

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ПРОГРАФ®

Регистрационный номер: ЛС-000922

Торговое наименование: Програф®

Международное непатентованное или группировочное наименование: такролимус

Лекарственная форма:

концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения

Состав:

1 мл содержит:

действующее вещество: такролимус - 5,0 мг (соответствует такролимуса моногидрату 5,1 мг);

вспомогательные вещества: касторовое масло, гидрогенизированное полиоксиэтиленом (макрогола глицерилгидроксистеарат) – 200 мг, дегидратированный спирт (этанол абсолют.) - 638,00 мг.

Описание

Прозрачный бесцветный раствор.

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессивное средство – кальциневрина ингибитор

Код АТХ: L04AD02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

На молекулярном уровне эффекты и внутриклеточная кумуляция такролимуса обусловлены связыванием с цитозольным белком (FKBP 12). Комплекс FKBP 12-такролимус специфически и конкурентно ингибирует кальциневрин, обеспечивая кальцийзависимое блокирование путей передачи Т-клеточных сигналов и предотвращая транскрипцию дискретного ряда лимфокинных генов.

Такролимус – высокоактивный иммунодепрессант. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* такролимус отчетливо уменьшал образование цитотоксических лимфоцитов, которые играют ключевую роль

в реакции отторжения трансплантата. Такролимус подавляет образование лимфокинов (интерлейкин -2, -3, γ -интерферон), активацию Т-клеток, экспрессию рецептора интерлейкина-2, а также зависимость от Т-хелперов пролиферацию В-клеток.

Фармакокинетика

Распределение и выведение

В системном кровотоке такролимус хорошо связывается с эритроцитами. Соотношение концентраций такролимуса в цельной крови и плазме $\approx 20:1$. Значительная доля такролимуса в плазме ($> 98,8\%$) связана с белками плазмы (сывороточный альбумин, α -1-кислый гликопротеин). Такролимус широко распределяется в организме. Стационарный объем распределения с учетом концентраций в плазме составляет около 1300 л (у здоровых людей). Тот же показатель, рассчитываемый по цельной крови, равен в среднем 47,6 л.

Такролимус – вещество с низким клиренсом. У здоровых людей средний общий клиренс, рассчитанный по концентрациям в цельной крови, составляет 2,25 л/час. У взрослых пациентов после пересадки печени, почки и сердца значения клиренса составили 4,1 л/час, 6,7 л/час и 3,9 л/час соответственно. У детей с пересаженной печенью общий клиренс примерно в 2 раза выше, чем у взрослых пациентов с пересаженной печенью. Низкий гематокрит и гипопроотеинемия способствуют увеличению несвязанной фракции такролимуса, ускоряя клиренс такролимуса.

Кортикостероиды, применяемые при трансплантации, также могут повысить интенсивность метаболизма и ускорить клиренс такролимуса.

Период полувыведения такролимуса длительный и изменчивый. У здоровых людей средний период полувыведения в цельной крови составляет примерно 43 часа. У взрослых и детей с пересаженной печенью период полувыведения в среднем составляет 11,7 часов и 12,4 часа, соответственно, по сравнению с 15,6 часами у взрослых пациентов с пересаженной почкой.

Метаболизм и биотрансформация

Такролимус активно метаболизируется в печени, главным образом, при помощи цитохрома P450 CYP3A4. Метаболизм такролимуса интенсивно протекает в стенке кишечника. Идентифицировано несколько метаболитов такролимуса. В экспериментах *in vitro* было показано, что только один из метаболитов обладает иммуносупрессивной активностью, близкой к активности такролимуса. Другие метаболиты отличались слабой иммуносупрессивной активностью или ее отсутствием. В системном кровотоке обнаружен только один из метаболитов такролимуса в низких концентрациях. Таким образом, фармакологическая активность препарата практически не зависит от метаболитов.

Выведение

После перорального введения ^{14}C -меченного такролимуса основная доля радиоактивности обнаруживалась в фекалиях, примерно 2 % - в моче, при этом около 1 % такролимуса

определялось в неизменном виде. Следовательно, такролимус перед элиминацией практически полностью метаболизировался, основным путем элиминации была желчь.

Показания к применению

Профилактика отторжения аллотрансплантата печени, почки или сердца.

Лечение реакции отторжения аллотрансплантата, резистентного к другим режимам иммуносупрессивной терапии.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к такролимусу, другим макролидам, вспомогательным компонентам препарата.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Результаты исследований с участием людей показывают, что препарат может проникать через плаценту. Отдельные данные о применении такролимуса у трансплантированных больных свидетельствуют об отсутствии более высокого риска негативного влияния препарата на течение и исходы беременности по сравнению с другими иммунодепрессантами. Имеются сообщения о спонтанных абортах. Другие эпидемиологические данные по данному вопросу отсутствуют. Так как безопасность применения такролимуса у беременных женщин не установлена в достаточной степени, препарат принимают в период беременности только в случае отсутствия более безопасной альтернативы и только в тех случаях, когда полученная польза от лечения оправдывает потенциальный риск для плода. С целью выявления потенциальных нежелательных реакций такролимуса рекомендуется контролировать состояние новорожденных, матери которых во время беременности принимали такролимус (в частности, обратить внимание на почечную функцию). Существует риск преждевременных родов (на сроке <37 недель), а также гиперкалиемии у новорожденного, которая, однако самопроизвольно нормализуется. У крыс и кроликов такролимус оказывал эмбриотоксическое и фетотоксическое действие в дозах, которые были токсичны для материнского организма.

Период грудного вскармливания

Согласно клиническому опыту, такролимус проникает в грудное молоко. Так как исключить неблагоприятное воздействие такролимуса на новорожденного не представляется возможным, женщинам, принимающим Програф[®], следует воздержаться от кормления грудью.

Фертильность

При проведении доклинических исследований на крысах отмечалось отрицательное влияние такролимуса на мужскую фертильность, что выражалось в уменьшении числа и подвижности сперматозоидов.

