

## **Состав**

*действующее* вещество: такролимус:

1 капсула содержит такролимуса (в виде кристаллогидрата) 5 мг;

*вспомогательные вещества*: гипромеллоза, этилцеллюлоза, лактоза, магния стеарат оболочка капсулы: титана диоксид (E 171), железа оксид желтый (E172), железа оксид красный (E172), желатин, натрия лаурилсульфат; печатная краска (Opacode S-1-15013): шеллак, лецитин (соевый), симетикон, железа оксид красный (E172), гипролоза.

## **Лекарственная форма**

Капсулы пролонгированного действия.

*Основные физико-химические свойства*: твердые желатиновые капсулы № 0, на серовато-красной крышке капсулы нанесен красная надпись «5 mg» на оранжевом корпусе капсулы - «687». Содержимое капсул - белого цвета порошок.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Иммунодепрессант. Ингибитор кальциневрина. Код АТХ L04A D02.

## **Фармакодинамика**

На молекулярном уровне эффекты и внутриклеточная кумуляции такролимуса обусловленные связыванием с цитозольным белком (FKBP 12). Комплекс FKBP 12-такролимус специфически и конкурентно ингибирует кальциневрина, обеспечивая кальций блокировки путей передачи Т-клеточных сигналов и предотвращая транскрипции дискретного ряда лимфокинных генов.

Такролимус - высокоактивный иммунодепрессант. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* такролимус четко 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.

## **Фармакокинетика**

### Абсорбция

Установлено, что в организме человека такролимус быстро абсорбируется в желудочно-кишечном тракте. Адваграф® (капсулы пролонгированного действия) - препарат в лекарственной форме, что обеспечивает длительную абсорбцию такролимуса в желудочно-кишечном тракте. Среднее время достижения максимальной концентрации составляет примерно 2 часа. Абсорбция такролимуса вариabельность (вариabельность абсорбции у взрослых пациентов составляет 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 желчеотделение не влияет на абсорбцию препарата. После достижения равновесной концентрации такролимуса при приеме Адваграфа® отмечается высокая корреляция между AUC и минимальными (C<sub>0</sub>) уровнями такролимуса в крови. Поэтому мониторинг минимальных (C<sub>0</sub>) концентраций такролимуса в крови позволяет выявить системную экспозицию препарата.

### Распределение и элиминация

Распределение такролимуса в организме человека после введения имеет двухфазный характер. В системном кровотоке такролимус хорошо связывается с эритроцитами.

Соотношение концентраций такролимуса в цельной крови и плазме ~ 20: 1. Значительная часть такролимуса плазмы (> 98,8%) находится в связанном с белками плазмы крови (сыvороточный альбумин, α-1-кислый гликопротеин) состоянии.

Такролимус широко распределяется в организме. Стационарный объем распределения с учетом концентрации в плазме крови составляет примерно 1300 л (у здоровых добровольцев), а по показателям цельной крови - в среднем 47,6 л.

Такролимус - вещество с низким клиренсом. У здоровых добровольцев средний общий клиренс, рассчитанный по концентрациями в цельной крови составляет 2,25 л/час. У пациентов после пересадки печени, почек и сердца клиренс составлял 4,1 л/ч, 6,7 л/ч и 3,9 л/ч соответственно. Низкий гематокрит и гипопроотеинемия способствуют увеличению несвязанной фракции такролимуса, ускоряя клиренс такролимуса. Кортикостероиды, применяемые при трансплантации, также могут повысить интенсивность метаболизма и ускорить клиренс такролимуса.

Период полувыведения такролимуса длительный и изменчив. У здоровых добровольцев период полувыведения в цельной крови составляет почти 43 часа.

### Метаболизм и биотрансформация

Такролимус активно метаболизируется в печени, главным образом с помощью цитохрома P450-3A4. Метаболизм такролимуса интенсивно протекает в стенке кишечника. Идентифицировано несколько метаболитов такролимуса. В экспериментах *in vitro* было показано, что только один из метаболитов имеет иммуносупрессивную активность, близкую 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-меченого такролимуса основная доля радиоактивности обнаруживалась в фекалиях. Примерно 2% радиоактивности регистрировалось в моче. В моче и фекалиях около 1% такролимуса определялся в неизмененном виде. Итак, такролимус перед элиминацией практически полностью метаболизуясь; основным путем элиминации была желчь.

### **Показания**

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

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

### **Противопоказания**

Гиперчувствительность к такролимусу, другим макролидам или к любому из вспомогательных веществ.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Системно доступен такролимус метаболизируется в печени CYP3A4. Существуют также доказательства желудочно-кишечного метаболизма CYP3A4 в стенке кишечника. Одновременный прием препаратов с установленной ингибирующим или индуцирующим действием на CYP3A4 может соответственно повысить или уменьшить концентрации такролимуса в крови.

Строго рекомендуется внимательно следить за уровнем такролимуса в крови, а также заподозрением интервала QT (ЭКГ), контролировать функцию почек и

другие побочные эффекты при одновременном применении веществ, имеющих потенциал, чтобы изменить метаболизм СYP3A4, или иным образом влияют на уровень такролимуса в крови и в случае необходимости при необходимости, прервать или изменить дозу такролимуса для поддержки эквивалентной экспозиции такролимуса (см. разделы «Способ применения и дозы», «Особенности применения»).

