

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
ПРОГРАФ® / PROGRAF®

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА: ПРОГРАФ®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ (МНН): Такролимус

Лекарственные формы: капсулы 0,5 мг, 1 мг, 5 мг.

Состав:

	0,5 мг	1 мг	5 мг
<i>Активное вещество:</i>			
Такролимус	0,5 мг	1,0 мг	5,0 мг
<i>Вспомогательные вещества:</i>			
Гипромеллоза	0,5 мг	1,00 мг	5,00 мг
Кроскармеллоза натрия	0,5 мг	1,00 мг	5,00 мг
Лактозы моногидрат	62,85 мг	61,35 мг	123,60 мг
Магния стеарат	0,65 мг	0,65 мг	1,40 мг
<i>Состав капсулы:</i>			
Титана диоксид (E 171)	0,340 мг	0,340 мг	0,480 мг
Железа оксид желтый (E 172)	0,048 мг	-	-
Железа оксид красный (E 172)	-	-	0,068 мг
Желатин	27,612 мг	27,660 мг	39,452 мг

Описание

Капсулы 0,5 мг: твердые желатиновые капсулы размером №5, корпус и крышечка непрозрачные светло-желтого цвета с надпечаткой красного цвета «0,5 mg» на крышечке капсулы и «[f]607» на корпусе капсулы. Содержимое капсул – белый порошок.

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

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

Фармакотерапевтическая группа: Иммунодепрессанты. Ингибиторы кальциневрина.

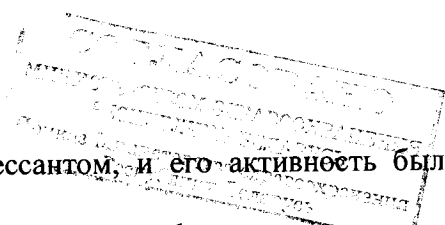
Код АТХ: L04AD02

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

На молекулярном уровне эффекты такролимуса обусловлены связыванием с цитозольным белком (FKBP12), который отвечает за внутриклеточное накопление соединения. Комплекс FKBP12-такролимус специфически и конкурентно связывается с кальциневрином и ингибирует его, что приводит к кальций-зависимому ингибированию Т-клеточных путей сигнальной трансдукции, предотвращая таким образом транскрипцию дискретной группы генов лимфокинов.



Такролимус является крайне высокоактивным иммунодепрессантом, и его активность была доказана в экспериментах *in vitro* и *in vivo*.

В частности, такролимус подавляет образование цитотоксических лимфоцитов, которые, в основном, отвечают за отторжение трансплантата. Такролимус подавляет активацию Т-клеток и зависимую от Т-хелперов пролиферацию В-клеток, а также образование лимфокинов (таких как интерлейкин-2, -3 и γ -интерферон) и экспрессию рецептора интерлейкина-2.

Результаты, согласно опубликованным данным, при первичной трансплантации других органов

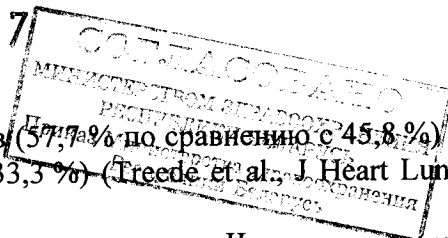
Програф стал общепризнанным первичным иммунодепрессантом при проведении терапии после трансплантации поджелудочной железы, легкого и кишечника. В проспективных опубликованных исследованиях применение такролимуса в качестве первичного иммунодепрессанта было изучено примерно на 175 пациентах после трансплантации легких, на 475 пациентах после трансплантации поджелудочной железы и на 630 пациентах после трансплантации кишечника. В целом, профиль безопасности такролимуса в этих опубликованных исследованиях был аналогичен профилю, описанному в крупномасштабных исследованиях, в которых такролимус применяли в качестве первичной терапии при трансплантации печени, почек и сердца. Ниже кратко представлены результаты оценки эффективности в наиболее крупномасштабных исследованиях при применении по каждому показанию.

Трансплантация легкого

В промежуточном анализе недавно проведенного многоцентрового исследования были рассмотрены 110 пациентов, которые были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу лечения такролимусом и группу лечения циклоспорином. Терапию такролимусом начинали в виде непрерывной внутривенной инфузии в дозе 0,01 - 0,03 мг/кг/сутки, такролимус для приема внутрь применяли в дозе 0,05 - 0,3 мг/кг/сутки. У пациентов группы такролимуса по сравнению с пациентами группы циклоспорина в первый год после проведения трансплантации была отмечена более низкая частота развития эпизодов острого отторжения (11,5 % по сравнению с 22,6 %) и более низкая частота развития хронического отторжения, синдрома облитерирующего бронхиолита (2,86 % по сравнению с 8,57 %). Годичная выживаемость составила 80,8 % в группе такролимуса и 83 % в группе циклоспорина (Treede et al., 3rd ICI San Diego, US, 2004; Abstract 22).

