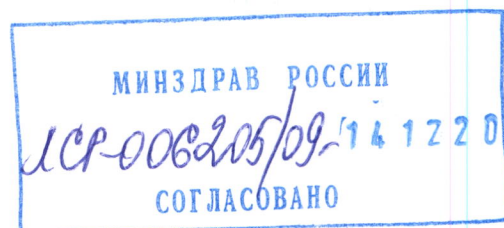


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

АДВАГРАФ®



Регистрационный номер: ЛСР -006205/09

Торговое наименование: Адваграф®

Международное непатентованное или группировочное наименование: такролимус

Лекарственная форма: капсулы пролонгированного действия

Состав

1 капсула пролонгированного действия содержит:

название компонента	количество, мг		
	0,5 мг	1 мг	5 мг
Действующее вещество:			
Такролимус (в виде такролимуса моногидрата)	0,50 (0,51)	1,00 (1,02)	5,0 (5,1)
Вспомогательные вещества:			
Гипромеллоза	0,15	0,3	1,5
Этилцеллюлоза	0,15	0,3	1,5
Лактозы моногидрат	53,64	107,28	536,4
Магния стеарат	0,55	1,1	5,5
Состав оболочки капсулы:			
Титана диоксид (Е 171)	0,366	0,716	1,308
Краситель железа оксид желтый (Е 172)	0,128	0,156	0,390
Краситель железа оксид красный (Е 172)	0,010	0,014	0,104
Желатин	27,496	39,114	98,198
Натрия лаурилсульфат	следы	следы	следы
Состав чернил для надписи на капсуле (Opacode S-1-15083):			
Глазурь фармацевтическая 45 % (шеллака раствор в этаноле)	60,700 %		
Лецитин (соевый)	0,480 %		
Симетикон	0,010%		
Краситель железа оксид красный (Е 172)	20,000 %		
Гипролоза	0,300 %		

Описание

Капсулы 0,5 мг:

Твердые желатиновые капсулы размера №5, на бледно-желтой крышке капсулы нанесена красная надпись «0.5 mg», на оранжевом корпусе капсулы – « 647». Содержимое капсул – белый порошок.

Капсулы 1 мг:

Твердые желатиновые капсулы размером №4, на белой крышке капсулы нанесена красная надпись «1 mg», на оранжевом корпусе капсулы – « 677». Содержимое капсул – белый порошок.

Капсулы 5 мг:

Твердые желатиновые капсулы размером №0, на серовато-красной крышке капсулы нанесена красная надпись «5 mg», на оранжевом корпусе капсулы – « 687». Содержимое капсул – белый порошок.

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессивное средство – кальциневрин 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 зависимую от Т-хелперов пролиферацию В-клеток.

Фармакокинетика

Всасывание

Установлено, что в организме человека такролимус быстро абсорбируется в желудочно-кишечном тракте. Адваграф[®], капсулы пролонгированного действия – лекарственная форма, обеспечивающая продолжительную абсорбцию такролимуса в желудочно-кишечном тракте. Среднее время достижения максимальной концентрации (C_{max}) составляет около 2 часов. Абсорбция такролимуса вариабельна (вариабельность абсорбции у взрослых пациентов 6 – 43 %). Биодоступность такролимуса при приеме внутрь в виде капсул составляет в среднем 20-25 %. Биодоступность, а также скорость и степень абсорбции такролимуса при одновременном приеме с пищей снижаются. Характер желчевыделения не влияет на абсорбцию препарата. После достижения равновесной концентрации такролимуса при приеме препарата Адваграф[®] отмечается высокая корреляция между площадью под фармакокинетической кривой (AUC) и минимальными (C_0) концентрациями такролимуса в крови. Поэтому мониторинг минимальных (C_0) концентраций такролимуса в крови позволяет судить о системной экспозиции препарата.

Распределение

Распределение такролимуса в организме человека после внутривенного введения имеет двухфазный характер. В системном кровотоке такролимус хорошо связывается с эритроцитами.

Соотношение концентраций такролимуса в цельной крови и плазме $\approx 20:1$. Значительная доля такролимуса плазмы (> 98,8%) находится в связанном с белками плазмы (сывороточный альбумин, α-1-кислый гликопротеин) состоянии.

