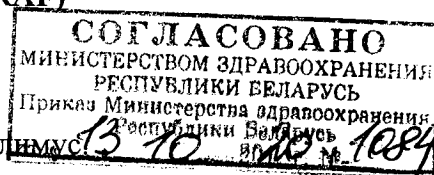


**ИНСТРУКЦИЯ**

(информация для специалистов)  
по медицинскому применению лекарственного средства  
**АДВАГРАФ (ADVAGRAF)**

**Торговое название:** Адваграф.

**Международное непатентованное название:** такролимус



**Форма выпуска:** капсулы пролонгированного действия.

**Описание**

**Капсулы 0,5 мг:** твердые желатиновые капсулы №5, на бледно-желтой крышке капсулы нанесена красная надпись «0,5 mg», на оранжевом корпусе капсулы – «★ 647». Содержимое капсул – белый порошок.

**Капсулы 1 мг:** твердые желатиновые капсулы №4, на белой крышке капсулы нанесена красная надпись «1mg», на оранжевом корпусе капсулы – «★ 677». Содержимое капсул – белый порошок.

**Капсулы 5 мг:** твердые желатиновые капсулы размером № 0, на серовато-красной крышке капсулы нанесена красная надпись «5 mg», на оранжевом корпусе капсулы – «★ 687». Содержимое капсул – белый порошок.

**Состав:** одна капсула пролонгированного действия содержит:

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

**Фармакотерапевтическая группа:** иммуносупрессант. Ингибитор кальциневрина.  
**Код АТС:** [L04AD02]

## **Фамакологические свойства**

### Фамакодинамика

На молекулярном уровне эффекты и внутриклеточная кумуляция такролимуса обусловлены связыванием с цитозольным белком (FKBP 12). Комплекс FKBP 12-такролимус специфически и конкурентно ингибирует кальциневрин, обеспечивая кальцийзависимое блокирование путей передачи Т-клеточных сигналов и предотвращая транскрипцию дискретного ряда лимфокинных генов.

Такролимус – высокоактивный иммунодепрессант. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* такролимус отчетливо уменьшал образование цитотоксических лимфоцитов, которые играют ключевую роль в реакции отторжения трансплантата. Такролимус подавляет образование лимфокинов (интерлейкин -2, -3,  $\gamma$ -интерферон), активацию Т-клеток, экспрессию рецептора интерлейкина-2, а также зависимую от Т-хелперов пролиферацию В-клеток.

### Фамакокинетика

#### Абсорбция

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

#### 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,  $\alpha$ -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. Низкий гематокрит и гипопроteinемия 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.

#### 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 <sup>14</sup>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 метаболизировался: основным путем элиминации была желчь.

#### **Показания к применению**

Предупреждение и лечение отторжения аллотрансплантата печени, почки у взрослых пациентов.

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

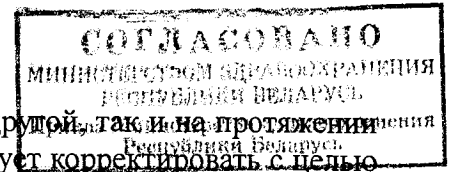
#### **Способ применения и дозы**

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

Бесконтрольный перевод пациентов с одного препарата такролимуса на другой (включая переход с обычных капсул на пролонгированные капсулы) является небезопасным. Это может привести к отторжению трансплантата или повышению частоты побочных эффектов, включая гипо- или гипериммуносупрессию, вследствие возникновения клинически значимых различий в экспозиции такролимуса. Пациенту следует принимать одну из лекарственных форм такролимуса с соблюдением рекомендованного режима дозирования. Изменение лекарственной формы или режима дозирования следует осуществлять только под контролем специалиста в области трансплантологии. После перевода необходимо проводить тщательный мониторинг концентрации такролимуса в крови и корректировать дозу препарата для поддержания системной экспозиции такролимуса на адекватном уровне.

