І Н С Т Р У К Ц І Я

для медичного застосування лікарського засобу

АДВАГРАФ®

(ADVAGRAF®)

Склад:

діюча речовина: такролімус:

1 капсула містить такролімусу (у вигляді кристалогідрату) 0,5 мг або 1 мг, або 3 мг, або 5 мг;

допоміжні речовини: гіпромелоза, етилцелюлоза, лактози моногідрат, магнію стеарат; оболонка капсули: титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172), желатин, натрію лаурилсульфат; друкарська фарба (Opacode S-1-15013): шелак, лецитин (соєвий), симетикон, заліза оксид червоний (Е 172), гіпролоза.

Лікарська форма. Капсули пролонгованої дії.

Основні фізико-хімічні властивості: капсули 0,5 мг: тверді желатинові капсули № 5, на блідо-жовтій кришці капсули нанесений червоний напис «0,5 mg», на жовтогарячому корпусі капсули – « 647». Вміст капсул – білого кольору порошок;

капсули 1 мг: тверді желатинові капсули № 4, на білій кришці капсули нанесений червоний напис «1 mg», на жовтогарячому корпусі капсули – « 677». Вміст капсул – білого кольору порошок;

капсули 3 мг: тверді желатинові капсули № 1, на жовтогарячій кришці капсули нанесений червоний напис «3 mg», на жовтогарячому корпусі капсули – « 637». Вміст капсул – білого кольору порошок;

капсули 5 мг: тверді желатинові капсули № 0, на сірувато-червоній кришці капсули нанесений червоний напис «5 mg», на жовтогарячому корпусі капсули – « 687». Вміст капсул – білого кольору порошок.

Фармакотерапевтична група. Імуносупресант. Інгібітор кальциневрину.

Код АТХ L04A D02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

На молекулярному рівні ефекти і внутрішньоклітинна кумуляція такролімусу зумовлені зв'язуванням з цитозольним білком (FKBP 12). Комплекс FKBP 12-такролімус специфічно і конкурентно інгібує кальциневрин, забезпечуючи кальційзалежне блокування шляхів передачі Т-клітинних сигналів і запобігаючи транскрипції дискретного ряду лімфокінних генів.

Такролімус – високоактивний імуносупресант. В експериментах in vitro і in vivo такролімус чітко зменшував утворення цитотоксичних лімфоцитів, що відіграють ключову роль у реакції відторгнення трансплантата. Такролімус пригнічує утворення лімфокінів (інтерлейкін-2, -3, γ-інтерферон), активацію Т-клітин, експресію рецептора інтерлейкіну-2, а також залежну від Т-хелперів проліферацію В-клітин.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Встановлено, що в організмі людини такролімус швидко абсорбується у шлунково-кишковому тракті. Адваграф® (капсули пролонгованої дії) – препарат в лікарській формі, що забезпечує тривалу абсорбцію такролімусу у шлунково-кишковому тракті. Середній час досягнення C_{max} становить приблизно 2 години. Абсорбція такролімусу варіабельна (варіабельність абсорбції у дорослих пацієнтів становить 6–43 %). Біодоступність такролімусу при прийомі внутрішньо у вигляді капсул становить у середньому 20–25 %. Біодоступність, а також швидкість і ступінь абсорбції такролімусу при одночасному прийомі з їжею знижуються. Характер жовчовиділення не впливає на абсорбцію препарату. Після досягнення рівноважної концентрації такролімусу при прийомі Адваграфу® відзначається висока кореляція між AUC і мінімальними (C_0) рівнями такролімусу у крові. Тому моніторинг мінімальних (C_0) концентрацій такролімусу у крові дає можливість виявити системну експозицію препарату.

Розподіл та елімінація

Розподіл такролімусу в організмі людини після внутрішньовенного введення має двофазний характер. У системному кровотоці такролімус добре зв’язується з еритроцитами. Співвідношення концентрацій такролімусу у цільній крові і плазмі ~ 20:1. Значна частка такролімусу плазми (> 98,8 %) знаходиться у зв'язаному з білками плазми крові (сироватковий альбумін, α-1-кислий глікопротеїн) стані.

Такролімус широко розподіляється в організмі. Стаціонарний об’єм розподілу з урахуванням концентрацій у плазмі крові становить приблизно 1300 л (у здорових добровольців), а за показниками цільної крові – у середньому 47,6 л.

