

І Н С Т Р У К Ц І Я

для медичного застосування лікарського засобу

ПРОГРАФ®

(PROGRAF®)

Склад:

діюча речовина: такролімус;

1 капсула містить такролімусу 0,5 мг або 1 мг, або 5 мг;

допоміжні речовини: гідроксипропілметилцелюлоза, натрію кроскармелоза, лактози моногідрат, магнію стеарат, титану діоксид (Е 171), оксид заліза жовтий (Е 172) (для капсул 0,5 мг), оксид заліза червоний (Е 172) (для капсул 5 мг), желатин.

Лікарська форма. Капсули тверді.

Основні фізико-хімічні властивості:

капсули 0,5 мг: тверді желатинові капсули з написом червоного кольору «0.5 mg» на кришці капсули та «[f] 607» на корпусі капсули; кришка капсули: світло-жовтого кольору; корпус капсули: світло-жовтого кольору; розмір капсули 5; вміст капсули: порошок білого кольору;

капсули 1 мг: тверді желатинові капсули з написом червоного кольору «1 mg» на кришці капсули та «[f] 617» на корпусі капсули; кришка капсули: непрозора білого кольору; корпус капсули: непрозорий білого кольору; розмір капсули 5; вміст капсули: порошок білого кольору;

капсули 5 мг: тверді желатинові капсули з написом білого кольору «5 mg» на кришці капсули та «[f] 657» на корпусі капсули; кришка капсули: непрозора сірувато-червоного кольору; корпус капсули: непрозорий сірувато-червоного кольору; розмір капсули 4; вміст капсули: порошок білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні та імуномодулюючі лікарські засоби. Імуносупресори. Інгібітор кальциневрину. Код АТХ L04A D02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

На молекулярному рівні ефекти такролімусу зумовлюються зв'язуванням з цитозольним білком (FKBP12), який відповідає за внутрішньоклітинну акумуляцію препарату. Комплекс FKBP12-

такролімус специфічно та конкурентно зв'язується з кальциневрином та інгібує його, що призводить до кальційзалежного інгібування Т-клітинних сигнальних шляхів трансдукції, таким чином запобігає транскрипції дискретної групи лімфокінних генів.

Такролімус – це високоактивний імуносупресивний препарат, що пригнічує формування цитотоксичних лімфоцитів, які в основному відповідають за відторгнення трансплантату, знижують активацію Т-клітин, залежну від Т-хелперів проліферацію В-клітин, а також формування лімфокінів (таких як інтерлейкіни-2, -3 та γ -інтерферон), експресію рецептора інтерлейкіну-2.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Такролімус абсорбується зі шлунково-кишкового тракту.

Концентрації ($C_{\max}$) такролімусу в крові досягають піку приблизно через 1–3 години. У деяких пацієнтів препарат невідривно абсорбується протягом тривалого періоду, досягаючи відносно рівного профілю абсорбції.

Біодоступність такролімусу при прийомі внутрішньо становить у середньому 20–25 %.

Після перорального застосування лікарського засобу Програф® (0,3 мг/кг/добу) пацієнтам з трансплантатом печінки у більшості хворих рівноважні концентрації препарату досягалися протягом 3 днів.

У дослідженнях за участю здорових добровольців показано, що лікарські засоби Програф® по 0,5 мг, Програф® по 1 мг та Програф® по 5 мг, капсули біоеквівалентні при застосуванні їх в еквівалентних дозах.

Швидкість та ступінь всмоктування такролімусу вища при прийомі препарату натще. При одночасному застосуванні препарату з їжею знижувалася швидкість та ступінь абсорбції такролімусу, що найбільш виражено після прийому їжі з високим вмістом жиру. Вплив їжі з високим вмістом вуглеводів менш виражений.

У пацієнтів з трансплантатом печінки у стабільному стані біодоступність лікарського засобу Програф® знижувалася при пероральному застосуванні препарату після вживання їжі з помірним вмістом жирів. Було відзначено також зниження площі під фармакокінетичною кривою AUC (27 %), максимальної концентрації $C_{\max}$ (50 %) та збільшення $t_{\max}$ (173 %) у нерозведеній крові.

У дослідженні пацієнтів з трансплантатом нирок у стабільному стані при пероральному застосуванні лікарського засобу Програф® одразу після стандартного легкого сніданку вплив на пероральну біодоступність менш виражений. Було відзначено зниження площі під фармакокінетичною кривою AUC (2–12 %) та максимальної концентрації $C_{\max}$ (15–38 %) та збільшення $t_{\max}$ (38–80 %) у нерозведеній крові.

Виділення жовчі не впливає на абсорбцію лікарського засобу Програф®.

Спостерігається сильна кореляція між AUC та мінімальними рівнями препарату у нерозведеній крові при досягненні рівноважного стану. У зв'язку з цим моніторинг мінімальних рівнів препарату у нерозведеній крові може допомогти адекватно оцінити системний вплив препарату.

Розподіл

Характер розподілу такролімусу після внутрішньовенного введення можна описати як двофазовий.

У системному кровотоці такролімус значною мірою зв'язується з еритроцитами. Співвідношення «нерозведена кров/ плазмова концентрація» становить приблизно 20 : 1. У плазмі крові препарат значною мірою зв'язується (> 98,8 %) з білками, в основному із сироватковими альбуміном та α -1-кислим глікопротеїном.

Такролімус широко розподіляється в організмі. Рівноважний об'єм розподілу на основі плазматичних концентрацій становить приблизно 1300 л (здорові добровольці). Відповідний показник на основі нерозведеної крові у середньому становить 47,6 л.

Такролімус – препарат з низьким рівнем кліренсу. У здорових добровольців середнє значення загального кліренсу, який оцінюється за концентраціями препарату в нерозведеній крові, становить 2,25 л/год. У дорослих пацієнтів з трансплантатом печінки та нирок значення цього параметра становили 4,1 л/год, 6,7 л/год та 3,9 л/год відповідно. У дітей з трансплантатом печінки значення загального кліренсу приблизно в 2 рази є вищим, ніж у дорослих хворих із трансплантатом печінки.

Слід взяти до уваги такі фактори, які призводять до підвищеного кліренсу: низький рівень гематокриту та білка (призводять до підвищення рівня незв'язаної фракції такролімусу) чи підвищення метаболізму внаслідок прийому кортикостероїдів.

Період напіввиведення такролімусу є тривалим та змінним. У здорових добровольців середнє значення періоду напіввиведення з нерозведеної крові становить приблизно 43 години. У дорослих пацієнтів та дітей з трансплантатом печінки період напіввиведення в середньому становить 11,7 години та 12,4 години відповідно порівняно з 15,6 години у дорослих пацієнтів з трансплантатом нирки. У пацієнтів з трансплантатом підвищення кліренсу препарату призводить до зменшення періоду напіввиведення.

Метаболізм

Такролімус метаболізується у печінці, головним чином цитохромом P4503A4 (CYP3A4) і цитохромом P4503A5 (CYP3A5). Такролімус також метаболізується значною мірою в кишечнику.

Встановлено кілька метаболітів. При використанні моделей *in vitro* виявлено, що тільки один метаболіт має істотну імуносупресивну активність. Інші метаболіти володіють слабкою або нульовою активністю. У системному кровообігу наявний тільки один метаболіт у низькій концентрації. Таким чином, метаболіти не впливають на фармакологічну активність такролімусу.

Елімінація

Після перорального введення такролімусу, міченого ^{14}C ізотопом, більшість радіоактивно-міченого препарату виводилося з фекаліями. Приблизно 2 % виводиться з сечею. Менше 1 % незміненого такролімусу було виявлено в сечі та фекаліях, що вказує на те, що такролімус практично повністю метаболізується до елімінації. Основним шляхом елімінації є жовч.

Клінічні характеристики.

Показання.

Профілактика відторгнення при алотрансплантації печінки, нирок або серця.

Лікування відторгнення алотрансплантата, резистентного до лікування іншими імуносупресивними лікарськими засобами.

Протипоказання.

Гіперчутливість до такролімусу, інших макролідів або до будь-якої з допоміжних речовин.

Особливі заходи безпеки.

