terapêutica.

O custo da terapêutica com as cápsulas de libertação prolongada é inferior ao custo da terapêutica com a formulação de libertação imediata.

2. CARACTERIZAÇÂO FARMACOLÓGICA[1]

O tacrolímus é um agente imunodepressor altamente potente, que demonstrou a sua actividade tanto *in vitro* como *in vivo*.

Em particular, o tacrolímus inibe a formação de linfócitos citotóxicos que são principalmente responsáveis pela rejeição de transplantes. Suprime a activação das células T e a proliferação das células B induzida pelas células T-Helper, assim como a formação de linfocinas e a expressão dos receptores da interleucina-2.

A nível molecular, os efeitos do tacrolímus parecem ser mediados pela ligação a uma proteína citosólica (FKBP12), responsável pela

acumulação intracelular do composto. O complexo FKBP12-tacrolimus liga-se de forma específica e competitiva à calcineurina, inibindo-a, e conduzindo à inibição cálcio-dependente das vias de transdução do sinal das células T, prevenindo desse modo a transcrição de um conjunto distinto de genes de linfocina.

No Homem, o tacrolímus é absorvido no tracto gastrintestinal. O tacrolímus disponível é em geral rapidamente absorvido. Advagraf é uma formulação de libertação prolongada de tacrolímus resultando num perfil de absorção oral prolongado com um tempo médio para C_{max} de aproximadamente 2 horas. A absorção é variável e a biodisponibilidade oral média do tacrolímus (formulação de libertação imediata) encontra-se no intervalo de 20% – 25% (intervalo individual em doentes adultos 6% - 43%). A biodisponibilidade oral foi reduzida quando foi administrado após a refeição. Tanto a taxa como a extensão de absorção foram reduzidas quando administrado com alimentos. O fluxo biliar não influencia a absorção.

Existe uma forte correlação entre a AUC e os níveis mínimos no sangue total, no estado estacionário. A monitorização dos níveis no sangue total constitui uma boa estimativa da exposição sistémica.

A distribuição do tacrolímus após perfusão intravenosa pode ser descrita como bifásica. Na circulação sistémica, o tacrolímus liga-se fortemente aos eritrócitos, o que resulta numa taxa de distribuição das concentrações sangue total/plasma de aproximadamente 20:1. No plasma, o tacrolímus liga-se fortemente às proteínas plasmáticas (> 98,8%), principalmente à albumina sérica e à glicoproteína ácida α-1.

O tacrolímus é extensamente distribuído no organismo. O volume de distribuição no estado estacionário baseado nas concentrações plasmáticas, é de aproximadamente 1300 l (nos indivíduos saudáveis). Dados correspondentes baseados nas concentrações no sangue total foram em média 47,6 litros.

O tacrolímus é uma substância com uma depuração baixa. Nos indivíduos saudáveis, a depuração total média no organismo, calculada a partir das concentrações no sangue total, foi de 2,25 l/h. Nos doentes adultos submetidos a transplantes hepáticos, renais e cardíacos, foram observados valores de 4,1 l/h, 6,7 l/h e 3,9 l/h, respectivamente. Factores tais como baixos níveis de hematócrito e proteínas, que resultam num aumento da fracção não ligada do tacrolímus, ou metabolismo aumentado induzido por corticosteróides, são considerados como sendo responsáveis pelas taxas de depuração superiores observadas após o transplante.

O tempo de semi-vida ($t_{1/2}$) do tacrolímus é longo e variável. Nos indivíduos saudáveis, o $t_{1/2}$ médio no sangue total é de aproximadamente 43 horas. É amplamente metabolizado no fígado, principalmente pelo citocromo P450-3A4. O tacrolímus é também consideravelmente metabolizado na parede do intestino. Existem vários metabolitos identificados, sendo que apenas um demonstrou ter actividade imunodepressora *in*

vitro semelhante ao tacrolímus. Os restantes não possuem actividade imunodepressora, ou a mesma é fraca. Na circulação sistémica está presente apenas um dos metabolitos inactivos em baixas concentrações. Deste modo, os metabolitos não contribuem para a actividade farmacológica do tacrolímus.

Após administração intravenosa e oral, a maior parte da radioactividade foi eliminada nas fezes. Aproximadamente 2% da radioactividade foi eliminada na urina. Menos de 1% de tacrolímus inalterado foi detectado na urina e nas fezes, indicando que o tacrolímus é quase completamente metabolizado antes da eliminação: a bílis foi a principal via de eliminação.

3. VALOR TERAPÊUTICO ACRESCENTADO[1-3]

A única mais-valia do medicamento resulta do facto de permitir a administração uma única vez por dia, ao invés da duas tomas diárias do medicamento comparador (a mesma DCI na forma farmacêutica de cápsulas de libertação imediata), melhorando, assim, a adesão à terapêutica.

4. VANTAGEM ECONÓMICA

As duas formulação do medicamento (libertação imediata e libertação prolongada) têm eficácia idêntica, apresentando o tratamento com Advagraf (libertação prolongada) um custo de tratamento inferior à formulação de libertação imediata, numa análise de minimização de custos.

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objecto de um contrato entre o INFARMED I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no n.º 10 do art. 4.º e do art. 5.º, do DL n.º 195/2006, de 3 de Outubro.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[1] Resumo das características do medicamento

[2] EPAR - European Public Assessment Report, Ver 3

[3] Medline, The Cochrane Library (issue 3, 2008),