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

При появлении клинических признаков отторжения следует рассмотреть вопрос о необходимости коррекции режима иммуносупрессивной терапии. У стабильных пациентов, переведенных с Прографа (двукратный суточный прием) на Адваграф (однократный суточный прием), с общей суточной дозой 1:1 (мг:мг), системная экспозиция такролимуса (площадь под фармакокинетической кривой ПФК<sub>0-24</sub>) при приеме Адваграфа была примерно на 10 % ниже по сравнению с Прографом. Взаимосвязь между минимальными уровнями такролимуса (C<sub>24</sub>) и системной экспозицией Адваграфа была такой же, как при применении Прографа. При переходе (конверсии) с Прографа на Адваграф следует измерять минимальные уровни



такролимуса как перед конверсией с одного препарата на другой, так и на протяжении последующих двух недель. При этом дозы Адваграфа следует корректировать с целью достижения системной экспозиции такролимуса аналогичной Прографу.

У пациентов после пересадки почки и печени *de novo* ПФК<sub>0-24</sub> такролимуса в 1-е сутки применения Адваграфа была соответственно на 30 % и 50 % ниже по сравнению с эквивалентными дозами Прографа.

К 4-м суткам системная экспозиция такролимуса, оцененная по ( $C_{min}$ ), при применении Прографа и Адваграфа у пациентов после пересадки печени и почки была одинакова. С целью обеспечения адекватной экспозиции такролимуса при лечении Адваграфом в течение первых двух недель после трансплантации рекомендуется регулярный и тщательный мониторинг минимальной ( $C_{min}$ ) концентрации такролимуса в крови. Так как такролимус – вещество с низким клиренсом, для достижения равновесных концентраций после коррекции дозы Адваграфа может потребоваться несколько дней.

Для пациентов, которые не могут принимать препарат перорально непосредственно после трансплантации, такролимус может вводиться внутривенно (Програф 5мг/мл, концентрат для инфузии) в дозе, составляющей примерно одну пятую рекомендованной пероральной дозы для данного показания.

#### ***Способ применения***

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

#### ***Продолжительность приема препарата***

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

#### **Рекомендации по дозированию**

##### ***Трансплантация почки***

##### **Профилактика отторжения трансплантата**

Пероральную терапию Адваграфом следует начинать с суточной дозы 0,20-0,30 мг/кг, один раз в день по утрам. Прием препарата следует начать в течение 24-часов после трансплантации.

##### ***Трансплантация печени***

##### **Профилактика отторжения трансплантата**

Пероральную терапию Адваграфом следует начинать с суточной дозы 0,10-0,20 мг/кг, один раз в день по утрам. Прием препарата следует начать через 12-18 часов после трансплантации.

##### ***Корректировка доз в посттрансплантационный период***

С течением времени после трансплантации почки или печени дозы Адваграфа обычно снижают. В некоторых случаях возможна отмена сопутствующих иммунодепрессантов, т. е. переход на монотерапию Адваграфом. Улучшение состояния пациента может изменить фармакокинетику такролимуса и потребовать дополнительной корректировки доз Адваграфа.

##### ***Лечение отторжения трансплантата***

С целью купирования отторжения трансплантата рекомендуются следующие подходы: повышение дозы такролимуса, усиление терапии кортикостероидами, краткие курсы

терапии моно-/поликлональными антителами. При возникновении признаков токсичности такролимуса (например, выраженные нежелательные реакции) может потребоваться снижение доз Адваграфа. Информация о переходе с циклоспорина на Адваграф содержится в разделе «Конверсия (переход) с циклоспорина на Адваграф».

#### Трансплантация почки и печени

При переходе с других иммунодепрессантов на Адваграф, лечение следует начинать с начальных пероральных доз, описанных выше в разделах «Профилактика отторжения трансплантата» при трансплантации почки и печени.

#### Трансплантация сердца

При переходе на терапию Адваграфом у взрослых пациентов, начальная пероральная суточная доза препарата составляет 0,15 мг/кг, один раз в день по утрам.

#### Пересадка других органов

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

#### ***Конверсия (переход) с циклоспорина на Адваграф***

При переходе с циклоспорина на Адваграф следует соблюдать осторожность. Лечение Адваграфом рекомендуется начинать после определения концентраций циклоспорина в крови и оценки клинического состояния пациента. Конверсию следует отложить при наличии повышенных уровней циклоспорина в крови. На практике терапия такролимусом начинается через 12-24 часа после прекращения приема циклоспорина. После перехода рекомендуется контролировать уровни циклоспорина в крови, поскольку возможно замедление клиренса циклоспорина.

