

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Програф, 0,5 мг, капсулы

Програф, 1 мг, капсулы

Програф, 5 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: такролимус.

Програф, 0,5 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 0,5 мг такролимуса (в виде моногидрата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, натрий (см. раздел 4.4.).

Чернила для надписи на капсулах содержат следы соевого лецитина (см. раздел 4.4.).

Програф, 1 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 1 мг такролимуса (в виде моногидрата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, натрий (см. раздел 4.4.).

Чернила для надписи на капсулах содержат следы соевого лецитина (см. раздел 4.4.).

Програф, 5 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 5 мг такролимуса (в виде моногидрата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Програф, 0,5 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы размером № 5, корпус и крышечка непрозрачные светло-желтого цвета с надпечаткой красного цвета «0.5 mg» на крышечке капсулы и «[f]607» на корпусе капсулы. Содержимое капсул – белый порошок.

Програф, 1 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы размером № 5, корпус и крышечка непрозрачные, белого цвета с надпечаткой красного цвета «1 mg» на крышечке капсулы и «[f]617» на корпусе капсулы. Содержимое капсул – белый порошок.

Програф, 5 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы размером № 4, корпус и крышечка непрозрачные, серовато-красного цвета, с надпечаткой белого цвета «5 mg» на крышечке капсулы и «[f]657» на корпусе капсулы. Содержимое капсул – белый порошок.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Програф показан к применению у взрослых и детей.

Профилактика отторжения аллотрансплантата печени, почки или сердца.

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Назначать Програф или вносить изменения в иммуносупрессивную терапию могут 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 пролонгированные капсулы) является небезопасным. Это может привести к отторжению трансплантата или повышению частоты нежелательных реакций, 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 лекарственного средства для поддержания системной экспозиции такролимуса на адекватном уровне.

Режим дозирования

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

При появлении клинических признаков отторжения следует рассмотреть вопрос о необходимости коррекции режима иммуносупрессивной терапии.

Трансплантация печени

Профилактика отторжения трансплантата – взрослые

Пероральную терапию препаратом Програф необходимо начинать с дозы 0,10–0,20 мг/кг/сут, разделив на два приема (например, утром и вечером). Применение препарата следует начать примерно через 12 часов после завершения операции.

Если состояние пациента не позволяет принимать лекарства внутрь, необходимо начать внутривенную терапию с дозы 0,01–0,05 мг/кг/сут, вводя Програф в виде непрерывной 24-часовой инфузии.

Профилактика отторжения трансплантата – дети

Начальную дозу 0,30 мг/кг/сут препарата Програф следует разделить на два приема (например, утром и вечером). Если клиническое состояние пациента не позволяет ему принимать лекарства внутрь, следует начать внутривенную терапию препаратом Програф с дозы 0,05 мг/кг/сут в виде непрерывной 24-часовой инфузии.

Поддерживающая терапия – взрослые и дети

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

Лечение отторжения – взрослые и дети

Для лечения эпизодов отторжения необходимо применение более высоких доз капсул Програф в сочетании с дополнительной кортикостероидной терапией и короткими курсами введения моно/поликлональных антител. Если отмечаются признаки токсичности (например, выраженные нежелательные реакции — см. раздел 4.8.), может потребоваться снижение дозы лекарственного препарата Програф.

При переводе пациентов на терапию препаратом Програф лечение следует начинать с начальной пероральной дозы, рекомендованной при первичной иммуносупрессии.

Информация о переводе пациентов с терапии циклоспорином на Програф приводится ниже в пункте «Перевод с циклоспорина на Програф».

Трансплантация почки

Профилактика отторжения трансплантата – взрослые

Пероральную терапию капсулами Програф необходимо начинать с дозы 0,20–0,30 мг/кг/сут, разделив ее на два приема (например, утром и вечером). Терапию препаратом следует начать в течение 24 часов после завершения операции.

Если состояние пациента не позволяет принимать препарат внутрь, необходимо начать внутривенную терапию с дозы 0,05–0,10 мг/кг/сут в виде непрерывной 24-часовой инфузии.