Такролимус широко распределяется в организме. Стационарный объем распределения с учетом концентраций в плазме составляет около 1 300 л (у здоровых людей). Тот же показатель, рассчитываемый по цельной крови, равен в среднем 47,6 л.

Метаболизм

Такролимус активно метаболизируется в печени, главным образом, при помощи изофермента CYP3A4 цитохрома P450. Метаболизм такролимуса также 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

Такролимус – вещество с низким клиренсом. У здоровых людей средний общий клиренс, рассчитанный по концентрациям в цельной крови, – 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. Низкий гематокрит и гипопропротеинемия способствуют увеличению несвязанной фракции такролимуса, ускоряя клиренс такролимуса. Глюкокортикостероиды, 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.

После внутривенного и перорального введения ¹⁴C-меченного такролимуса основная доля радиоактивности обнаруживалась в фекалиях. Примерно 2 % радиоактивности регистрировалось в моче. В моче и фекалиях менее 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 или почки у взрослых пациентов.

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

Противопоказания

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

Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Результаты доклинических исследований и исследований, проведенных на людях, показывают, что препарат может проникать через плаценту. Отдельные данные о применении такролимуса у трансплантированных больных свидетельствуют об отсутствии более высокого риска нежелательных реакций и 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). Существуют сведения о преждевременных (< 37 недель) родах (66

из 123 (53,7%)) новорожденных; большинство новорожденных имели нормальную для их гестационного возраста массу тела), а также случаях спонтанно разрешившейся гиперкалиемии у новорожденных (8 из 111 (7,2%) новорожденных).

У крыс и кроликов такролимус оказывал эмбриотоксическое и фенотоксическое действие в дозах, которые 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 Адваграф[®], следует воздержаться от кормления грудью.

Фертильность

У крыс было отмечено негативное влияние такролимуса на фертильность самцов в виде уменьшения числа и подвижности сперматозоидов.

Способ применения и дозы

Адваграф[®] – пероральная форма такролимуса для приема один раз в сутки. Терапия препаратом Адваграф[®] требует тщательного контроля со стороны персонала, обладающего соответствующей квалификацией и имеющего в распоряжении необходимое оборудование. Данный препарат могут назначать только врачи, имеющие опыт проведения иммуносупрессивной терапии у пациентов с пересаженными органами.

Бесконтрольный перевод пациентов с одного препарата такролимуса на другой (включая переход с обычных капсул на капсулы пролонгированного действия) является небезопасным. Это может привести к отторжению трансплантата или повышению частоты побочных эффектов, включая гипо- или гипериммуносупрессию, вследствие возникновения клинически значимых различий в экспозиции такролимуса. Пациенту следует принимать одну из лекарственных форм такролимуса с соблюдением рекомендованного режима 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 препарата для поддержания системной экспозиции такролимуса на адекватном уровне.

Первоначальные дозы, представленные ниже, следует рассматривать только в качестве рекомендаций. В начальном послеоперационном периоде Адваграф[®] обычно применяют в сочетании с другими иммунодепрессантами. Доза может варьировать в зависимости от режима иммуносупрессивной терапии. Выбор дозы препарата Адваграф[®] 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.

У пациентов после пересадки почки и печени *de novo* ПФК₀₋₂₄ такролимуса в 1-е сутки применения препарата Адваграф[®] была соответственно на 30 % и 50 % ниже по сравнению с эквивалентными дозами препарата Програф[®]. К 4-м суткам системная экспозиция такролимуса, оцененная по C₀, при применении препаратов Програф[®] и Адваграф[®] у пациентов после пересадки печени и почки была одинакова. С целью обеспечения адекватной экспозиции такролимуса при лечении препаратом Адваграф[®] в течение первых двух недель после трансплантации рекомендуется Регулярный и тщательный мониторинг минимальной (C₀) концентрации такролимуса в крови. Так как такролимус – вещество с низким клиренсом, для достижения равновесных концентраций после коррекции дозы препарата Адваграф[®] может потребоваться несколько дней.

Для пациентов, которые не могут принимать препарат перорально непосредственно после трансплантации, такролимус может вводиться внутривенно (Програф[®] 5мг/мл, концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения) в дозе, составляющей примерно

одну пятую рекомендованной пероральной дозы для данного показания.