В другое рандомизированное исследование было включено 66 пациентов, получавших такролимус, и 67 пациентов, получавших циклоспорин. Терапия такролимусом была начата в виде непрерывной внутривенной инфузии в дозе 0,025 мг/кг/сутки, такролимус для приема внутрь применяли в дозе 0,15 мг/кг/сутки с последующей коррекцией дозы до достижения целевых минимальных концентраций 10 - 20 нг/мл. Годичная выживаемость пациентов составила 83 % в группе такролимуса и 71 % в группе циклоспорина, выживаемость в течение 2 лет составил 76 % и 66 %, соответственно. Число эпизодов острого отторжения на 100 пациенто-дней было меньше в группе такролимуса (0,85 эпизода) по сравнению с таковой в группе циклоспорина (1,09 эпизода). Облитерирующий бронхиолит развился у 21,7 % пациентов в группе такролимуса и у 38,0 % пациентов в группе циклоспорина ($p=0,025$). Значимо большему числу пациентов, получавшим циклоспорин ($n=13$), потребовался переход на такролимус по сравнению с количеством пациентов группы такролимуса ($n=2$), которым потребовался переход на циклоспорин ($p=0,02$) (Keenan et al., Ann Thoracic Surg 1995;60:580).

В дополнительном двухцентровом исследовании 26 пациентов были рандомизированы в группу такролимуса, а 24 пациента - в группу циклоспорина. Терапия такролимусом была начата в виде непрерывной внутривенной инфузии в дозе 0,05 мг/кг/сутки, такролимус для приема внутрь применяли в дозе 0,1-0,3 мг/кг/сутки с последующей коррекцией дозы до достижения целевой минимальной концентрации 12-15 нг/мл. Годичная выживаемость составила 73,1 % в группе такролимуса и 79,2 % в группе циклоспорина. Доля пациентов с отсутствием острого



отторжения была выше в группе такролимуса через 6 месяцев (57,9% по сравнению с 45,8%) и 1 год после трансплантации легкого (50% по сравнению с 33,3%) (Treed et al., J Heart Lung Transplant 2001;20:511).

В трех исследованиях была продемонстрирована сходная выживаемость. Частота развития острого отторжения была численно ниже при применении такролимуса во всех трех исследованиях, и в одном исследовании была отмечена значимо более низкая частота развития синдрома облитерирующего бронхиолита при применении такролимуса.

Трансплантация поджелудочной железы

В многоцентровое исследование были включены 205 пациентов, которым была проведена одновременная трансплантация поджелудочной железы и почки; пациенты были рандомизированы на получение такролимуса (n=103) или циклоспорина (n=102). Начальная соответствующая протоколу доза такролимуса при приеме внутрь составила 0,2 мг/кг/сутки, затем была проведена коррекция дозы до достижения целевой минимальной концентрации 8 - 15 нг/мл к 5 дню и 5 - 10 нг/мл через 6 месяцев. Выживаемость трансплантатов поджелудочной железы через 1 год была значимо выше в группе такролимуса: 91,3% по сравнению с 74,5% в группе циклоспорина (p < 0,0005), в то время как выживаемость трансплантатов почки была одинаковой в обеих группах. Всего 34 пациента были переведены с терапии циклоспорином на терапию такролимусом, и лишь 6 пациентам, получавшим такролимус, потребовалась альтернативная терапия (Bechstein et al., Transplantation 2004;77:1221).

Трансплантация кишечника

В опубликованном клиническом опыте одного центра по применению такролимуса в качестве первичной терапии после трансплантации кишечника показано, что актуарная выживаемость 155 пациентов (65 пациентов после трансплантации только кишечника, 75 - после трансплантации печени и кишечника, 25 - после трансплантации нескольких внутренних органов), получавших такролимус и преднизолон, составил 75% через 1 год, 54% - через 5 лет и 42% - через 10 лет. В первые годы начальная доза такролимуса при приеме внутрь составляла 0,3 мг/кг/сутки. В течение 11 лет результаты непрерывно улучшались с увеличением опыта. Было сделано заключение о том, что улучшению результатов в динамике при применении лекарственного препарата по данному показанию способствовали различные инновации, такие как методы раннего выявления инфекций, вызываемых вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ) и цитомегаловирусом (ЦМВ), аугментация костного мозга, дополнительное применение антагониста интерлейкина-2 даклизумаба, более низкие начальные дозы такролимуса и целевые минимальные концентрации 10 - 15 нг/мл, и самая последняя разработка, облучение аллотрансплантата (Abu-Elmagd et al., Ann Surg 2001; 234:404).

Фармакокинетика

Абсорбция

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

В исследованиях с участием здоровых добровольцев была показана биоэквивалентность капсул ПРОГРАФА по 0,5 мг, 1,0 мг и 5,0 мг при приеме в равных дозах.

Наибольшая скорость и степень абсорбции такролимуса достигается при приеме препарата натощак. Скорость и степень абсорбции такролимуса при одновременном приеме с пищей

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

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

Выделение желчи не влияет на абсорбцию ПРОГРАФА.

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

Распределение и элиминация

Распределение такролимуса в организме человека после внутривенного введения имеет двухфазный характер. В системном кровотоке такролимус хорошо связывается с эритроцитами. Соотношение концентраций такролимуса в цельной крови и плазме $\approx 20:1$. Значительная доля такролимуса плазмы ($> 98,8\%$) находится в связанном с белками плазмы (сывороточный альбумин, α -1-кислый гликопротеин) состоянии.

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

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. У детей с пересаженной печенью общий клиренс примерно в 2 раза выше, чем у взрослых пациентов с пересаженной печенью. Низкий гематокрит и гипопропротеинемия 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.

