

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нидерланды
Силвиусвег 62, 2333 ВЕ Лейден, Нидерланды

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата

Програф®
концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения 5 мг/мл

Астеллас Ирланд Ко. Лтд, Ирландия

Изменение № 1

Дата внесения Изменения « ____ » _____ 20 ____ г.

Старая редакция	Новая редакция
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 <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> 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 зависимую от Т-хелперов пролиферацию В-клеток.	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 <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> 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 зависимую 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 ≈ 20:1. Значительная доля такролимуса в плазме (> 98,8%) связана с белками плазмы (сывороточный	Фармакокинетика Распределение и выведение В системном кровотоке такролимус хорошо связывается с эритроцитами. Соотношение концентраций такролимуса в цельной крови и плазме ≈ 20:1. Значительная доля такролимуса в плазме (> 98,8%) связана с белками плазмы (сывороточный

Старая редакция	Новая редакция
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. <u>Метаболизм и биотрансформация</u> 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 <i>in vitro</i> 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	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. <u>Метаболизм и биотрансформация</u> Такролимус активно метаболизируется в печени, главным образом, при помощи цитохрома P450-3A4 (CYP3A4) и цитохрома P450-3A5 (CYP3A5). Метаболизм такролимуса интенсивно протекает в стенке кишечника. Идентифицировано несколько метаболитов такролимуса. В экспериментах <i>in vitro</i> 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.

Старая редакция	Новая редакция
активность препарата практически не зависит от метаболитов. Выведение После перорального введения ^{14}C-меченого 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.	Таким образом, фармакологическая активность препарата практически не зависит от метаболитов. Выведение После перорального введения ^{14}C-меченого 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.
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). <i>Инфекционные и паразитарные заболевания</i> 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	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). <i>Инфекционные и паразитарные заболевания</i> 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 ЦМВ-инфекции, нефропатии, ассоциированной с ВК-вирусом, а также прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), ассоциированной с JC-вирусом, наблюдались на фоне иммуносупрессивной терапии, включая терапию

Старая редакция	Новая редакция
Програф®. <i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i> 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. <i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i> 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 <i>Нарушения со стороны иммунной системы</i> У пациентов, принимавших такролимус, наблюдались аллергические и анафилактические реакции. <i>Нарушения со стороны эндокринной системы</i> редко: гирсутизм <i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</i> очень часто: гипергликемия, сахарный диабет, гиперкалиемия часто: гипомагниемия, гипофосфатемия, гипокалиемия, гипокальциемия, гипонатриемия, гиперволемиа, гиперурикемия, снижение аппетита, метаболический ацидоз, гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, электролитные нарушения нечасто: обезвоживание, гипопроteinемия, гиперфосфатемия, гипогликемия <i>Нарушения психики</i> очень часто: бессонница часто: тревожность, спутанность сознания	препаратом Програф®. <i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i> 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. <i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i> часто: анемия, лейкопения, тромбоцитопения, лейкоцитоз, отклонения в анализе эритроцитов нечасто: коагулопатии, отклонения в показателях коагулограммы, панцитопения, нейтропения, тромботическая микроангиопатия редко: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, гипопротромбинемия частота неизвестна: парциальная красноклеточная аплазия, агранулоцитоз, гемолитическая анемия, фебрильная нейтропения <i>Нарушения со стороны иммунной системы</i> У пациентов, принимавших такролимус, наблюдались аллергические и анафилактические реакции. <i>Нарушения со стороны эндокринной системы</i> редко: гирсутизм <i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</i> очень часто: гипергликемия, сахарный диабет, гиперкалиемия часто: гипомагниемия, гипофосфатемия, гипокалиемия, гипокальциемия, гипонатриемия, гиперволемиа, гиперурикемия, снижение аппетита, метаболический ацидоз, гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, электролитные нарушения нечасто: обезвоживание, гипопроteinемия, гиперфосфатемия, гипогликемия <i>Нарушения психики</i> очень часто: бессонница часто: тревожность, спутанность сознания

