

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Програф, 5 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: такролимус.

1 мл концентрата для приготовления раствора для внутривенного введения содержит 5 мг такролимуса (в виде моногидрата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: масло касторовое полиэтоксилированное гидрогенизированное, этанол (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения.

Прозрачный бесцветный раствор.

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

После перевода пациента с парентерального на пероральный прием в виде капсул такролимуса следует иметь в виду, что в практике наблюдались ошибки в применении препаратов такролимуса. Ошибки включали необоснованный, непреднамеренный или бесконтрольный перевод пациентов с одной лекарственной формы такролимуса (стандартной или пролонгированной) на другую. Это приводило к серьезным нежелательным явлениям, включая отторжение трансплантата или другим 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.

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 подраздел «Рекомендации по мониторингу терапевтической концентрации такролимуса в крови»).

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

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

Трансплантация печени

Профилактика отторжения трансплантата – взрослые

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

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

Профилактика отторжения трансплантата – дети

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

Поддерживающая терапия – взрослые и дети

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

Лечение отторжения – взрослые и дети

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

При переводе пациентов на терапию капсулами Програф рекомендуются такие же начальные дозы, как при первичной иммуносупрессии. Информации о переводе пациентов

с терапии циклоспорином на Програф приводится ниже в пункте «Перевод с циклоспорина на Програф».

Трансплантация почки

Профилактика отторжения трансплантата – взрослые

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

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

Профилактика отторжения трансплантата – дети

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.

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

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 препарата Програф в сочетании с дополнительной кортикостероидной терапией и короткими курсами введения моно/поликлональных антител. Если отмечаются признаки токсичности (см. раздел 4.8.), может потребоваться снижение дозы препарата.

При переводе пациентов на терапию препаратом Програф рекомендуются такие же начальные дозы, как при первичной иммуносупрессии. Информации о переводе пациентов с терапии циклоспорином на Програф приводится 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). Начать прием препарата следует 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, почечная недостаточность). В таком случае такролимус в начальной дозе 2 – 4 мг/сут комбинируется с микофенолата мофетилем и кортикостероидами или сиролимусом и кортикостероидами.

Профилактика отторжения трансплантата – дети

После трансплантации сердца у детей первичная иммуносупрессия препаратом Програф может осуществляться как в сочетании с индукцией антителами, так и самостоятельно. В тех случаях, когда индукция антителами не проводится и Програф вводится внутривенно, рекомендуемая начальная доза составляет 0,03 – 0,05 мг/кг/сут в виде непрерывной 24-часовой инфузии до достижения концентрации такролимуса в цельной крови 15 – 25 нг/мл. При первой же клинической возможности следует перевести пациента на пероральный прием препарата. Исходная пероральная доза препарата Програф 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 ходе поддерживающей терапии дозы препарата Програф обычно снижают. Улучшение состояния пациента после трансплантации может изменить фармакокинетику такролимуса, при этом возникнет потребность в коррекции дозы препарата.

Лечение отторжения – взрослые и дети

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

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

При переводе детей на терапию препаратом Програф исходную дозу при пероральном приеме препарата 0,2 – 0,3 мг/кг/сут следует также разделить на два приема (например, утром и вечером).

Информации 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. После трансплантации легкого Програф используется в начальной дозе 0,10 – 0,15 мг/кг/сут, аллотрансплантации поджелудочной железы – в начальной дозе 0,2 мг/кг/сут. У пациентов после аллотрансплантации тонкой кишки начальная доза препарата составляет 0,3 мг/кг/сут.

Перевод с циклоспорина на Програф

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

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

Продолжительность лечения

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

Продолжительность внутривенной терапии не должна продолжаться более 7 дней.

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 препарата не требуется. Однако, в связи с наличием у такролимуса нефротоксического действия, рекомендуется тщательно контролировать почечную функцию (в том числе концентрацию креатинина в сыворотке крови, клиренс креатинина и уровень диуреза).

Пациенты пожилого возраста

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

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 препарата используется определение концентрации такролимуса в цельной крови с помощью иммунных методов, включая полуавтоматический иммуноферментный анализ на микрочастицах (МИФА). Сравнение данных о концентрации такролимуса в крови, опубликованных в литературе, с индивидуальными клиническими показателями необходимо проводить с осторожностью и на основании знания и понимания используемого метода оценки.

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

изменения дозы препарата Програф, режима иммуносупрессии или после совместного применения с препаратами, оказывающими влияние на концентрацию такролимуса в цельной крови (см. раздел 4.5.).

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

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

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

Препарат Програф вводят внутривенно в виде инфузии только после разведения концентрата 5 % раствором декстрозы или 0,9 % раствором натрия хлорида. Нельзя вводить препарат неразведенным.