Метаболизм и биотрансформация

Такролимус активно метаболизируется в печени, главным образом, при помощи цитохрома P450 CYP3A4. Метаболизм такролимуса интенсивно протекает в стенке кишечника. Идентифицировано несколько метаболитов такролимуса. В экспериментах *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.

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 около 1 % такролимуса определялось в неизменном виде. Следовательно, такролимус перед элиминацией практически полностью метаболизируется: основным путем элиминации была желчь.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Профилактика отторжения аллотрансплантатов печени, почки или сердца.

Терапия отторжения аллотрансплантата при резистентности к лечению другими иммунодепрессантами.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к такролимусу или другим макролидам.

Гиперчувствительность к любому из вспомогательных веществ.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

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

Бесконтрольный перевод пациентов с одного препарата такролимуса на другой (включая переход с обычных капсул на пролонгированные капсулы) является небезопасным. Это может привести к отторжению трансплантата или повышению частоты побочных эффектов. Поэтому в случае перевода пациента с одной лекарственной формы на другую или при одновременном применении двух форм, необходимо мониторировать концентрацию такролимуса в крови для выявления различий абсорбции такролимуса. Пациенту следует принимать одну из лекарственных форм такролимуса с соблюдением рекомендованного режима дозирования. Изменение лекарственной формы или режима дозирования следует осуществлять только под контролем специалиста в области трансплантологии. После перевода необходимо проводить тщательный мониторинг концентрации такролимуса в крови и корректировать дозу препарата для поддержания системной концентрации такролимуса на адекватном уровне.

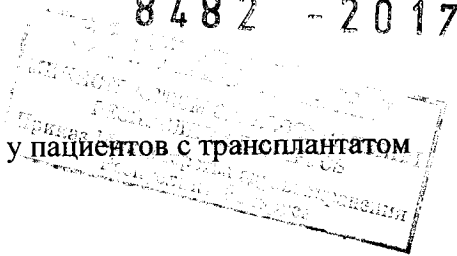
Первоначальные дозы, представленные ниже, следует рассматривать только в качестве рекомендаций. В начальном послеоперационном периоде ПРОГРАФ обычно применяют в сочетании с другими иммунодепрессантами. Доза может варьировать в зависимости от режима иммуносупрессивной терапии. Выбор дозы ПРОГРАФА должен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

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

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

Способ применения

Пероральную суточную дозу ПРОГРАФА разбивают на 2 приема (утром и вечером) равными дозами. Прием капсул ПРОГРАФА осуществляется сразу после их извлечения из блистера. Пациентов следует предупредить о наличии в упаковке влагопоглотителя (пакетика с силикагелем), который не предназначен для приема. Капсулы рекомендуется запивать жидкостью (предпочтительно, водой). Для достижения максимальной абсорбции препарат рекомендуется принимать на пустой желудок: за 1 час или через 2-3 часа после приема пищи.



Не отмечено заметного влияния пищи на абсорбцию препарата у пациентов с трансплантатом почки.

Продолжительность приема препарата

Для профилактики отторжения трансплантата состояние иммуносупрессии необходимо поддерживать постоянно; следовательно, продолжительность терапии не ограничена. Внутривенную терапию препаратом не следует проводить более 7 дней.

Трансплантация печени

Первичная иммуносупрессия – взрослые

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

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

Первичная иммуносупрессия - дети

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

Поддерживающая терапия – взрослые и дети

В посттрансплантационном периоде дозы ПРОГРАФА 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 препарата.

Лечение отторжения – взрослые и дети.

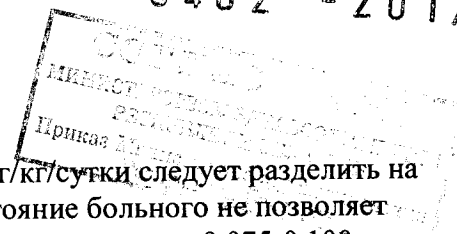
Для лечения эпизодов отторжения необходимо применение более высоких доз ПРОГРАФА в сочетании с дополнительной кортикостероидной терапией и короткими курсами введения моно/поликлональных антител. Если отмечаются признаки токсичности, может потребоваться снижение дозы ПРОГРАФА.

При переводе пациентов на терапию ПРОГРАФОМ рекомендуются такие же начальные дозы как при первичной иммуносупрессии. Для получения информации о переводе пациентов с терапии циклоспорином на ПРОГРАФ смотрите руководство в конце данного раздела «Коррекция дозы препарата у особых популяций пациентов».

Трансплантация почки

Первичная иммуносупрессия - взрослые

Пероральную терапию ПРОГРАФОМ необходимо начинать с дозы 0,20-0,30 мг/кг/сутки, разделив её на два приема (например, утром и вечером). Терапию препаратом следует начать в течение 24 часов после завершения операции. Если состояние пациента не позволяет принимать препарат внутрь, необходимо начать внутривенную терапию с дозы 0,05 – 0,10 мг/кг/сутки в виде непрерывной 24-часовой инфузии.



Первичная иммуносупрессия - дети

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

Поддерживающая терапия – взрослые и дети

В ходе поддерживающей терапии дозы ПРОГРАФА обычно снижают. В некоторых случаях появляется возможность отменить сопутствующие иммунодепрессанты, оставив ПРОГРАФ в качестве базового компонента двойной терапии. Улучшение состояния пациента после трансплантации может изменить фармакокинетику такролимуса; при этом возникнет потребность в коррекции дозы препарата.