Способ применения

Пероральную суточную дозу препарата Адваграф® рекомендуется принимать утром один раз в сутки. Прием капсул препарата Адваграф® пролонгированного действия осуществляется сразу после их извлечения из блистера. Пациентов следует предупредить о наличии в упаковке влагопоглотителя (пакетика с силикагелем), который не предназначен для приема. Капсулы необходимо принимать целиком, запивая жидкостью (предпочтительно водой). Для достижения максимальной абсорбции препарата Адваграф® рекомендуется принимать натощак: за 1 час или через 2-3 часа после приема пищи. Пропущенную дозу следует принять как можно быстрее, желательно в тот же день; не следует принимать двойную дозу на следующее утро.

Продолжительность приема препарата

Для профилактики отторжения трансплантата состояние иммуносупрессии необходимо поддерживать постоянно; следовательно, продолжительность терапии не ограничена.

Рекомендации по дозированию

Профилактика отторжения после трансплантации почки

Пероральную терапию препаратом Адваграф® следует начинать с суточной дозы 0,20-0,30 мг/кг, один раз в сутки по утрам. Прием препарата следует начать в течение 24-часов после трансплантации. С течением времени после трансплантации дозы препарата Адваграф® обычно снижают. В некоторых случаях возможна отмена сопутствующих иммунодепрессантов, то есть переход на монотерапию препаратом Адваграф®. Улучшение состояния пациента может изменить фармакокинетику такролимуса и потребовать дополнительной корректировки доз препарата Адваграф®.

Профилактика отторжения после трансплантации печени

Пероральную терапию препаратом Адваграф® следует начинать с суточной дозы 0,10-0,20 мг/кг, один раз в сутки по утрам. Прием препарата следует начать через 12-18 часов после трансплантации. С течением времени после трансплантации дозы препарата Адваграф® обычно снижают. В некоторых случаях возможна отмена сопутствующих иммунодепрессантов, то есть переход на монотерапию препаратом Адваграф®. Улучшение состояния пациента может изменить фармакокинетику такролимуса и потребовать дополнительной корректировки доз препарата Адваграф®.

Конверсия (переход) с препарата Програф® на Адваграф®

Если пациентов после аллотрансплантации, принимающих Програф® два раза в сутки, необходимо перевести на прием препарата Адваграф® один раз в сутки, соотношение суточных доз в период перевода должно составлять 1:1 (мг:мг). Адваграф® рекомендуется принимать по утрам.

У стабильных пациентов, переведенных с препарата Програф® (двукратный суточный прием) на Адваграф® (однократный суточный прием), с общей суточной дозой 1:1 (мг:мг), системная экспозиция такролимуса (площадь под фармакокинетической кривой ПФК₀₋₂₄) при приеме препарата Адваграф® была примерно на 10 % ниже по сравнению с препаратом Програф®. Взаимосвязь между минимальными концентрациями такролимуса (C₂₄) и системной экспозицией препарата Адваграф® была такой же, как при применении препарата Програф®. При переходе (конверсии) с препарата Програф® на Адваграф® следует измерять минимальные концентрации такролимуса как перед конверсией с одного препарата на другой, так и на протяжении последующих двух недель. При этом дозы препарата Адваграф® следует корректировать с целью достижения системной экспозиции такролимуса, аналогичной препарату Програф®.

Конверсия (переход) с циклоспорина на Адваграф®

При переходе с циклоспорина на Адваграф® следует соблюдать осторожность. Одновременное применение циклоспорина и такролимуса не рекомендуется. Лечение

препаратом Адваграф® рекомендуется начинать после определения концентраций циклоспорина в крови и оценки клинического состояния пациента. Конверсию следует отложить при наличии повышенных концентраций циклоспорина в крови. На практике терапия такролимусом начинается через 12-24 часа после прекращения приема циклоспорина. После перехода рекомендуется контролировать концентрации циклоспорина в крови, поскольку возможно замедление клиренса циклоспорина.

Лечение отторжения трансплантата

С целью купирования отторжения трансплантата рекомендуются следующие подходы: повышение дозы такролимуса, усиление терапии глюкокортикостероидами, краткие курсы терапии моно-/поликлональными антителами. При возникновении признаков токсичности такролимуса (например, выраженные нежелательные реакции), может потребоваться снижение доз препарата Адваграф®.