Профилактика отторжения трансплантата – дети

Начальную дозу 0,30 мг/кг/сут препарата Програф следует разделить на два приема (например, утром и вечером). Если клиническое состояние пациента не позволяет ему принимать препарат внутрь, следует начать внутривенную терапию с дозы 0,075–0,100 мг/кг/сут в виде внутривенной инфузии в течение 24 часов.

Поддерживающая терапия – взрослые и дети

В посттрансплантационном периоде дозы препарата Програф обычно снижают. В некоторых случаях появляется возможность отменить сопутствующие иммунодепрессанты, оставив Програф в качестве базового компонента двойной терапии. Улучшение состояния пациента после трансплантации может изменить фармакокинетику такролимуса, и возникнет потребность в коррекции дозы.

Лечение отторжения – взрослые и дети

Для лечения эпизодов отторжения необходимо применение более высоких доз препарата Програф в сочетании с дополнительной кортикостероидной терапией и короткими курсами введения моно/поликлональных антител. Если отмечаются признаки токсичности (например, выраженные нежелательные реакции — см. раздел 4.8.), может потребоваться снижение дозы препарата Програф.

При переводе пациентов на терапию препаратом Програф лечение следует начинать с начальной пероральной дозы, рекомендованной при первичной иммуносупрессии.

Информация о переводе пациентов с терапии циклоспорином на Програф приводится ниже в пункте «Перевод с циклоспорина на Програф».

Трансплантация сердца

Профилактика отторжения трансплантата – взрослые

Програф может применяться в сочетании с индукционной терапией антителами (что позволяет отсрочить начало применения препарата Програф) или без назначения антител у клинически стабильных пациентов.

Вслед за индукцией антителами пероральную терапию препаратом Програф необходимо начинать с дозы 0,075 мг/кг/сут, разделенной на два приема (например, утром и вечером), в течение 5 дней после операции, как только стабилизируется клиническое состояние пациента. Если состояние пациента не позволяет принимать препарат внутрь, необходимо начать внутривенную терапию с дозы 0,01–0,02 мг/кг/сут в виде непрерывной 24-часовой инфузии.

Существует альтернативный подход, при котором пероральный прием такролимуса начинается в течение 12 часов после трансплантации. Этот подход предназначен для пациентов без признаков нарушения функции внутренних органов (например, дисфункции почек). В таком случае такролимус в начальной пероральной дозе 2–4 мг/сут комбинируется с микофенолата мофетилем и кортикостероидами или сиролимусом и кортикостероидами.

Профилактика отторжения трансплантата – дети

После трансплантации сердца у детей терапия препаратом Програф может осуществляться как в сочетании с индукцией антителами, так и самостоятельно.

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

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

Поддерживающая терапия – взрослые и дети

В посттрансплантационном периоде дозы препарата Програф обычно снижают. Улучшение состояния пациента после трансплантации может изменить фармакокинетику такролимуса, при этом возникнет потребность в коррекции дозы препарата.

Лечение отторжения – взрослые и дети

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

При переводе взрослых пациентов на терапию препаратом Програф начальную пероральную дозу 0,15 мг/кг/сут следует разделить на два приема (например, утром и вечером).

При переводе детей на терапию препаратом Програф начальную пероральную дозу 0,20–0,30 мг/кг/сут следует разделить на два приема (например, утром и вечером).

Информация о переводе пациентов с терапии циклоспорином на Програф приводится ниже в пункте «Перевод с циклоспорина на Програф».

Рекомендуемые дозы для лечения отторжения после аллотрансплантации других органов
Рекомендации по дозированию препарата Програф для пациентов после аллотрансплантации легкого, поджелудочной железы и тонкой кишки основаны на данных отдельных проспективных клинических исследований. У пациентов после трансплантации легкого Програф используется в начальной пероральной дозе 0,10–0,15 мг/кг/сут, аллотрансплантации поджелудочной железы – в начальной пероральной дозе 0,2 мг/кг/сут, после аллотрансплантации тонкой кишки начальная пероральная доза препарата составляет 0,3 мг/кг/сут.