Лечение реакции отторжения – взрослые и дети

Для лечения эпизодов отторжения необходимо применение более высоких доз ПРОГРАФА в сочетании с дополнительной кортикостероидной терапией и короткими курсами введения моно/поликлональных антител. Если отмечаются признаки токсичности, может потребоваться снижение дозы ПРОГРАФА.

При переводе пациентов на терапию ПРОГРАФОМ рекомендуются такие же начальные дозы как при первичной иммуносупрессии. Для получения информации о переводе пациентов с терапии циклоспорином на ПРОГРАФ смотрите руководство в конце данного раздела «Коррекция дозы препарата у особых популяций пациентов».

Трансплантация сердца

Первичная иммуносупрессия - взрослые

ПРОГРАФ может применяться в сочетании с индукционной терапией антителами (что позволяет отсрочить начало применения ПРОГРАФА) или без назначения антител у клинически стабильных больных. Вслед за индукцией антителами пероральную терапию ПРОГРАФОМ необходимо начинать с дозы 0,075 мг/кг/сутки, разделенной на два приема (например, утром и вечером). Начать прием препарата следует в течение 5 дней после операции, как только стабилизируется клиническое состояние больного. Если состояние пациента не позволяет принимать препарат внутрь, необходимо начать внутривенную терапию с дозы 0,01 – 0,02 мг/кг/сутки 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, почки). В таком случае такролимус в начальной дозе 2-4 мг/сут комбинируется с микофенолата мофетиллом и кортикостероидами или сиролимусом и кортикостероидами.

Первичная иммуносупрессия – дети

После трансплантации сердца у детей первичная иммуносупрессия ПРОГРАФОМ 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 больного на пероральный прием препарата. Исходная пероральная доза ПРОГРАФА должна быть 0,30 мг/кг/сутки и назначаться через 8-12 часов после прекращения внутривенной инфузии.

Вслед за индукцией антителами пероральный прием ПРОГРАФА 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 ПРОГРАФА обычно снижают. Улучшение состояния пациента после трансплантации может изменить фармакокинетику такролимуса; при этом возникнет потребность в коррекции дозы препарата.

Лечение реакции отторжения – взрослые и дети.

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

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

При переводе детей на терапию ПРОГРАФОМ исходную дозу препарата 0,2-0,3 мг/кг/сут следует также разделить на два приема (например, утром и вечером).

Для получения информации о переводе пациентов с терапии циклоспорином на ПРОГРАФ смотрите руководство в конце данного раздела «Коррекция дозы препарата у особых популяций пациентов».

Рекомендации по дозированию - терапия отторжения, аллотрансплантация других органов

Рекомендации по дозированию лекарственного препарата при трансплантации легкого, поджелудочной железы и кишечника основаны на ограниченных данных проспективных клинических исследований. У пациентов после трансплантации легкого препарат Програф для приема внутрь применяли в начальной дозе 0,10-0,15 мг/кг/сутки, у пациентов после трансплантации поджелудочной железы - в начальной дозе 0,2 мг/кг/сутки, у пациентов после трансплантации кишечника - в начальной дозе - 0,3 мг/кг/сутки.

Рекомендуемые дозы после аллотрансплантации других органов

Рекомендации по дозированию ПРОГРАФА для больных после аллотрансплантации кишки основаны на данных отдельных проспективных клинических исследований. У пациентов после аллотрансплантации кишки начальная доза препарата составляет 0,3 мг/кг/сут.

Коррекция дозы препарата у особых популяций пациентов

Пациенты с печеночной недостаточностью

Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью может потребоваться уменьшение дозы для того, чтобы поддерживать целевой минимальный уровень препарата в рамках рекомендуемых величин.

Пациенты с почечной недостаточностью

Так как фармакокинетика такролимуса не меняется в зависимости от почечной функции, коррекция 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).

Дети

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

Пожилые пациенты

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

Перевод с циклоспорина на ПРОГРАФ

Одновременное применение циклоспорина и ПРОГРАФА может увеличить период полувыведения циклоспорина и усилить токсические эффекты. Поэтому необходимо проявлять осторожность при переводе пациентов с циклоспорина на терапию ПРОГРАФОМ. Лечение ПРОГРАФОМ следует начинать после оценки концентраций циклоспорина в крови и клинического состояния пациента. Применение препарата следует отложить при наличии повышенных концентраций циклоспорина в крови больного. На практике препарат назначается через 12-24 часа после отмены циклоспорина. После перевода пациента необходимо продолжать мониторинг концентраций циклоспорина в крови больного в связи с возможностью нарушения клиренса циклоспорина.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

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

Многие из нежелательных явлений, представленных ниже, обратимы и/или уменьшаются при снижении дозы. В рамках каждой частотной группы нежелательные явления представлены в порядке убывающей серьезности. Нежелательные явления, классифицированные по органам и системам, перечислены ниже в порядке убывающей частоты выявления: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $\leq 1/100$), редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), неизвестно (для установления частоты которых данных недостаточно).

Сердце

часто: ишемические коронарные расстройства, тахикардия;

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

редко: перикардиальный выпот;

очень редко: нарушение ритма сердца типа "пируэт" (двунаправленная веретенообразная желудочковая тахикардия).