Не следует вводить препарат струйно (болюсно).

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

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

Вещества, которые могут вступать во взаимодействия с такролимусом

При одновременном назначении с такролимусом других препаратов, особенно сильных ингибиторов CYP3A4 (например, теллапревир, 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 (см. раздел 4.5.). 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 (см. раздел 4.5.).

Следует избегать одновременного применения циклоспорина и такролимуса, а также соблюдать осторожность при лечении такролимусом пациентов, которые ранее получали циклоспорин (см. раздел 4.5.).

Следует избегать приема калия в большом количестве, а также применения калийсберегающих диуретиков (см. раздел 4.5.).

Одновременное применение такролимуса с препаратами, обладающими известными нейротоксическими эффектами, может привести к усилению этих эффектов (см. раздел 4.5.).

Вакцинация

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

Нарушения со стороны сердца

Случаи гипертрофии желудочков или гипертрофии перегородок сердца, о которых сообщалось как о кардиомиопатии, редко, но наблюдались у пациентов, принимавших препараты такролимуса. В большинстве случаев гипертрофия миокарда была обратима и наблюдалась при концентрациях (C_0) такролимуса в крови, превышающих рекомендованные. К другим факторам, повышающим риск этого нежелательного явления, относятся: наличие предшествующего заболевания сердца, применение кортикостероидов, артериальная гипертензия, почечная и печеночная дисфункция, инфекции, гиперволемия, 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». 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 (см. раздел 4.5.).

Желудочно-кишечные нарушения

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

При диарее 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 (см. раздел 4.8.).

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

Иммуносупрессивная терапия повышает риск злокачественных новообразований.

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

Риск развития вторичного рака неизвестен (см. раздел 4.8.).

Синдром обратимой задней энцефалопатии (PRES)

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

Нарушения со стороны органа зрения

У пациентов, получавших такролимус, описаны нарушения зрения, иногда прогрессирующие до потери зрения. Некоторые случаи купировались после перехода на альтернативный иммунодепрессант. Пациентов следует информировать о необходимости сообщать об изменениях остроты зрения, восприятия цвета, замутнении зрения или

изменении поля зрения, и в таких случаях рекомендуется незамедлительно провести соответствующее обследование офтальмологом.

Оппортунистические инфекции

У пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, включая такролимус, повышен риск оппортунистических инфекций (вызванных бактериями, грибами, вирусами, простейшими), 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 (см. раздел 4.5.). 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 коррекции 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 (ПККА)

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

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

Програф, концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения, 5 мг/мл, содержит масло касторовое полиэтоксилированное гидрогенизированное, которое может вызывать анафилактические реакции. Поэтому необходимо соблюдать осторожность у пациентов, ранее получавших препараты, содержавшие производные масла касторового полиэтоксилированного гидрогенизированного путем внутривенной инъекции или инфузии, а также у пациентов с предрасположенностью к аллергии. Риск анафилаксии можно минимизировать путем медленной инфузии восстановленного препарата Програф, концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения, 5 мг/мл, или за счет предварительного применения антигистаминного лекарственного препарата. Необходим тщательный контроль за пациентами в первые 30 минут после инфузии для выявления потенциальных признаков анафилактических реакций.

Програф содержит 81 % об. этанола (спирта), т. е. до 638 мг на дозу, что эквивалентно 16 мл пива, 7 мл вина на дозу. Вреден для лиц с алкоголизмом.

Необходимо учитывать беременным и кормящим грудью женщинам, детям и таким группам высокого риска, как пациенты с заболеваниями печени и эпилепсией.

Поскольку данный лекарственный препарат как правило вводится медленно в течение 24 часов, влияние этанола может быть снижено.

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Метаболические взаимодействия

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

Ингибиторы метаболизма

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

Наблюдалось сильное взаимодействие с такими противогрибковыми препаратами, как кетоконазол, флуконазол, итраконазол, вориконазол и изавуконазол, с макролидным антибиотиком эритромицином и кларитромицином, ингибиторами протеазы ВИЧ

(например, ритонавир, нелфинавир, саквинавир), ингибиторами протеазы вируса гепатита С (например, теллапревир, боцепревир и комбинация омбитасвира и паритапревира с ритонавиром, применяемая вместе с дасабувиром или без него), анти-ЦМВ препаратом летермовиром, усилителем фармакокинетики кобицистатом и ингибиторами тирозинкиназы нилотинибом и иматинибом. При назначении этих препаратов с такролимусом может потребоваться снижение доз такролимуса почти у всех пациентов. Быстрое увеличение концентрации такролимуса может наблюдаться при одновременном применении с ингибиторами CYP3A4. Описаны случаи резкого и очень быстрого увеличения концентраций такролимуса уже через 1 – 3 дня после одновременного применения с сильным ингибитором CYP3A4, кларитромицином, несмотря на незамедлительное снижение дозы такролимуса. Поэтому настоятельно рекомендуется ранний, в течение первых дней одновременного применения, и частый мониторинг концентраций такролимуса в крови (см. разделы 4.2 и 4.4), а также мониторинг функции почек, удлинения QT на ЭКГ и других нежелательных реакций.