### *Ингибиторы СYP3A4, потенциально приводят к увеличению уровня такролимуса крови*

Для нижеприведенных веществ клинически была показана возможность увеличения уровня такролимуса в крови. Сильные взаимодействия наблюдались с противогрибковыми агентами, такими как кетоконазол, флуконазол, итраконазол, вориконазол и изавуконазол, макролидным антибиотиком эритромицином, ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавир, нелфинавир, саквинавир) или ингибиторами протеазы HCV (например, теллапревир, боцепревир и комбинация омбитасвиру и паритапревиру с ритонавиром при применении с дасабувиром или без него) или противовирусным средством для лечения цитомегаловирусной инфекции летермовиром, фармакокинетическим усилителем кобицистатом и ингибиторами тирозинкиназы Нилотиниб и иматинибом.

Одновременное применение этих веществ может вызвать необходимость уменьшить дозы такролимуса почти у всех пациентов. Исследования фармакокинетики показало, что уровень такролимуса в крови увеличивается в основном в результате увеличения биодоступности вследствие ингибирования желудочно-кишечного метаболизма. Влияние на печеночный клиренс менее выражен. Слабые взаимодействия наблюдались с клотримазолом, кларитромицином, Джозамицин, нифедипином, никардипином, дилтиаземом, верапамилом, амиодароном, даназолом, этинилэстрадиола, омепразолом, нефазодоном и лекарственными средствами, содержащими экстракт лимонника (*Schisandra sphenanthera*), известного как южная магнолия виноградной лозы или южная ягода с 5 вкусами.

В исследованиях *in vitro* такие вещества были выделены в качестве потенциальных ингибиторов метаболизма такролимуса: бромокриптин, кортизон, дапсон, эрготамин, гестоден, лидокаин, мефенитоин, миконазол, мидазолам, нилвадипин, норэтиндрон, хинидин, тамоксифен, (триацетил) олеандомицином.

Грейпфрутовый сок, как сообщается, может увеличить уровень такролимуса в крови, поэтому следует избегать его применения.

Лансопразол и циклоспорин могут ингибировать процесс CYP3A4-опосредованного метаболизма такролимуса и, следовательно, увеличить показатели концентрации такролимуса в крови.

*Другие взаимодействия, которые потенциально приводят к увеличению уровня такролимуса крови*

Такролимус в значительной степени связывается с белками плазмы крови. Возможны взаимодействия с другими активными веществами, для которых установлено, что они обладают высоким сродством с белками плазмы (например, НПВС, пероральные антикоагулянты или пероральные противодиабетические средства).

Другие потенциальные взаимодействия, которые могут увеличить системное воздействие такролимуса, включают взаимодействия с прокинетическими агентами (например, метоклопрамид и цизаприд), а также с циметидином и магний-алюминий-гидроксидом.

*Индукторы CYP3A4, которые потенциально приводят к снижению уровня такролимуса крови*

На основании клинического опыта было установлено, что концентрацию такролимуса в крови могут уменьшить нижеприведенные препараты.

Сильные взаимодействия наблюдались с рифампицином, фенитоином, лекарственными средствами на основе зверобоя; при этом может потребоваться увеличение дозы такролимуса почти у всех больных. Клинически значимые взаимодействия наблюдались также с фенобарбиталом. Поддерживающие дозы кортикостероидов снижают концентрацию такролимуса в крови.

Высокие дозы преднизолона или метилпреднизолона, применяемые для лечения острого отторжения, могут увеличивать или уменьшать уровень такролимуса в крови.

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

Влияние такролимуса на метаболизм других лекарственных средств

Такролимус - известный ингибитор CYP3A4, поэтому одновременное применение такролимуса с лекарственными средствами, которые метаболизируются с участием CYP3A4, может влиять на метаболизм таких лекарственных средств.

Период полувыведения циклоспорина увеличивается, когда одновременно вводится такролимус. Кроме того, возможен синергический эффект/дополнительный нефротоксический влияние. По этим причинам

комбинированное введение циклоспорина и такролимуса не рекомендуется, а врачу следует проявлять осторожность при назначении такролимуса пациентам, которые ранее получали циклоспорин (см. Раздел «Способ применения и дозы» и «Особенности применения»).

Для такролимуса было показано, что данный препарат может вызвать повышение уровня фенитоина в крови.

Поскольку такролимус может уменьшить терапевтический диапазон гормональных контрацептивов, обычно приводит к увеличению гормональной экспозиции, следует проявлять особое внимание и осторожность при принятии решения о методах контрацепции. В настоящее время недостаточно информации о взаимодействии между такролимусом и статинами. Клинические данные свидетельствуют о том, что фармакокинетика статинов в значительной степени не изменяется при одновременном применении с такролимусом.

Исследования на животных показали, что такролимус может потенциально уменьшить клиренс и увеличить период полураспада пентобарбитала и антипирина.

#### Микофеноловая кислота

Следует соблюдать осторожность при переводе больных, которые получают комбинированную терапию с циклоспорином (который влияет на энтерогепатическую рециркуляцию МФК), на такролимус, у которого такой эффект отсутствует, поскольку это может привести к изменению влияния МФК. Препараты, влияющие на энтерогепатический цикл МФК, могут снизить уровень в плазме и эффективность МФК.

При переходе с циклоспорина на такролимус или наоборот может быть целесообразным проведение мониторинга терапевтического эффекта МФК.

#### Другие взаимодействия, приводящие к клинически вредным последствиям

Одновременное применение такролимуса с лекарственными средствами, для которых установлена нефротоксическое или нейротоксическое действие, может увеличить эти эффекты (например, аминогликозиды, ингибиторы гиразы, ванкомицин, ко-тримоксазол, НПВС, ганцикловир или ацикловир).

Отмечается повышенная нефротоксичность после применения амфотерицина В и ибупрофена в сочетании с такролимусом.