#### ***Конверсия (переход) с Прографа на Адваграф***

Если пациентов после аллотрансплантации, принимающих Програф дважды в день, необходимо перевести на прием Адваграфа один раз в день, соотношение суточных доз в период перехода должно составлять 1:1 (мг:мг). Адваграф рекомендуется принимать по утрам. После перехода на Адваграф необходимо контролировать минимальные ( $C_{min}$ ) концентрации такролимуса в крови и осуществлять коррекцию дозы препарата для поддержания системной экспозиции такролимуса на прежнем уровне.

#### ***Корректировка доз у отдельных категорий пациентов***

##### Пациенты с печеночной дисфункцией

У пациентов с тяжелой печеночной дисфункцией для поддержания минимальных ( $C_{min}$ ) концентраций такролимуса в крови в пределах рекомендованного терапевтического диапазона может потребоваться снижение дозы Адваграфа.

##### Пациенты с почечной дисфункцией

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

##### Раса

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

##### Пол

Сведения о том, что мужчинам и женщинам требуются разные дозы препарата для достижения равных минимальных ( $C_{min}$ ) концентраций такролимуса в крови

отсутствуют.

#### Пожилые пациенты

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

#### Дети

Эффективность и безопасность препарата у больных до 18 лет не установлены. Рекомендации по дозированию препарата для детей до 18 лет отсутствуют в связи с ограниченным клиническим опытом применения у данной категории больных.

#### *Рекомендации по мониторингу терапевтической концентрации такролимуса в крови*

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

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

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

В посттрансплантационный период необходим тщательный мониторинг минимальных ( $C_{min}$ ,  $C_{24}$ ) концентраций такролимуса в крови. Минимальные концентрации Адваграфа в крови следует определять примерно через 24 часа после приема препарата, перед приемом следующей дозы. В первые две недели после трансплантации рекомендуется осуществлять более частый мониторинг минимальной концентрации, затем в период поддерживающей терапии проводится периодический мониторинг. Терапевтический уровень такролимуса в крови следует с особой тщательностью контролировать после перехода с Прографа на Адваграф, при корректировке доз препаратов, при внесении изменений в режим иммуносупрессивной терапии или при одновременном применении препаратов, которые могут вызвать изменение концентраций такролимуса в крови (см. разделы «Конверсия (переход) с циклоспорина на Адваграф», «Конверсия (переход) с Прографа на Адваграф.» и «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). Частота мониторинга уровня препарата в крови определяется клинической необходимостью. Поскольку Адваграф – препарат с низким клиренсом, для достижения равновесных концентраций такролимуса в крови после коррекции дозы Адваграфа может потребоваться несколько дней.

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

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

### **Побочное действие**

В связи с особенностями основного заболевания и 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 частые ( $\geq 1/10$ ), частые (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечастые (от  $\geq 1/1000$  до  $\leq 1/100$ ), редкие (от  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), очень редкие ( $< 1/10\ 000$ ), неизвестные (для установления частоты которых данных недостаточно).

#### Сердце

Частые: ишемические коронарные расстройства, тахикардия.

Нечастые: желудочковые аритмии и остановка сердца, сердечная недостаточность, кардиомиопатии, гипертрофия желудочков, суправентрикулярные аритмии, учащенное сердцебиение, аномальные показатели ЭКГ, нарушения ритма и частоты сердечных сокращений и пульса.

Редкие: перикардальный выпот.

Очень редкие: аномальные показатели эхокардиограммы эхокардиограммы, удлинение интервала QT, нарушение ритма сердца типа "пируэт" (двунаправленная веретенообразная желудочковая тахикардия).

#### Кровь и лимфатическая система

Частые: анемия, лейкопения, тромбоцитопения, лейкоцитоз.

Нечастые: коагулопатии, отклонения в показателях коагулограммы, панцитопения, нейтропения.

Редкие: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, гипопротромбинемия.

Частота неизвестна: парциальная красноклеточная аплазия, агранулоцитоз, гемолитическая анемия

#### Нервная система

Очень частые: тремор, головная боль.

Частые: эпилептоидные припадки, нарушения сознания, парестезии и дизестезии, периферические невропатии, головокружение, нарушение письма, расстройства нервной системы.

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

Редкие: повышение мышечного тонуса.

Очень редкие: миастения.