Перевод с циклоспорина на Програф

Одновременное применение лекарственных средств циклоспорина и такролимуса может увеличить период полувыведения циклоспорина и усилить токсические эффекты. Поэтому необходимо проявлять осторожность при переводе пациентов с циклоспорина на терапию препаратом Програф (см. разделы 4.4. и 4.5.).

Лечение препаратом Програф следует начинать после оценки концентрации циклоспорина в крови и клинического состояния пациента. Переход на Програф следует отложить при наличии повышенных концентраций циклоспорина в крови пациента. На практике Програф назначается через 12–24 часа после отмены циклоспорина. После перевода пациента необходимо продолжать мониторинг концентраций циклоспорина в крови пациента в связи с возможностью нарушения клиренса циклоспорина.

Продолжительность лечения

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

Пропуск дозы

При пропуске приема капсул Програф необходимо вовремя принять следующую дозу. Двойную дозу препарата принимать нельзя.

Рекомендации по мониторингу терапевтической концентрации такролимуса в крови

Выбор дозы препарата должен основываться на данных клинической оценки отторжения и переносимости препарата у каждого конкретного пациента.

С целью оптимизации дозирования используется определение концентрации такролимуса в цельной крови с помощью иммунных методов, включая полуавтоматический иммуноферментный анализ на микрочастицах (МИФА). Сравнение данных о концентрации такролимуса в крови, опубликованных в литературе, с индивидуальными клиническими показателями необходимо проводить с осторожностью и на основании знания и понимания используемого метода оценки. В современной клинической практике мониторинг концентрации в цельной крови осуществляют с использованием методик иммуноанализа.

В послеоперационном периоде важно контролировать минимальные концентрации такролимуса в цельной крови. При пероральном назначении препарата для определения минимальных концентраций такролимуса в крови необходимо получить образцы крови через 12 часов после приема лекарства, непосредственно до приема следующей дозы. Частота определения концентрации такролимуса в крови должна зависеть от клинических потребностей. Так как Програф является препаратом с низким уровнем клиренса, после корректировки дозы время достижения равновесной минимальной концентрации такролимуса в крови может составлять несколько дней. Минимальные концентрации такролимуса в крови следует контролировать примерно два раза в неделю во время раннего

посттрансплантационного периода и затем периодически в ходе поддерживающей терапии. Минимальные концентрации такролимуса в крови также необходимо контролировать после изменения дозы препарата Програф, режима иммуносупрессии или после совместного применения с препаратами, оказывающими влияние на концентрацию такролимуса в цельной крови (см. раздел 4.5.).

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

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

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью может потребоваться уменьшение дозы для того, чтобы поддерживать целевую минимальную концентрацию препарата в рамках рекомендуемых величин.

Пациенты с нарушением функции почек

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

Пациенты пожилого возраста

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

Дети

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

Способ применения

Суточную дозу препарата Програф в форме капсул разбивают на 2 приема (утром и вечером) равными дозами. Капсулы следует принимать немедленно после их извлечения из блистера. Влагопоглотитель (пакет с силикагелем), вложенный в упаковку, не съедобен. Капсулы запивают жидкостью, предпочтительно водой.

Капсулы следует принимать натощак или как минимум за 1 час до или через 2–3 часа после приема пищи.

Програф может применяться как перорально, так и внутривенно. В большинстве случаев препарат назначается перорально; при необходимости содержимое капсул можно смешать с водой и ввести через назогастральный зонд.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к такролимусу, другим макролидам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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

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. Это приводило к серьезным нежелательным реакциям, включая отторжение трансплантата или другим нежелательным реакциям, которые могли быть следствием гипо- или гипериммуносупрессии, возникшей в результате клинически значимых различий в экспозиции такролимуса. Пациента следует вести на одной из лекарственных форм такролимуса с соответствующим режимом дозирования; изменение лекарственной формы или режима дозирования следует осуществлять только под контролем специалиста в области трансплантологии.

Вещества, которые могут вступать во взаимодействия с такролимусом

При одновременном назначении с такролимусом других препаратов, особенно сильных ингибиторов CYP3A4 (например, телапревир, 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 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 нежелательных реакций.