Поскольку лечение такролимусом может быть связано с гиперкалиемией или может увеличить проявления уже существующей гиперкалиемии, следует избегать повышенного приема калия или применения калийсберегающих

диуретиков (например, амилорид, триамтерен или спиронолактон) (см. Раздел «Особенности применения»).

Иммунодепрессанты могут повлиять на ответ на вакцинацию, поэтому проведение вакцинации при лечении такролимусом может быть менее эффективным. Следует избегать применения ослабленных живых вакцин (см. Раздел «Особенности применения»).

## **Особенности применения**

Отмечались ошибки при применении лекарственного средства, в том числе при случайном, непреднамеренном или неконтролируемом замещении лекарственных форм такролимуса немедленного высвобождения или пролонгированной формы. Это может привести к возникновению серьезных побочных реакций, в том числе к отторжению трансплантата, или других побочных реакций, которые могут быть следствием или недостаточной, или чрезмерного воздействия такролимуса. Пациенты должны получать одну лекарственную форму такролимуса с соответствующим ежедневным режимом дозирования; изменения лекарственных форм или режимов должны происходить только под наблюдением специалиста по трансплантации (см. раздел «Способ применения и дозы» и «Побочные реакции»).

Адваграф® не рекомендуется для применения у детей из-за ограниченных данных по безопасности и/или эффективности его применения для этой категории пациентов.

У пациентов отсутствуют клинические данные по применению Адваграфа® пролонгированного действия при отторжении, рефрактерном к терапии другими иммунодепрессантами.

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

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

При одновременном применении лекарственных средств с потенциальными взаимодействиями, особенно ингибиторов СYP3A4 (таких как теллапревир,

боцепревир, ритонавир, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, телитромицин или кларитромицин) или индукторов СУРЗА4 (таких как рифампицин, рифабутин), необходимо контролировать уровень такролимуса в крови, чтобы поддерживать необходимые показатели экспозиции такролимуса.

При применении Адваграфа® следует избегать назначения растительных препаратов, содержащих звербой (*Hypericum perforatum*), из-за риска возникновения взаимодействий, приводящих к снижению уровня такролимуса в крови и терапевтического эффекта Адваграфа®.

Следует избегать одновременного применения циклоспорина и такролимуса, с осторожностью применять такролимус пациентам, которые ранее получали циклоспорин (см. Разделы «Способ применения и дозы» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Следует избегать приема препаратов/продуктов, содержащих высокое количество калия, или калийсберегающих диуретиков (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

При одновременном применении такролимуса с лекарственными средствами с известной нефротоксическим или нейротоксичным действием может повышаться риск возникновения нефротоксических и нейротоксических реакций (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Иммунодепрессанты могут повлиять на ответ на вакцинацию, вакцинация может быть менее эффективной при лечении такролимусом. Следует избегать использования живых ослабленных вакцин.

#### Желудочно-кишечные расстройства.

У пациентов, получавших такролимус, сообщалось о желудочно-кишечные перфорации. Перфорация желудочно-кишечного тракта является медико важным осложнением, которое может привести к состоянию, которое угрожает жизни. Следует немедленно при появлении подозрительных симптомов назначить адекватное лечение.

При диарее уровни такролимуса в крови могут значительно меняться; при возникновении диареи необходим тщательный мониторинг концентрации такролимуса в крови.

#### Сердечные заболевания

Случаи гипертрофии желудочков или гипертрофии перегородок сердца, о которых сообщалось как о кардиомиопатии, случались редко, но наблюдались у пациентов, принимавших Програф, и поэтому возможны при лечении Адваграфом®. В большинстве случаев гипертрофия миокарда была обратима и наблюдалась при концентрациях такролимуса в крови, превышающих максимальные рекомендуемые уровни. К другим факторам, повышающим риск этого нежелательного явления, относятся: наличие предшествующего заболевания сердца, применение кортикостероидов, артериальная гипертензия, почечная и печеночная дисфункция, инфекции, гипervолемия, отеки. Пациентам, имеющим высокий риск и получают интенсивную иммуносупрессивную терапию, до и после трансплантации (через 3 месяца и затем через 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 удлинять интервал QT и вызывать torsades de pointes. Следует соблюдать осторожность при применении у пациентов с факторами риска удлинения интервала QT, включая пациентов с индивидуальным или наследственным удлинением интервала QT, пациентов с застойной сердечной недостаточностью, брадиаритмия, нарушением уровня электролитов. Следует соблюдать осторожность пациентам с диагностированным или подозреваемым врожденным синдромом удлинения интервала QT или приобретенным удлинением интервала QT и пациентам, которые одновременно принимают лекарственные средства, удлиняющие интервал QT, включая нарушения уровня электролитов или известное повышение уровня электролитов (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

### Лимфопролиферативные заболевания и злокачественные новообразования

У пациентов, лечившихся такролимусом, возможно развитие посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний (ПТЛС), ассоциированных с вирусом Эпштейна-Барр (EBV) (см. Раздел «Побочные эффекты»). При одновременном применении иммуносупрессоров с антилимфоцитарными антителами (такими как Базиликсимаб, Даклизумаб) повышается риск возникновения посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний (ПТЛС), ассоциированных с вирусом Эпштейна-Барр (EBV). Также есть сведения о повышении риска возникновения лимфопролиферативных расстройств у пациентов с отрицательным EBV-VCA (вирусный капсидный антиген). Поэтому перед назначением Адваграфа® этой группе пациентов следует провести серологическое исследование на EBV-VCA. В процессе лечения рекомендуется проводить тщательный мониторинг EBV с

помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Положительная EBV-ПЦР может сохраняться в течение месяцев и сама по себе не является свидетельством ПТЛС или лимфомы.