Способ применения и дозы

Терапия препаратом Програф® требует тщательного контроля со стороны персонала, обладающего соответствующей квалификацией и имеющего в распоряжении необходимое оборудование.

Назначать данный препарат или вносить изменения в иммуносупрессивную терапию могут только врачи, имеющие опыт проведения иммуносупрессивной терапии у пациентов с пересаженными органами.

После перевода пациента с парентерального на пероральный прием в виде капсул такролимуса следует иметь в виду, что в практике наблюдались ошибки в применении препаратов такролимуса. Ошибки включали необоснованный, непреднамеренный или бесконтрольный перевод пациентов с одной лекарственной формы такролимуса (стандартной или пролонгированной) на другую. Это приводило к серьезным нежелательным явлениям, включая отторжение трансплантата или другим побочным эффектам, которые могли быть следствием гипо- или гипериммуносупрессии, возникшей в результате клинически значимых различий в экспозиции такролимуса. Пациента следует вести на одной из лекарственных форм такролимуса с соответствующим режимом дозирования; изменение лекарственной формы или режима дозирования следует осуществлять только под контролем специалиста в области трансплантологии. После перевода необходимо проводить тщательный мониторинг концентрации такролимуса в крови и корректировать дозу лекарственного средства для поддержания системной экспозиции такролимуса на адекватном уровне.

Общие положения

Первоначальные дозы, представленные ниже, следует рассматривать только в качестве рекомендаций. В начальном послеоперационном периоде Програф® обычно применяют в сочетании с другими иммунодепрессантами. Доза может варьировать в зависимости от режима иммуносупрессивной терапии. Выбор дозы препарата Програф® должен основываться, прежде всего, на клинической оценке риска отторжения и индивидуальной переносимости препарата, а также на данных мониторинга концентрации такролимуса в крови (см. ниже раздел "Рекомендации по мониторингу терапевтической концентрации такролимуса в крови").

При появлении клинических признаков отторжения следует рассмотреть вопрос о

необходимости коррекции режима иммуносупрессивной терапии.

Програф[®], в зависимости от лекарственной формы, может применяться как перорально, так и внутривенно. В большинстве случаев препарат назначается перорально; при необходимости содержимое капсул можно смешать с водой и ввести через назогастральный зонд.

Способ применения и дозы

Програф[®] в лекарственной форме концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения (инфузий) вводят только после его разведения 5 % раствором декстрозы или 0,9 % раствором натрия хлорида. Следует использовать только прозрачные и бесцветные растворы.

Нельзя вводить препарат неразведенным. Препарат используется только в виде внутривенного инфузионного раствора. Нельзя комбинировать раствор препарата Програф[®] с другими лекарственными средствами, имеющими щелочную среду (например, ацикловир и ганцикловир), так как такролимус нестабилен в щелочной среде. Шприцы, иглы, флаконы, другие инструменты и оборудование, используемое для приготовления и введения инфузионного раствора, могут быть сделаны из полиэтилена, полипропилена или стекла, но не должны содержать поливинилхлорид.

Не рекомендуется струйное введение препарата.

Концентрация раствора после разведения должна быть в пределах 0,004 – 0,100 мг/мл. Общий объем инфузии должен составлять 20-500 мл. Инфузия вводится в течение 24 ч.

Неиспользованный концентрат для инфузии в открытой ампуле или неиспользованный восстановленный раствор для инфузий необходимо выбросить во избежание его контаминации (микробного загрязнения).

Продолжительность приема препарата

Препарат вводится парентерально в том случае, если состояние пациента не позволяет ему принимать капсулы Програф[®]. Как только клиническое состояние пациента улучшится, его переводят на пероральный прием препарата Програф[®] в виде капсул.

Продолжительность внутривенной терапии не должна продолжаться более 7 дней.

Трансплантация печени

Профилактика отторжения – взрослые

Внутривенную терапию препаратом Програф[®] назначают, если состояние пациента не позволяет принимать препарат в виде капсул. Начальная доза составляет 0,01 – 0,05 мг/кг/сутки, вводят лекарство в виде непрерывной 24-часовой инфузии. При улучшении состояния пациента переводят на терапию капсулами Програф[®].

Пероральную терапию препаратом Програф[®] необходимо начинать с дозы 0,10 – 0,20 мг/кг/сутки, разделив на два приема (например, утром и вечером). Если состояние пациента позволяет

принимать препарат внутрь, применение препарата следует начать примерно через 12 часов после завершения операции.

Профилактика отторжения - дети

Внутривенную терапию препаратом Програф® назначают, если состояние пациента не позволяет принимать препарат в виде капсул. Начальная доза составляет 0,05 мг/кг/сутки, вводят лекарство в виде непрерывной 24-часовой инфузии. При улучшении состояния пациента переводят на терапию капсулами Програф®, начальную дозу которого - 0,30 мг/кг/сутки - следует разделить на два приема (например, утром и вечером).

Поддерживающая терапия – взрослые и дети

В посттрансплантационном периоде дозы лекарственного средства Програф® обычно снижают. В некоторых случаях можно отменить препараты сопутствующей иммуносупрессивной терапии, оставив Програф® в качестве монотерапии. Улучшение состояния пациента после трансплантации может изменить фармакокинетику такролимуса, и возникнет потребность в коррекции дозы.

Лечение отторжения – взрослые и дети

Для лечения эпизодов отторжения необходимо применение более высоких доз капсул Програф® в сочетании с дополнительной кортикостероидной терапией и короткими курсами введения моно/поликлональных антител. Если отмечают признаки токсичности, может потребоваться снижение дозы препарата.

При переводе пациентов на терапию капсулами Програф® рекомендуются такие же начальные дозы, как при первичной иммуносупрессии. Информация о переводе пациентов с терапии циклоспорином на Програф® приводится в конце раздела «Коррекция дозы препарата у особых популяций пациентов».