Трансплантация почки и печени

При переходе с других иммунодепрессантов на Адваграф® лечение следует начинать с начальных пероральных доз, описанных выше в разделах, посвященных профилактике отторжения при трансплантации почки или печени.

Трансплантация сердца

При переводе на терапию препаратом Адваграф® у взрослых пациентов, начальная пероральная суточная доза препарата составляет 0,15 мг/кг, один раз в сутки по утрам.

Пересадка других органов

Клинический опыт применения препарата Адваграф® для лечения пациентов после пересадки легкого, поджелудочной железы, кишечника отсутствует. Однако такролимус (Програф®) применяется у пациентов с трансплантатами легкого в начальной пероральной дозе 0,10-0,15 мг/кг/сутки, после трансплантации поджелудочной железы в начальной пероральной дозе 0,2 мг/кг/сутки, после трансплантации кишечника в начальной пероральной дозе 0,3 мг/кг/сутки.

Рекомендации по мониторингу терапевтической концентрации такролимуса в крови

Выбор доз должен основываться на клинической оценке индивидуального риска отторжения и переносимости препарата, а также на данных мониторинга концентрации такролимуса в крови.

Для выбора оптимальной дозы применяются несколько методов определения концентрации такролимуса в цельной крови. Сопоставление результатов мониторинга, опубликованных в литературе с результатами мониторинга в отдельной клинике необходимо осуществлять с учетом применяемого метода определения концентрации такролимуса крови. В современной клинической практике концентрации такролимуса в крови контролируются преимущественно с помощью методов иммуноанализа.

Корреляция между минимальными (C_0 , C_{24}) концентрациями и системной экспозицией (AUC_{0-24}) такролимуса в крови при применении обоих препаратов, Адваграф® и Програф®, одинакова.

В посттрансплантационный период необходим тщательный мониторинг минимальных (C_0 , C_{24}) концентраций такролимуса в крови. Минимальные концентрации препарата Адваграф® в крови следует определять примерно через 24 часа после приема препарата, перед приемом следующей дозы. В первые две недели после трансплантации рекомендуется осуществлять более частый мониторинг минимальной концентрации, затем в период поддерживающей терапии проводится периодический мониторинг. Терапевтическую концентрацию такролимуса в крови следует с особой тщательностью контролировать после перехода с препарата Програф® на Адваграф®, при корректировке доз препаратов, при внесении изменений в режим иммуносупрессивной терапии или при одновременном применении препаратов, которые могут вызвать изменение концентраций такролимуса в крови (см.

разделы «Конверсия (переход) с циклоспорина на Адваграф®», «Конверсия (переход) с препарата Програф® на Адваграф®» и «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). Частота мониторинга концентрации препарата в крови определяется клинической необходимостью. Поскольку Адваграф® – препарат с низким клиренсом, для достижения равновесных концентраций такролимуса в крови после коррекции дозы препарата Адваграф® может потребоваться несколько дней.

Согласно данным клинических исследований, в большинстве случаев лечение успешно при терапевтических концентрациях такролимуса в крови не выше 20 нг/мл. При интерпретации данных о терапевтической концентрации такролимуса в крови необходимо принимать во внимание клиническое состояние пациента.

Согласно имеющимся данным, в начальном посттрансплантационном периоде у пациентов после трансплантации печени терапевтические концентрации препарата в крови находятся в диапазоне 5-20 нг/мл, а после пересадки почки или сердца – 10-20 нг/мл. Во время поддерживающей иммуносупрессивной терапии у пациентов после пересадки печени, почки или сердца концентрации препарата в крови обычно находятся в пределах 5-15 нг/мл.

Корректировка доз у отдельных категорий пациентов

Пациенты с печеночной дисфункцией

У пациентов с тяжелой печеночной дисфункцией для поддержания минимальных (C_0) концентраций такролимуса в крови в пределах рекомендованного терапевтического диапазона может потребоваться снижение дозы препарата Адваграф®.