Старая редакция	Новая редакция
и дезориентация, депрессия, подавленное настроение, аффективные расстройства, ночные кошмары, галлюцинации, психические расстройства нечасто: психотические расстройства <i>Нарушения со стороны нервной системы</i> 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) <i>Нарушения со стороны органа зрения</i> часто: нечеткость зрения, фотофобия, заболевания глаз, нарушения зрения нечасто: катаракта редко: слепота частота неизвестна: нейропатия зрительного нерва <i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения</i> часто: шум (звон) в ушах нечасто: снижение слуха редко: нейросенсорная глухота очень редко: нарушения слуха <i>Нарушения со стороны сердца</i> 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) <i>Нарушения со стороны сосудов</i> очень часто: артериальная гипертензия часто: кровотечение, тромбоэмболические	и дезориентация, депрессия, подавленное настроение, аффективные расстройства, ночные кошмары, галлюцинации, психические расстройства нечасто: психотические расстройства <i>Нарушения со стороны нервной системы</i> 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) <i>Нарушения со стороны органа зрения</i> часто: нечеткость зрения, фотофобия, заболевания глаз, нарушения зрения нечасто: катаракта редко: слепота частота неизвестна: нейропатия зрительного нерва <i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения</i> часто: шум (звон) в ушах нечасто: снижение слуха редко: нейросенсорная глухота очень редко: нарушения слуха <i>Нарушения со стороны сердца</i> 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) <i>Нарушения со стороны сосудов</i> очень часто: артериальная гипертензия часто: кровотечение, тромбоэмболические

Старая редакция	Новая редакция
и ишемические осложнения, нарушение периферического кровообращения, сосудистая гипотензия нечасто: инфаркт, тромбоз глубоких вен конечностей, шок <i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i> 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 <i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i> 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 распираания 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 <i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i> 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 <i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i> часто: зуд, сыпь, алопеция, акне, гипергидроз	и ишемические осложнения, нарушение периферического кровообращения, сосудистая гипотензия нечасто: инфаркт, тромбоз глубоких вен конечностей, шок <i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i> 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 <i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i> 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 распираания 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 <i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i> 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 <i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i> часто: зуд, сыпь, алопеция, акне, гипергидроз

Старая редакция	Новая редакция
нечасто: дерматит, фотосенсибилизация редко: токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) очень редко: синдром Стивенса-Джонсона <i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i> часто: артралгия, мышечные судороги, боль в конечностях, боль в спине нечасто: суставные расстройства редко: снижение подвижности <i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i> 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 <i>Нарушения со стороны половых органов и молочной железы</i> нечасто: дисменорея и маточное кровотечение <i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i> 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 <u>Лабораторные и инструментальные данные</u> 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	нечасто: дерматит, фотосенсибилизация редко: токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) очень редко: синдром Стивенса-Джонсона <i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i> часто: артралгия, мышечные судороги, боль в конечностях, боль в спине нечасто: суставные расстройства редко: снижение подвижности <i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i> 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 <i>Нарушения со стороны половых органов и молочной железы</i> нечасто: дисменорея и маточное кровотечение <i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i> 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 <u>Лабораторные и инструментальные данные</u> 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

Старая редакция	Новая редакция
сокращений и частоты пульса, снижение массы тела, повышение активности лактат-дегидрогеназы в крови очень редко: отклонение от нормы показателей эхокардиографии, удлинение интервала QT на электрокардиограмме <i>Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций</i> 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). <i>Описание отдельных нежелательных реакций</i> 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.	сокращений и частоты пульса, снижение массы тела, повышение активности лактат-дегидрогеназы в крови очень редко: отклонение от нормы показателей эхокардиографии, удлинение интервала QT на электрокардиограмме <i>Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций</i> 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). <i>Описание отдельных нежелательных реакций</i> 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.
Взаимодействие с другими лекарственными препаратами. <u>Метаболические взаимодействия</u> 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.	Взаимодействие с другими лекарственными средствами. <u>Метаболические взаимодействия</u> 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.

Старая редакция	Новая редакция
Для поддержания адекватной и постоянной экспозиции такролимуса при одновременном назначении с препаратами, способными менять активность СYP3A4 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. <u>Ингибиторы метаболизма</u> 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, телупревир, 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, нефазодолом и китайскими растительными средствами, содержащими экстракты лимонника клиновиднопыльникового (<i>Schisandra sphenanthera</i>). В исследованиях <i>in vitro</i> было показано, что потенциальными ингибиторами метаболизма такролимуса являются следующие вещества: бромкриптин, кортизон, дапсон, эрготамин, гестоден, лидокаин,	Для поддержания адекватной и постоянной экспозиции такролимуса при одновременном назначении с препаратами, способными менять активность СYP3A4 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. <u>Ингибиторы метаболизма</u> 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, телупревир, 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, нефазодолом и китайскими растительными средствами, содержащими экстракты лимонника клиновиднопыльникового (<i>Schisandra sphenanthera</i>). В исследованиях <i>in vitro</i> было показано, что потенциальными ингибиторами метаболизма такролимуса являются следующие вещества: бромкриптин, кортизон, дапсон, эрготамин, гестоден, лидокаин,