Кровь и лимфатическая система

часто: анемия, лейкопения, тромбоцитопения, лейкоцитоз, отклонения в показателях анализа эритроцитов;

нечасто: коагулопатии, отклонения в показателях коагулограммы, панцитопения, нейтропения;

редко: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, гипопротромбинемия;

очень редко: парциальная красноклеточная аплазия, агранулоцитоз, гемолитическая анемия.

Нервная система

очень часто: тремор, головная боль;

часто: судороги, нарушения сознания, парестезии и дизестезии, периферические невропатии, 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.

Орган зрения

часто: нечеткость зрения, фотофобия, нарушения со стороны глаз;

нечасто: катаракта;

редкие: слепота.

Орган слуха и равновесия

часто: шум (звон) в ушах;

нечасто: снижение слуха;

редко: нейросенсорная глухота;

очень редко: нарушения слуха.

Дыхательная система и средостение

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 расстройства

очень часто: диарея, тошнота;

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

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

редко: субилеус, панкреатические псевдокисты.

Почки и мочевые пути

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.

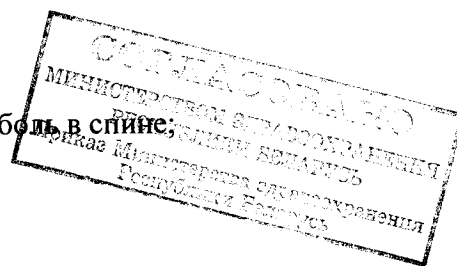
Кожа и подкожная клетчатка

часто: зуд, сыпь, алопеция, акне, гипергидроз;

нечасто: дерматит, фотосенсибилизация;

редко: токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла);

очень редко: синдром Стивенса-Джонсона.



Костно-мышечная система и соединительная ткань

часто: артралгия, мышечные судороги, боль в конечностях, **боль в спине;**

нечасто: суставные расстройства;

редко: затруднения движения.

Эндокринная система

редко: гирсутизм.

Метаболизм и питание

очень часто: гипергликемия, сахарный диабет, гиперкалиемия;

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

нечасто: обезвоживание, гипопротеинемия, гиперфосфатемия, гипогликемия.

Инфекции и инвазии

На фоне терапии такролимусом, как и другими иммунодепрессантами, часто повышается риск локальных и генерализованных инфекционных заболеваний (вирусных, бактериальных, грибковых, протозойных). Может ухудшиться течение ранее диагностированных инфекционных заболеваний.

Сообщалось о случаях нефропатии, ассоциированной с ВК-вирусом, а также прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), ассоциированной с JC-вирусом, наблюдались на фоне иммуносупрессивной терапии, включая терапию ПРОГРАФОМ.

Иммунная система

У пациентов, принимавших такролимус, наблюдались аллергические и анафилактические реакции (см. раздел «Особые указания»).

Травмы, отравления, 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. Имеются сообщения, что некоторые из таких случаев ассоциировались с отторжением трансплантата (оценить частоту встречаемости по доступным данным не представляется возможным).

Доброкачественные, злокачественные и неидентифицированные новообразования

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

Сосудистая система

очень часто: артериальная гипертензия;

часто: кровотечение, тромбэмболические и ишемические осложнения, нарушение периферического кровообращения, артериальная гипотензия;

нечасто: инфаркт, тромбоз глубоких вен конечностей, шок.

Общие расстройства и осложнения

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, язвы;

очень редко: увеличение массы жировой ткани.

Печень и желчные пути

часто: холестаз и желтуха, поражение клеток печени и гепатит, холангит;

редко: тромбоз печеночной артерии, облитерирующий эндофлебит печеночных вен;

очень редко: печеночная недостаточность, стеноз желчных протоков.

Репродуктивная система и молочные железы

нечасто: дисменорея и маточное кровотечение.

Психическая сфера

очень часто: бессонница;

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

нечасто: психотические расстройства.

Лабораторные и инструментальные данные:

часто: отклонение от нормы активности ферментов печени и показателей функции печени, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, увеличение массы тела;

нечасто: повышение уровня амилазы в крови, аномальные показатели ЭКГ, отклонение от нормы частоты сердечных сокращений и частоты пульса, снижение массы тела, повышение уровня лактатдегидрогеназы в крови;

очень редко: отклонение от нормы показателей эхокардиограммы, удлинение интервала QT.

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

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата является важным. Это позволяет продолжить мониторинг соотношения "польза-риск" при применении лекарственного препарата. Просьба к медицинским работникам сообщать о всех подозреваемых нежелательных реакциях, используя национальные системы фармаконадзора.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Отмечены несколько случаев случайной передозировки препарата. При этом наблюдались следующие симптомы: тремор, головная боль, тошнота, рвота, инфекции, крапивница,

летаргия, увеличение уровня азота мочевины крови и повышение сывороточных концентраций креатинина, и увеличение уровней аланин аминотрансферазы.