Р-гликопротеин: при одновременном назначении такролимуса с препаратами, ингибирующими Р-гликопротеин, следует проявлять осторожность, поскольку может наблюдаться повышение концентрации такролимуса. Концентрации такролимуса в цельной крови и клиническое состояние пациента следует тщательно контролировать. Может потребоваться коррекция дозы такролимуса (см. раздел 4.5.).

При применении препаратов такролимуса следует избегать назначения растительных препаратов, содержащих зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), а также других растительных средств, которые могут вызвать снижение (изменение) концентрации такролимуса в крови и оказать неблагоприятное влияние на терапевтический эффект препарата.

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

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

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

Вакцинация

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

Нарушения со стороны сердца

Случаи гипертрофии желудочков или гипертрофии перегородок сердца, о которых сообщалось как о кардиомиопатии, редко, но наблюдались у пациентов, принимавших препараты такролимуса. В большинстве случаев гипертрофия миокарда была обратимой и наблюдалась при концентрациях (C_0) такролимуса в крови, значительно превышавших максимально рекомендованные. К другим факторам, повышающим риск этого нежелательного явления, относятся: наличие предшествующего заболевания сердца, применение кортикостероидов, артериальная гипертензия, почечная и печеночная дисфункция, инфекции, гиперволемиа, отеки. Пациентам, имеющим высокий риск и получающим интенсивную иммуносупрессивную терапию, особенно детям, до и после трансплантации (через 3 и 9–12 месяцев) необходимо проводить эхокардиографический и ЭКГ контроль. Если выявляются аномалии, следует рассмотреть вопрос о снижении дозы препаратов такролимуса или замены такролимуса на другой иммунодепрессант.

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

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Перфорация желудочно-кишечного тракта отмечалась у пациентов, лечившихся такролимусом. Так как перфорация желудочно-кишечного тракта представляет собой значимое с медицинской точки зрения событие, которое может привести к серьезному или жизнеугрожающему состоянию, после возникновения признаков или симптомов перфорации необходимо незамедлительно начать лечебные мероприятия.

При диарее концентрация такролимуса в крови может значительно изменяться; при появлении диареи необходим тщательный мониторинг концентрации такролимуса в крови.

Лимфопролиферативные заболевания и злокачественные новообразования

У пациентов, лечившихся такролимусом, возможно развитие посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний (ПТЛЗ), ассоциированных с вирусом Эпштейна-Барр. При одновременном применении препарата с антилимфоцитарными антителами (например, даклизумаб, базиликсимаб) риск ПТЛЗ повышается. Дети до 2 лет, а также дети с отрицательным результатом теста на капсидный антиген вируса Эпштейна-Барр относятся к группе высокого риска развития ПТЛЗ. Поэтому перед назначением препарата Програф 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 сама по себе не является свидетельством ПТЛЗ или лимфомы.

Иммуносупрессивная терапия повышает риск злокачественных новообразований, в частности, злокачественных заболеваний кожи.

Рекомендуется ограничивать инсоляцию и ультрафиолетовое облучение, носить соответствующую одежду, пользоваться солнцезащитными средствами с высоким фактором защиты.

Риск развития вторичного рака неизвестен.

Синдром задней обратимой энцефалопатии (posterior reversible encephalopathy syndrome (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 рентгенологическое исследование, например магнитно-резонансную томографию. При подтверждении диагноза нужно осуществлять адекватный контроль над артериальным давлением и судорогами, а также немедленно прекратить системное введение такролимуса. В случае принятия указанных мер данное состояние полностью обратимо у большинства пациентов.

Нарушения со стороны органа зрения

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

Оппортунистические инфекции

У пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, включая препарат Програф, повышен риск оппортунистических 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 *de novo* вирусами гепатита В и С, а также инфекции вирусом гепатита Е, которая может стать хронической). Такие инфекции часто связаны с глубоким подавлением иммунной системы и могут приводить к тяжелым или фатальным исходам, что необходимо принимать во внимание при проведении дифференциального диагноза у пациентов, имеющих признаки нарушения печеночной или почечной функции или неврологические симптомы на фоне иммуносупрессивной терапии. Их профилактику и лечение следует проводить в соответствии с относящимися к этому клиническими руководствами.

Нефротоксичность

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 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.