Трансплантация почки

Профилактика отторжения - взрослые

Терапию препаратом следует начать в течение 24 часов после завершения операции. Если состояние пациента не позволяет принимать препарат внутрь, необходимо начать внутривенную терапию с дозы 0,05 – 0,10 мг/кг/сутки в виде непрерывной 24-часовой инфузии.

При улучшении состояния пациента переводят на терапию капсулами Програф®. Пероральную терапию препаратом Програф® необходимо начинать с дозы 0,20 - 0,30 мг/кг/сутки, разделив её на два приема (например, утром и вечером).

Профилактика отторжения - дети

Если клиническое состояние больного не позволяет ему принимать препарат внутрь, следует начать внутривенную терапию с дозы 0,075 - 0,100 мг/кг/сутки в виде внутривенной инфузии в течение 24 часов.

При улучшении состояния пациента переводят на терапию капсулами Програф®. Начальную дозу препарата для перорального применения 0,30 мг/кг/сутки следует разделить на два приема (например, утром и вечером).

Поддерживающая терапия – взрослые и дети

В посттрансплантационном периоде дозы лекарственного средства Програф® обычно снижают. В некоторых случаях можно отменить препараты сопутствующей иммуносупрессивной терапии, оставив Програф® в качестве монотерапии. Улучшение состояния пациента после трансплантации может изменить фармакокинетику такролимуса, и возникнет потребность в коррекции дозы.

Лечение отторжения – взрослые и дети

Для лечения эпизодов отторжения необходимо применение более высоких доз препарата Програф® в сочетании с дополнительной кортикостероидной терапией и короткими курсами введения моно/поликлональных антител. Если отмечаются признаки токсичности, может потребоваться снижение дозы препарата.

При переводе пациентов на терапию препаратом Програф® рекомендуются такие же начальные дозы, как при первичной иммуносупрессии. Информации о переводе пациентов с терапии циклоспорином на Програф® приводится в конце раздела «Коррекция дозы препарата у особых популяций пациентов».

Трансплантация сердца

Профилактика отторжения - взрослые

Програф® может применяться в сочетании с индукционной терапией антителами (что позволяет отсрочить начало применения препарата Програф®) или без назначения антител у клинически стабильных больных. Вслед за индукцией антителами пероральную терапию препаратом Програф® необходимо начинать с дозы 0,075 мг/кг/сутки, разделенной на два приема (например, утром и вечером). Начать прием препарата следует в течение 5 дней после операции, как только стабилизируется клиническое состояние больного. Если состояние пациента не позволяет принимать препарат внутрь, необходимо начать внутривенную терапию с дозы 0,01 – 0,02 мг/кг/сутки в виде непрерывной 24-часовой инфузии. Существует альтернативный подход, при котором пероральный прием такролимуса начинается в течение 12 часов после трансплантации. Этот подход предназначен для пациентов без признаков нарушения функции внутренних органов (например, почек). В таком случае такролимус в начальной дозе 2-4 мг/сут комбинируется с микофенолата мофетилем и кортикостероидами или сиролимусом и кортикостероидами.

Профилактика отторжения – дети

После трансплантации сердца у детей первичная иммуносупрессия препаратом Програф® может

осуществляться как в сочетании с индукцией антителами, так и самостоятельно. В тех случаях, когда индукция антителами не проводится и Програф® вводится внутривенно, рекомендуемая начальная доза составляет 0,03-0,05 мг/кг/сут в виде непрерывной 24-часовой инфузии до достижения концентрации такролимуса в цельной крови 15-25 нг/мл. При первой же клинической возможности следует перевести больного на пероральный прием препарата. Исходная пероральная доза препарата Програф® должна составлять 0,30 мг/кг/сутки и назначаться через 8-12 часов после прекращения внутривенной инфузии.

Вслед за индукцией антителами пероральный прием препарата Програф® следует начинать с дозы 0,10-0,30 мг/кг/сут, разделенной на два приема (например, утром и вечером).

Поддерживающая терапия – взрослые и дети

В ходе поддерживающей терапии дозы препарата Програф® обычно снижают. Улучшение состояния пациента после трансплантации может изменить фармакокинетику такролимуса, при этом возникнет потребность в коррекции дозы препарата.

Лечение реакции отторжения – взрослые и дети

Для лечения эпизодов отторжения необходимо применение более высоких доз препарата Програф® в сочетании с дополнительной терапией кортикостероидами и короткими курсами введения моно/поликлональных антител.

При переводе взрослых пациентов на терапию препаратом Програф® исходную дозу при пероральном приеме препарата 0,15 мг/кг/сут следует разделить на два приема (например, утром и вечером).

При переводе детей на терапию препаратом Програф® исходную дозу при пероральном приеме препарата 0,2-0,3 мг/кг/сут следует также разделить на два приема (например, утром и вечером). Информация о переводе пациентов с терапии циклоспорином на Програф® приводится в конце раздела «Коррекция дозы препарата у особых популяций пациентов».

Рекомендуемые дозы для лечения отторжения после аллотрансплантации других органов.

Рекомендации по дозированию препарата Програф® для больных после аллотрансплантации легкого, поджелудочной железы и тонкой кишки основаны на данных отдельных проспективных клинических исследований. После трансплантации легкого Програф® используется в начальной дозе 0,10-0,15 мг/кг/сут, аллотрансплантации поджелудочной железы – в начальной дозе 0,2 мг/кг/сут. У пациентов после аллотрансплантации тонкой кишки начальная доза препарата составляет 0,3 мг/кг/сут.

Коррекция дозы препарата у особых популяций пациентов.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью может потребоваться уменьшение дозы для того, чтобы поддерживать целевой минимальный уровень препарата в рамках рекомендуемых величин.