Как и для других сильных иммуносупрессивных препаратов, риск возникновения вторичного рака неизвестен (см. Раздел «Побочные реакции»).

Как и для других иммуносупрессивных препаратов, в связи с потенциальным риском возникновения злокачественных новообразований кожи необходимо ограничивать влияние солнечного света и ультрафиолетового излучения, следует носить защитную одежду и использовать солнцезащитный крем с высоким фактором защиты.

### Инфекции, включая оппортунистические инфекции

У пациентов, получающих иммунодепрессанты, в том числе Адваграф®, существует повышенный риск возникновения оппортунистических инфекций (бактериальных, грибковых, вирусных и протозойных), особенно таких, как нефропатия, обусловленная ВК-вирусами, и мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ), обусловленная JC- вирусами. У пациентов также существует повышенный риск возникновения инфекционных вирусных гепатитов (например реактивация гепатитов В и С и/или новое инфицирование, а также гепатита Е, который может перейти в хроническую форму). Эти инфекции часто связаны с высоким общим иммуносупрессивным нагрузкой и могут приводить к серьезным или летальным последствиям, следует принимать во внимание врачам при проведении дифференциальной диагностики у пациентов с ослабленным иммунитетом при ухудшении функции печени или почек или появлении неврологических симптомов. Профилактика и лечение должны соответствовать действующим клиническим установкам.

### Синдром задней оборотной энцефалопатии (PRES)

Как сообщалось, у пациентов, получавших такролимус, развивается синдром оборотной постериорной энцефалопатии (PRES). Если у пациентов, принимающих такролимус, отмечаются симптомы PRES, такие как головная боль, изменения психического состояния, судороги и нарушение зрения, следует проводить соответствующие диагностические процедуры (МРТ). При диагностировании синдрома PRES необходимо немедленно прекратить системное применение такролимуса, провести адекватный контроль уровня артериального давления и появления судорог. Большинство пациентов полностью выздоравливали после проведенного соответствующего лечения.

### Нарушение зрения

У пациентов, получавших такролимус, сообщалось о нарушениях со стороны органов зрения, иногда прогрессировали к потере зрения. В отдельных случаях сообщали о решении вопроса о переходе на альтернативную иммуносупрессивную терапию. Пациентов следует предупредить о необходимости сообщать об изменениях остроты зрения, изменения восприятия цветов, помутнение зрения или появление дефекта поля зрения; в таких случаях рекомендуется немедленное обследование с направлением к офтальмологу, если это необходимо.

### *Случаи истинной эритроцитарной аплазии*

У пациентов, получавших такролимус, сообщалось о случаях истинной эритроцитарной аплазии (ИЭА). У всех пациентов имелись факторы риска ИЭА, такие как инфекция парвовируса В19, наличие основного заболевания или одновременный прием лекарственных средств, связанных с ИЭА.

### *Особые популяции*

Существует ограниченный клинический опыт применения препарата пациентам неевропеоидной расы и пациентам с повышенным риском иммунологических нарушений (например, при ретрансплантации, наличия панели реактивных антител, PRA).

Пациентам с тяжелыми поражениями печени может потребоваться снижение дозы (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

### *Вспомогательные вещества*

Капсулы Адваграфа® содержат лактозу (капсула по 0,5 мг содержит 51,09 мг лактозы, капсула по 1 мг - 102,17 мг лактозы, капсула по 3 мг - 306,52 мг лактозы, капсула по 5 мг - 510,9 мг лактозы соответственно), поэтому не следует применять пациентам с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью галактозы, недостаточностью лактазы Лаппа (Lapp) или мальабсорбцией глюкозо-галактозы.

Печатная краска, используется для обозначения капсул Адваграфа®, содержит незначительное количество (следы) соевого лецитина (0,48% в общем составе печатной краски). Для пациентов с гиперчувствительностью к арахисовых или соевых продуктов следует взвесить пользу от применения Адваграфа® с возможным риском и тяжестью реакций гиперчувствительности.

1 капсула Адваграфа® (по 0,5 мг, 1 мг, 3 мг и 5 мг) содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг).

## **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Такролимус может вызвать зрительные и неврологические расстройства, особенно в сочетании Адваграф® с алкоголем.

Отсутствуют исследования влияния такролимуса (Адваграф®) на способность управлять автотранспортом или работать с механизмами.

## **Применение в период беременности или кормления грудью**

### Беременность

Данные о применении людям показывают, что такролимус проникает через плаценту у женщин. Ограниченные данные реципиентов после пересадки органов показывают отсутствие доказательств существования повышенного риска возникновения побочных воздействий на течение и следствие беременности при применении такролимуса по сравнению с другими иммуносупрессивными лекарственными средствами. Однако были зарегистрированы случаи спонтанного аборта. В настоящее время отсутствуют другие соответствующие эпидемиологические данные. Лечение такролимусом беременных женщин нельзя допускать лишь в случаях, когда отсутствует безопаснее альтернатива и когда польза для беременной превышает потенциальный риск для плода. С целью выявления потенциальных побочных эффектов такролимуса рекомендуется контролировать состояние новорожденных, матери которых во время беременности принимали такролимус (особенно состояние почек). Существует риск возникновения преждевременных родов (<37 недель) (частота 66/123 рождений, то есть 53,7%, однако данные показывали, что большинство новорожденных при рождении имели нормальную массу тела для их гестационного возраста), а также существует риск появления гиперкалиемии у новорожденного (частота 8 из 111 новорожденных, то есть 7,2%), которая, однако, самостоятельно нормализуется.