Парциальная красноклеточная аплазия костного мозга

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.

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) (включая гемолитико-уремический синдром (ГУС) и тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП))

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.

Вспомогательные вещества

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Чернила для надписи, используемые для маркировки капсул препарата Програф, капсулы, 0,5 мг и 1 мг, содержат соевый лецитин. У пациентов с гиперчувствительностью к арахису или сое следует сравнить риск и степень тяжести гиперчувствительности, и пользу применения препарата Програф.

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на капсулу, то есть, по сути не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Метаболические взаимодействия

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 растений с установленным ингибирующим или индуцирующим действием на CYP3A4 может соответственно повысить или понизить концентрации такролимуса в крови. Для поддержания адекватной и постоянной экспозиции такролимуса при одновременном назначении с препаратами, способными менять активность CYP3A4 или оказывать другое влияние на фармакокинетику такролимуса, рекомендуется контролировать концентрацию такролимуса в крови и, при необходимости, скорректировать дозу или отменить препарат. Также следует контролировать интервал QT (с помощью электрокардиографии), почечную функцию и возможные нежелательные реакции.

Ингибиторы метаболизма

На основании клинического опыта было установлено, что концентрацию такролимуса в крови могут существенно повышать следующие лекарственные средства: противогрибковые средства (кетоконазол, флуконазол, итраконазол, вориконазол и изавуконазол), макролидные антибиотики (эритромицин и кларитромицин), ингибиторы протеазы ВИЧ (ритонавир, нелфинавир, саквинавир) или ингибиторы протеазы вируса гепатита С (например, теллапревир, боцепревир, 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 пациентов. 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 нежелательных реакций.

Менее выраженное лекарственное взаимодействие наблюдалось при одновременном применении препаратов такролимуса с клотримазолом, джозамицином, нифедипином, нитроглицерином, 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.

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

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

Другие потенциальные взаимодействия, увеличивающие системную экспозицию такролимуса

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

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

Каннабидиол (ингибитор Р-gp): сообщалось о повышении концентрации такролимуса в крови при одновременном применении такролимуса с каннабидиолом. Это может быть связано с ингибированием Р-гликопротеина в кишечнике, которое приводит к повышению биодоступности такролимуса. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении такролимуса и каннабидиола и тщательно контролировать нежелательные реакции. Следует контролировать минимальную концентрацию такролимуса в цельной крови и при необходимости корректировать дозу такролимуса (см. разделы 4.2. и 4.4.).

Индукторы метаболизма

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

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 концентрацию такролимуса в крови.

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

Другие взаимодействия, потенциально приводящие к снижению концентрации такролимуса в крови

Было показано, что каспофунгин снижает концентрацию такролимуса в крови. Механизм взаимодействия не подтвержден. Рекомендуются контролировать концентрацию такролимуса в крови и, при необходимости, скорректировать дозу.

Влияние противовирусных препаратов прямого действия (ПППД)

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 циклоsporина при одновременном применении с такролимусом увеличивается. Также могут наблюдаться синергические/аддитивные нефротоксические эффекты. По этим причинам одновременный прием циклоsporина и такролимуса не рекомендуется, а при назначении такролимуса пациентам, которые ранее принимали циклоsporин, 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 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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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

У крыс и кроликов такролимус оказывал эмбриотоксическое и фетотоксическое действие в дозах, которые были токсичны для материнского организма.

Лактация

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

Фертильность

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

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

Многие из нежелательных реакций, представленных ниже, обратимы и/или уменьшаются при снижении дозы. Пероральный прием ассоциируется с меньшим риском нежелательных реакций по сравнению с внутривенным введением препарата.

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, классифицированные по органам и системам, перечислены ниже в порядке убывающей частоты выявления: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $\leq 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

В рамках каждой частотной группы нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности.

Инфекции и инвазии

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. Отмечались случаи ЦМВ-инфекции, нефропатии, ассоциированной с ВК-вирусом, а также случаи прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), ассоциированной с JC-вирусом, у пациентов, на фоне иммуносупрессивной терапии, включая терапию препаратом Програф.