Пациенты с почечной дисфункцией

Так как функция почек не влияет на фармакокинетику такролимуса, необходимость в корректировке доз отсутствует. Однако в связи с нефротоксическим потенциалом такролимуса рекомендуется тщательно мониторировать функцию почек (включая определение концентрации сывороточного креатинина, расчет клиренса креатинина и контроль над количеством выделяемой мочи).

Раса

У чернокожих пациентов для достижения аналогичных минимальных (C_0) концентраций такролимуса в крови могут потребоваться более высокие дозы препарата, чем у пациентов белой расы.

Пол

Сведения о том, что мужчинам и женщинам требуются разные дозы препарата для достижения равных минимальных (C_0) концентраций такролимуса в крови отсутствуют.

Пожилые пациенты

Сведения о том, что пожилым пациентам требуются особые дозы препарата Адваграф®, отсутствуют.

Дети

Рекомендации по дозированию препарата для детей до 18 лет отсутствуют в связи с ограниченным клиническим опытом применения.

Побочное действие

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

Наиболее частые нежелательные реакции (отмечаются у > 10% пациентов): тремор, почечная недостаточность, гипергликемия, сахарный диабет, гиперкалиемия, инфекции, гипертония и бессонница.

Многие из нежелательных реакций, представленных ниже, обратимы и/или уменьшаются

при снижении дозы.

Нежелательные реакции, классифицированные по органам и системам, перечислены ниже в порядке убывания 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). Внутри каждой частотной группы нежелательные явления представлены в порядке убывания серьезности.

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 Адваграф®.

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, тромбоцитопения, лейкопения, отклонения в анализе эритроцитов, лейкоцитов
нечасто: коагулопатии, панцитопения, нейтропения, отклонения в показателях коагулограммы

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: сахарный диабет, гипергликемия, гиперкалиемия

часто: метаболический ацидоз, электролитные нарушения, гипонатриемия, гиперволемиа, гиперурикемия, гипомагниемия, гипокалиемия, гипокальциемия, снижение аппетита, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия, гипертриглицеридемия, гипофосфатемия

нечасто: обезвоживание, гипогликемия, гипопротеинемия, гиперфосфатемия

Нарушения психики

очень часто: бессонница

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

нечасто: психотические расстройства

Нарушения со стороны нервной системы

очень часто: головная боль, тремор,

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

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

редко: повышение мышечного тонуса

очень редко: миастения

частота неизвестна: синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES)

Нарушения со стороны органа зрения

часто: нарушения зрения, нечеткость зрения, фотофобия

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: сердечная недостаточность, желудочковые аритмии и остановка сердца, суправентрикулярные аритмии, кардиомиопатии, гипертрофия желудочков, учащенное сердцебиение

редко: перикардальный выпот

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

Нарушения со стороны сосудов

очень часто: артериальная гипертензия

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

нечасто: тромбоз глубоких вен конечностей, шок, инфаркт

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

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

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

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

редко: панкреатические псевдокисты, частичная кишечная непроходимость

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

часто: нарушения со стороны желчных путей, поражение клеток печени и гепатит, холестаз и желтуха

редко: облитерирующий эндофлебит печеночных вен, тромбоз печеночной артерии

очень редко: печеночная недостаточность,

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

часто: сыпь, зуд, 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, боль в спине, мышечные судороги, боль в конечностях

нечасто: суставные расстройства

редко: снижение подвижности

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

очень часто: нарушение функции почек

часто: почечная недостаточность, острая почечная недостаточность, токсическая нефропатия, острый канальцевый некроз, отклонение от нормы показателей анализа мочи, олигурия, расстройства со стороны мочевого пузыря и уретры

нечасто: гемолитический уремический синдром, анурия

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

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

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

очень редко: увеличение массы жировой ткани

Лабораторные и инструментальные данные

очень часто: отклонение от нормы показателей функции печени

часто: 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

Были отмечены ошибки в назначении и выдаче препаратов такролимуса, включая случайную, необоснованную или бесконтрольную замену одной лекарственной формы такролимуса 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

Симптомы

Сведения о передозировке ограничены. Сообщалось о нескольких эпизодах случайных передозировок у пациентов, принимавших такролимус. Симптомы включали тремор, головную боль, тошноту, рвоту, инфекции, крапивницу, летаргическое состояние, повышенное содержание азота мочевины в крови, сывороточного креатинина и аланинаминотрансферазы.