Старая редакция	Новая редакция
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. <u>Другие потенциальные взаимодействия, увеличивающие системную экспозицию такролимуса</u> 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. <u>Индукторы метаболизма</u> На основании клинического опыта было установлено, что концентрацию такролимуса в крови могут существенно снизить следующие лекарственные средства: рифампицин, фенитоин, зверобой продырявленный (<i>Hypericum perforatum</i>). При одновременном назначении этих лекарственных средств с такролимусом может потребоваться увеличение доз такролимуса почти у всех больных. Клинически значимые взаимодействия наблюдались с фенобарбиталом. 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	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. <u>Другие потенциальные взаимодействия, увеличивающие системную экспозицию такролимуса</u> 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. <u>Индукторы метаболизма</u> На основании клинического опыта было установлено, что концентрацию такролимуса в крови могут существенно снизить следующие лекарственные средства: рифампицин, фенитоин, зверобой продырявленный (<i>Hypericum perforatum</i>). При одновременном назначении этих лекарственных средств с такролимусом может потребоваться увеличение доз такролимуса почти у всех больных. Клинически значимые взаимодействия наблюдались с фенобарбиталом. 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

Старая редакция	Новая редакция
могут снижать концентрацию такролимуса в крови. <u>Влияние противовирусных препаратов прямого действия</u> 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. <u>Влияние такролимуса на метаболизм других лекарственных средств</u> 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. <i>Микофеноловая кислота</i>: при комбинированной терапии следует проявлять осторожность при замене циклоспорина, который нарушает кишечно-печеночную	могут снижать концентрацию такролимуса в крови. <u>Другие взаимодействия, потенциально приводящие к снижению уровня такролимуса в крови.</u> Было показано, что каспофунгин снижает уровень такролимуса в крови. Механизм взаимодействия не подтвержден. Рекомендуется контролировать концентрацию такролимуса в крови и, при необходимости, скорректировать дозу. <u>Влияние противовирусных препаратов прямого действия</u> 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. <u>Влияние такролимуса на метаболизм других лекарственных средств</u> 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.

Старая редакция	Новая редакция
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. <u>Другие потенциально неблагоприятные лекарственные взаимодействия</u> 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. <u>Несовместимость</u> Такролимус несовместим с поливинилхлоридом (ПВХ). Пробирки, шприцы и другое оборудование не должны содержать ПВХ.	Экспериментальные исследования на животных показали, что такролимус потенциально способен снизить клиренс и увеличить период полувыведения пентобарбитала и феназона. <i>Микофеноловая кислота:</i> 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. <u>Другие потенциально неблагоприятные лекарственные взаимодействия</u> 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. <u>Несовместимость</u> Такролимус несовместим с поливинилхлоридом (ПВХ). Пробирки, шприцы и другое оборудование не должны содержать ПВХ.

Старая редакция	Новая редакция
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. <i>Вещества, которые могут вступать во взаимодействия с такролимусом</i> При одновременном назначении с такролимусом других препаратов, особенно сильных ингибиторов CYP3A4 (например, телпревир, 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 (<i>Hypericum perforatum</i>), 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	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. <i>Вещества, которые могут вступать во взаимодействия с такролимусом</i> При одновременном назначении с такролимусом других препаратов, особенно сильных ингибиторов CYP3A4 (например, телпревир, 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 (<i>Hypericum perforatum</i>), 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