Зважаючи на імуносупресивну дію такролімусу, слід уникати вдихання або прямого контакту зі шкірою або слизовими оболонками препарату для ін'єкцій або порошку, що містяться в упаковках лікарського засобу. Якщо такий контакт стався, потрібно промити шкіру та уражене око чи очі.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Метаболічні взаємодії

Системно доступний такролімус метаболізується у печінці CYP3A4. Існують також докази шлунково-кишкового метаболізму CYP3A4 у стінці кишечника. Одночасний прийом лікарських засобів, у т.ч. рослинного походження з установленою інгібуючою або індукуючою дією на CYP3A4 може впливати на метаболізм такролімусу і, відповідно, підвищувати або зменшувати концентрації такролімусу у крові.

Подібним чином припинення прийому таких лікарських засобів або рослинних лікарських препаратів може вплинути на швидкість метаболізму такролімусу і, отже, на рівень такролімусу в крові.

Дослідження фармакокінетики показали, що підвищення рівнів такролімусу в крові при одночасному застосуванні з інгібіторами CYP3A4 є головним чином результатом підвищення біодоступності такролімусу при пероральному прийомі внаслідок пригнічення метаболізму шлунково-кишкового тракту. Вплив на печінковий кліренс менш виражений.

При одночасному застосуванні речовин, що потенційно можуть змінювати метаболізм CYP3A4, суворо рекомендується під наглядом фахівця з трансплантації уважно стежити за рівнем такролімусу в крові, а також за подовженням інтервалу QT (ЕКГ), контролювати функцію нирок та інші побічні ефекти, включаючи нейротоксичність, та у разі необхідності відповідно перервати застосування або змінити дозу такролімусу для підтримки його еквівалентної експозиції (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»).

Аналогічно слід ретельно спостерігати за пацієнтами при одночасному застосуванні такролімусу з декількома речовинами, що впливають на CYP3A4, оскільки ефект такролімусу може бути посилений або нейтралізований.

Лікарські засоби, які впливають на ефективність такролімусу, подано в таблиці нижче. Приклади взаємодій між лікарськими засобами та окремими речовинами не є вичерпними чи всебічними, тому слід ознайомитися з інструкцією до кожного препарату, який застосовується паралельно із такролімусом, з метою отримати інформацію щодо шляху метаболізму, можливих взаємодій, потенційних ризиків та конкретних заходів, яких слід вжити, розглядаючи можливість паралельного застосування.

Лікарські засоби, які впливають на ефективність такролімусу

Клас або назва лікарського засобу /речовини	Ефект лікарської взаємодії	Рекомендації щодо паралельного застосування
Грейпфрут або грейпфрутовий сік	Може підвищити мінімальну концентрацію такролімусу в крові та збільшити ризик серйозних побічних реакцій (таких як нейротоксичність, подовження інтервалу QT) (див. розділ «Особливості застосування»).	Слід уникати споживання грейпфрутів або грейпфрутового соку.
Циклоспорин	Може підвищувати мінімальні концентрації такролімусу в крові. Крім того, можуть виникати синергетичні/адитивні нефротоксичні ефекти.	Слід уникати одночасного застосування циклоспорину і такролімусу (див. розділ «Особливості застосування»).
Засоби, які чинять нефротоксичну або нейротоксичну дію: аміноглікозиди, інгібітори гірази, ванкоміцин, сульфаметоксазол триметоприм, НПЗП, ганцикловір, ацикловір, амфотерицин В, ібупрофен, цидофовір, фоскарнет	Можуть посилити нефротоксичну або нейротоксичну дію такролімусу.	Слід уникати одночасного застосування такролімусу з препаратами, які чинять нефротоксичну дію. Якщо неможливо уникнути одночасного застосування, потрібно контролювати функцію нирок та вести спостереження щодо виникнення небажаних ефектів, а у разі необхідності відкоригувати дозу такролімусу.

Клас або назва лікарського засобу /речовини	Ефект лікарської взаємодії	Рекомендації щодо паралельного застосування
Потужні інгібітори СYP3A4: протигрибкові засоби (наприклад кетоназол, ітраконазол, позаконазол, вориконазол), макролідні антибіотики (наприклад телітроміцин, тролеандоміцин, клари-троміцин, джозаміцин), інгібітори протеази ВІЛ (наприклад ритонавір, нелфінавір, саквінавір), інгібітори протеази ВГС (наприклад телапревір, боцепревір та комбінація омбітасвіру та паритапревіру з ритонавіром, при застосуванні з дасабувіром і без нього), нефазодон, <u>фармакокінетичний</u> підсилювач кобіцистат та інгібітори кінази іделалізіб, церитиніб. Виражена взаємодія також спостерігалася з макролідним антибіотиком еритроміцином	Може підвищувати мінімальну концентрацію такролімусу в цільній крові та підвищувати ризик серйозних побічних реакцій (наприклад нефротоксичності, нейротоксичності, подовження інтервалу QT), що вимагає ретельного моніторингу (див. розділ «Особливості застосування»). Можливе швидке та різке підвищення рівня такролімусу вже через 1–3 дні після одночасного застосування, незважаючи на негайне зниження дози такролімусу. Загальна експозиція такролімусу може збільшуватися більше ніж в 5 разів. При одночасному застосуванні комбінацій ритонавіру експозиція такролімусу може збільшитися більше ніж в 50 разів. Майже всім пацієнтам може бути потрібне зниження дози такролімусу або тимчасове припинення його застосування. Вплив на концентрацію такролімусу в крові може зберігатися протягом кількох днів після завершення одночасного застосування.	Рекомендується уникати одночасного застосування. Якщо неможливо уникнути одночасного застосування потужного інгібітора СYP3A4, слід обмірковувати доцільність не приймати дозу такролімусу в день початку застосування потужного інгібітора СYP3A4. Потрібно відновити прийом такролімусу наступного дня у зменшеній дозі залежно від концентрації такролімусу в крові. Зміни як у дозі такролімусу, так і/або у частоті дозування слід індивідуально підбирати та коригувати у разі потреби на основі мінімальних концентрацій такролімусу, які слід оцінювати на початку, часто контролювати протягом (починаючи з перших кількох днів) і повторно оцінювати на початку та після завершення застосування інгібітора СYP3A4. Після завершення застосування відповідну дозу та частоту дозування такролімусу слід підбирати, керуючись концентрацією такролімусу в крові. Потрібно контролювати функцію нирок та вести спостереження щодо подовження інтервалу QT (на ЕКГ) та виникнення інших можливих побічних ефектів.

Клас або назва лікарського засобу /речовини	Ефект лікарської взаємодії	Рекомендації щодо паралельного застосування
Помірні або слабкі інгібітори CYP3A4: протигрибкові засоби (наприклад флуконазол, ізавуконазол, клотримазол, міконазол), макролідні антибіотики (наприклад азитроміцин), блокатори кальцієвих каналів (наприклад ніфедипін, нікардипін, дилтіазем, верапаміл), аміодарон, даназол, етинілестрадіол, лансопразол, омепразол, протівірусні препарати (проти гепатиту С) елбасвір/гразопревір і глекапревір/пібрентасвір, протівірусний засіб (CMV) летермовір та інгібітори тирозинкінази нілотиніб, кризотиніб, іматиніб і (китайські) рослинні препарати, що містять екстракти <i>Schisandra sphenanthera</i>	Можуть підвищити мінімальну концентрацію такролімусу в цільній крові та збільшити ризик серйозних побічних реакцій (таких як нейротоксичність, подовження інтервалу QT) (див. розділ «Особливості застосування»). Можливе швидке підвищення рівня такролімусу.	Слід контролювати мінімальні концентрації такролімусу в цільній крові, починаючи з перших кількох днів одночасного застосування. У разі необхідності потрібно зменшити дозу такролімусу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Потрібно контролювати функцію нирок та вести спостереження щодо подовження інтервалу QT (на ЕКГ) та виникнення інших можливих побічних ефектів.
В дослідженнях <i>in vitro</i> було показано, що такі речовини є потенційними інгібіторами метаболізму такролімусу: бромокриптин, кортизон, дапсон, ерготамін, гестоден, лідокаїн, мефенітоїн, мідазолам, нілвадипін, норетистерон, хінідин, тамоксифен	Можуть підвищити мінімальну концентрацію такролімусу в цільній крові та збільшити ризик серйозних побічних реакцій (таких як нейротоксичність, подовження інтервалу QT) (див. розділ «Особливості застосування»).	Необхідно слідкувати за мінімальною концентрацією такролімусу в цільній крові та, якщо необхідно, зменшувати дозу такролімусу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Потрібно контролювати функцію нирок та вести спостереження щодо подовження інтервалу QT (на ЕКГ) та виникнення інших можливих побічних ефектів.