В исследованиях на крысах и кроликах такролимус вызывал проявления эмбриофетальной токсичности при применении в дозах, которые ассоциируются с токсичностью для матери.

### Фертильность.

У крыс отмечалось негативное влияние такролимуса на мужскую фертильность, снижение количества сперматозоидов и их подвижность.

### Период кормления грудью

Данные показывают, что такролимус проникает в грудное молоко. Поскольку исключить неблагоприятное влияние такролимуса на новорожденного невозможно, женщинам, принимающим Адваграф®, следует прекратить кормление грудью.

## **Способ применения и дозы**

Адваграф® - пероральная форма такролимуса, что применяется 1 раз в сутки. Терапия Адваграфом® требует тщательного контроля со стороны персонала, обладающего соответствующей квалификацией и располагает соответствующее оборудование. Это лекарственное средство могут назначать и вносить изменения в курс иммуносупрессивной терапии, только врачи, имеющие опыт проведения иммуносупрессивной терапии у пациентов с пересаженными органами.

Различные пероральные формы такролимуса не следует заменять без клинического наблюдения.

Случайная, непреднамеренная или неконтролируемая замена различных пероральных лекарственных форм препарата с различным высвобождением опасна. Это может привести к отторжению трансплантата или увеличение случаев побочных реакций, в том числе недостаточной или чрезмерной иммуносупрессии, в связи с клинически значимыми различиями в системном воздействии такролимуса. Пациенты должны соблюдать режим применения одной лекарственной формы такролимуса с соответствующим ежедневным графиком дозирования; при этом изменения лекарственной формы или режима применения должны происходить только под наблюдением специалиста по трансплантации (см. разделы «Особенности применения», «Побочные эффекты»). После перевода на любую другую альтернативную лекарственной формы необходимо контролировать концентрацию такролимуса в крови и проводить коррекцию дозы для поддержания системной экспозиции такролимуса на адекватном уровне.

### Способ применения

Рекомендуемые начальные дозы, представленные ниже, являются ориентировочными.

В начальный послеоперационный период Адваграф® обычно следует применять одновременно с другими иммуносупрессивными лекарственными средствами. Дозу можно изменять в зависимости от выбранной иммуносупрессивной терапии. Дозировка Адваграфа® нужно устанавливать в первую очередь на основе клинической оценки риска отторжения и индивидуальной переносимости лекарственного средства, а также учитывая данные мониторинга уровня

такролимуса в крови (см. Ниже в разделе «Терапевтический мониторинг лекарственного средства»). При появлении клинических симптомов отторжения необходимо рассмотреть вопрос о необходимости проведения коррекции режима иммуносупрессивной терапии.

У пациентов после пересадки почек и печени de novo показатель AUC<sub>0-24</sub> такролимуса для лекарственного средства Адваграф® на 1-й день был на 30% и 50% ниже по сравнению с таковым при применении такой же дозы лекарственного средства в лекарственной форме капсул немедленного высвобождения (Програф). На 4-е сутки системная экспозиция такролимуса (измерялись минимальные уровни в плазме крови) была одинакова для двух вышеуказанных лекарственных форм такролимуса у пациентов с пересадкой почек и пересадкой печени. С целью обеспечения адекватной экспозиции такролимуса при лечении Адваграфом® течение первых 2 недель после трансплантации рекомендуется регулярный и тщательный мониторинг минимальной концентрации такролимуса в крови. Поскольку такролимус - вещество с низким клиренсом, для достижения равновесной концентрации после коррекции дозы Адваграф® может потребоваться несколько дней.

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

#### Профилактика отторжения трансплантата почки

Пероральную терапию Адваграфом® следует начинать с суточной дозы 0,2-0,3 мг/кг/сут, которую применяют за один прием утром. Прием препарата начинать в течение 24 часов после трансплантации.

Дозу Адваграфа® обычно следует уменьшать в посттрансплантационном период. В некоторых случаях возможна отмена сопутствующей иммуносупрессивной терапии, что приводит к монотерапии Адваграфом®. Посттрансплантационном изменения состояния пациента могут изменить фармакокинетику такролимуса и потребовать дальнейшей корректировки дозы Адваграфа®.

#### Профилактика отторжения трансплантата печени

Пероральную терапию Адваграфом® следует начинать с суточной дозы 0,1-0,2 мг/кг 1 раз в сутки утром. Прием препарата начинать через 12-18 часов после трансплантации.

Дозу Адваграфа® обычно следует уменьшать в посттрансплантационном период. В некоторых случаях возможна отмена сопутствующей иммуносупрессивной терапии, что приводит к монотерапии Адваграфом®. Посттрансплантационном

изменения состояния пациента могут изменить фармакокинетику такролимуса и потребовать дальнейшей корректировки дозы Адваграф®.

### Перевод пациентов с лечения Програф на Адваграф®

Если пациентов после аллотрансплантации, которые принимали Програф® (капсулы) в поддерживающей дозе дважды в сутки, необходимо перевести на прием Адваграф® 1 раз в сутки, соотношение суточных доз в период перехода должно составлять 1: 1 (мг мг). Адваграф® следует применять утром.