Лечение

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 диафильтрация. В случаях пероральной передозировки могут быть эффективны промывание желудка и/или применение адсорбентов (например, активированного угля), если эти меры предпринять вскоре после приема препарата.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Такролимус, находящийся в системном кровотоке, метаболизируется печеночным цитохромом CYP3A4. При пероральном приеме такролимус также подвергается метаболизму в системе кишечного цитохрома CYP3A4.

Одновременный прием препаратов или лекарственных трав 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 применении с препаратами, способными менять активность CYP3A4 или оказывать другое влияние на фармакокинетику такролимуса, рекомендуется контролировать концентрацию такролимуса в крови, а также длительность интервала QT (при проведении ЭКГ) и, при необходимости, скорректировать дозу или отменить Адваграф®. Также следует обращать внимание на функцию почек и возможные побочные эффекты.

Ингибиторы CYP3A4, потенциально приводящие к увеличению концентрации такролимуса в крови

На основании клинического опыта было установлено, что концентрацию такролимуса в крови могут существенно повышать следующие препараты:

противогрибковые средства (кетоконазол, флуконазол, итраконазол, вориконазол и изавуконазол), макролидные антибиотики (эритромицин и кларитромицин), ингибиторы ВИЧ протеаз (ритонавир, нелфинавир, саквинавир) или ингибиторы протеаз вируса гепатита С (например, теллапревир, боцепревир, комбинация омбитасвира и паритапревира с ритонавиром, применяемая вместе с дасабувиром или без него), анти-ЦМВ препаратом летемовиром, усилителем фармакокинетики кобицистатом и ингибиторами тирозинкиназы нилотинибом и иматинибом. Быстрое повышение концентрации такролимуса может происходить при совместном применении с ингибиторами CYP3A4. Сообщалось о случаях, когда резкое повышение концентрации такролимуса происходило очень быстро, уже в течение 1-3 дней после совместного применения с сильным ингибитором CYP3A4 кларитромицином, несмотря на немедленное снижение дозы такролимуса. Поэтому на

ранней стадии, в течение первых нескольких дней совместного применения, настоятельно рекомендуется частый непрерывный мониторинг концентрации такролимуса в крови, а также контроль почечной функции и ЭКГ (для своевременного выявления удлинения интервала QT), а также тщательное наблюдение на предмет развития других побочных эффектов.

Менее выраженное лекарственное взаимодействие наблюдалось при одновременном применении 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: бромокриптин, кортизон, дапсон, эрготамин, гестоден, лидокаин, мефенитоин, миконазол, мидазолам, нилвадипин, норэтистерон, хинидин, тамоксифен, (триацетил)олеандомицин.

Рекомендуется избегать грейпфрутового сока в связи с возможностью повышения концентраций 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 и цизаприд), циметидином, магния гидроксидом и алюминия гидроксидом.

Индукторы CYP3A4, потенциально приводящие к снижению концентрации такролимуса в крови

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

Клинически значимые взаимодействия наблюдались с фенobarбиталом.

Глюкокортикостероиды в поддерживающих дозах обычно снижают концентрацию такролимуса в крови. Высокие дозы преднизолона или метилпреднизолона, применяющиеся для лечения острого отторжения, могут увеличивать или уменьшать концентрации такролимуса в крови.

Карбамазепин, метамизол натрия 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 концентрацию 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 препаратами, 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, используемое при приготовлении суспензии из капсул препарата Адваграф[®], не должны содержать ПВХ.

Особые указания

В практике наблюдались ошибки, связанные со случайной, непреднамеренной или неконтрольной заменой пролонгированной лекарственной формы или лекарственной формы немедленного высвобождения. Это приводило к серьезным нежелательным реакциям, включая отторжение трансплантата, или другим нежелательным реакциям, которые могли быть следствием снижения или повышения площади под фармакокинетической кривой (экспозиции) такролимуса. Пациенту следует принимать только одну из лекарственных форм такролимуса с соблюдением рекомендованного режима дозирования. Изменение лекарственной формы или режима дозирования следует осуществлять только под контролем специалиста в области трансплантологии.