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

Пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию, подвержены повышенному риску развития злокачественных новообразований. При применении такролимуса отмечено

возникновение как доброкачественных, так и злокачественных новообразований, в том числе вирус Эпштейна-Барр – ассоциированных лимфопролиферативных заболеваний и рака кожи.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

часто: анемия, лейкопения, тромбоцитопения, лейкоцитоз, отклонение от нормы результатов анализа на эритроциты;
нечасто: коагулопатии, отклонения от нормы в показателях коагулограммы, панцитопения, нейтропения, тромботическая микроангиопатия;
редко: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, гипопротромбинемия;
частота неизвестна: парциальная красноклеточная аплазия, агранулоцитоз, гемолитическая анемия, фебрильная нейтропения.

Нарушения со стороны иммунной системы

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

Эндокринные нарушения

редко: гирсутизм.

Нарушения метаболизма и питания

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

Психические нарушения

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

Нарушения со стороны нервной системы

очень часто: тремор, головная боль;
часто: судороги, нарушения сознания, парестезии и дизестезии, периферические нейропатии, головокружение, нарушение письма, расстройства нервной системы;
нечасто: кома, кровоизлияния в центральной нервной системе и нарушения мозгового кровообращения, паралич и парез, энцефалопатия, нарушения речи и артикуляции, амнезия;
редко: повышение мышечного тонуса;
очень редко: миастения;
частота неизвестна: синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES).

Нарушения со стороны органа зрения

часто: нечеткость зрения, фотофобия, заболевания глаз;
нечасто: катаракта;
редко: слепота;
частота неизвестна: нейропатия зрительного нерва.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

часто: шум (звон) в ушах;
нечасто: снижение слуха;
редко: нейросенсорная глухота;
очень редко: нарушения слуха.

Нарушения со стороны сердца

часто: ишемические коронарные расстройства, тахикардия;
нечасто: желудочковые аритмии и остановка сердца, сердечная недостаточность, кардиомиопатии, гипертрофия желудочков, суправентрикулярные аритмии, нарушения ритма и частоты сердечных сокращений и пульса;
редко: перикардальный выпот;
очень редко: желудочковая тахикардия типа «пируэт» (двунаправленная веретенообразная желудочковая тахикардия).

Нарушения со стороны сосудов

очень часто: артериальная гипертензия;
часто: кровотечение, тромбоэмболические и ишемические осложнения, нарушение периферического кровообращения, сосудистая гипотензия;
нечасто: инфаркт, тромбоз глубоких вен конечностей, шок.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

часто: одышка, легочные паренхиматозные расстройства, плевральный выпот, фарингит, кашель, заложенность носа;
нечасто: дыхательная недостаточность, расстройства со стороны дыхательных путей, астма;
редко: острый респираторный дистресс-синдром.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

очень часто: диарея, тошнота;
часто: воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, желудочно-кишечные язвы и перфорация, желудочно-кишечные кровотечения, стоматит и изъязвление слизистой оболочки ротовой полости, асцит, рвота, желудочно-кишечная и абдоминальная боль, диспепсия, запоры, метеоризм, чувства вздутия и распирания в животе, жидкий стул, симптомы нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта;
нечасто: паралитическая кишечная непроходимость (паралитический илеус), острый и хронический панкреатит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, нарушенное эвакуаторной функции желудка;
редко: частичная кишечная непроходимость, панкреатические псевдокисты.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

часто: холестаз и желтуха, поражение клеток печени и гепатит, холангит;
редко: тромбоз печеночной артерии, облитерирующий эндофлебит печеночных вен;
очень редко: печеночная недостаточность, стеноз печеночных протоков.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

часто: зуд, сыпь, алопеция, акне (угревая сыпь), гипергидроз;
нечасто: дерматит, фотосенсибилизация;
редко: токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла);
очень редко: синдром Стивенса-Джонсона.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани
часто: артралгия, мышечные судороги, боль в конечностях, боль в спине;
нечасто: суставные расстройства;
редко: снижение подвижности.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей
очень часто: нарушение почечной функции;
часто: почечная недостаточность, острая почечная недостаточность, олигурия, острый канальцевый некроз, токсическая нефропатия, мочевого синдром, расстройства со стороны мочевого пузыря и уретры;
нечасто: анурия, гемолитический уремический синдром;
очень редко: нефропатия, геморрагический цистит.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез
нечасто: дисменорея и маточное кровотечение.