Клас або назва лікарського засобу /речовини	Ефект лікарської взаємодії	Рекомендації щодо паралельного застосування
Потужні індуктори CYP3A4: рифампіцин, фенітоїн, карбамазепін, апалутамід, ензалутамід, мітотан або звіробій (<i>Hypericum perforatum</i>)	Можуть знизити мінімальну концентрацію такролімусу в цільній крові та збільшити ризик відторгнення [див. розділ «Особливості застосування»]. Максимальний ефект щодо концентрації такролімусу в крові може бути досягнутий через 1-2 тижні після одночасного застосування. Ефект може зберігатися через 1-2 тижні після закінчення лікування.	Рекомендується уникати одночасного застосування. Якщо цього неможливо уникнути, пацієнтам може бути потрібне збільшення дози такролімусу. Змінювати дози такролімусу слід індивідуально та коригувати у разі потреби на основі мінімальних концентрацій такролімусу, які потрібно оцінювати на початку лікування, часто контролювати (починаючи з перших кількох днів) і повторно оцінювати під час та після завершення прийому індуктора CYP3A4. Після закінчення застосування індуктора CYP3A4 може бути потрібне поступове коригування дози такролімусу. Необхідно уважно стежити за функцією трансплантата.
Помірні індуктори CYP3A4: метамізол, фенобарбітал, ізоніазид, рифабутин, ефавіренц, етравірин, невірапін; слабкі індуктори CYP3A4: флуклоксацилін	Можуть знизити мінімальну концентрацію такролімусу в цільній крові та збільшити ризик відторгнення (див. розділ «Особливості застосування»).	Слід контролювати мінімальні концентрації такролімусу в цільній крові та збільшувати дозу такролімусу, якщо необхідно (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Потрібно уважно стежити за функцією трансплантата.
Каспофунгін	Може знизити мінімальні концентрації такролімусу в крові та збільшити ризик відторгнення. Механізм взаємодії не підтверджений.	Потрібно слідкувати за мінімальною концентрацією такролімусу в крові та у разі необхідності збільшувати дозу такролімусу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Необхідно уважно стежити за функцією трансплантата.
Канабідіол (інгібітор P-gp)	Були повідомлення про підвищення рівня такролімусу в крові під час одночасного застосування такролімусу з канабідіолом. Це може бути наслідком інгібування кишкового P-глікопротеїну, що призводить до підвищення біодоступності такролімусу.	Такролімус і канабідіол слід застосовувати з обережністю, уважно стежачи за небажаними ефектами. Потрібно слідкувати за мінімальними концентраціями такролімусу в цільній крові та у разі необхідності коригувати дозу такролімусу (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Клас або назва лікарського засобу /речовини	Ефект лікарської взаємодії	Рекомендації щодо паралельного застосування
Засоби, які, як відомо, мають високу спорідненість з білками плазми, наприклад НПЗП, пероральні антикоагулянти, пероральні протидіабетичні засоби	Такролімус інтенсивно зв'язується з білками плазми. Слід враховувати можливі взаємодії з іншими діючими речовинами, які мають високу спорідненість з білками плазми.	Потрібно слідкувати за мінімальними концентраціями такролімусу в цільній крові та у разі необхідності коригувати дозу такролімусу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).
Прокінетики: метоклопрамід, циметидин і магнію- алюмінію гідроксид	Можуть підвищувати мінімальні концентрації такролімусу в цільній крові та підвищувати ризик серйозних побічних реакцій (таких як нейротоксичність, подовження інтервалу QT).	Потрібно слідкувати за мінімальною концентрацією такролімусу в цільній крові та, якщо необхідно, зменшувати дозу такролімусу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Потрібно контролювати функцію нирок та вести спостереження щодо подовження інтервалу QT (на ЕКГ) та виникнення інших можливих побічних ефектів.
Підтримуючі дози кортикостероїдів	Можуть знизити мінімальну концентрацію такролімусу в цільній крові та збільшити ризик відторгнення трансплантата (див. розділ «Особливості застосування»).	Потрібно контролювати мінімальні концентрації такролімусу в цільній крові та збільшувати дозу такролімусу, якщо необхідно (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Слід уважно стежити за функцією трансплантата.
Високі дози преднізолону або метилпреднізолону	Можуть впливати на рівень такролімусу в крові (підвищення або зниження) при застосуванні для лікування гострого відторгнення.	Потрібно слідкувати за мінімальними концентраціями такролімусу в цільній крові та у разі необхідності коригувати дозу такролімусу.
Противірусна терапія прямої дії (DAA)	Може впливати на фармакокінетику такролімусу через зміни функції печінки під час терапії DAA, пов'язаної з елімінацією вірусу ВГС. Може спостерігатися зниження рівня такролімусу в крові. Однак інгібуючий потенціал CYP3A4 деяких DAA може нейтралізувати цей ефект або призвести до підвищення рівня такролімусу в крові.	Потрібно контролювати мінімальні концентрації такролімусу в цільній крові та, якщо необхідно, коригувати дозу такролімусу для забезпечення тривалої ефективності та безпеки.

Одночасне застосування такролімусу з інгібітором мішені рапаміцину (mTOR), наприклад із сиролімусом, еверолімусом, у ссавців може підвищити ризик тромботичної мікроангіопатії, включаючи гемолітичний уремичний синдром і тромботичну тромбоцитопенічну пурпуру (див. розділ «Особливості застосування»).

Оскільки лікування такролімусом може бути пов'язане з гіперкаліємією або може посилити наявну гіперкаліємію, слід уникати прийому калію або калійзберігаючих діуретиків, наприклад амілориду, тріамтерену або спіронолактону (див. розділ «Особливості застосування»). Необхідно бути обережним при одночасному застосуванні такролімусу з іншими засобами, що підвищують рівень калію в сироватці крові, такими як триметоприм і котримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), оскільки відомо, що триметоприм діє як калійзберігаючий діуретик амілорид. Рекомендується ретельний моніторинг рівня калію в сироватці крові.

Вплив такролімусу на метаболізм інших лікарських засобів

Такролімус – відомий інгібітор CYP3A4, тому одночасне застосування такролімусу з лікарськими засобами, які метаболізуються з участю CYP3A4, може впливати на метаболізм таких лікарських засобів.

Період напіввиведення циклоспорину продовжується, коли одночасно застосовується такролімус. Крім того, може мати місце синергічний ефект/додатковий нефротоксичний вплив. З цих причин комбіноване введення циклоспорину і такролімусу не рекомендується, а лікарю слід проявляти обережність при призначенні такролімусу пацієнтам, які раніше отримували циклоспорин (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Для такролімусу було показано, що даний лікарський засіб може спричинити підвищення рівня фенітоїну в крові.

Оскільки такролімус може зменшити терапевтичний діапазон гормональних контрацептивів, що зазвичай призводить до збільшення гормональної експозиції, слід проявляти особливу увагу та обережність при прийнятті рішення про методи контрацепції.

На даний час накопичені недостатні знання про взаємодію між такролімусом і статинів. Клінічні дані свідчать про те, що фармакокінетика статинів значною мірою не змінюється при одночасному застосуванні з такролімусом.

Дослідження на тваринах показали, що такролімус може зменшити кліренс і збільшити період напіввиведення пентобарбіталу та феназону.

Мікофенолова кислота

Слід дотримуватись обережності при переведенні хворих, які одержують комбіновану терапію з циклоспорином (який впливає на ентерогепатичну рециркуляцію мікофенолової кислоти), на такролімус (у якого цей ефект відсутній), оскільки це може змінити вплив мікофенолової кислоти. Препарати, які впливають на ентерогепатичний цикл мікофенолової кислоти, можуть знизити рівень у плазмі та ефективність мікофенолової кислоти.

При переході від циклоспорину до такролімусу або навпаки може бути доцільним терапевтичний моніторинг дії мікофенолової кислоти.