В стабильных пациентов, переведенных из капсул Програф (дважды в день) на Адваграф® (1 раз в день) в соотношении 1: 1 (мг мг) по общей суточной дозой, системная экспозиция такролимуса (AUC 0-24) для Адваграф® была примерно на 10% ниже, чем для Програф®. Соотношение между минимальным уровнем такролимуса (C<sub>24</sub>) и системной экспозицией (AUC 0-24) для Адваграф® такое же, как для Програф®. При переходе с капсул Програф® на капсулы Адваграф® следует измерять минимальную концентрацию препарата в плазме крови до перехода и в течение двух недель после перехода. После перехода необходимо контролировать минимальный уровень такролимуса в плазме крови и в случае необходимости корректировать дозу для поддержания такой же системной экспозиции. Необходимо проводить коррекцию дозы для поддержания системной экспозиции такролимуса на прежнем уровне.

### Переход с циклоспорина на такролимус

Следует соблюдать осторожность при переводе пациентов с базовой терапии циклоспорином на базовую терапию такролимусом (см. Разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Не рекомендуется одновременное применение циклоспорина и такролимуса. Терапию Адваграфом® необходимо начинать после определения концентрации циклоспорина в плазме крови и анализа клинического состояния пациента. Переход следует отложить при повышенном уровне циклоспорина в крови. На практике терапия такролимусом начинается через 12-24 часа после отмены циклоспорина. После перехода рекомендуется контролировать уровень циклоспорина в крови, поскольку возможное влияние на клиренс циклоспорина в крови.

### Лечение отторжения аллотрансплантата

С целью купирования отторжения трансплантата рекомендуются следующие подходы: повышение дозы такролимуса, усиление терапии кортикостероидами, короткие курсы терапии моно-/поликлональными антителами. При возникновении признаков токсичности такролимуса (например, тяжелые

побочные реакции (см. Раздел «Побочные реакции»), может потребоваться уменьшение дозы Адваграфа®.

### *Лечение отторжения аллотрансплантата почки или печени*

При переходе с других иммунодепрессантов на применение Адваграфа® лечение следует начинать с начальных пероральных доз, рекомендуемых для профилактики отторжения трансплантата при трансплантации почек и печени соответственно.

### *Лечение отторжения аллотрансплантата после трансплантации сердца*

Для взрослых пациентов, переведенных на Адваграф®, начальная пероральная доза составляет 0,15 мг/кг/сут утром.

### *Лечение отторжения аллотрансплантата после трансплантации других аллотрансплантатов*

Клинический опыт применения Адваграфа® для лечения пациентов после трансплантации легких, поджелудочной железы, кишечника отсутствует. Лекарственное средство Програф® следует назначать для лечения пациентов после трансплантации легких в начальной пероральной дозе 0,10-0,15 мг/кг/сут, пациентам после трансплантации поджелудочной железы - в начальной пероральной дозе 0,2 мг/кг/сут и после трансплантации кишечника - в начальной пероральной дозе 0,3 мг/кг сутки.

### *Терапевтический мониторинг лекарственного препарата*

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

Для выбора оптимальной дозы следует применять несколько методов определения концентрации такролимуса в цельной крови. Сравнение результатов мониторинга, опубликованных в литературе с результатами мониторинга в отдельной клинике необходимо осуществлять с учетом применяемого метода определения концентрации такролимуса в крови. В клинической практике уровни такролимуса в крови контролируются преимущественно с помощью методов иммуноанализа. Корреляция между минимальным уровнем концентрации (C<sub>24</sub>) и системной экспозицией (AUC<sub>0-24</sub>) такролимуса в крови при применении обоих препаратов (Адваграф® и Програф®) практически одинакова.

В посттрансплантационном период необходимо контролировать минимальный уровень такролимуса в крови. Минимальный уровень такролимуса в крови следует определять примерно через 24 часа после начала приема Адваграфа® перед следующим приемом. В первые 2 недели после трансплантации рекомендуется частый контроль минимального уровня такролимуса, а затем, в период поддерживающей терапии, - периодический мониторинг. Терапевтический минимальный уровень такролимуса в крови следует особенно тщательно контролировать после перехода с Прографа® на Адваграф®, при проведении коррекции дозы, при внесении изменений в режим иммуносупрессивной терапии или при одновременном применении лекарственных средств, которые могут изменять концентрацию такролимуса в крови (см. Раздел « взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий »). Частота мониторинга уровня лекарственного средства определяется клинической необходимостью. Поскольку такролимус - это вещество с низким клиренсом, для достижения равновесной концентрации такролимуса в крови после коррекции дозы Адваграфа® может потребоваться несколько дней.

Согласно данным клинических исследований, в большинстве случаев лечения пациентов успешное при терапевтических минимальных уровнях такролимуса в крови не выше 20 нг/мл. При интерпретации данных о терапевтической минимальную концентрацию такролимуса в крови необходимо принимать во внимание клиническое состояние пациента. По имеющимся данным, в начальный посттрансплантационном период 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 концентрация препарата в крови обычно находится в пределах 5-15 нг/мл.

### Особые популяции

#### *Печеночная недостаточность*

Пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени для поддержания минимального уровня такролимуса в крови в пределах рекомендованного терапевтического диапазона может потребоваться снижение дозы Адваграфа®.

#### *Почечная недостаточность*

Поскольку функция почек не влияет на фармакокинетику такролимуса, необходимость в коррекции дозы отсутствует. Однако в связи с нефротоксическим потенциалом такролимуса рекомендуется тщательный

мониторинг функции почек (включая показатели концентрации креатинина в сыворотке крови, расчет клиренса креатинина и мониторинг диуреза).

### *Раса*

Пациентам негроидной расы для достижения аналогичных минимальных концентраций такролимуса в плазме крови могут потребоваться более высокие дозы такролимуса по сравнению с европеоидной расой.