Общие нарушения и реакции в месте введения
часто: астения, лихорадочные состояния, отеки, боль и дискомфорт, нарушения восприятия температуры тела;
нечасто: полиорганная недостаточность, гриппоподобные симптомы, нарушения восприятия температуры окружающей среды, ощущение сдавливания в груди, чувство тревоги, ухудшение самочувствия;
редко: жажда, потеря равновесия (падения), ощущение скованности в грудной клетке, язва;
очень редко: увеличение массы жировой ткани.

Лабораторные и инструментальные данные
часто: отклонение от нормы показателей функции печени, повышение активности щелочной фосфатазы в крови, увеличение массы тела;
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 процедур
часто: первичная дисфункция трансплантата.

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

Описание отдельных нежелательных реакций

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., д. 2а

Телефон/Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <http://www.rceth.by>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, д. 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Телефон: +7 (717) 278-99-11

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: <http://www.ndda.kz>

Республика Армения

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна» АОЗТ

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

Телефон: +374 (10) 23-16-82, 23-08-96; +374 (60) 83 00 73

Электронная почта: admin@pharm.am

Сайт: <http://www.pharm.am>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, д. 25

Телефон: +996 (312) 21-05-08

Электронная почта: vigilance@pharm.kg

Сайт: <http://www.pharm.kg>

4.9. Передозировка

Симптомы

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

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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты; ингибиторы кальциневрина.

Код АТХ: L04AD02.

Механизм действия

На молекулярном уровне эффекты и внутриклеточная кумуляция такролимуса обусловлены связыванием с цитозольным белком (FKBP12). Комплекс FKBP12-такролимус специфически и конкурентно ингибирует кальциневрин, обеспечивая кальцийзависимое блокирование путей передачи Т-клеточных сигналов и предотвращая транскрипцию дискретного ряда лимфокинных генов.

Фармакодинамические эффекты

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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Установлено, что в организме человека такролимус быстро абсорбируется в желудочно-кишечном тракте. При пероральном приеме препарата Програф среднее время достижения C_{max} составляет 1-3 часа. У некоторых пациентов такролимус абсорбируется на протяжении длительного периода времени, обеспечивая относительно пологий профиль абсорбции. Биодоступность такролимуса при приеме внутрь капсул Програф составляет в среднем 20-25%. У большинства пациентов после пересадки печени на фоне перорального применения (0,30 мг/кг/сут) равновесные концентрации такролимуса достигались в течение 3 дней.

В исследованиях с участием здоровых добровольцев была показана биоэквивалентность препарата Програф, капсулы, 0,5 мг, 1,0 мг и 5,0 мг при приеме в равных дозах.

Наибольшая скорость и степень абсорбции такролимуса достигается при приеме капсул

Програф натошак. Скорость и степень абсорбции такролимуса при одновременном приеме с пищей снижаются, особенно в случае высокого содержания в пище жиров. Влияние пищи, богатой углеводами, на абсорбцию такролимуса менее выражено. У стабильных пациентов после трансплантации печени биодоступность снижалась при одновременном приеме капсул Програф с пищей с умеренным содержанием жиров (34% калорий). Также отмечалось снижение площади под фармакокинетической кривой AUC (27%), максимальной концентрации $C_{\max}$ (50%) и увеличение $t_{\max}$ (173%) в цельной крови.

В исследовании с участием стабильных пациентов после трансплантации почки, при приеме капсул Програф сразу после стандартного завтрака, влияние пищи на биодоступность такролимуса было менее выраженным. Отмечалось снижение AUC (на 2-12%) и $C_{\max}$ (на 15-38%), и увеличение $t_{\max}$ (на 38-80%).

Выделение желчи не влияет на абсорбцию такролимуса.

На фоне терапии капсулами Програф при достижении равновесного состояния наблюдается высокая корреляция между AUC и минимальными концентрациями такролимуса в цельной крови. Поэтому мониторинг минимальных концентраций такролимуса в цельной крови может служить методом, обеспечивающим адекватную оценку системной экспозиции такролимуса.