Специфический антидот к ПРОГРАФУ отсутствует. Если развилась передозировка, необходимо принять стандартные меры купирования и проводить симптоматическое лечение. В связи с высоким молекулярным весом, плохой растворимостью в воде и связыванием с эритроцитами и белками плазмы крови в значительной степени, ожидается, что при передозировке такролимуса диализ не будет эффективен. У отдельных больных с очень высокими уровнями препарата в плазме крови гемофильтрация и диафильтрация оказались эффективными, понижая токсические концентрации лекарства. В случаях развития интоксикации после перорального приема препарата может помочь промывание желудка и/или прием адсорбентов (таких как активированный уголь).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Метаболические взаимодействия

Такролимус, находящийся в системном кровотоке, подвергается метаболизму в печеночном цитохроме СYP3A4. Имеются также сведения о протекании метаболизма такролимуса в желудочно-кишечном тракте в системе цитохрома СYP3A4, находящейся в стенке кишечника. Одновременный прием препаратов или лекарственных трав с установленным ингибирующим или индуцирующим действием на СYP3A4 может соответственно повысить или понизить концентрации такролимуса в крови. Поэтому для поддержания адекватного и постоянного уровня такролимуса рекомендуется контролировать его концентрацию в крови и, при необходимости, корректировать дозу ПРОГРАФА.

На основании клинического опыта было установлено, что концентрацию такролимуса в крови могут существенно повышать следующие препараты: противогрибковые средства (кетоконазол, флуконазол, итраконазол, вориконазол), макролидные антибиотики (эритромицин), ингибиторы ВИЧ протеаз (например, ритонавир, нелфинавир, саквинавир) или ингибиторы HCV протеаз (например, теллапревир, боцепревир). При назначении этих препаратов с такролимусом может потребоваться снижение доз ПРОГРАФА. Менее выраженное лекарственное взаимодействие наблюдалось при одновременном применении такролимуса с клотримазолом, кларитромицином, джозамицином, нифедипином, никардипином, дилтиаземом, верапамилом, амиодароном, даназолом, этинилэстрадиолом, омепразолом и нефазодоном, а также лекарственными средствами растительного происхождения (китайскими), содержащими экстракты *Schisandra sphenanthera*.

В исследованиях *in vitro* было показано, что потенциальными ингибиторами метаболизма такролимуса являются следующие вещества: бромокриптин, кортизон, далсон, эрготамин, гестоден, лидокаин, мефенитоин, миконазол, мидазолам, нилвадипин, норэтистерон, хинидин, тамоксифен, (триацетил)олеандомицин.

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

Лансопразол и циклоспорин могут потенциально ингибировать СYP3A4-опосредованный метаболизм такролимуса и повышать его концентрацию в крови.

Было установлено, что концентрацию такролимуса в крови могут существенно снизить следующие препараты: рифампицин, фенитоин, зверобой (*Hypericum perforatum*). При назначении этих препаратов с такролимусом может потребоваться увеличение доз ПРОГРАФА. Клинически значимые взаимодействия наблюдались с фенобарбиталом.

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

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

Такролимус ингибирует CYP3A4 и при одновременном приеме может оказать влияние на препараты, метаболизирующиеся в системе CYP3A4. Период полувыведения циклоспорина при одновременном применении с такролимусом увеличивается. Также могут наблюдаться синергические/аддитивные нефротоксические эффекты. По этим причинам одновременный прием циклоспорина и такролимуса не рекомендуется, а при назначении такролимуса пациентам, которые ранее принимали циклоспорин, необходимо соблюдать осторожность.

Такролимус повышает уровень фенитоина в крови.

Так как такролимус может снижать клиренс гормональных контрацептивов, важно соблюдать осторожность при выборе средств контрацепции.

При одновременном приеме с такролимусом фармакокинетика статинов не меняется.

Такролимус может увеличивать концентрацию в крови босентана, потенцируя его нежелательные реакции, т.к. такролимус и босентан метаболизируются CYP3A4.

Такролимус потенциально способен снизить клиренс и увеличивать период полувыведения фенобарбитала и антипирина.

Прокинетические средства (метоклопрамид, цизаприд), циметидин, гидроокись магния и алюминия увеличивают системную концентрацию такролимуса.

Потенциально неблагоприятные лекарственные взаимодействия

Одновременное применение такролимуса с препаратами, обладающими нефро- или нейротоксичностью (например, аминогликозиды, ингибиторы гиразы, ванкомицин, котримоксазол, нестероидные противовоспалительные средства, ганцикловир, ацикловир) может способствовать усилению этих эффектов.

В результате совместного применения такролимуса с амфотерицином В и ибупрофеном наблюдалось усиление нефротоксичности.

Так как такролимус может способствовать развитию или усиливать гиперкалиемию, следует избегать применения высоких доз калия или калийсберегающих диуретиков (амилорид, триамтерен, спиронолактон).

При одновременном приеме такролимуса и эплеренона может повыситься уровень калия в крови. С целью профилактики осложнений необходимо регулярно определять уровень калия в крови.

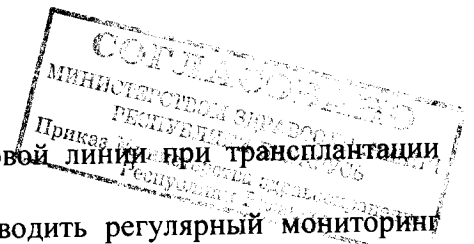
Иммунодепрессанты могут изменять реакцию организма на вакцинацию: вакцинация в период лечения такролимусом может быть менее эффективной. Следует избегать применения живых ослабленных вакцин.

Связывание с белками

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

Несовместимость

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



МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

ПРОГРАФ не должен применяться в качестве препарата первой линии при трансплантации костного мозга между HLA-совместимыми сибсами.

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 печёночной и почечной функции, гематологические показатели, коагулограмма, уровень протеинемии. При наличии клинически значимых изменений, необходима коррекция иммуносупрессивной терапии.