### *Пол*

Отсутствуют доказательства, пациентам мужского и женского пола необходимы различные дозы препарата для достижения аналогичной минимальной концентрации в плазме крови.

### *Пациенты пожилого возраста*

Свидетельство о том, что пациентам пожилого возраста необходимы особые дозы, отсутствуют.

### Метод применения.

Перорально суточную дозу Адваграфа® рекомендуется принимать утром 1 раз в сутки.

Прием капсул Адваграфа® пролонгированного действия осуществлять сразу после того, как их вынуть из блистера. Пациентов следует предупредить о наличии в упаковке влагопоглотителя (пакетика с Силикогель), не предназначен для приема. Капсулы рекомендуется принимать целиком, запивая жидкостью (преимущественно водой). Для достижения максимальной абсорбции Адваграф® рекомендуется принимать на пустой желудок: за 1 час до или через 2-3 часа после приема пищи. Пропущенную дозу необходимо принять как можно быстрее, желательно в тот же день; не следует принимать двойную дозу на следующее утро.

Для пациентов, которые не в состоянии принимать пероральные лекарственные средства сразу после пересадки органа, может быть инициирована терапия такролимусом с введением (см. Инструкцию по применению для Прографа®, 5 мг/мл концентрата для приготовления раствора для инфузий) в дозе, примерно 1/5 от рекомендованной пероральной дозы для соответствующих показаний.

### **Дети**

Безопасность и эффективность применения Адваграфа® детям до сих пор не установлена. Доступные ограниченные данные, но на их основе не могут быть сделаны никакие рекомендации по дозировке.

## **Передозировка**

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

На сегодняшний день не существует специфических антидотов к такролимусу. В случае передозировки необходимо принять стандартные поддерживающих мероприятий и проводить симптоматическое лечение.

Учитывая высокую молекулярную массу такролимуса, плохую растворимость в воде и выраженное связывания с эритроцитами и белками плазмы диализ неэффективен. Для некоторых пациентов с очень высокими концентрациями такролимуса в крови были эффективны гемофильтрация или диафильтрация. В случае приема передозировки могут быть эффективны промывания желудка и/или применения адсорбентов (например активированного угля), если эти меры начать сразу после приема препарата.

## **Побочные реакции**

В связи с особенностями основного заболевания и большим количеством лекарственных препаратов, одновременно применяют после трансплантации, профиль побочных эффектов иммуносупрессантив точно установить сложно.

Наиболее частыми побочными реакциями (отмечались в > 10% пациентов) является тремор, почечная недостаточность, гипергликемические состояния, сахарный диабет, гиперкалиемия, инфекции, гипертензия и бессонница.

Частота побочных реакций определяется следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$  до  $<1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $<1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$  до  $<1/1000$ ), очень редко ( $<1/10000$ ), частота неизвестна (невозможно оценить из-за недостаточности данных). В рамках каждой частотной группы побочные эффекты указано в порядке уменьшения серьезности.

### Инфекции и инвазии

На фоне терапии такролимусом, как и другими сильнодействующими иммуносупрессантами, у пациентов часто существует повышенный риск развития инфекций (вирусных, бактериальных, грибковых, протозойных). Может ухудшиться течение уже существующих инфекций. Могут возникать проявления как местных, так и генерализованных инфекций.

У пациентов, получающих иммунодепрессанты, в том числе Адваграф®, сообщалось о нефропатии, ассоциированную с ВК-вирусом, а также случаи прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), ассоциированной с JC-вирусом.

#### Новообразования (доброкачественные, злокачественные и неуточненные)

У пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, существует повышенный риск развития злокачественных новообразований. При применении такролимуса сообщалось как о доброкачественных, так и о злокачественных новообразованиях, в том числе вирус Эпштейна-Барр (EBV) ассоциированный лимфопролиферативные заболевания и злокачественные новообразования кожи.

#### Со стороны крови и лимфатической системы

Часто анемия, тромбоцитопения, лейкопения, отклонения в показателях эритроцитов, лейкоцитоз.

Нечасто коагулопатии, панцитопения, нейтропения, изменения показателей коагуляции и кровотечения.

Редко тромбоцитарная тромбоцитопеническая пурпура, гипопротромбинемия, тромботическая микроангиопатия.

Частота неизвестна: истинная эритроцитарная аплазия, агранулоцитоз, гемолитическая анемия.

#### Со стороны иммунной системы

У пациентов, получавших такролимус, отмечались аллергические и анафилактикоидные реакции (см. Раздел «Особенности применения»).

#### Со стороны эндокринной системы

Редко гирсутизм.

#### Со стороны метаболизма и пищеварения

Очень часто сахарный диабет, гипергликемические состояния, гиперкалиемия.

Часто метаболический ацидоз, другие нарушения электролитов, гипонатриемия, задержка жидкости, гиперурикемия, гипوماгнемия, гипокалиемия, гипокальциемия, снижение аппетита, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия, гипертриглицеридемия, гипофосфатемия.

Нечасто: обезвоживание, гипогликемия, гипопротеинемия, гиперфосфатемия.

#### Со стороны психики

Очень часто бессонница.

Часто спутанность сознания и дезориентация, депрессия, симптомы тревожности, галлюцинации, психические расстройства, подавленное настроение, расстройства и нарушения настроения, ночные кошмары. Нечасто психотическое расстройство.

#### Со стороны нервной системы

Очень часто: головная боль, тремор.

Часто расстройства нервной системы, судороги, нарушение сознания, периферические нейропатии, головокружение, парестезии и дизестезии, нарушение письма.