#### Орган зрения

Частые: нечеткость зрения, фотофобия, заболевания глаз.

Нечастые: катаракта.

Редкие: слепота.

#### Орган слуха и равновесия

Частые: шум (звон) в ушах.

Нечастые: снижение слуха.

Редкие: нейросенсорная глухота.

Очень редкие: нарушения слуха.

#### Дыхательная система и средостение

Частые: одышка, легочные паренхиматозные расстройства, плевральный выпот, фарингит, кашель, заложенность носа, ринит.

Нечастые: дыхательная недостаточность, расстройства со стороны дыхательных путей, астма.

Редкие: острый респираторный дистресс-синдром.

Желудочно-кишечные расстройства

Очень частые: диарея, тошнота.

Частые: 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.

Нечастые: паралитическая кишечная непроходимость (паралитический илеус), перитонит, острый и хронический панкреатит, повышение уровня амилазы в крови, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, нарушенное эвакуаторной функции желудка.

Редкие: субилеус, панкреатические псевдокисты.

Почки и мочевые пути

Очень частые: нарушение почечной функции.

Частые: почечная недостаточность, острая почечная недостаточность, олигурия, острый канальцевый некроз, токсическая нефропатия, мочевого синдром, расстройства со стороны мочевого пузыря и уретры.

Нечастые: анурия, гемолитический уремический синдром.

Очень редкие: нефропатия, геморрагический цистит.

Кожа и подкожная клетчатка

Частые: зуд, сыпь, алопеция, акне, гипергидроз.

Нечастые: дерматит, фотосенсибилизация.

Редкие: токсический эпидермальный некролиз (синдром лайелла).

Очень редкие: синдром стивенса-джонсона.

Костно-мышечная система и соединительная ткань

Частые: артралгия, мышечные судороги, боль в конечностях, боль в спине.

Нечастые: суставные расстройства.

Редкие: уменьшение подвижности

Эндокринная система

Редкие: гирсутизм.

Метаболизм и питание

Очень частые: гипергликемия, сахарный диабет, гиперкалиемия.

Частые: гипوماгниемиа, гипофосфатемия, гипокалиемия, гипокальциемия, гипонатриемия, гиперволемиа, гиперурикемия, снижение аппетита, анорексия, метаболический ацидоз, гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, электролитные нарушения.

Нечастые: обезвоживание, гипопроteinемия, гиперфосфатемия, гипогликемия.

Иммунная система (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 нефропатии, ассоциированной с ВК-вирусом, а также прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), ассоциированной с JC-вирусом, наблюдались на фоне иммуносупрессивной терапии, включая терапию Адваграфом.

Травмы, отравления, осложнения процедур

Частые: первичная дисфункция трансплантата.

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 частые: артериальная гипертензия.

Частые: кровотечение, тромбоэмболические и ишемические осложнения, нарушение периферического кровообращения, артериальная гипотензия.

Нечастые: инфаркт, тромбоз глубоких вен конечностей, шок.

#### Общие расстройства и осложнения

Частые: астения, лихорадочные состояния, отеки, боль и дискомфорт, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, увеличение массы тела, нарушения восприятия температуры тела.

Нетипичные: полиорганная недостаточность, гриппоподобный синдром, нарушения восприятия температуры окружающей среды, ощущение сдавливания в груди, чувство тревоги, ухудшение самочувствия, повышение уровня лактатдегидрогеназы в крови, снижение массы тела.

Редкие: жажда, потеря равновесия (падения), ощущение скованности в грудной клетке, затруднения движения.

Очень редкие: увеличение массы жировой ткани.

#### Иммунная система (аллергические реакции)

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

#### Печень и желчные пути

Частые: повышение уровня печеночных ферментов, нарушения функции печени, холестаз и желтуха, поражение клеток печени и гепатит, холангит.

Редкие: тромбоз печеночной артерии, облитерирующий эндофлебит печеночных вен.

Очень редкие: печеночная недостаточность, стеноз желчных протоков.

#### Репродуктивная система и молочные железы

Нечастые: дисменорея и маточное кровотечение.

#### Фертильность

Отрицательное влияние такролимуса на мужскую фертильность, выражающееся в уменьшении числа и подвижности сперматозоидов, установлено у крыс.