Пациенты с почечной недостаточностью

Так как фармакокинетика такролимуса не меняется в зависимости от почечной функции, коррекции дозы препарата не требуется. Однако, в связи с наличием у такролимуса нефротоксического действия, рекомендуется тщательно контролировать почечную функцию (в том числе концентрацию креатинина в сыворотке крови, клиренс креатинина и уровень диуреза).

Дети

Для достижения сходных концентраций препарата в крови детям обычно требуются дозы, которые в 1,5 – 2 раза выше, чем дозы для взрослых.

Пожилые пациенты

В настоящее время отсутствуют свидетельства необходимости корректировать дозу препарата для пожилых пациентов.

Перевод с циклоспорина на Програф®

Одновременное применение циклоспорина и препарата Програф® может увеличить период полувыведения циклоспорина и усилить токсические эффекты. Поэтому необходимо проявлять осторожность при переводе пациентов с циклоспорина на терапию препаратом Програф®.

Лечение препаратом Програф® следует начинать после оценки концентраций циклоспорина в крови и клинического состояния пациента. Применение препарата следует отложить при наличии повышенных концентраций циклоспорина в крови больного. На практике препарат назначается через 12-24 часа после отмены циклоспорина. После перевода пациента необходимо продолжать мониторинг концентраций циклоспорина в крови больного в связи с возможностью нарушения клиренса циклоспорина.

Рекомендации по мониторингу терапевтической концентрации такролимуса в крови

Выбор дозы препарата должен основываться на данных клинической оценки отторжения и переносимости препарата у каждого конкретного больного. С целью оптимизации дозирования препарата используется определение концентрации такролимуса в цельной крови с помощью иммунных методов, включая полуавтоматический иммуноферментный анализ на микрочастицах (МИФА). Сравнение данных о концентрации такролимуса в крови, опубликованных в литературе, с индивидуальными клиническими показателями необходимо проводить с осторожностью и на основании знания и понимания используемого метода оценки.

В послеоперационном периоде важно контролировать минимальные концентрации такролимуса в цельной крови. При пероральном назначении препарата для определения минимальных концентраций такролимуса в крови необходимо получить образцы крови через 12 часов после приема лекарства, непосредственно до приема следующей дозы. Частота определения концентрации такролимуса в крови должна зависеть от клинических потребностей. Так как Програф® является препаратом с низким уровнем клиренса, после корректировки дозы время достижения равновесной минимальной концентрации такролимуса в крови может составлять несколько дней. Минимальные концентрации препарата в крови следует контролировать примерно два раза в неделю во время раннего посттрансплантационного периода и затем периодически в ходе поддерживающей терапии. Минимальные концентрации такролимуса в крови также необходимо контролировать после изменения дозы препарата Програф®, режима иммуносупрессии или после совместного применения с препаратами, оказывающими влияние на концентрацию такролимуса в цельной крови.

Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что лечение препаратом Програф® является наиболее успешным в тех случаях, когда минимальные концентрации такролимуса в крови не превышают 20 нг/мл. Интерпретируя данные о концентрации препарата в цельной крови, важно оценивать клиническое состояние пациента.

В клинической практике в ранний посттрансплантационный период минимальные концентрации препарата в цельной крови обычно варьируют в пределах 5-20 нг/мл после трансплантации печени и 10-20 нг/мл после трансплантации почки и сердца. В дальнейшем, в ходе поддерживающей терапии после трансплантации печени, почки и сердца, концентрации препарата в крови варьируют от 5 до 15 нг/мл.

Побочное действие

В связи с особенностями основного заболевания и большим количеством лекарственных препаратов, применяемых одновременно после трансплантации, профиль нежелательных явлений иммунодепрессантов точно установить сложно.

Многие из нежелательных явлений, представленных ниже, обратимы и/или уменьшаются при снижении дозы. В рамках каждой частотной группы нежелательные явления представлены в порядке убывающей серьезности. Нежелательные явления, классифицированные по органам и системам, перечислены ниже в порядке убывающей частоты выявления: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $\leq 1/100$), редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (для установления частоты которых данных недостаточно).

Инфекционные и паразитарные заболевания

На фоне терапии такролимусом, как и другими иммунодепрессантами, повышается риск локальных и генерализованных инфекционных заболеваний (вирусных, бактериальных, грибковых, протозойных). Может ухудшиться течение ранее диагностированных инфекционных заболеваний. Случаи нефропатии, ассоциированной с ВК-вирусом, а также прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), ассоциированной с JC-вирусом, наблюдались на фоне иммуносупрессивной терапии, включая терапию препаратом Програф®.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)

Пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию, имеют более высокий риск злокачественных опухолей. При применении такролимуса отмечено возникновение как доброкачественных, так и злокачественных новообразований, в том числе вирус Эпштейна-Барр – ассоциированных лимфопролиферативных заболеваний и рака кожи.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

часто: анемия, лейкопения, тромбоцитопения, лейкоцитоз, отклонения в анализе эритроцитов
нечасто: коагулопатии, отклонения в показателях коагулограммы, панцитопения, нейтропения
редко: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, гипопротромбинемия, тромботическая микроангиопатия
частота неизвестна: парциальная красноклеточная аплазия, агранулоцитоз, гемолитическая анемия, фебрильная нейтропения

Нарушения со стороны иммунной системы

У пациентов, принимавших такролимус, наблюдались аллергические и анафилактические реакции.