Распределение

В системном кровотоке такролимус хорошо связывается с эритроцитами. Соотношение концентраций такролимуса в цельной крови и плазме $\approx 20:1$. Значительная доля такролимуса в плазме ($> 98,8\%$) связана с белками плазмы (сывороточный альбумин, α -1-кислый гликопротеин).

Такролимус широко распределяется в организме. Стационарный объем распределения с учетом концентраций в плазме составляет около 1300 л (у здоровых людей). Тот же показатель, рассчитываемый по цельной крови, равен в среднем 47,6 л.

Биотрансформация

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 *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.

Элиминация

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.

После перорального введения ^{14}C -меченного такролимуса основная доля радиоактивности обнаруживалась в фекалиях, примерно 2 % – в моче, и около 1% такролимуса определялось в неизменном виде. Следовательно, такролимус перед элиминацией практически полностью метаболизировался, основным путем элиминации была желчь.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Програф, 0,5 мг, капсулы

Содержимое капсулы:

Гипромеллоза

Кроскармеллоза натрия

Лактозы моногидрат

Магния стеарат

Оболочка капсулы:

Титана диоксид (E171)

Железа оксид желтый (E172)

Желатин

Чернила для надписи на капсулах:

Шеллак

Лецитин (соевый)

Симетикон

Краситель железа оксид красный (E172)

Гипролоза

Програф, 1 мг, капсулы

Содержимое капсулы:

Гипромеллоза

Кроскармеллоза натрия

Лактозы моногидрат

Магния стеарат

Оболочка капсулы:

Титана диоксид (E171)

Желатин

Чернила для надписи на капсулах:

Шеллак

Лецитин (соевый)

Симетикон

Краситель железа оксид красный (E172)

Гипролоза

Програф, 5 мг, капсулы

Содержимое капсулы:

Гипромеллоза

Кроскармеллоза натрия

Лактозы моногидрат

Магния стеарат

Оболочка капсулы:

Титана диоксид (E171)
Железа оксид красный (E172)
Желатин
Чернила для надписи на капсулах:
Шеллак
Титана диоксид (E171)

6.2. Несовместимость

Такролимус несовместим с поливинилхлоридом (ПВХ).
Пробирки, шприцы и другое оборудование, используемое при приготовлении суспензии из капсул Програф, не должны содержать ПВХ.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.
После вскрытия запаянного алюминиевого пакета: 1 год.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 капсул в блистере из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги.
По 5 блистеров вместе с пакетиком с силикагелем в запаянном алюминиевом пакете.
По 1 запаянному алюминиевому пакету вместе с листком-вкладышем в картонной пачке.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Ввиду иммуносупрессивного действия такролимуса во время приготовления раствора следует избегать вдыхания или прямого контакта с кожей или слизистыми оболочками концентрата для инъекций, порошка или гранул, содержащих такролимус. В случае такого контакта необходимо промыть кожу и пораженную слизистую оболочку глаз.
Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Нидерланды
Астеллас Фарма Юроп Б.В. / Astellas Pharma Europe B.V.
Адрес: Силвиусвег 62, 2333 ВЕ Лейден, Нидерланды / Sylviusweg 62, 2333 ВЕ Leiden, The Netherlands

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация (а также для Республики Армения, Республики Беларусь и Кыргызской Республики)

Представительство частной компании с ограниченной ответственностью «Астеллас Фарма Юроп Б.В.» (Нидерланды) в г. Москва

Адрес: 109147, г. Москва, Марксистская ул., д. 16

Телефон: +7 (495) 737-07-56

Электронная почта: Pharmacovigilance.RU@astellas.com

Республика Казахстан

ТОО «Астеллас Фарма»

Адрес: 050059, г. Алматы, пр. Аль-Фараби 15, БЦ «Нурлы Тау», корпус 4В, офис №19-4В-10

Телефон: +7 727 311 13/88/89/90

Электронная почта: Pharmacovigilance.KZ@astellas.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(007540)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 05.11.2024

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Програф доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.