Нечасто энцефалопатия, кровоизлияния в центральной нервной системе и нарушения мозгового кровообращения, кома, нарушения речи и артикуляции, параличи и парезы, амнезия.

Редко гипертония.

Очень редко миастения.

#### Со стороны органов зрения

Часто расстройства глаз, затуманивание зрения, светобоязнь.

Нечасто катаракта.

Редко слепота.

Частота неизвестна: зрительная нейропатия.

#### Со стороны органов слуха и равновесия

Часто шум в ушах.

Нечасто: снижение слуха.

Редко нейросенсорная глухота.

Очень редко: нарушение слуха.

### Кардиальные расстройства

Часто ишемические коронарные расстройства, тахикардия.

Нечасто сердечная недостаточность, желудочковые аритмии и остановка сердца, суправентрикулярные аритмии, кардиомиопатии, гипертрофия желудочков, сердцебиение.

Редко перикардит.

Очень редко аритмия типа torsades de pointes.

### Со стороны сосудистой системы

Очень часто гипертензия.

Часто тромбоэмболические и ишемические осложнения, сосудистые гипотензивные расстройства, кровотечения, периферические сосудистые расстройства.

Нечасто венозный тромбоз глубоких вен конечностей, шок, инфаркт.

### Со стороны дыхательной системы, торакальные нарушения и нарушения средостения

Часто легочные паренхиматозные расстройства, одышка, плевральный выпот, кашель, фарингит, заложенность носа и ринит.

Нечасто дыхательная недостаточность, нарушения со стороны дыхательных путей, астма.

Редко острый респираторный дистресс-синдром.

### Со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто диарея, тошнота.

Часто желудочно-кишечные проявления и симптомы, рвота, боль в желудочно-кишечном тракте и животе, воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, желудочно-кишечные кровотечения, желудочно-кишечные язвы и перфорации, асцит, стоматит и язвы, запор, диспепсические проявления и симптомы, метеоризм, ощущение вздутия и растяжение в животе, жидкий стул. Нечасто: острый и хронический панкреатит, паралитическая кишечная непроходимость, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, нарушение

эвакуаторной функции желудка.

Редко псевдокисты поджелудочной железы, частичная непроходимость кишечника (субилеус).

#### Со стороны пищеварительной системы

Очень часто: нарушение функции печени.

Часто нарушения со стороны желчных протоков, гепатоцеллюлярные поражения и гепатит, холестаза и желтуха.

Редко тромбоз заболевания печени, тромбоз печеночной артерии.

Очень редко печеночная недостаточность.

#### Со стороны кожи и подкожной ткани

Часто высыпания, зуд, алопеция, акне, гипергидроз.

Нечасто дерматит, светочувствительность.

Редко токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Очень редко синдром Стивенса-Джонсона.

#### Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани

Часто боль в суставах, боль в спине, спазмы мышц, боль в конечностях.

Нечасто расстройства суставов.

Редко: снижение подвижности.

#### Со стороны почек и мочевых органов

Очень часто почечная недостаточность.

Часто почечная недостаточность, острая почечная недостаточность, токсическая нефропатия, тубулярный некроз, нарушение показателей мочи, олигурия, расстройства со стороны мочевого пузыря и уретры.

Нечасто гемолитический уремический синдром, анурия.

Очень редко нефропатия, геморрагический цистит.

#### Со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Нечасто дисменорея и маточное кровотечение.

Общие нарушения и осложнения в месте введения препарата

Часто лихорадочные состояния, боль и дискомфорт, астенические состояния, отеки, нарушения терморегуляции.

Нечасто гриппоподобный синдром, чувство тревоги, ухудшение самочувствия, полиорганная недостаточность, ощущение давления в груди, нарушение восприятия температуры окружающей среды.

Редкие: падение, язвы, сжимающая боль в грудной клетке, жажда.

Очень редко: увеличение массы жировой ткани.

Частота неизвестна: фебрильная нейтропения.

### Исследование

Очень часто изменения показателей функции печени.

Часто: повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, увеличение массы тела.

Нечасто: повышенный уровень амилазы в крови, патологические показатели ЭКГ, нарушение ритма и частоты сердечных сокращений и пульса, снижение массы тела, повышение уровня лактатдегидрогеназы в крови.

Очень редко: изменения на эхоКГ, удлинение интервала QT на ЭКГ.

### Травмы, отравления и процедурные осложнения

Часто первичная дисфункция трансплантата.

Сообщалось об ошибках в лечении, в том числе случайное, непреднамеренное или неконтролируемое замещения препаратов такролимуса немедленного или пролонгированного высвобождения. Сообщалось о случаях отторжения трансплантата (частота не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Боль в конечностях описывается в ряде опубликованных отчетов о случаях заболевания как часть индуцированного ингибиторами кальциневрина болевого синдрома (КИБС). Эта боль обычно является двусторонний, симметричный, тяжелый, восходящий боль в нижних конечностях и может быть связан с высоким терапевтическим уровнем такролимуса. Синдром может отреагировать на уменьшение дозы такролимуса. В некоторых случаях было необходимо перейти на альтернативную иммуносупрессию.

### **Срок годности**

3 года.

После вскрытия алюминиевого пакета - 1 год.

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

### **Условия хранения**

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

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 10 капсул в блистере, по 5 блистеров в запаянном алюминиевом пакете вместе с пакетиком, содержащий 1 г силикагеля. По 1 пакету из алюминиевой фольги в картонной пачке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

Астеллас Ирланд Ко. Лтд/Astellas Ireland Co. Ltd.

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Киллорглин, Ко. Керри, Ирландия/Killorglin, Co. Kerry, Ireland.

### **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).