Нарушения со стороны эндокринной системы

редко: гирсутизм

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

очень часто: гипергликемия, сахарный диабет, гиперкалиемия
часто: гипомагниемия, гипофосфатемия, гипокалиемия, гипокальциемия, гипонатриемия, гиперволемия, гиперурикемия, снижение аппетита, метаболический ацидоз, гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, электролитные нарушения
нечасто: обезвоживание, гипопротеинемия, гиперфосфатемия, гипогликемия

Нарушения психики

очень часто: бессонница
часто: тревожность, спутанность сознания и дезориентация, депрессия, подавленное настроение, аффективные расстройства, ночные кошмары, галлюцинации, психические расстройства

нечасто: психотические расстройства

Нарушения со стороны нервной системы

очень часто: тремор, головная боль

часто: судороги, нарушения сознания, парестезии и дизестезии, периферические нейропатии, головокружение, нарушение письма, расстройства нервной системы

нечасто: кома, кровоизлияния в центральной нервной системе и нарушения мозгового кровообращения, паралич и парез, энцефалопатия, нарушения речи и артикуляции, амнезия

редко: повышение мышечного тонуса

очень редко: миастения

частота неизвестна: синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES)

Нарушения со стороны органа зрения

часто: нечеткость зрения, фотофобия, заболевания глаз, нарушения зрения

нечасто: катаракта

редко: слепота

частота неизвестна: нейропатия зрительного нерва

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

часто: шум (звон) в ушах

нечасто: снижение слуха

редко: нейросенсорная глухота

очень редко: нарушения слуха

Нарушения со стороны сердца

часто: ишемические коронарные расстройства, тахикардия

нечасто: желудочковые аритмии и остановка сердца, сердечная недостаточность, кардиомиопатии, гипертрофия желудочков, суправентрикулярные аритмии, нарушения ритма и частоты сердечных сокращений и пульса

редко: перикардиальный выпот

очень редко: желудочковая тахикардия типа "пируэт" (двунаправленная веретенообразная желудочковая тахикардия)

Нарушения со стороны сосудов

очень часто: артериальная гипертензия

часто: кровотечение, тромбоэмболические и ишемические осложнения, нарушение периферического кровообращения, сосудистая гипотензия

нечасто: инфаркт, тромбоз глубоких вен конечностей, шок

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

часто: одышка, легочные паренхиматозные расстройства, плевральный выпот, фарингит, кашель,

заложенность носа, ринит

нечасто: дыхательная недостаточность, расстройства со стороны дыхательных путей, астма

редко: острый респираторный дистресс-синдром

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

очень часто: диарея, тошнота

часто: воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, желудочно-кишечные язвы и прободения, желудочно-кишечные кровотечения, стоматит и изъязвление слизистой оболочки ротовой полости, асцит, рвота, желудочно-кишечная и абдоминальная боль, диспепсия, запоры, метеоризм, чувства вздутия и распирания в животе, жидкий стул, симптомы нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта

нечасто: паралитическая кишечная непроходимость (паралитический илеус), острый и хронический панкреатит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, нарушенное эвакуаторной функции желудка

редко: частичная кишечная непроходимость, панкреатические псевдокисты

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

часто: холестаз и желтуха, поражение клеток печени и гепатит, холангит

редко: тромбоз печеночной артерии, облитерирующий эндофлебит печеночных вен

очень редко: печеночная недостаточность, стеноз печеночных протоков

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

часто: зуд, сыпь, алопеция, акне, гипергидроз

нечасто: дерматит, фотосенсибилизация

редко: токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла)

очень редко: синдром Стивенса-Джонсона

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

часто: артралгия, мышечные судороги, боль в конечностях, боль в спине

нечасто: суставные расстройства

редко: снижение подвижности

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

очень часто: нарушение почечной функции

часто: почечная недостаточность, острая почечная недостаточность, олигурия, острый канальцевый некроз, токсическая нефропатия, мочевого синдром, расстройства со стороны мочевого пузыря и уретры

нечасто: анурия, гемолитический уремический синдром

очень редко: нефропатия, геморрагический цистит

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

нечасто: дисменорея и маточное кровотечение

Общие расстройства и нарушения в месте введения

часто: астения, лихорадочные состояния, отеки, боль и дискомфорт, нарушения восприятия температуры тела

нечасто: полиорганная недостаточность, гриппоподобный синдром, нарушения восприятия температуры окружающей среды, ощущение сдавливания в груди, чувство тревоги, ухудшение самочувствия

редко: жажда, потеря равновесия (падения), ощущение скованности в грудной клетке, язва

очень редко: увеличение массы жировой ткани

Лабораторные и инструментальные данные

часто: отклонение от нормы показателей функции печени, повышение активности щелочной фосфатазы в крови, увеличение веса

нечасто: повышение активности амилазы, отклонение от нормы результатов ЭКГ, отклонение от нормы частоты сердечных сокращений и частоты пульса, снижение массы тела, повышение активности лактатдегидрогеназы в крови

очень редко: отклонение от нормы показателей эхокардиографии, удлинение интервала QT на электрокардиограмме

Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций

часто: первичная дисфункция трансплантата.

В практике наблюдались ошибки в применении препаратов такролимуса, включающие необоснованный, непреднамеренный или бесконтрольный перевод пациентов с одной лекарственной формы такролимуса (стандартной или пролонгированной) на другую, а также зарегистрированы связанные с ними случаи отторжения трансплантата (по имеющимся данным частота не может быть оценена).

Описание отдельных нежелательных реакций

Боль в конечностях была описана в нескольких опубликованных случаях в рамках болевого синдрома, индуцированного ингибиторами кальциневрина (CIPS). Данный синдром, как правило, проявляется двухсторонней симметричной выраженной восходящей болью в нижних конечностях и может быть обусловлен сверхтерапевтическими концентрациями такролимуса. Данный синдром может быть устранен за счет снижения доз такролимуса. В некоторых случаях потребовался переход на другие иммунодепрессанты.

Передозировка

Сведения о передозировке ограничены. Сообщалось о нескольких эпизодах случайных

передозировок. Симптомы включали тремор, головную боль, тошноту, рвоту, инфекции, крапивницу, летаргическое состояние, повышенное содержание азота мочевины в крови, сывороточного креатинина и аланинаминотрансферазы.

В настоящее время антидотов к такролимусу не существует. В случае передозировки необходимо предпринять стандартные меры и проводить симптоматическое лечение.