Такролімус – речовина з низьким кліренсом. У здорових добровольців середній загальний кліренс, розрахований за концентраціями у цільній крові, становить 2,25 л/год. У дорослих пацієнтів після пересадки печінки, нирки і серця кліренс становив 4,1 л/год, 6,7 л/год і 3,9 л/год відповідно. Низький гематокрит і гіпопротеїнемія сприяють збільшенню незв’язаної фракції такролімусу, прискорюючи кліренс такролімусу. Кортикостероїди, що застосовуються при трансплантації, також можуть підвищити інтенсивність метаболізму і прискорити кліренс такролімусу.

Період напіввиведення такролімусу тривалий і мінливий. У здорових добровольців середній

період напіввиведення у цільній крові становить майже 43 години.

Метаболізм і біотрансформація

Такролімус активно метаболізується у печінці, головним чином за допомогою цитохрому P450-3A4 (CYP3A4) і цитохрому P450-3A5 (CYP3A5). Метаболізм такролімусу інтенсивно протікає у стінці кишечнику. Ідентифіковано кілька метаболітів такролімусу. В експериментах *in vitro* було показано, що тільки один із метаболітів має імуносупресивну активність, близьку до активності такролімусу. Інші метаболіти відрізнялися слабкою імуносупресивною активністю або її відсутністю. У системному кровотоці виявлено тільки один із метаболітів такролімусу у низьких концентраціях. Таким чином, фармакологічна активність препарату практично не залежить від метаболітів.

Екскреція

Після внутрішньовенного і перорального введення ^{14}C-міченого такролімусу основна частка радіоактивності виявлялася у фекаліях. Приблизно 2 % радіоактивності реєструвалося в сечі. У сечі і фекаліях приблизно 1 % такролімусу визначався у незміненому стані. Отже, такролімус перед елімінацією практично цілком метаболізувався; основним шляхом елімінації була жовч.

Клінічні характеристики.

Показання.

Попередження і лікування відторгнення алотрансплантата печінки, нирки у дорослих пацієнтів.

Лікування відторгнення алотрансплантата, резистентного до стандартних режимів імуносупресивної терапії у дорослих пацієнтів.

Протипоказання.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Метаболічні взаємодії

Системно доступний такролімус метаболізується в печінці CYP3A4. Існують також докази шлунково-кишкового метаболізму CYP3A4 у стінці кишечника. Одночасний прийом лікарських засобів або рослинних препаратів із встановленою інгібуючою або індукційною дією на CYP3A4 може відповідно підвищити або зменшити концентрацію такролімусу в 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.

Суворо рекомендується уважно стежити за рівнем такролімусу в крові під наглядом фахівця з трансплантації, ретельно контролювати функцію трансплантата, а також за подовженням інтервалу QT (ЕКГ), контролювати функцію нирок та інші побічні ефекти, включаючи нейротоксичність при одночасному застосуванні речовин, що мають потенціал, щоб змінити CYP3A4, і у разі необхідності, перервати або змінити дозу такролімусу для підтримки еквівалентної експозиції такролімусу (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, перераховані в таблиці нижче. Приклади взаємодій між ЛЗ та окремими речовинами не мають на меті бути 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. які слід вжити, розглядаючи можливість паралельного застосування.

Лікарські засоби, які впливають на ефективність такролімусу

Клас або назва ЛЗ /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 (наприклад, нейротоксичність, подовження інтервалу QT) (див. розділ «Особливості застосування»).	Уникайте 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 мають нефротоксичну або нейротоксичну дію: аміноглікозиди, інгібітори гірази, ванкоміцин, сульфаметоксазол триметоприм, НПЗЗ, ганцикловір, ацикловір, амфотерицин В, ібупрофен, цидофовір, фоскарнет.	Може посилити нефротоксичну або нейротоксичну дію такролімусу.	Слід уникати одночасного застосування такролімусу з препаратами, які мають нефротоксичну дію. Якщо неможливо уникнути одночасного застосування, спостерігайте за функцією нирок та іншими небажаними ефектами та, якщо необхідно, відкоригуйте дозу такролімусу.

Потужні інгібітори CYP3A4: протигрибкові засоби (наприклад, кетоконазол, 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, фармакокінетика енхансер кобіцистат та інгібітори кінази іделалізиб, 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 знадобитися зниження дози такролімусу та тимчасове припинення застосування такролімусу також може знадобитися. 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 CYP3A4, подумайте про те, щоб не приймати дозу такролімусу в день початку застосування потужного інгібітора CYP3A4. Відновіть прийом такролімусу наступного дня у зменшеній дозі, залежно від концентрації такролімусу в крові. Зміни як у дозі такролімусу, так і/або частоті дозування слід індивідуально підбирати та коригувати за 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 CYP3A4. Після завершення застосування, відповідну дозу та частоту дозування такролімусу слід підбирати, керуючись концентрацією такролімусу в крові. Слідкуйте за функцією нирок, за подовженням інтервалу QT (на ЕКГ) та іншими можливими побічними ефектами.