#### Психическая сфера

Очень часто: бессонница.

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

Нечастые: психотические расстройства.

### **Противопоказания**

Гиперчувствительность к такролимусу, другим макролидам или какому-либо из вспомогательных веществ.

### **Передозировка**

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

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. Эффективны гемофильтрация или диализ. Передозировки могут быть эффективны промывание желудка и/или применение адсорбентов (например, активированного угля), если эти меры предпринять вскоре после приема препарата.

### **Меры предосторожности**

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

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

Клинические данные по применению препарата Адваграф при резистентном к стандартным режимам иммуносупрессивной терапии отторжении у взрослых больных, а также для профилактики отторжения у взрослых больных с трансплантированным сердцем отсутствуют.

Адваграф не рекомендуется применять детям младше 18 лет в связи с ограниченными данными по эффективности и/или безопасности применения у данной категории пациентов.

В настоящее время нет клинических данных по применению Адваграфа с целью профилактики отторжения трансплантата при пересадке сердца.

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.

При одновременном назначении с такролимусом других препаратов, особенно сильных ингибиторов CYP3A4 (телапревир, боцепревир, ритонавир, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, телитромицин, кларитромицин) или индукторов CYP3A4 (рифампицин, рифабутин), необходимо учитывать риск лекарственных взаимодействий и контролировать концентрацию такролимуса в крови с целью поддержания её целевых значений.

При применении Адваграфа следует избегать назначения растительных препаратов, содержащих зверобой (*Hypericum perforatum*), из-за риска лекарственного взаимодействия, приводящего как к снижению концентрации такролимуса в крови, так и неблагоприятному влиянию на терапевтический эффект Адваграфа.

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

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

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 Адваграфом. В большинстве случаев гипертрофия миокарда была обратима и наблюдалась при концентрациях ( $C_{min}$ ) 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.

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Приказ Министерства здравоохранения

Республики Беларусь

Пациентам, имеющим высокий риск и получающим интенсивную иммуносупрессивную терапию, до и после трансплантации (через 3 и 9-12 месяцев) необходимо проводить эхокардиографический и ЭКГ контроль. Если выявляются аномалии, следует рассмотреть вопрос о снижении дозы Адваграфа или замены препарата на другой иммунодепрессант.

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.

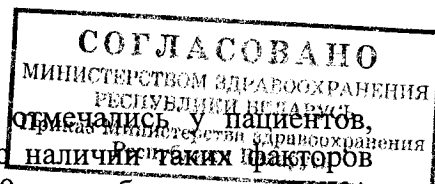
У пациентов, лечившихся такролимусом, возможно развитие посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний (ПТЛЗ), ассоциированных с вирусом Эпштейна-Барр. При одновременном применении препарата с антилимфоцитарными антителами (например, даклизумаб, базиликсимаб) риск ПТЛЗ повышается. Также имеются сведения о повышении риска ПТЛЗ у пациентов с выявленным капсидным антигеном вируса Эпштейна-Барр. Поэтому перед назначением Адваграфа 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, что само по себе не является свидетельством ПТЛЗ или лимфомы.

У пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, включая Адваграф, повышен риск оппортунистических инфекций (вызванных бактериями, грибами, вирусами, простейшими). Среди этих инфекций отмечается нефропатия, ассоциированная с ВК-вирусом, а также ассоциированная с JC-вирусом прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ). 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.

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.



Случаи парциальной красноклеточной аплазии (ПККА) принимавших такролимус. Во всех случаях сообщалось о риске ПККА как инфекция, вызванная парвовирусом В19, способствующее ПККА заболевание или одновременный прием препаратов, ассоциирующихся с ПККА.

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

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

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

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

Прободение желудочно-кишечного тракта отмечалось у больных, 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.

Так как капсулы Адваграфа пролонгированного действия 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.

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

*Применение во время беременности и в период лактации*

#### Беременность

Данные исследований на человеке показывают, что такролимус проникает через плаценту. Ограниченные данные от пациентов, перенесших трансплантацию органов, свидетельствуют об отсутствии повышенного риска нежелательных реакций на ход и исход беременности при лечении такролимусом по сравнению с другими иммуносупрессивными лекарственными средствами. Однако сообщалось о случаях спонтанного прерывания беременности. Другие эпидемиологические данные на сегодняшний день 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 (<37 недель)

(частота возникновения 66 из 123 родившихся детей, т. е. 53,7%, однако данные показали, что вес при рождении у большинства новорожденных был нормальным для их гестационного возраста), а также случаев гиперкалиемии у новорожденных (8 из 111 (7,2%) новорожденных), которые спонтанно разрешились. У крыс и кроликов такролимус вызывал эмбриофетальную токсичность в дозах, которые демонстрировали токсичность для матери.