Старая редакция	Новая редакция
лечении такролимусом пациентов, которые ранее получали циклоспорин.	лечении такролимусом пациентов, которые ранее получали циклоспорин.
Следует избегать приема калия в большом количестве, а также применения калийсберегающих диуретиков.	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.	Одновременное применение такролимуса с препаратами, обладающими известными нейротоксическими эффектами, может привести к усилению этих эффектов.
<i>Вакцинация</i> Иммунодепрессанты могут влиять на ответ на вакцинацию, и вакцинация во время терапии такролимусом может быть менее эффективной. Следует избегать применения живых ослабленных вакцин.	<i>Вакцинация</i> Иммунодепрессанты могут влиять на ответ на вакцинацию, и вакцинация во время терапии такролимусом может быть менее эффективной. Следует избегать применения живых ослабленных вакцин.
<i>Нарушения со стороны сердца</i> 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 (C ₀) 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	<i>Нарушения со стороны сердца</i> 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 (C ₀) 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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i> 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.	<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i> 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.
<i>Лимфопролиферативные заболевания и злокачественные новообразования</i> 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,	<i>Лимфопролиферативные заболевания и злокачественные новообразования</i> 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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.	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.	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.	Риск развития вторичного рака неизвестен.
<i>Синдром обратимой задней энцефалопатии (PRES)</i>	<i>Синдром обратимой задней энцефалопатии (PRES)</i>
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.	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.
<u>Нарушения со стороны органа зрения</u>	<u>Нарушения со стороны органа зрения</u>
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	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

Старая редакция	Новая редакция
провести соответствующее обследование офтальмологом. <i>Опportunистические инфекции</i> У пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, включая такролимус, повышен риск опportunистических 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 <i>de novo</i> 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. <i>Парциальная красноклеточная аплазия костного мозга (ПККА)</i> 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. <i>Вспомогательные вещества</i> Програф[®], концентрат для приготовления раствора для инфузии 5 мг/мл, содержит касторовое масло, гидрогенизированное полиоксиэтиленом, который может	<i>Опportunистические инфекции</i> У пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, включая такролимус, повышен риск опportunистических инфекций (вызванных бактериями, грибами, вирусами, простейшими), таких как ЦМВ-инфекция, 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 <i>de novo</i> 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. <i>Нефротоксичность</i> Такролимус может привести как к острому, так и к хроническому нарушению функции почек у пациентов с трансплантацией из-за его вазоконстрикторного действия на почечные сосуды, токсической тубулопатии и канальцево-интерстициальных эффектов. Острая почечная недостаточность может привести к повышению уровня креатинина в сыворотке крови, гиперкалиемии, снижению секреции мочевины и гиперурикемии и обычно является обратимой. Хроническая почечная недостаточность характеризуется прогрессирующей почечной дисфункцией, повышением уровня мочевины в крови и протеинурией. Пациенты с нарушением функции почек должны находиться под тщательным наблюдением, чтобы скорректировать дозу такролимуса, и может потребоваться временное снижение или отмена. Острая почечная

Старая редакция	Новая редакция
вызывать анафилактикоидные реакции. Поэтому необходимо соблюдать осторожность у пациентов, ранее получавших препараты, содержавшие производные полиоксизтилен 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. Необходимо тщательный контроль за пациентами в первые 30 минут после инфузии для выявления потенциальных признаков анафилактикоидных 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.	недостаточность без активного вмешательства может перейти в хроническую почечную недостаточность. Одновременное применение такролимуса с другими известными нефротоксическими препаратами может привести к усилению нефротоксичности. Если требуется одновременное применение такролимуса с другими известными нефротоксическими препаратами, следует часто контролировать функцию почек и концентрацию такролимуса в крови, а также следует рассмотреть возможность корректировки дозы как такролимуса, так и/или сопутствующих препаратов в начале, на протяжении одновременного лечения и при прекращении таких сопутствующих препаратов. <i>Парциальная красноклеточная аплазия костного мозга (ПККА)</i> 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. <u><i>Тромботическая микроангиопатия (ТМА) (включая гемолитико-уремический синдром (ГУС) и тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП))</i></u> Тромботические микроангиопатии могут иметь многофакторную этиологию. Факторы риска ТМА, которые могут возникать у пациентов после трансплантации, включают, например, тяжелые инфекции, реакцию «трансплантат против хозяина» (РТПХ), несоответствие лейкоцитарного антигена человека (HLA), использование ингибиторов кальциневрина и ингибиторов мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR). Эти факторы риска могут либо по отдельности, либо в сочетании друг с другом способствовать риску ТМА. Одновременное применение такролимуса и ингибиторов mTOR может повышать риск развития ТМА.

Старая редакция	Новая редакция
	<i>Вспомогательные вещества</i> 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. Необходимо тщательный контроль за пациентами в первые 30 минут после инфузии для выявления потенциальных признаков анафилактических 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.

Старший менеджер по регистрации



Григорьева А.М.