Учитывая высокий молекулярный вес такролимуса, плохую растворимость в воде и выраженное связывание с эритроцитами и белками плазмы, диализ неэффективен. У отдельных пациентов с очень высокими концентрациями такролимуса в крови были эффективны гемофильтрация или диализ.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами.

Метаболические взаимодействия

Такролимус, находящийся в системном кровотоке, подвергается метаболизму в печеночном цитохроме CYP3A4. Имеются также сведения о протекании метаболизма такролимуса в желудочно-кишечном тракте в системе цитохрома CYP3A4, находящейся в стенке кишечника. Одновременный прием препаратов или лекарственных растений с установленным ингибирующим или индуцирующим действием на CYP3A4 может соответственно повысить или понизить концентрации такролимуса в крови. Для поддержания адекватной и постоянной экспозиции такролимуса при одновременном назначении с препаратами, способными менять активность CYP3A4 или оказывать другое влияние на фармакокинетику такролимуса, рекомендуется контролировать концентрацию такролимуса в крови и, при необходимости, скорректировать дозу или отменить препарат. Также следует контролировать интервал QT (с помощью электрокардиографии), почечную функцию и возможные побочные эффекты.

Ингибиторы метаболизма

В клинических условиях было показано, что уровень такролимуса в крови повышают следующие вещества:

Наблюдалось сильное взаимодействие с такими противогрибковыми препаратами, как кетоконазол, флуконазол, итраконазол, вориконазол и изавуконазол; с макролидным антибиотиком эритромицином и кларитромицином; ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавир, нелфинавир, саквинавир); ингибиторами протеазы вируса гепатита С (например, теллапревир, боцепревир и комбинация омбитасвира и паритапревира с ритонавиром, применяемая вместе с дасабувиром или без него), анти-ЦМВ препаратом летермовиром, усилителем фармакокинетики кобицистатом и ингибиторами тирозинкиназы нилотинибом и иматинибом. При назначении этих препаратов с такролимусом может потребоваться снижение доз такролимуса почти у всех больных. Менее выраженное лекарственное взаимодействие

наблюдалось при одновременном применении препаратов такролимуса с клотримазолом, джозамицином, нифедипином, никардипином, дилтиаземом, верапамилом, амиодароном, даназолом, этинилэстрадиолом, омепразолом, нефазодоном и китайскими растительными средствами, содержащими экстракты лимонника клиновиднопыльникового (*Schisandra sphenanthera*).

В исследованиях *in vitro* было показано, что потенциальными ингибиторами метаболизма такролимуса являются следующие вещества: бромкриптин, кортизон, дапсон, эрготамин, гестоден, лидокаин, мефенитоин, миконазол, мидазолам, нилвадипин, норэтистерон, хинидин, тамоксифен, (триацетил)олеандомицин.

Также рекомендуется избегать грейпфрутового сока в связи с возможностью повышения концентрации такролимуса в крови.

Лансопразол и циклоспорин могут потенциально ингибировать CYP3A4-опосредованный метаболизм такролимуса и повышать его концентрацию в крови.

Другие потенциальные взаимодействия, увеличивающие системную экспозицию такролимуса

Такролимус активно связывается с белками плазмы крови. Следует учитывать возможное конкурентное взаимодействие такролимуса с препаратами, обладающими высоким сродством к белкам плазмы крови (нестероидные противовоспалительные препараты, пероральные антикоагулянты, пероральные противодиабетические средства).

Другие потенциальные взаимодействия, которые могут увеличивать системную экспозицию такролимуса, включают взаимодействия с прокинетиками (например, метоклопрамид), циметидином, магния гидроксидом и алюминия гидроксидом.

Индукторы метаболизма

На основании клинического опыта было установлено, что концентрацию такролимуса в крови могут существенно снизить следующие лекарственные средства: рифампицин, фенитоин, зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*). При одновременном назначении этих лекарственных средств с такролимусом может потребоваться увеличение доз такролимуса почти у всех больных.

Клинически значимые взаимодействия наблюдались с фенobarбиталом.

Кортикостероиды в поддерживающих дозах обычно снижают концентрацию такролимуса в крови.

Высокие дозы преднизолона или метилпреднизолона, применяющиеся для лечения острого отторжения, могут увеличивать или уменьшать уровень такролимуса в крови.

Карбамазепин, метамизол и изониазид могут снижать концентрацию такролимуса в крови.

Влияние противовирусных препаратов прямого действия

На фармакокинетику такролимуса могут влиять изменения функции печени во время терапии

противовирусными препаратами прямого действия, в связи с элиминацией вируса гепатита С. Требуется тщательный мониторинг и возможно корректировка дозы такролимуса для обеспечения эффективности и безопасности терапии.

Влияние такролимуса на метаболизм других лекарственных средств

Такролимус ингибирует CYP3A4 и при одновременном приеме может оказать влияние на препараты, метаболизирующиеся в системе CYP3A4. Период полувыведения циклоспорина при одновременном применении с такролимусом увеличивается. Также могут наблюдаться синергические/аддитивные нефротоксические эффекты. По этим причинам одновременный прием циклоспорина и такролимуса не рекомендуется, а при назначении такролимуса пациентам, которые ранее принимали циклоспорин, необходимо соблюдать осторожность.

Такролимус повышает уровень фенитоина в крови.

Так как такролимус может снижать клиренс гормональных контрацептивов, важно соблюдать осторожность при выборе средств контрацепции.

Данные о взаимодействии такролимуса со статинами ограничены. Клинические наблюдения позволяют сделать вывод о том, что при одновременном приеме с такролимусом фармакокинетика статинов не меняется.

Экспериментальные исследования на животных показали, что такролимус потенциально способен снизить клиренс и увеличить период полувыведения пентобарбитала и феназона.