#### Период лактации

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

#### Фертильность

Отрицательный эффект на фертильность у мужчин в форме уменьшения количества и подвижности спермы наблюдался при применении такролимуса у крыс.

*Влияние на способность к управлению автотранспортом и другими потенциально опасными механизмами:* такролимус может вызывать зрительные и неврологические расстройства, особенно в сочетании Адваграфа с алкоголем.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

#### Метаболические взаимодействия

Такролимус, находящийся в системном кровотоке, подвергается метаболизму в системе печеночного цитохрома CYP3A4. Существуют также данные о метаболизме такролимуса в кишечном цитохроме CYP3A4. Одновременный прием препаратов или лекарственных трав с установленным ингибирующим или индуцирующим действием на CYP3A4 может соответственно повысить или понизить концентрации такролимуса в крови.

Поэтому для поддержания адекватной и постоянной экспозиции такролимуса рекомендуется контролировать концентрацию такролимуса в крови и, при необходимости, корректировать дозу Адваграфа.

#### Ингибиторы метаболизма

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

противогрибковые средства (кетоназол, 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 Адваграфа. Фармакокинетические исследования показали, что повышение уровня такролимуса в крови является, прежде всего, следствием повышения пероральной биодоступности препарата, вызванного ингибированием кишечного метаболизма такролимуса. Подавление печеночного метаболизма такролимуса играет второстепенную роль.

Менее выраженное лекарственное взаимодействие наблюдалось при одновременном применении такролимуса с клотримазолом, кларитромицином, джозамицином, нифедипином, никардипином, дилтиаземом, верапамилем, 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: бромкриптин, кортизон, дапсон, эрготамин, гестоден, лидокаин, мефенитоин, миконазол, мидазолам, нилвадипин, норэтинодрон, хинидин, тамоксифен, (триацетил)олеандомицин.

Также рекомендуется избегать грейпфрутового сока в связи с возможностью

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

#### Индукторы метаболизма

На основании клинического опыта 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 Адваграфа.

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 могут снижать концентрацию такролимуса в крови.

#### 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 уровень 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 увеличивать период полувыведения фенобарбитала и антипирина.

#### Другие потенциальные взаимодействия, увеличивающие системную экспозицию такролимуса

Прокинетические средства (метоклопрамид, цизаприд). Циметидин. Гидроокись магния и алюминия.

#### Другие потенциально неблагоприятные лекарственные взаимодействия

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

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

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

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

#### 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 средства, пероральные антикоагулянты, пероральные противодиабетические средства).

**Несовместимость**

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

**Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

3 года. После вскрытия алюминиевого пакета: 1 год.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**Упаковка**

Капсулы пролонгированного действия 0,5 мг, 1 мг, 5 мг. По 10 капсул в блистере из ПВХ/алюминиевой фольги, по 5 блистеров в запаянном алюминиевом пакете вместе с пакетиком с силикагелем.

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

**Отпуск из аптек**

По рецепту.

**Владелец Регистрационного удостоверения**

Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нидерланды

Силвиусвег 62, 2333 ВЕ Лейден

**Произведено**

Астеллас Ирланд Ко. Лтд, Ирландия

Киллорглин, округ Керри

**Упаковано**

РУП «Белмедпрепараты»

Республика Беларусь, 220007,

г.Минск, ул.Фабрициуса,30,

т./ф.:(+37517)220-37-16,

e-mail: medic@belmedpreparaty.com,

**Претензии по качеству принимаются Представительством компании в Москве**

Адрес Представительства компании «Астеллас Фарма Юроп Б.В.» (Нидерланды):

109147 Москва, Марксистская ул. 16

«Мосаларко Плаза-1» бизнес-центр, этаж 3.

Телефон: +7 (495) 737-07-55; 737-07-56

Факс: +7 (495) 737-07-67