Імуносупресанти можуть вплинути на відповідь на вакцинацію, тому вакцинація при лікуванні такролімусом може бути менш ефективною. Слід уникати застосування ослаблених живих вакцин (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

Відзначалися помилки при застосуванні лікарського засобу, у тому числі випадкове, ненавмисне або неконтрольоване застосування невідповідних лікарських форм такролімусу, наприклад форм з негайним вивільненням або пролонгованої дії. Це може призвести до виникнення серйозних побічних реакцій, у тому числі відторгнення трансплантата або інших побічних реакцій, які можуть бути наслідком або недостатньої, або надмірної дії такролімусу. Пацієнтів слід підтримувати на одній лікарській формі такролімусу з відповідним щоденним режимом дозування; зміни у лікарських формах або режимах повинні відбуватися тільки під ретельним наглядом фахівця з трансплантації (див. розділ «Спосіб застосування та дози» і «Побічні реакції»).

У початковому посттрансплантаційному періоді слід проводити періодичний моніторинг наступних параметрів: артеріальний тиск, ЕКГ, неврологічний статус і стан зору, рівень глікемії натще, концентрація електролітів (особливо калію), показники печінкової і ниркової функції, гематологічні показники, коагулограма, визначення рівня білка в крові. При наявності клінічно значущих змін необхідна корекція імуносупресивної терапії.

Речовини з потенціалом взаємодії

Інгібітори або індуктори CYP3A4 слід застосовувати разом з такролімусом лише після консультації з фахівцем з трансплантології через можливість взаємодії лікарських засобів, що призведе до серйозних побічних реакцій, включаючи відторгнення або токсичність (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Інгібітори CYP3A4

Одночасне застосування з інгібіторами CYP3A4 може підвищити рівень такролімусу в крові, що може призвести до серйозних побічних реакцій, включаючи нефротоксичність, нейротоксичність та подовження інтервалу QT. Рекомендується уникати одночасного застосування потужних інгібіторів CYP3A4 (таких як ритонавір, кобіцистат, кетоконазол, ітраконазол, позаконазол, вориконазол, телітроміцин, кларитроміцин або джозаміцин) з такролімусом. Якщо терапії неможливо уникнути, необхідно контролювати рівень такролімусу в крові, починаючи з перших кількох днів одночасного застосування, під наглядом фахівця з трансплантології, щоб за необхідності відкоригувати дозу такролімусу, щоб підтримувати однакову експозицію такролімусу. Слід також ретельно контролювати функцію нирок, ЕКГ, включаючи інтервал QT, і клінічний стан пацієнта.

Корекція дози повинна ґрунтуватися на індивідуальній клінічній ситуації кожного пацієнта. Може виникнути потреба в негайному зниженні дози на початку лікування (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Подібним чином припинення прийому інгібіторів CYP3A4 може вплинути на швидкість метаболізму такролімусу, що призведе до субтерапевтичних рівнів такролімусу в крові, тому така ситуація вимагає ретельного моніторингу та нагляду спеціаліста з трансплантології.

Індуктори CYP3A4

Одночасне застосування з індукторами CYP3A4 може знизити рівень такролімусу в крові, потенційно збільшуючи ризик відторгнення трансплантата. Рекомендується уникати одночасного застосування потужних індукторів CYP3A4 (таких як рифампіцин, фенітоїн, карбамазепін) і такролімусу. Якщо цього неможливо уникнути, слід часто контролювати рівні такролімусу в крові, починаючи з перших кількох днів одночасного застосування, під наглядом фахівця з трансплантології, щоб, якщо необхідно, відкоригувати дозу такролімусу для

підтримання однакової його експозиції. Слід також ретельно контролювати функцію трансплантата (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Подібним чином припинення прийому індукторів CYP3A4 може вплинути на швидкість метаболізму такролімусу, що призведе до надтерапевтичних рівнів такролімусу в крові, і тому вимагає ретельного моніторингу та нагляду спеціаліста з трансплантології.

Р-глікопротеїн

Слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні такролімусу із засобами, які пригнічують Р-глікопротеїн, оскільки можливе підвищення рівня такролімусу. Необхідно ретельно контролювати рівень такролімусу в цільній крові та клінічний стан пацієнта. Може бути потрібне коригування дози такролімусу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Рослинні препарати

При застосуванні лікарського засобу Програф® слід уникати призначення рослинних препаратів, що містять звіробій (*Hypericum perforatum*), через ризик виникнення взаємодій, що призводять до зниження рівня такролімусу в крові і зниження терапевтичного ефекту такролімусу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Інші взаємодії

Слід уникати одночасного застосування циклоспорину і такролімусу, з обережністю застосовувати такролімус пацієнтам, які раніше отримували циклоспорин (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слід уникати прийому препаратів/продуктів, що містять високу кількість калію або калійзберігаючих діуретиків (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

При одночасному застосуванні такролімусу з лікарськими засобами з відомою нейротоксичною дією може підвищуватися ризик виникнення нейротоксичних реакцій (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Вакцинація

Імуносупресанти можуть вплинути на відповідь на вакцинацію, вакцинація може бути менш ефективною при лікуванні такролімусом. Слід уникати використання живих ослаблених вакцин.

Нефротоксичність

У пацієнтів після трансплантації такролімус може призвести до порушення функції нирок. Гостра ниркова недостатність без активного втручання може прогресувати до хронічної ниркової недостатності. Слід ретельно спостерігати за пацієнтами з порушенням функції нирок, оскільки може бути потрібне зниження дози такролімусу. Ризик нефротоксичності може підвищуватися при одночасному застосуванні такролімусу з препаратами, пов'язаними з нефротоксичністю (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слід уникати одночасного застосування такролімусу з препаратами, які чинять нефротоксичну дію. Якщо неможливо уникнути одночасного застосування, слід ретельно контролювати рівень такролімусу в крові та функцію нирок, а також розглянути питання про

зниження дози у разі виникнення нефротоксичності.

Шлунково-кишкові розлади

У пацієнтів, які отримували такролімус, повідомлялося про шлунково-кишкові перфорації. Перфорація шлунково-кишкового тракту є медично важливим ускладненням, що може призвести до стану, що загрожує життю чи серйозного стану. Слід негайно при появі підозрюваних проявів чи симптомів призначити адекватне лікування.

При діареї рівні такролімусу в крові можуть значно змінюватися; при виникненні діареї необхідний додатковий ретельний моніторинг концентрацій такролімусу в крові.

Серцеві захворювання

Випадки гіпертрофії шлуночків або гіпертрофії перегородок серця, про які повідомлялося як про кардіоміопатії, відзначалися рідко. У більшості випадків гіпертрофія міокарда була зворотна, спостерігалася переважно у дітей при концентраціях такролімусу в крові, що перевищують максимальні рекомендовані рівні. До інших факторів, що підвищують ризик цього небажаного явища, відносяться: наявність попереднього захворювання серця, застосування кортикостероїдів, артеріальна гіпертензія, ниркова і печінкова дисфункція, інфекції, гіперволемія, набряки. Відповідно, пацієнтам, які мають високий ризик, особливо дітям молодшого віку та тим пацієнтам, які отримують інтенсивну імуносупресивну терапію, до і після трансплантації (через 3 місяці і потім через 9–12 місяців) необхідно контролювати, проводити ехокардіографічний та ЕКГ-контроль. Якщо виявляються аномалії, слід розглянути питання про зниження дози лікарського засобу Програф® або заміни препарату на інший імунодепресант.