Микофеноловая кислота: при комбинированной терапии следует проявлять осторожность при замене циклоспорина, который нарушает кишечно-печеночную рециркуляцию микофеноловой кислоты, на такролимус, который не обладает таким действием, так как это может привести к изменению уровня системного воздействия микофеноловой кислоты. Вещества, влияющие на кишечно-печеночную рециркуляцию микофеноловой кислоты, могут снижать концентрацию кислоты в плазме крови и эффективность этого препарата. При переходе с циклоспорина на такролимус и наоборот может возникнуть необходимость мониторинга концентрации микофеноловой кислоты в крови.

Другие потенциально неблагоприятные лекарственные взаимодействия

Одновременное применение такролимуса с лекарственными средствами, обладающими нефро- или нейротоксичностью (например, аминогликозиды, ингибиторы гиразы, ванкомицин, котримоксазол, нестероидные противовоспалительные средства, ганцикловир, ацикловир) может способствовать усилению этих эффектов.

В результате совместного применения такролимуса с амфотерицином В и ибупрофеном наблюдалось усиление нефротоксичности.

Так как такролимус может способствовать развитию или усиливать гиперкалиемию, следует избегать применения высоких доз калия или калийсберегающих диуретиков (амилорид,

триамтерен, спиронолактон).

Иммунодепрессанты могут изменять реакцию организма на вакцинацию: вакцинация в период лечения такролимусом может быть менее эффективной. Следует избегать применения живых ослабленных вакцин.

Несовместимость

Такролимус несовместим с поливинилхлоридом (ПВХ). Пробирки, шприцы и другое оборудование не должны содержать ПВХ.

Особые указания

В начальном посттрансплантационном периоде следует проводить регулярный мониторинг следующих параметров: артериальное давление, ЭКГ, неврологический статус и состояние зрения, уровень гликемии натощак, концентрация электролитов (особенно калия), показатели печеночной и почечной функции, гематологические показатели, коагулограмма, уровень протеинемии. При наличии клинически значимых изменений, необходима коррекция иммуносупрессивной терапии.

Вещества, которые могут вступать во взаимодействия с такролимусом

При одновременном назначении с такролимусом других препаратов, особенно сильных ингибиторов CYP3A4 (например, телтапревир, боцепревир, ритонавир, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, телитромицин или кларитромицин) или индукторов изофермента CYP3A4 (например, рифампицин, рифабутин) - концентрация в крови такролимуса должна мониторироваться с целью своевременной коррекции дозы. При совместном применении препарата с ингибиторами CYP3A4 настоятельно рекомендуется ранний и частый непрерывный мониторинг уровней такролимуса в крови в течение первых нескольких дней совместного введения, а также контроль почечной функции и ЭКГ для своевременного выявления удлинения интервала QT, а также тщательное наблюдение на предмет развития других побочных эффектов. При применении препаратов такролимуса следует избегать назначения растительных препаратов, содержащих зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), а также других растительных средств, которые могут вызвать снижение (изменение) концентрации такролимуса в крови и оказать неблагоприятное влияние на терапевтический эффект препарата.

Следует избегать одновременного применения циклоспорина и такролимуса, а также соблюдать осторожность при лечении такролимусом пациентов, которые ранее получали циклоспорин.

Следует избегать приема калия в большом количестве, а также применения калийсберегающих

диуретиков.

Одновременное применение такролимуса с препаратами, обладающими известными нефротоксическими или нейротоксическими эффектами, может привести к усилению этих эффектов.

Вакцинация

Иммунодепрессанты могут влиять на ответ на вакцинацию, и вакцинация во время терапии такролимусом может быть менее эффективной. Следует избегать применения живых ослабленных вакцин.

Нарушения со стороны сердца

Случаи гипертрофии желудочков или гипертрофии перегородок сердца, о которых сообщалось как о кардиомиопатии, редко, но наблюдались у пациентов, принимавших препараты такролимуса. В большинстве случаев гипертрофия миокарда была обратима и наблюдалась при концентрациях (C₀) такролимуса в крови, превышающих рекомендованные. К другим факторам, повышающим риск этого нежелательного явления, относятся: наличие предшествующего заболевания сердца, применение кортикостероидов, артериальная гипертензия, почечная и печеночная дисфункция, инфекции, гиперволемиа, отеки. Пациентам, имеющим высокий риск и получающим интенсивную иммуносупрессивную терапию, особенно детям, до и после трансплантации (через 3 и 9-12 месяцев) необходимо проводить эхокардиографический и ЭКГ контроль. Если выявляются аномалии, следует рассмотреть вопрос о снижении дозы препаратов такролимуса или замены такролимуса на другой иммунодепрессант.

Такролимус может вызвать удлинение интервала QT и нарушение ритма сердца типа "пируэт" (двунаправленная веретенообразная желудочковая тахикардия). Необходимо соблюдать осторожность при лечении пациентов с предполагаемым или диагностированным врожденным или приобретенным синдромом удлиненного интервала QT, а также больных, получающих препараты, удлиняющие интервал QT, вызывающие электролитные нарушения или увеличивающие концентрацию (экспозицию) такролимуса в крови. Следует также уделять внимание больным с факторами риска удлинения интервала QT, включая больных с эпизодами удлинения интервала QT в индивидуальном или семейном анамнезе, застойной сердечной недостаточностью, брадиаритмиями и электролитными нарушениями.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Прободение желудочно-кишечного тракта отмечалось у больных, лечившихся такролимусом. Так как прободение желудочно-кишечного тракта представляет собой значимое с медицинской

точки зрения событие, которое может привести к серьезному или жизнеугрожающему состоянию, после возникновения признаков или симптомов прободения необходимо незамедлительно начать лечебные мероприятия.

При диарее уровни такролимуса в крови могут значительно изменяться; при появлении диареи необходим тщательный мониторинг концентраций такролимуса в крови.

Лимфопролиферативные заболевания и злокачественные новообразования

У пациентов, лечившихся такролимусом, возможно развитие посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний (ПТЛЗ), ассоциированных с вирусом Эпштейна-Барр.