В связи с ограниченным количеством клинических данных по эффективности и безопасности препарата Адваграф[®] не рекомендуется применять у больных детского (до 18 лет) возраста. Клинические данные по применению препарата Адваграф[®] при резистентном к стандартным режимам иммуносупрессивной терапии отторжении у взрослых больных, а также для профилактики отторжения у взрослых больных с трансплантированным сердцем

отсутствуют.

В начальном посттрансплантационном периоде следует проводить регулярный мониторинг следующих параметров: артериальное давление, ЭКГ, неврологический статус и состояние зрения, концентрация глюкозы натощак, концентрация электролитов (особенно калия), показатели функции печени и почек, гематологические показатели, показатели коагулограммы, протеинемия. При наличии клинически значимых изменений, необходима коррекция иммуносупрессивной терапии.

При одновременном применении с такролимусом других препаратов, особенно сильных ингибиторов СYP3A4 (телапревир, боцепревир, ритонавир, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, телитромицин, кларитромицин) или индукторов СYP3A4 (рифампицин, рифабутин), необходимо учитывать риск лекарственных взаимодействий и контролировать концентрацию такролимуса в крови с целью поддержания её целевых значений. При совместном применении препарата с ингибиторами СYP3A4 настоятельно рекомендуется ранний и частый непрерывный мониторинг концентрации 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 препарата Адваграф® следует избегать приёма растительных препаратов, содержащих зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), или других растительных препаратов, в связи с риском лекарственных взаимодействий, которые могут привести к снижению концентрации такролимуса в крови, и уменьшению его клинического эффекта, либо к увеличению концентрации такролимуса в крови и риску повышенной токсичности.

Следует избегать одновременного применения циклоспорина и такролимуса, а также соблюдать осторожность при лечении такролимусом пациентов, которые ранее получали циклоспорин (см. раздел «Конверсия (переход) с циклоспорина на Адваграф®»).

Не следует применять препараты калия в высоких дозах, а также калийсберегающие диуретики.

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

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

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

У пациентов, получающих терапию такролимусом, была зарегистрирована перфорация желудочно-кишечного тракта. Так как перфорация желудочно-кишечного тракта может привести к угрожающему жизни или серьёзному состоянию, при появлении симптомов или признаков перфорации следует немедленно решить вопрос о проведении адекватной терапии. При диарее концентрации такролимуса в крови могут значительно изменяться; при появлении диареи необходим тщательный мониторинг концентраций такролимуса в крови.

Кардиологические нарушения

Случаи гипертрофии желудочков или гипертрофии перегородок сердца, о которых сообщалось как о кардиомиопатии, редко, но наблюдались у пациентов, принимавших препарат Програф®, и поэтому возможны при лечении препаратом Адваграф®. В большинстве случаев гипертрофия миокарда была обратимой и наблюдалась при концентрациях (C₀) такролимуса в крови, превышающих рекомендованные. К другим факторам, повышающим риск этого нежелательного явления, относятся: наличие предшествующего заболевания сердца, применение глюкокортикостероидов, артериальная гипертензия, нарушение функции почек и печени, инфекции, гиперволемиа, отеки. Пациентам, имеющим высокий риск и получающим интенсивную иммуносупрессивную терапию, 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 препарата Адваграф® или замены препарата на другой

иммунодепрессант. Такролимус может вызвать удлинение интервала QT и желудочковую тахикардию типа "пируэт" (двунаправленная веретенообразная желудочковая тахикардия). Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов с факторами риска удлинения интервала QT, в том числе пациентов с удлинением интервала QT в личном или семейном анамнезе, с застойной сердечной недостаточностью, брадиаритмиями и нарушениями электролитного равновесия. Также следует соблюдать осторожность при лечении пациентов с диагностированным или подозреваемым врожденным синдромом удлиненного интервала QT или приобретенным удлинением интервала QT, или пациентов, одновременно получающих препараты, которые удлиняют интервал QT, вызывают отклонения от нормы концентрации электролитов или увеличивают экспозицию такролимуса.