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

В исследованиях *in vitro* было показано, что потенциальными ингибиторами метаболизма такролимуса являются следующие вещества: 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), 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 метаболизма

На основании клинического опыта было установлено, что концентрацию такролимуса в крови могут существенно снизить следующие лекарственные средства: рифампицин,

фенитоин, зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*). При одновременном назначении этих лекарственных средств с такролимусом может потребоваться увеличение доз такролимуса почти у всех пациентов.

Клинически значимые взаимодействия наблюдались с фенobarбиталом.

Кортикостероиды в поддерживающих дозах обычно снижают концентрацию такролимуса в крови.

Высокие дозы преднизолона или метилпреднизолона, применяющиеся для лечения острого отторжения, могут увеличивать или уменьшать 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. Рекомендуется контролировать концентрацию такролимуса в крови и, при необходимости, скорректировать дозу (см. раздел 4.2.).

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 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.

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. 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 Програф.

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

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

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

часто: анемия, лейкопения, тромбоцитопения, лейкоцитоз, отклонения в анализе эритроцитов;

нечасто: коагулопатии, отклонения в показателях коагулограммы, панцитопения, нейтропения, 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 (см. раздел 4.4.).

Эндокринные нарушения

редко: гирсутизм.

Нарушения метаболизма и питания

очень часто: гипергликемия, сахарный диабет, гиперкалиемия;

часто: гипомагниемия, гипофосфатемия, гипокалиемия, гипокальциемия, гипонатриемия,

гиперволемию, гиперурикемию, снижение аппетита, метаболический ацидоз, гиперлипидемию, гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию, электролитные нарушения;
нечасто: обезвоживание, гипопроотеинемия, 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, нарушения зрения;
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, ринит;
нечасто: дыхательная недостаточность, расстройства со стороны дыхательных путей, астма;
редко: острый респираторный дистресс-синдром.

Желудочно-кишечные нарушения

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

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

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

Нарушения со стороны 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, гриппоподобный синдром, нарушения восприятия

температуры окружающей среды, ощущение сдавливания в груди, чувство тревоги, ухудшение самочувствия;
редко: жажда, потеря равновесия (падения), ощущение скованности в грудной клетке, язва;
очень редко: увеличение массы жировой ткани.

Лабораторные и инструментальные данные

часто: отклонение от нормы показателей функции печени, повышение активности щелочной фосфатазы в крови, увеличение 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: <http://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. 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.

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 кальций-зависимое 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

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

Касторовое масло, гидрогенизированное полиоксиэтиленом (макрогола глицерилгидроксистеарат)

Дегидратированный спирт (этанол абсолют.)

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

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

Нельзя комбинировать раствор препарата Програф с другими лекарственными средствами, имеющими щелочную среду (например, ацикловир и ганцикловир), так как такролимус нестабилен в щелочной среде.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытая ампула

2 года.

Приготовленный раствор

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

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

Условия хранения после разведения лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 1 мл в бесцветные стеклянные ампулы вместимостью 2 мл из прозрачного стекла с кольцом и точкой.

По 10 ампул в пластиковую ячейковую упаковку. По одной упаковке вместе с листком-вкладышем в картонной пачке.

Могут быть нанесены стикеры для контроля первого вскрытия.

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

Учитывая иммуносупрессивные свойства такролимуса, во время работы с препаратом следует избегать вдыхания или прямого контакта с кожей или слизистыми оболочками раствора для инъекций, порошка или гранул такролимуса. Если такой контакт произошел, следует промыть кожу, глаза или глаз, в который попал препарат.

Препарат Програф, 5 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения не должен вводиться неразведенным.

Препарат Програф, 5 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения следует разводить 5 % раствором декстрозы или 0,9 % раствором натрия хлорида. Шприцы, иглы, флаконы, другие инструменты и оборудование, используемое для приготовления и введения инфузионного раствора, могут быть сделаны из полиэтилена, полипропилена или стекла, но не должны содержать поливинилхлорид (см. раздел 6.2.). Следует использовать только прозрачные и бесцветные растворы.

Концентрация раствора для инфузий должна находиться в пределах от 0,004 до 0,100 мг/мл. Общий объем инфузии в течение 24 часов должен быть в пределах от 20 до 500 мл.

Разведенный раствор не следует вводить болюсно.

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 VE 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

ЛП-№(005635)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 30.05.2024

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/>.