В практике наблюдались ошибки в применении препаратов такролимуса, включающие необоснованный, непреднамеренный или бесконтрольный перевод пациентов с одной лекарственной формы такролимуса (стандартной или пролонгированной) на другую. Это приводило к серьёзным нежелательным явлениям, включая отторжение трансплантата или другим побочным эффектам, 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.

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

При диарее уровни такролимуса в крови могут значительно изменяться; при появлении диареи необходим тщательный мониторинг концентраций такролимуса в крови.

Пациентам с нарушениями функции печени препарат следует назначать с особой осторожностью, в связи с потенциальным снижением метаболизма препарата и увеличением концентрации такролимуса в крови.

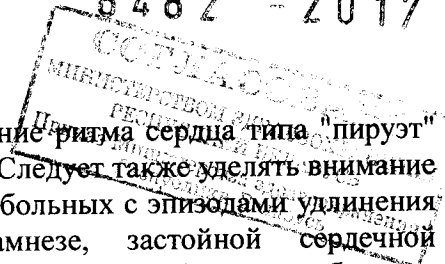
В связи с наличием у препарата нефротоксического потенциала рекомендуется соблюдать особую осторожность при лечении пациентов с почечной дисфункцией.

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

Случаи гипертрофии желудочков или гипертрофии перегородок сердца, о которых сообщалось как о кардиомиопатии, редко, но наблюдались у пациентов, принимавших ПРОГРАФ, и поэтому возможны при лечении ПРОГРАФОМ. В большинстве случаев гипертрофия миокарда была обратима и наблюдалась при концентрациях такролимуса в крови, превышающих рекомендованные. К другим факторам, повышающим риск этого нежелательного явления, относятся: наличие предшествующего заболевания сердца, применение кортикостероидов, артериальная гипертензия, почечная и печеночная дисфункция, инфекции, гиперволемиа, отеки. Пациентам, имеющим высокий риск и получающим интенсивную иммуносупрессивную терапию, до и после трансплантации (через 3 и 9-12 месяцев) необходимо проводить эхокардиографический и ЭКГ контроль. В связи с риском сердечной недостаточности, аритмии, инфаркта миокарда, стенокардии, поражения миокарда (см. "ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ"), при лечении других заболеваний также необходимо регулярно проводить электрокардиографическое исследование, эхокардиографию, рентгенографию легких и др. Если выявляются аномалии, следует рассмотреть вопрос о снижении дозы ПРОГРАФА или замены препарата на другой иммунодепрессант.

Так как возможно развитие артериальной гипертензии, необходимо периодически контролировать артериальное давление.

8482 - 2017



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

Следует помнить о риске чрезмерного подавления иммунитета с повышением чувствительности к инфекциям, склонности к развитию лимфом и других злокачественных новообразований. Пациентам с инфекциями препарат следует назначать с особой осторожностью, т.к. может ухудшиться течение инфекций.

У пациентов, лечившихся такролимусом, возможно развитие посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний (ПТЛЗ), ассоциированных с вирусом Эпштейна-Барр. При одновременном применении препарата с антилимфоцитарными антителами риск ПТЛЗ повышается. Также имеются сведения о повышении риска ПТЛЗ у пациентов с выявленным капсидным антигеном вируса Эпштейна-Барр. Поэтому перед назначением ПРОГРАФА 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.

Имеются сообщения о возникновении синдрома обратимой энцефалопатии с преимущественным поражением затылочных долей на фоне терапии такролимусом. Если у пациента, принимающего такролимус, появляются симптомы, характерные для синдрома обратимой энцефалопатии с преимущественным поражением затылочных долей: 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.

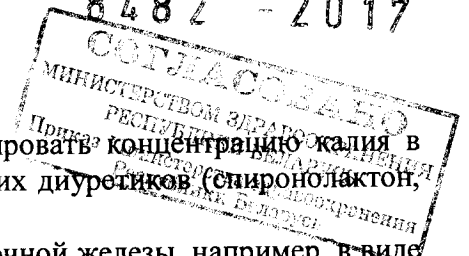
У пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, включая ПРОГРАФ, повышен риск оппортунистических инфекций (вызванных бактериями, грибами, вирусами, простейшими). Среди этих инфекций отмечается нефропатия, ассоциированная с ВК-вирусом, а также ассоциированная с JC-вирусом прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ). 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 почечной функции или неврологические симптомы на фоне иммуносупрессивной терапии.

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

Риск развития вторичного рака неизвестен.

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.

8482 - 2017



В связи с риском гиперкалиемии, необходимо часто контролировать концентрацию калия в крови. Важно исключить параллельный прием калийсберегающих диуретиков (спиронолактон, калия канреонат, триамтерен) и избыточное потребление калия.

В связи с высокой вероятностью нарушения функции поджелудочной железы, например, в виде гипергликемии или глюкозурии (см. "ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ"), пациентов необходимо тщательно обследовать и регулярно контролировать значения лабораторных тестов (биохимический анализ крови, уровень глюкозы натощак, амилаза сыворотки крови, глюкоза в моче и т.д.). Важно учитывать, что риск развития нарушений функции поджелудочной железы выше на начальных этапах терапии.

У пациентов, получающих препарат, может быть снижена поддерживающая доза кортикостероидов. Необходимо уделять особое внимание выявлению нежелательных реакций кортикостероидов.