При одновременном применении препарата с антилимфоцитарными антителами (например, даклизумаб, базиликсимаб) риск ПТЛЗ повышается. У реципиентов младше 2 лет с отрицательным результатом теста на капсидный антиген вируса Эпштейна-Барр отмечается повышение риска ПТЛЗ. Поэтому у этой группы пациентов перед началом и в процессе лечения рекомендуется проводить тщательный мониторинг вируса Эпштейна-Барр, например, с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Положительная ПЦР на вирус Эпштейна-Барр может сохраняться в течение месяцев и сама по себе не является свидетельством ПТЛЗ или лимфомы.

Иммуносупрессивная терапия повышает риск злокачественных новообразований.

Рекомендуется ограничивать инсоляцию и ультрафиолетовое облучение, носить соответствующую одежду, пользоваться солнцезащитными средствами с высоким фактором защиты с целью снижения риска развития злокачественных новообразований кожи.

Риск развития вторичного рака неизвестен.

Синдром обратимой задней энцефалопатии (PRES)

Имеются сообщения о возникновении синдрома обратимой задней энцефалопатии на фоне терапии такролимусом. Если у пациента, принимающего такролимус, появляются симптомы, характерные для синдрома обратимой задней энцефалопатии: головная боль, психические нарушения, судороги и зрительные нарушения, необходимо провести магнитно-резонансную томографию. При подтверждении диагноза нужно осуществлять адекватный контроль над артериальным давлением и судорогами, а также немедленно прекратить системное введение такролимуса. В случае принятия указанных мер данное состояние полностью обратимо у большинства пациентов.

Нарушения со стороны органа зрения

У пациентов, получавших такролимус, описаны нарушения зрения, иногда прогрессирующие до потери зрения. Некоторые случаи купировались после перехода на альтернативный иммунодепрессант. Пациентов следует информировать о необходимости сообщать об изменениях остроты зрения, восприятия цвета, замутнении зрения или изменении поля зрения, и в таких случаях рекомендуется незамедлительно провести соответствующее обследование офтальмологом.

Оппортунистические инфекции

У пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, включая такролимус, повышен риск оппортунистических инфекций (вызванных бактериями, грибами, вирусами, простейшими). Среди этих инфекций отмечается нефропатия, ассоциированная с ВК-вирусом, а также ассоциированная с JC-вирусом прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ). Пациенты также имеют повышенный риск инфекции вирусами гепатитов (например, реактивации и инфекции *de novo* вирусами гепатита В и С, а также инфекции вирусом гепатита Е, которая может стать хронической). Такие инфекции часто связаны с глубоким подавлением иммунной системы и могут приводить к тяжелым или фатальным исходам, что необходимо принимать во внимание при проведении дифференциального диагноза у пациентов, имеющих признаки нарушения печеночной или почечной функции или неврологические симптомы на фоне иммуносупрессивной терапии.

Их профилактику и лечение следует проводить в соответствии с относящимися к этому клиническими руководствами.

Парциальная красноклеточная аплазия костного мозга (ПККА)

Были зарегистрированы случаи парциальной красноклеточной аплазии костного мозга (ПККА) у пациентов, получавших такролимус. У всех пациентов были отмечены факторы риска ПККА, такие как наличие парвовирус В19 инфекции, заболевания или проведение сопутствующей терапии, связанные с возможностью развития ПККА.

Вспомогательные вещества

Програф®[®], концентрат для приготовления раствора для инфузии 5 мг/мл, содержит касторовое масло, гидрогенизированное полиоксиэтиленом, который может вызывать анафилактические реакции. Поэтому необходимо соблюдать осторожность у пациентов, ранее получавших препараты, содержавшие производные полиоксиэтилен гидрогенизированного касторового масла путем внутривенной инъекции или инфузии, а также у пациентов с предрасположенностью

к аллергии. Риск анафилаксии можно минимизировать путем медленной инфузии восстановленного препарата Програф[®], концентрат для приготовления раствора для инфузии 5 мг/мл, или за счет предварительного применения антигистаминного лекарственного препарата. Необходим тщательный контроль за пациентами в первые 30 минут после инфузии для выявления потенциальных признаков анафилактоидных реакций.

Следует учитывать содержание этанола (638 мг/мл) в препарате Програф[®], концентрат для приготовления раствора для инфузии 5 мг/мл. Поскольку данный лекарственный препарат как правило вводится медленно в течение 24 часов, влияние этанола может быть снижено.

Случайное введение раствора Програф[®] в артерию или периваскулярное пространство может вызвать раздражение в области введения.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

При управлении транспортными средствами и работе с потенциально опасными механизмами следует соблюдать осторожность. Такролимус может вызывать зрительные и неврологические расстройства, особенно в сочетании с алкоголем.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения 5 мг/мл.

По 1 мл в ампулы емкостью 2 мл из прозрачного стекла с кольцом и точкой.

По 10 ампул в пластиковую ячейковую упаковку. По одной упаковке вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Могут быть нанесены стикеры для контроля первого вскрытия.

Срок годности

2 года

Препарат не следует применять после истечения указанного срока годности.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.

После разведения раствор хранят в стеклянном, полиэтиленовом или полипропиленовом сосуде при температуре от 2 до 8 °C в течение 24 ч.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения:

Астеллас Фарма Юроп Б.В.,

Силвиусвег 62, 2333 ВЕ Лейден, Нидерланды

Производитель:

Астеллас Ирланд Ко. Лтд,

Киллорглин, графство Керри, V93 FC86, Ирландия

Претензии потребителей принимаются Представительством Частной компании с ограниченной ответственностью «Астеллас Фарма Юроп Б.В.» (Нидерланды) в г. Москва по адресу:

109147, Москва, ул. Марксистская, 16

Телефон: +7 (495) 737-07-55

Факс: +7 (495) 737-07-67

Менеджер по регистрации



Т.С. Заболотная