

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Адваграф, 0,5 мг, капсулы пролонгированного действия

Адваграф, 1 мг, капсулы пролонгированного действия

Адваграф, 5 мг, капсулы пролонгированного действия

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: такролимус.

Адваграф, 0,5 мг, капсулы пролонгированного действия

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

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

Адваграф, 1 мг, капсулы пролонгированного действия

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

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

Адваграф, 5 мг, капсулы пролонгированного действия

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

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы пролонгированного действия.

Адваграф, 0.5 мг, капсулы пролонгированного действия

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.

Адваграф, 1 мг, капсулы пролонгированного действия

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

Адваграф, 5 мг, капсулы пролонгированного действия

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Адваграф показан к применению у взрослых.

Профилактика отторжения аллотрансплантата почки или печени.

Лечение реакции отторжения аллотрансплантата, резистентного к лечению стандартной иммуносупрессивной терапией.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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 нежелательных реакций, включая гипо- или гипериммуносупрессию, вследствие возникновения клинически значимых различий в экспозиции такролимуса. Пациенты должны получать только одну лекарственную форму 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.

Режим дозирования

Рекомендуемые 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 препарата 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.

У пациентов после пересадки почки и печени *de novo*, AUC₀₋₂₄ 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 почек и печени 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.

Профилактика отторжения после трансплантации почки

Пероральную терапию препаратом Адваграф следует начинать с дозы 0,20-0,30 мг/кг/сут, 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 дозы 0,10-0,20 мг/кг/сут, 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 AUC₀₋₂₄) 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 (см. разделы 4.4. и 4.5.). 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 или 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 доза препарата составляет 0,15 мг/кг/сут, один раз в сутки по утрам.

Трансплантация 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/сут, после трансплантации поджелудочной железы в начальной пероральной дозе 0,2 мг/кг/сут, после трансплантации кишечника в начальной пероральной дозе 0,3 мг/кг/сут.

Продолжительность лечения

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

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 подбора оптимальной дозы существует 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. пункты «Конверсия (переход) с циклоспорина на Адваграф», «Конверсия (переход) с препарата Програф на Адваграф» и раздел 4.5.).

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.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

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

Пациенты с нарушением функции почек

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 креатинина в сыворотке крови, расчет клиренса креатинина и контроль над количеством выделяемой мочи).

Расовая принадлежность

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 пациентам мужского и женского пола требуются разные дозы для достижения одинаковой минимальной концентрации такролимуса (C_0), отсутствуют.

Пациенты пожилого возраста

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

Дети

Безопасность и эффективность препарата Адваграф у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Рекомендации по режиму дозирования отсутствуют в связи с ограниченным опытом применения препарата.

Способ применения

Пероральную суточную дозу препарата Адваграф рекомендуется принимать утром один раз в сутки. Прием препарата Адваграф, капсулы 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 внутрь. 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.

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

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 практике наблюдались ошибки, связанные со случайной, непреднамеренной или бесконтрольной 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 AUC (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.

Клинические данные по применению препарата Адваграф при резистентном к стандартным режимам иммуносупрессивной терапии отторжении у взрослых пациентов, а также для профилактики отторжения у взрослых пациентов 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 CYP3A4 (телапревир, боцепревир, ритонавир, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, телитромицин, кларитромицин) или индукторов CYP3A4 (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 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.

При применении препарата Адваграф следует избегать назначения 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.

Следует избегать применения препаратов калия в высоких дозах, а также калийсберегающих диуретиков.

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

Вакцинация

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 концентрации такролимуса в крови.

Нарушения со стороны сердца

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 (C_0) 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 (ВЭБ). 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 возникновения злокачественных новообразований. Рекомендуется ограничивать инсоляцию и ультрафиолетовое облучение, носить соответствующую одежду, пользоваться солнцезащитными средствами с высоким фактором защиты.

Инфекции, включая оппортунистические инфекции

У пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, включая Адваграф, 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 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 задней обратимой энцефалопатии (posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES))

Имеются сообщения о возникновении синдрома задней обратимой энцефалопатии на фоне терапии такролимусом. Если у пациента, принимающего такролимус, появляются симптомы, характерные для синдрома задней обратимой энцефалопатии: головная боль, психические нарушения, судороги и зрительные нарушения, необходимо провести магнитно-резонансную томографию. При подтверждении диагноза PRES 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.

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 концентрации 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

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.

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.

Особые группы 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

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

Адваграф содержит соевый лецитин. Если у вас аллергия на арахис или сою, не применяйте этот лекарственный препарат.

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

Дети

В связи с отсутствием клинических данных об эффективности и безопасности применение препарата Адваграф у пациентов детского возраста (до 18 лет) не рекомендуется.

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 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 нежелательные реакции.

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 летермовиром,

усилителем фармакокинетики кобициклатом и ингибиторами тирозинкиназы нилотинибом и иматинибом. При назначении этих препаратов с такролимусом может потребоваться снижение доз такролимуса почти у всех пациентов. Фармакокинетические исследования показали, что повышение концентрации такролимуса в крови в основном является результатом увеличения биодоступности такролимуса при пероральном приеме вследствие ингибирования метаболизма в желудочно-кишечном тракте. Влияние на печеночный клиренс менее выражено.

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 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.