Такролімус може подовжувати інтервал QT і спричиняти *torsades de pointes*. Слід дотримуватися обережності для пацієнтів з факторами ризику подовження інтервалу QT, включаючи пацієнтів з індивідуальним чи спадковим подовженням інтервалу QT, пацієнтів із застійною серцевою недостатністю, брадіаритмією, порушенням рівня електролітів. Слід дотримуватися обережності для пацієнтів з діагностованим або підозрюваним вродженим синдромом подовження інтервалу QT або набутих подовженим інтервалом QT або для пацієнтів, які одночасно приймають лікарські засоби, що подовжують інтервал QT, включаючи порушення рівня електролітів чи відоме підвищення експозиції такролімусу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Лімфопроліферативні захворювання і злоякісні новоутворення

У пацієнтів, які лікувалися засобом Програф®, можливий розвиток посттрансплантаційних лімфопроліферативних захворювань (ПТЛЗ), асоційованих з вірусом Епштейна — Барр (ВЕБ) (див. розділ «Побічні ефекти»). Пацієнтам, яких перевели на лікування засобом Програф®, не слід одночасно отримувати антилімфоцити. У ВЕБ-серонегативних дітей віком до 2 років було виявлено підвищений ризик розвитку лімфопроліферативних захворювань. Таким чином, у пацієнтів цієї групи перед початком лікування засобом Програф® необхідно проводити серологічне дослідження з визначенням капсидного антигену ВЕБ. Протягом лікування обережно контролювати ПЛР (полімеразну ланцюгову реакцію) вірусу Епштейна — Барр. Позитивна ПЛР ВЕБ може персистувати місяцями і не є показником лімфопроліферативних захворювань чи лімфоми.

Як і при застосуванні інших імуносупресивних лікарських засобів, у зв'язку з ризиком виникнення злоякісних новоутворень шкіри необхідно обмежувати вплив сонячного світла та

ультрафіолетового випромінювання, слід носити захисний одяг і використовувати сонцезахисний крем з високим фактором захисту.

Ризик виникнення вторинного раку при застосуванні імуносупресивних лікарських засобів невідомий (див. розділ «Побічні реакції»).

Синдром оборотної задньої енцефалопатії (СОЗЕ)

Як повідомлялося, у пацієнтів, які отримували такролімус, розвивається синдром оборотної задньої енцефалопатії (СОЗЕ). Якщо у пацієнтів, які приймають такролімус, відзначаються симптоми СОЗЕ, такі як головний біль, зміни психічного стану, судоми та порушення зору, слід проводити відповідні діагностичні процедури (наприклад, МРТ). При діагностуванні СОЗЕ необхідно негайно припинити системне застосування такролімусу, провести адекватний контроль рівня артеріального тиску та судом. Більшість пацієнтів повністю одужували після відповідного лікування.

Порушення зору

У пацієнтів, які отримували такролімус, спостерігали порушення з боку очей, що іноді прогресували до втрати зору. В окремих випадках виникала потреба переходу на альтернативну імуносупресивну терапію. Пацієнтів слід попередити про необхідність повідомляти про зміни гостроти зору, зміни сприйняття кольорів, помутніння зору або появу дефекту поля зору — в такому разі рекомендується негайне обстеження з направленням до офтальмолога, якщо потрібно.

Інфекції, включаючи опортуністичні інфекції

У пацієнтів, які отримують імуносупресанти, у тому числі Програф[®], існує підвищений ризик виникнення опортуністичних інфекцій (бактеріальних, грибкових, вірусних та протозойних), особливо таких як інфекція ЦМВ, нефропатія, зумовлена ВК-вірусами, і прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ), зумовлена JC-вірусами. Також існує підвищений ризик виникнення інфекційних вірусних гепатитів (наприклад, реактивація гепатитів В та С або нове інфікування, а також гепатиту Е, який може перейти у хронічну форму). Ці інфекції часто пов'язані з високим загальним імуносупресивним навантаженням і можуть призводити до серйозних або летальних наслідків, включаючи відторгнення трансплантата, що слід брати до уваги лікарям при проведенні диференціальної діагностики у пацієнтів з ослабленим імунітетом при погіршенні функції печінки або нирок чи появі неврологічних симптомів. Профілактика та лікування повинні відповідати клінічним настановам.

Тромботична мікроангіопатія (ТМА) (включаючи гемолітико-уремічний синдром (ГУС) і тромботичну тромбоцитопенічну пурпуру (ТТП))

Діагноз ТМА, включаючи тромботичну тромбоцитопенічну пурпуру (ТТП) і гемолітико-уремічний синдром (ГУС), що іноді призводить до ниркової недостатності або летального результату, слід розглядати у пацієнтів із гемолітичною анемією, тромбоцитопенією, втому, коливаннями неврологічних проявів, порушенням функції нирок і лихоманкою. Якщо діагностовано ТМА, потрібне негайне лікування, а на розсуд лікаря слід розглянути можливість припинення застосування такролімусу.

Одночасне застосування такролімусу з інгібітором мішені рапаміцину (mTOR), наприклад із сиролімусом, еверолімусом, у ссавців може збільшити ризик тромботичної мікроангіопатії (включаючи гемолітичний уремічний синдром і тромботичну тромбоцитопенічну пурпуру).

Випадки істинної еритроцитарної аплазії

У пацієнтів, які отримували такролімус, спостерігалися випадки істинної еритроцитарної аплазії (IEA). У всіх пацієнтів були фактори ризику IEA, такі як інфекція парвовірусу B19, наявність основного захворювання або одночасний прийом лікарських засобів, пов'язаних з IEA.

Допоміжні речовини

Лікарський засіб Програф® містить лактозу (одна капсула 0,5 мг містить 62,85 мг лактози моногідрату, одна капсула 1 мг містить 61,35 мг лактози моногідрату, одна капсула 5 мг містить 123,60 мг лактози моногідрату), не слід застосовувати препарат пацієнтам з рідкісними спадковими захворюваннями, пов'язаними з непереносимістю галактози, недостатністю лактази або мальабсорбцією глюкози-галактози.

Друкарська фарба, що використовується для позначення капсул лікарського засобу Програф®, містить соєвий лецитин (0,48% загального складу друкарської фарби). Якщо у пацієнта гіперчутливість до арахісових або соєвих продуктів, слід зважити користь від застосування лікарського засобу Програф® та ризик реакцій гіперчутливості.

Лікарський засіб Програф® містить менше ніж 1 ммоль натрію (23 мг) на капсулу (0,5 мг, 1 мг та 5 мг), тобто є практично безнатрієвим.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Відомо, що такролімус проникає через плаценту жінки. На основі наявних обмежених даних стосовно реципієнтів після пересадки органів не виявлено доказів існування підвищеного ризику негативного впливу на перебіг і наслідок вагітності при застосуванні такролімусу порівняно з іншими імуносупресивними лікарськими засобами. Однак були зареєстровані випадки спонтанного абортів. На даний час відсутні інші відповідні епідеміологічні дані. Лікування такролімусом вагітних жінок можна допускати лише у випадках, коли відсутня безпечніша альтернатива і коли можлива користь для матері виправдовує потенційний ризик для плода. З метою виявлення потенційних побічних ефектів такролімусу рекомендується контролювати стан новонароджених, матері яких під час вагітності приймали такролімус (особливо стан нирок). Існує ризик виникнення передчасних пологів (<37 тижнів), а також існує ризик появи гіперкаліємії у новонародженого, яка, однак, самостійно нормалізується.

У дослідженнях на щурах і кролях такролімус спричиняв прояви ембріофетальної токсичності у дозах, характерних для материнської токсичності.

Фертильність

У щурів відзначалося негативний вплив такролімусу на чоловічу фертильність, відзначалися зниження кількості сперматозоїдів і їх рухливості.

Період годування груддю

Дані на людях показують, що такролімус проникає у грудне молоко. Через те, що виключити несприятливий вплив такролімусу на новонародженого неможливо, жінкам, які приймають

Програф[®], слід припинити годування груддю.

-

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Такролімус може спричинити зорові і неврологічні розлади. Ці реакції можуть посилюватися, якщо застосовувати лікарський засіб Програф[®] одночасно з алкоголем.

Спосіб застосування та дози.

Терапія лікарським засобом Програф[®] вимагає ретельного контролю з боку кваліфікованого персоналу, що має у розпорядженні відповідне обладнання. Призначати лікарський засіб і вносити зміни у курс імуносупресивної терапії можуть тільки лікарі, які мають досвід проведення імуносупресивної терапії у пацієнтів з пересадженими органами.