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. Также имеются сведения о повышении риска развития ПТЛЗ у пациентов с отрицательным тестом на капсидный антиген вируса Эпштейна-Барр. Поэтому перед назначением препарата Адваграф® у этой группы пациентов следует провести серологическое исследование на наличие капсидного антигена вируса Эпштейна-Барр. В процессе лечения рекомендуется проводить тщательный мониторинг на вирус Эпштейна-Барр с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Положительная ПЦР на вирус Эпштейна-Барр может сохраняться в течение месяцев и само по себе не является свидетельством ПТЛЗ или лимфомы.

Риск развития вторичного рака неизвестен.

Иммуносупрессивная терапия повышает риск злокачественных новообразований. Рекомендуется ограничивать инсоляцию и ультрафиолетовое облучение, носить соответствующую одежду, пользоваться солнцезащитными средствами с высоким фактором защиты.

Оппортунистические инфекции

У пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, включая Адваграф®, 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 функции печени или почек или неврологические симптомы на фоне иммуносупрессивной терапии.

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

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.

Парциальная красноклеточная аплазия.

Случаи парциальной красноклеточной аплазии (ПККА) отмечались у пациентов, принимавших такролимус. Во всех случаях сообщалось о наличии таких факторов риска ПККА как инфекция, вызванная парвовирусом В19, способствующее ПККА заболевание или одновременный прием препаратов, ассоциирующихся с ПККА.

Особые популяции пациентов.

Опыт лечения пациентов, не относящихся к белой расе, а также пациентов с высоким иммунологическим риском (т.е. при повторной трансплантации, высоком титре панельных реактивных антител [PRA]) ограничен.

У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью может потребоваться снижение дозы препарата.

Вспомогательные вещества.

Так как капсулы препарата Адваграф® пролонгированного действия содержат лактозу, препарат противопоказан пациентам с редкими наследственными заболеваниями, связанными с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Чернила для маркировки капсул препарата Адваграф® содержат соевый лецитин. Перед применением препарата Адваграф® у больных, имеющих гиперчувствительность к арахису или сое, необходимо сопоставить риск и тяжесть гиперчувствительности с пользой от применения препарата.

Данный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на капсулу, то есть, по сути является «безнатриевым».

Ввиду иммунодепрессивного действия такролимуса во время приготовления раствора следует избегать вдыхания или прямого контакта с кожей или слизистыми оболочками концентрата для инъекций, порошка или гранул, содержащихся в препаратах такролимуса. В случае такого контакта необходимо промыть кожу и пораженную слизистую оболочку глаз.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

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

Исследования, посвященные влиянию такролимуса (Адваграф®) на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами, не проводились.

Форма выпуска

Капсулы пролонгированного действия 0,5 мг, 1 мг и 5 мг.

По 10 капсул в блистере из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги. По 5 блистеров в запаянном алюминиевом пакете вместе с пакетиком с силикагелем.

При упаковке на Астеллас Ирланд Ко. Лтд., Ирландия, далее указывают следующую информацию:

По 1 запаянному алюминиевому пакету вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

При упаковке на АО «ОРТАТ», Россия, далее указывают следующую информацию:

По 1 запаянному алюминиевому пакету (содержащему 5 блистеров из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги и пакетик с силикагелем) вместе с инструкцией по применению в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке (алюминиевый пакет в пачке) при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

1 год после вскрытия запаянного алюминиевого пакета.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

Астеллас Фарма Юроп Б.В.,

Силвиусвег 62, 2333 ВЕ, Лейден, Нидерланды

При производстве (все стадии производства) на Астеллас Ирланд Ко. Лтд., Ирландия, в инструкции по применению указывают следующую информацию:

Производитель (все стадии производства)

Астеллас Ирланд Ко.Лтд

Киллорглин, графство Керри, V93 FC86, Ирландия

При производстве на Астеллас Ирланд Ко. Лтд., Ирландия, и упаковке на АО «ОРТАТ», Россия, в инструкции по применению указывают следующую информацию:

Производитель

Астеллас Ирланд Ко. Лтд.,

Киллорглин, графство Керри, V93 FC86, Ирландия

Упаковка и выпускающий контроль качества

АО «ОРТАТ», Россия

157092, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мкр. Харитоново.

тел./факс. (4942) 650-806

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

109147, Россия, г. Москва, ул. Марксистская, 16

Телефон: +7 (495) 737-07-55

Факс: +7 (495) 737-07-67

Менеджер по регистрации



Т.С. Заболотная