Каннабидиол (ингибитор P-gp): сообщалось о повышении концентрации такролимуса в крови при одновременном применении такролимуса с каннабидиолом. Это может быть связано с ингибированием P-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 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 одновременном назначении этих препаратов с такролимусом может потребоваться увеличение доз препарата Адваграф почти у всех пациентов.

Клинически значимые взаимодействия наблюдались с фенобарбиталом.

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.

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 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 или 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 доклинических исследований и 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 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 фетотоксическое действие в дозах, которые токсичны для материнского организма.

Лактация

Согласно клиническому опыту, такролимус проникает в грудное молоко. Так как исключить неблагоприятное воздействие 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.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с 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 (препарата Адваграф) на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами, не проводились.

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.

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

Многие из нежелательных реакций, представленных ниже, обратимы и/или уменьшаются при снижении дозы.

Резюме нежелательных реакций

Частота нежелательных реакций, классифицированная по органам и системам, указана в порядке убывания частоты: 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. Случаи ЦМВ-инфекции, нефропатии, ассоциированной с ВК-вирусом, а также прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), ассоциированной с JC-вирусом, наблюдались на фоне иммуносупрессивной терапии, включая терапию препаратом Адваграф.

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

Пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию, имеют более высокий риск 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, тромбоцитопения, лейкопения, отклонение от нормы результатов анализа на эритроциты, лейкоцитоз;

нечасто: коагулопатии, панцитопения, нейтропения, отклонения от нормы в показателях коагулограммы, 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: сахарный диабет, гипергликемия, гиперкалиемия;
часто: метаболический ацидоз, электролитные нарушения, гипонатриемия, гиперволемия, гиперурикемия, гипомагниемия, гипокалиемия, гипокальциемия, снижение аппетита, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия, гипертриглицеридемия, гипофосфатемия;
нечасто: обезвоживание, гипогликемия, гипопроteinемия, гиперфосфатемия.

Психические нарушения

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

редко: перикардиальный выпот;

очень редко: желудочковая тахикардия типа «пируэт» (двунаправленная веретенообразная желудочковая тахикардия).

Нарушения со стороны сосудов

очень часто: артериальная гипертензия;

часто: тромбоэмболические и ишемические осложнения, сосудистая гипотензия, кровотечения, нарушения 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, ринит;

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

редко: острый респираторный дистресс-синдром.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

очень часто: диарея, тошнота;

часто: 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 перфорация, 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 (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, 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 репродуктивной системы и молочных желез
нечасто: дисменорея и маточное кровотечение.

Общие нарушения и реакции в месте введения
часто: лихорадочные состояния, боль и дискомфорт, астения, отеки, нарушения восприятия температуры тела;
нечасто: гриппоподобные симптомы, 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: повышенный уровень 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.

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.

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>

4.9. 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, креатинина в сыворотке крови 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. 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 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 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.

Элиминация

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 гипопроотеинемия 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.

Экскреция

После внутривенного и перорального введения ^{14}C -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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Адваграф, 0,5 мг, капсулы пролонгированного действия

Содержимое капсулы:

Гипромеллоза

Этилцеллюлоза

Лактозы моногидрат

Магния стеарат

Оболочка капсулы:

Титана диоксид (E171)

Краситель железа оксид желтый (E172)

Краситель железа оксид красный (E172)

Желатин

Натрия лаурилсульфат

Чернила для надписи на капсуле (Opacode S-1-15083):

Глазурь фармацевтическая 45% (шеллака раствор в этаноле*)

Лецитин (соевый)

Симетикон

Краситель железа оксид красный (E172)

Гипролоза

Адваграф, 1 мг, капсулы пролонгированного действия

Содержимое капсулы:

Гипромеллоза

Этилцеллюлоза

Лактозы моногидрат

Магния стеарат

Оболочка капсулы:

Титана диоксид (E171)

Краситель железа оксид желтый (E172)
Краситель железа оксид красный (E172)
Желатин
Натрия лаурилсульфат
Чернила для надписи на капсуле (Opacode S-1-15083):
Глазурь фармацевтическая 45% (шеллака раствор в этаноле*)
Лецитин (соевый)
Симетикон
Краситель железа оксид красный (E172)
Гипролоза

Адваграф, 5 мг, капсулы пролонгированного действия

Содержимое капсулы:

Гипромеллоза
Этилцеллюлоза
Лактозы моногидрат
Магния стеарат

Оболочка капсулы:

Титана диоксид (E171)
Краситель железа оксид желтый (E172)
Краситель железа оксид красный (E 172)
Желатин
Натрия лаурилсульфат
Чернила для надписи на капсуле (Opacode S-1-15083):
Глазурь фармацевтическая 45% (шеллака раствор в этаноле*)
Лецитин (соевый)
Симетикон
Краситель железа оксид красный (E172)
Гипролоза

* Используемые при производстве растворители (вода очищенная, спирт марки SDA 3A (этанол, метанол), н-бутиловый спирт) в готовой лекарственной форме отсутствуют.

6.2. Несовместимость

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

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый пакет:

3 года.

После первого вскрытия пакета:

1 год.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

Условия хранения после первого вскрытия лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

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.

При упаковке на АО «ОРТАТ», Россия:

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

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

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.

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 BE Лейден, Нидерланды / Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, The Netherlands

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

Российская Федерация (а также для Республики Беларусь)

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 (доб. 8)

Факс: +7 (495) 737-07-67

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/Факс: +7 727 311 13/88/89/90

Электронная почта: Pharmacovigilance.KZ@astellas.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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