Випадкова, ненавмисна або неконтрольована заміна лікарської форми препарату з негайним або тривалим вивільненням такролімусу є небезпечною. Це може призвести до відторгнення трансплантата або збільшення випадків побічних реакцій, у тому числі недостатньої або надмірної імуносупресії, у зв'язку з клінічно значущими відмінностями у системному впливі такролімусу. Пацієнти повинні дотримуватися режиму застосування однієї лікарської форми такролімусу з відповідним щоденним графіком дозування; при цьому зміни у лікарській формі або режимі застосування повинні відбуватися тільки під ретельним наглядом фахівця з трансплантації (див. розділи «Особливості застосування», «Побічні ефекти»). Після переведення на будь-яку іншу альтернативну лікарську форму необхідно контролювати концентрацію такролімусу у крові і проводити корекцію дози препарату для підтримки системної експозиції такролімусу на адекватному рівні.

Дозування лікарського засобу Програф[®] слід встановлювати у першу чергу на основі клінічної оцінки ризику відторгнення та індивідуальної переносимості лікарського засобу, при застосуванні даних моніторингу рівня такролімусу в крові (див. нижче рекомендації щодо визначення мінімальної концентрації в крові). При появі клінічних симптомів відторгнення необхідно розглянути питання щодо необхідності проведення корекції режиму імуносупресивної терапії.

Лікарський засіб Програф[®] можна застосовувати внутрішньовенно та перорально, дозування можна розпочинати з перорального прийому. Загалом застосування можна розпочинати з перорального прийому, якщо потрібно, вміст капсул можна розчинити у воді та вводити через назогастральний зонд.

У початковому післяопераційному періоді лікарський засіб Програф[®] зазвичай слід застосовувати одночасно з іншими імуносупресивними лікарськими засобами. Дозу лікарського засобу Програф[®] можна змінювати залежно від обраної імуносупресивної терапії.

Дозування

Трансплантація печінки.

Профілактика відторгнення трансплантата: дорослі

Пероральну терапію лікарським засобом Програф® слід розпочинати з добової дози 0,1-0,2 мг/кг 2 рази на добу (вранці і ввечері). Прийом препарату розпочинати через 12 годин після оперативного втручання.

Якщо стан пацієнта не дозволяє приймати препарат внутрішньо, вводити внутрішньовенно інфузійно протягом 24 годин у дозі 0,01-0,05 мг/кг/добу.

Профілактика відторгнення трансплантата: діти.

Початкову дозу препарату для перорального застосування 0,3 мг/кг/добу слід розподілити на 2 прийоми (наприклад, зранку та ввечері). Якщо клінічний стан пацієнта не дозволяє приймати препарат всередину, вводити внутрішньовенно інфузійно протягом 24 годин в дозі 0,05 мг/кг/добу.

Підтримуюча терапія: дорослі та діти.

Під час підтримуючої терапії дозування лікарського засобу Програф®, як правило, знижується. У деяких випадках можливо відмінити препарати супутньої імуносупресивної терапії, залишивши лікарський засіб Програф® у якості монотерапії. Покращання стану пацієнта після трансплантації може змінити фармакокінетику такролімусу, тому виникає необхідність у корекції дози препарату.

Лікування відторгнення: дорослі та діти.

Для лікування епізодів відторгнення необхідне застосування більш високих доз лікарського засобу Програф® разом із додатковою кортикостероїдною терапією та короткими курсами введення моно/поліклональних антитіл. Якщо відзначаються ознаки токсичності (див. розділ «Побічні ефекти»), може виникнути необхідність у зниженні дози лікарського засобу Програф®.

При переведенні пацієнтів на терапію лікарським засобом Програф® рекомендуються ті самі початкові дози, як і при первинній імуносупресії.

При переведенні пацієнтів з терапії циклоспорином на лікарський засіб Програф® див. інформацію нижче «Особливі популяції», «Конверсія (перехід) з циклоспоринової на такролімус».

Трансплантація нирки

Профілактика відторгнення трансплантата: дорослі.

Пероральну терапію лікарським засобом Програф® необхідно розпочинати з дозування 0,2-0,3 мг/кг/добу, розподіливши цю дозу на два прийоми (наприклад, зранку та ввечері). Терапію препаратом слід розпочинати протягом 24 годин після завершення операції.

Якщо стан пацієнта не дозволяє приймати препарат внутрішньо, вводити внутрішньовенно інфузійно протягом 24 годин в дозі 0,05-0,1 мг/кг/добу.

Профілактика відторгнення трансплантата: діти.

Пероральну терапію лікарським засобом Програф® необхідно розпочинати з дозування 0,3 мг/кг/добу, розподіливши цю дозу на 2 прийоми (наприклад, зранку та ввечері). Якщо стан пацієнта не дозволяє приймати препарат внутрішньо, вводити внутрішньовенно інфузійно протягом 24 годин у дозі 0,075-0,1 мг/кг/добу.

Підтримуюча терапія: дорослі та діти.

Під час підтримуючої терапії дозування лікарського засобу Програф® слід знижувати. У деяких випадках можливо відмінити препарати супутньої імуносупресивної терапії, залишивши лікарський засіб Програф® у якості базового компонента подвійної терапії. Покращення стану пацієнта після трансплантації може змінити фармакокінетику такролімусу, тому виникає необхідність у корекції дози препарату.

Лікування реакції відторгнення: дорослі та діти.

Для лікування епізодів відторгнення необхідне застосування більш високих доз лікарського засобу Програф® разом із додатковою кортикостероїдною терапією та короткими курсами введення моно/поліклональних антитіл. Якщо відзначаються ознаки токсичності (див. розділ «Побічні ефекти»), може виникнути необхідність у зниженні дози лікарського засобу Програф®.

При переведенні пацієнтів на терапію лікарським засобом Програф® рекомендуються ті самі початкові дози, як і при первинній імуносупресії.

При переведенні пацієнтів з терапії циклоспорином на лікарський засіб Програф® див. інформацію нижче «Особливі популяції», «Конверсія (перехід) з циклоспорину на такролімус».

Трансплантація серця

Профілактика відторгнення трансплантата: дорослі.

Лікарський засіб Програф® можна застосовувати разом з антитілами індукції (з урахуванням відкладеного початку терапії лікарським засобом Програф®) або без призначення антитіл у клінічно стабільних хворих.

Після індукції антитілами пероральну терапію лікарським засобом Програф® необхідно розпочинати з дозування 0,075 мг/кг/добу, розподіливши цю дозу на 2 прийоми (наприклад, зранку та ввечері). Застосування препарату слід розпочинати протягом 5 діб після завершення операції, як тільки стабілізується клінічний стан хворого. Якщо стан пацієнта не дозволяє приймати препарат внутрішньо, вводиться внутрішньовенно інфузійно протягом 24 годин у дозі 0,01-0,02 мг/кг/добу.

Існує опублікований альтернативний підхід, при якому пероральний прийом такролімусу розпочинається протягом 12 годин після трансплантації. Цей підхід призначений для пацієнтів без ознак порушень функції внутрішніх органів (наприклад, нирки). У цьому випадку такролімус у початковій дозі 2-4 мг/добу комбінується з мікофенолату мофетилем та кортикостероїдами або одночасно з сиролімусом та кортикостероїдами.

Профілактика відторгнення трансплантата: діти.

Після трансплантації серця у дітей первинну імуносупресію лікарським засобом Програф® можна проводити як разом з індукцією антитілами, так і самотійно.

У випадках, коли індукція антитілами не проводиться, лікарський засіб Програф® вводиться внутрішньовенно інфузійно протягом 24 годин у дозі 0,03-0,05 мг/кг/добу до досягнення концентрації такролімусу у нерозведений крові 15-25 нг/мл. При першій же клінічній можливості необхідно перевести пацієнта на пероральний прийом препарату у початковій дозі 0,3 мг/кг/добу, яку призначають через 8-12 годин після закінчення внутрішньовенної інфузії.

Після індукції антитілами пероральну терапію лікарським засобом Програф® необхідно розпочинати з дозування 0,1-0,3 мг/кг/добу, розподіливши цю дозу на 2 прийоми (наприклад, зранку та ввечері).

Підтримуюча терапія: дорослі та діти.

Під час підтримуючої терапії дози лікарського засобу Програф® зменшуються. Покращення стану пацієнта після трансплантації може змінити фармакокінетику такролімусу, тому виникає необхідність у корекції дози препарату.

Лікування відторгнення: дорослі та діти.

Для лікування епізодів відторгнення необхідне застосування більш високих доз лікарського засобу Програф® разом із додатковою кортикостероїдною терапією та короткими курсами введення моно/поліклональних антитіл.