В случае развития реакции «трансплантат против хозяина», лечение рекомендуется начинать как можно раньше. У пациентов, получающих циклоспорин, необходимо определиться с целесообразностью продолжения дальнейшей терапии этим препаратом. Если принято решение о нецелесообразности дальнейшего приема циклоспорина, то его следует немедленно отменить и заменить ПРОГРАФОМ.

Особое внимание следует уделить профилактике и борьбе с инфекциями.

Такролимус несовместим с поливинилхлоридом (PVC). Если содержимое капсул необходимо вводить через назогастральный зонд, последний не должен содержать поливинилхлорид.

Вспомогательные вещества

Так как ПРОГРАФ содержат лактозу, следует соблюдать особую осторожность при назначении препарата пациентам с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью галактозы, недостаточностью лактазы Лаппа (Lapp) или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

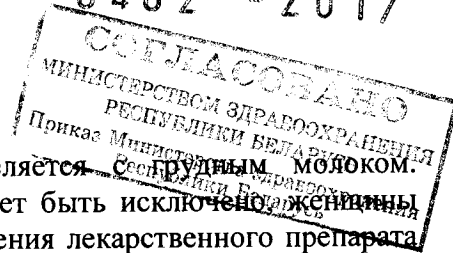
Печатные чернила, используемые для маркировки капсул лекарственного препарата ПРОГРАФ 0,5 мг и 1 мг, содержат соевый лецитин. У пациентов с гиперчувствительностью к арахису или сое следует сравнить риск и степень тяжести гиперчувствительности и пользу применения лекарственного препарата ПРОГРАФ.

Применение при беременности и в период лактации

Беременность

Данные, полученные у человека, демонстрируют, что такролимус может проникать через плаценту. Ограниченные данные, полученные у реципиентов трансплантированных органов, свидетельствуют об отсутствии доказательств повышенного риска нежелательного воздействия на течение и исход беременности при проведении терапии такролимусом по сравнению с другими иммунодепрессантами. Однако были зарегистрированы случаи спонтанного прерывания беременности. На сегодняшний день другие значимые эпидемиологические данные отсутствуют. В связи с необходимостью терапии может быть рассмотрен вопрос о применении такролимуса у беременных женщин, когда отсутствует более безопасный альтернативный препарат, и когда предполагаемая польза оправдывает потенциальный риск для плода. В случае воздействия лекарственного препарата во *внутриутробном* периоде рекомендуется мониторинг новорожденного на предмет возможных нежелательных эффектов такролимуса (особенно воздействия на почки). Существует риск преждевременных родов (на сроке <37 недель), а также гиперкалиемии у новорожденного, которая, однако самопроизвольно нормализуется.

У крыс и кроликов такролимус вызывал эмбриофетальную токсичность в дозах, при применении которых была продемонстрирована токсичность для организма матери.



Период грудного вскармливания

Клинические данные демонстрируют, что такролимус выделяется с грудным молоком. Поскольку негативное воздействие на новорожденного не может быть исключено, женщины должны воздерживаться от кормления грудью во время применения лекарственного препарата ПРОГРАФ.

Фертильность

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

Применение в педиатрической практике

Безопасность препарата для детей с низкой массой тела при рождении, младенцев и грудных детей не установлена для трансплантации почки и трансплантации костного мозга (недостаточно клинического опыта).

Безопасность препарата для детей не установлена для трансплантации сердца, легкого, поджелудочной железы.

Применение у пожилых людей

Так как у пациентов пожилого возраста снижена почечная и печеночная функция, а также функция иммунной и других систем, назначать препарат этой категории пациентов следует с особой тщательностью и осторожностью, регулярно мониторируя состояние пациента.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Такролимус может вызывать зрительные и неврологические расстройства, особенно в сочетании ПРОГРАФА с алкоголем.

УПАКОВКА

По 10 капсул в блистере из ПВХ/алюминиевой фольги, по 5 блистеров в запаянном алюминиевом пакете вместе с пакетиком, содержащим 1 г силикагеля.

По 1 запаянному алюминиевому пакету вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

1 год после вскрытия первичной упаковки (запаянного алюминиевого пакета).

Препарат не следует применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

В защищенном от влаги месте в оригинальной упаковке при температуре не выше 25°C.

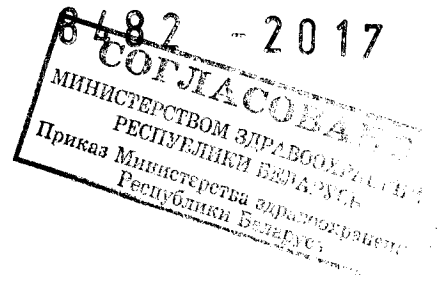
УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту врача. Хранить в недоступном для детей месте. Капсулы следует принимать сразу после извлечения из блистера

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Владелец Регистрационного удостоверения
Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нидерланды

НД РБ



Произведено

Астеллас Ирланд Ко. Лтд., Ирландия
Kerry Country Killorglin, Ireland
Киллорглин, округ Керри, Ирландия

Претензии по качеству принимаются представительством компании

«Астеллас Фарма Юроп Б.В.» (Нидерланды) в Москве.

109147 Москва, Марксистская ул. 16
«Мосаларко Плаза-1» бизнес-центр, этаж 3.
Телефон: (495) 737-07-55; 737-07-56
Факс: (495) 737-07-57