При переведенні дорослих пацієнтів на терапію лікарським засобом Програф® початкову дозу препарату 0,15 мг/кг/добу слід розподілити на 2 прийоми (наприклад, зранку та ввечері).

При переведенні дітей на терапію лікарським засобом Програф® початкову дозу препарату 0,2-0,3 мг/кг/добу слід розподілити на два прийоми (наприклад, зранку та ввечері).

Інформація щодо переведення пацієнтів із терапії циклоспорином на лікарський засіб Програф® викладена у розділах «Особливості застосування»: коригування дози препарату в особливих популяціях пацієнтів; перехід з терапії циклоспорином.

Лікування відторгнення: трансплантація інших органів.

Рекомендовані дози при трансплантації легень, підшлункової залози і кишечника базуються на обмежених даних проспективних клінічних досліджень. Для лікування пацієнтів з трансплантацією легень дозування лікарського засобу Програф® слід розпочинати з 0,1-0,15 мг/кг/добу, для пацієнтів з трансплантацією підшлункової залози дозування лікарського засобу Програф® розпочинати з 0,2 мг/кг/добу і при трансплантації кишечника дозування розпочинати з дози 0,3 мг/кг/добу.

Особливі популяції

Печінкова недостатність

У пацієнтів із тяжкими порушеннями функції печінки для підтримки мінімального рівня такролімусу в крові у межах рекомендованого терапевтичного діапазону може знадобитися зниження дози такролімусу.

Ниркова недостатність

Оскільки функція нирок не впливає на фармакокінетику такролімусу, необхідність у корекції дози відсутня. Проте у зв'язку з нефротоксичним потенціалом такролімусу рекомендовано здійснювати ретельний моніторинг функції нирок (включаючи показники концентрації креатиніну в сироватці крові, розрахунок кліренсу креатиніну та моніторинг діурезу).

Пацієнти літнього віку

Свідчення про те, що пацієнтам літнього віку необхідні особливі дози препарату, відсутні.

Конверсія (перехід) з циклоспорину на такролімус

Слід дотримуватися обережності при переведенні пацієнтів з базової терапії циклоспорином на лікарські засоби з базовою терапією такролімусом (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Терапію лікарським засобом Програф® необхідно розпочинати після визначення концентрації циклоспорину у плазмі крові та аналізу клінічного стану пацієнта. Конверсію слід відкласти при наявності підвищеного рівня циклоспорину в крові. На практиці терапія лікарським засобом Програф® розпочинається через 12–24 години після припинення застосування циклоспорину. Після переходу рекомендується контролювати рівень циклоспорину в крові, оскільки можливий вплив на кліренс циклоспорину в крові.

Рекомендації щодо досягнення необхідного рівня концентрації препарату у нерозведеній крові.

Вибір дози препарату має базуватися на результатах клінічної оцінки процесу відторгнення та переносимості препарату кожним пацієнтом індивідуально.

З метою оптимізації дозування препарату використовується визначення концентрації такролімусу у нерозведеній крові за допомогою імунних методів, включаючи напівавтоматичний імуноферментний аналіз (ІФА) на мікрочастинках. Порівнювати дані наукових публікацій щодо концентрації такролімусу в крові з індивідуальними клінічними показниками необхідно обережно, з урахуванням методу оцінки, що застосовувався. У сучасній медичній практиці для визначення концентрації такролімусу у нерозведеній крові використовують імунні методи.

У ранньому періоді після операції слід контролювати мінімальні рівні такролімусу в нерозведеній крові. При пероральному прийомі мінімальні рівні такролімусу в нерозведеній крові слід контролювати кожні 12 годин безпосередньо перед прийомом наступної дози. Частота моніторингу рівня препарату в крові має залежати від клінічних потреб. Оскільки лікарський засіб Програф® є препаратом з низьким рівнем кліренсу, коригування режиму дозування може зайняти кілька днів до того моменту, коли зміни рівнів препарату в крові стануть очевидними. Мінімальні рівні препарату в крові слід контролювати приблизно 2 рази на тиждень протягом раннього посттрансплантаційного періоду, і потім періодично під час підтримуючої терапії. Також необхідно контролювати мінімальні рівні такролімусу в крові після зміни дози препарату, зміни імуносупресивного режиму або після сумісного застосування з препаратами, що можуть вплинути на концентрації такролімусу в нерозведеній крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Результати аналізу клінічних випробувань дають змогу припустити, що можна успішно проводити лікування більшості пацієнтів, якщо мінімальні рівні такролімусу в крові підтримуються нижче 20 нг/мл. Інтерпретуючи дані щодо концентрації препарату у нерозведеній крові, важливо оцінювати клінічний стан пацієнта.

У клінічній практиці протягом раннього періоду після проведення трансплантації мінімальні рівні препарату в нерозведеній крові зазвичай коливалися у межах 5–20 нг/мл після трансплантації печінки та 10–20 нг/мл після трансплантації нирки і серця. Надалі під час підтримуючої терапії після трансплантації печінки, нирки і серця концентрації препарату у крові варіюють від 5 до 15 нг/мл.

Спосіб застосування.

Рекомендується розподілити добову пероральну дозу препарату на 2 прийоми (наприклад, зранку та ввечері). Капсули слід приймати одразу ж після вилучення їх з блистерної упаковки. Пацієнтів слід попередити про наявність в упаковці вологопоглинача, що не призначений для прийому. Капсули необхідно проковтнути, запиваючи рідиною (краще – водою).

Для досягнення максимальної абсорбції лікарський засіб слід приймати на порожній шлунок (натще) або як мінімум за 1 годину до або через 2–3 години після прийому їжі.

Для профілактики відторгнення трансплантата стан імуносупресії необхідно підтримувати постійно; отже, тривалість терапії не обмежена.

Діти. Для досягнення потрібних рівнів препарату в крові дітям, як правило, потрібні дози, у 1,5–2 рази вищі, ніж дорослим.

Передозування.

Відомості про передозування обмежені. Повідомлялося про кілька епізодів випадкових передозувань у пацієнтів, які приймали такролімус. Симптоми включали тремор, головний біль, нудоту, блювання, інфекції, кропив'янку, летаргічний стан, підвищений вміст азоту сечовини у крові, сироваткового креатиніну та аланінамінотрансферази.

На даний час не існує специфічних антидотів до лікарського засобу Програф®. У разі передозування необхідно вжити стандартні підтримуючі заходи і проводити симптоматичне лікування.

З огляду на високу молекулярну масу такролімусу, погану розчинність у воді і виражене зв'язування з еритроцитами і білками плазми крові діаліз неефективний. В окремих пацієнтів з дуже високими концентраціями такролімусу в крові були ефективні гемофільтрація або діаліфільтрація. У разі перорального передозування можуть бути ефективні промивання шлунка та/або застосування адсорбентів (наприклад, активованого вугілля), якщо ці заходи розпочати одразу після прийому препарату.

Побічні реакції.

У зв'язку з особливостями основного захворювання і великою кількістю лікарських препаратів, які одночасно застосовують після трансплантації, профіль побічних ефектів імуносупресантів точно встановити складно.

Більшість побічних реакцій, описаних нижче, оборотні та/або зникають при зниженні дози.

При пероральному застосуванні відзначається менша кількість випадків побічних реакцій порівняно з внутрішньовенним застосуванням.

Частота побічних реакцій визначається наступним чином: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$); рідко ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$), дуже рідко ($<1/10000$), частота невідома (неможливо оцінити через недостатність даних). У рамках кожної частотної групи побічні ефекти зазначені у порядку зменшення серйозності.

Інфекції та інвазії

На тлі терапії такролімусом, як і іншими сильнодіючими імуносупресантами, у пацієнтів часто існує підвищений ризик розвитку інфекцій (вірусних, бактеріальних, грибкових, протозойних). Може погіршитися перебіг уже існуючих інфекцій. Можуть виникати прояви як місцевих, так і генералізованих інфекцій.

У пацієнтів, які отримують імуносупресанти, у тому числі лікарський засіб Програф[®], повідомлялося про інфекції ЦМВ, нефропатію, асоційовану з ВК-вірусом, а також випадки прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ), асоційованої з JC-вірусом.

Новоутворення доброякісні, злоякісні та неуточнені (включаючи кісти та поліпи)

У пацієнтів, які отримують імуносупресивну терапію, існує підвищений ризик розвитку злоякісних новоутворень. При застосуванні такролімусу повідомлялося як про доброякісні, так і про злоякісні новоутворення, у тому числі лімфопроліферативні захворювання та злоякісні новоутворення шкіри, асоційовані з вірусом Епштейна — Барр (ВЕБ).

З боку крові та лімфатичної системи

Часто: анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія, відхилення у показниках еритроцитів, лейкоцитоз.

Нечасто: коагулопатії, панцитопенія, нейтропенія, зміни показників коагуляції і кровотеча, тромботична мікроангіопатія.

Рідко: тромбоцитарна тромбоцитопенічна пурпура, гіпопротромбінемія.

Частота невідома: істинна еритроцитарна аплазія, агранулоцитоз, гемолітична анемія, фебрильна нейтропенія.

З боку імунної системи

У пацієнтів, які отримували такролімус, відзначалися алергічні та анафілактоїдні реакції (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку ендокринної системи

Рідко: гірсутизм.

З боку метаболізму та травлення

Дуже часто: гіперглікемічні стани, цукровий діабет, гіперкаліємія.

Часто: гіпомагніємія, гіпофосфатемія, гіпокаліємія, гіпокальціємія, гіпонатріємія, затримка рідини, гіперурикемія, зниження апетиту, анорексія, метаболічний ацидоз, гіперліпідемія, гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія, інші порушення електролітів.

Нечасто: зневоднення, гіпопротеїнемія, гіперфосфатемія, гіпоглікемія.

З боку психіки

Дуже часто: безсоння.

Часто: симптоми тривожності, сплутаність свідомості і дезорієнтація, депресія, пригнічений

настрій, розлади та порушення настрою, нічні кошмари, галюцинації, психічні розлади.
Нечасто: психотичний розлад.

З боку нервової системи

Дуже часто: тремор, головний біль.

Часто: судоми, порушення свідомості, парестезії та дизестезії, периферичні нейропатії, запаморочення, порушення почерку, розлади нервової системи.

Нечасто: кома, крововиливи у центральній нервовій системі і порушення мозкового кровообігу, паралічі і парези, енцефалопатія, порушення мовлення та артикуляції, амнезія.

Рідко: гіпертонія.

Дуже рідко: міастенія.

Частота невідома: синдром оборотної задньої енцефалопатії (СОЗЕ).

З боку органів зору

Часто: затуманення зору, світлобоязнь, розлади з боку очей.

Нечасто: катаракта.

Рідко: сліпота.

Частота невідома: зорова нейропатія.

З боку органів слуху і рівноваги

Часто: шум у вухах.

Нечасто: зниження слуху.

Рідко: нейросенсорна глухота.

Дуже рідко: порушення слуху.

Кардіальні розлади

Часто: ішемічні коронарні розлади, тахікардія.

Нечасто: шлуночкові аритмії та зупинка серця, серцева недостатність, кардіоміопатії, гіпертрофія шлуночків, суправентрикулярні аритмії, серцебиття, патологічні показники на ЕКГ, порушення ритму і частоти серцевих скорочень та пульсу.

Рідко: перикардит.

Дуже рідко: патологічні показники ехокардіографії, подовження інтервалу QT на електрокардіограмі, аритмія типу *torsades de pointes*.

З боку судинної системи

Дуже часто: артеріальна гіпертензія.

Часто: кровотечі, тромбоемболічні та ішемічні ускладнення, периферичні судинні розлади, судинні гіпотензивні розлади.

Нечасто: інфаркт, венозний тромбоз глибоких вен кінцівок, шок.

Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення

Часто: задишка, легеневі паренхіматозні розлади, плевральний випіт, фарингіт, кашель, закладеність носа і риніт.

Нечасто: дихальна недостатність, розлади з боку дихальних шляхів, бронхіальна астма.

Рідко: гострий респіраторний дистрес-синдром.

З боку шлунково-кишкового тракту

Дуже часто: діарея, нудота.

Часто: запальні захворювання шлунково-кишкового тракту, шлунково-кишкові виразки та перфорації, шлунково-кишкові кровотечі, стоматит і виразки, асцит, блювання, шлунково-кишковий та абдомінальний біль, диспептичні прояви і симптоми, запор, метеоризм, відчуття здуття і розтягнення у животі, рідкі випорожнення, шлунково-кишкові прояви і симптоми.

Нечасто: паралітична кишкова непрохідність, перитоніт, гострий і хронічний панкреатит, підвищений рівень амілази в крові, гастроезофагальна рефлюксна хвороба, порушення евакуаторної функції шлунка.

Рідко: часткова непрохідність кишечника (субілеус), псевдокісти підшлункової залози.

З боку гепатобіліарної системи

Дуже часто: порушення показників функції печінки.

Часто: холестаза та жовтяниця, гепатоцелюлярні ураження та гепатит, холангіт.

Рідко: тромбоз печінкової артерії, венооклюзивні захворювання печінки.

Дуже рідко: печінкова недостатність, стеноз жовчовивідної протоки.

З боку шкіри та підшкірної тканини

Часто: свербіж, висипання, алопеція, акне, гіпергідроз.

Нечасто: дерматит, світлочутливість.

Рідко: токсичний епідермальний некроліз (синдром Лаелла).

Дуже рідко: синдром Стівенса — Джонсона.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини

Часто: біль у суглобах, судоми м'язів, біль у кінцівках, біль у спині.

Нечасто: розлади суглобів.

Рідко: зменшення рухливості.

З боку нирок і сечових органів

Дуже часто: порушення функції нирок

Часто: ниркова недостатність, гостра ниркова недостатність, олігурія, тубулярний некроз, токсична нефропатія, порушення показників сечі, розлади з боку сечового міхура та уретри.
Нечасто: анурія, гемолітичний уремічний синдром.

Дуже рідко: нефропатія, геморагічний цистит.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз

Нечасто: дисменорея і маткова кровотеча.

Загальні розлади та ускладнення у місці введення препарату

Часто: астеничні стани, гарячкові стани, набряки, біль та дискомфорт, підвищення рівня лужної фосфатази у крові, збільшення маси тіла, порушення терморегуляції,

Нечасто: поліорганна недостатність, грипоподібний синдром, порушення сприйняття температури навколишнього середовища, відчуття тиску у грудях, відчуття тривожності, погіршення самопочуття, підвищення рівня лактатдегідрогенази в крові, зниження маси тіла.

Рідко: спрага, падіння, стискаючий біль у грудній клітці, виразки, зниження рухливості, рани.

Дуже рідко: збільшення маси жирової тканини.

Травми, отруєння та процедурні ускладнення

Часто: первинна дисфункція трансплантата.

Повідомлялося про помилки у лікуванні, у тому числі випадки випадкового, ненавмисного або неконтрольованого заміщення препаратів такролімусу негайного або пролонгованого вивільнення. Повідомлялося про випадки відторгнення трансплантата (частота не може бути оцінена на основі наявних даних).

Опис окремих побічних реакцій

Біль у кінцівках описується в ряді опублікованих звітів про випадки захворювання як частина індукованого інгібіторами кальциневрину больового синдрому. Цей біль, як правило, є двобічним, симетричним, тяжким, висхідним у нижніх кінцівках, може бути пов'язаний з високим терапевтичним рівнем такролімусу і може реагувати на зменшення дози такролімусу. У деяких випадках було необхідно перейти на альтернативну імуносупресію.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 3 роки.

Після відкриття первинної упаковки (запаяного алюмінієвого пакета) – 1 рік.

Умови зберігання. Зберігати в сухому, недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка. По 10 капсул у блістері; по 5 блістерів в алюмінієвому пакеті; по 1 пакету в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Астеллас Ірланд Ко. Лтд, Ірландія.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Астеллас Ірланд Ко. Лтд: Кіллоглін, Ко. Керрі, V93 FC86, Ірландія.

Заявник. Астеллас Фарма Європ Б.В., Нідерланди/ Astellas Pharma Europe B. V., the Netherlands.

Місцезнаходження заявника. Сильвіусвег, 62, 2333 BE Лейден, Нідерланди/ Sylviusweg, 62, 2333 BE Leiden, the Netherlands.