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, противірусні препарати (проти гепатиту С) елбасвір / гразопревір і глекапревір / пібрентасвір, противірусний засіб (CMV) летермовір та інгібітори тирозинкінази нілотиніб, кризотиніб, іматиніб і (китайські) рослинні препарати, що містять екстракти *Schisandra sphenanthera*.	Може підвищити мінімальну концентрацію такролімусу в цільній крові та збільшити ризик серйозних побічних реакцій (наприклад, нейротоксичність, подовження інтервалу QT) (див. розділ «Особливості застосування»). Може спостерігатися швидке підвищення рівня такролімусу.	Контролюйте мінімальні концентрації такролімусу в цільній крові, починаючи з перших кількох днів одночасного застосування. За необхідності, зменшіть дозу такролімусу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Слідкуйте за функцією нирок, за подовженням інтервалу QT (на ЕКГ) та іншими можливими побічними ефектами.
В дослідженнях *in vitro* було показано, що такі речовини є потенційними інгібіторами метаболізму такролімусу: бромокриптин, кортизон, дапсон, ерготамін, гестоден, лідокаїн, мефенітоїн, мідазолам, нілвадипін, норетистерон, хінідин, тамоксифен.	Може підвищити мінімальну концентрацію такролімусу в цільній крові та збільшити ризик серйозних побічних реакцій (наприклад, нейротоксичність, подовження інтервалу QT) (див. розділ «Особливості застосування»).	Слідкуйте за мінімальною концентрацією такролімусу в цільній крові та, якщо необхідно, зменшіть дозу такролімусу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Слідкуйте за функцією нирок, за подовженням інтервалу QT (на ЕКГ) та іншими можливими побічними ефектами.

Потужні індуктори CYP3A4: рифампіцин, фенітоїн, карбамазепін, апалутамід, ензалутамід, мітотан або звіробій (*Hypericum perforatum*).	Може 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 знадобитися збільшення дози такролімусу. Зміни в дозі такролімусу слід індивідуально підбирати та коригувати за потреби на основі мінімальних концентрацій такролімусу, які слід оцінювати на початку лікування, часто контролювати (починаючи протягом перших кількох днів) і повторно оцінювати під час та після завершення прийому індуктора CYP3A4. Після закінчення застосування індуктора CYP3A4 може знадобитися поступове коригування дози такролімусу. Уважно стежте за функцією трансплантата.
Помірні індуктори CYP3A4: метамізол, фенобарбітал, ізоніазид, рифабутин, ефавіренц, етравірин, невірапін; слабкі індуктори CYP3A4: флуклоксацилін.	Може знизити мінімальну концентрацію такролімусу в цільній крові та збільшити ризик відторгнення (див. розділ «Особливості застосування»).	Контролюйте мінімальні концентрації такролімусу в цільній крові та збільшуйте дозу такролімусу, якщо необхідно (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Уважно стежте за функцією трансплантата.
Каннабідіол (інгібітор P-gp).	Були повідомлення про підвищення рівня такролімусу в крові під час одночасного застосування такролімусу з каннабідіолом. Це може бути наслідком інгібування кишкового Р-глікопротеїну, що призводить до підвищення біодоступності такролімусу.	Такролімус і каннабідіол слід застосовувати з обережністю, уважно стежачи за небажаними ефектами. Слідкуйте за мінімальними концентраціями такролімусу в цільній крові та за необхідності коригуйте дозу такролімусу (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).
Каспофунгін	Може знизити мінімальні концентрації такролімусу в крові та збільшити ризик відторгнення. Механізм взаємодії не підтверджений.	Слідкуйте за мінімальною концентрацією такролімусу в крові та за необхідності збільште дозу такролімусу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Уважно стежте за функцією трансплантата.

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.	Слідкуйте за мінімальними концентраціями такролімусу в цільній крові та за необхідності коригуйте дозу такролімусу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).
Прокінетики: метоклопрамід, циметидин і магнію- алюмінію гідроксид.	Може підвищувати мінімальні концентрації такролімусу в цільній крові та підвищувати ризик серйозних побічних реакцій (наприклад, нейротоксичність, подовження інтервалу QT).	Слідкуйте за мінімальною концентрацією такролімусу в цільній крові та, якщо необхідно, зменшіть дозу такролімусу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Уважно стежте за функцією нирок, подовженням інтервалу QT (на ЕКГ) та іншими небажаними ефектами.
Підтримуючі дози кортикостероїдів.	Може знизити мінімальну концентрацію такролімусу в цільній крові та збільшити ризик відторгнення трансплантанту (див. розділ «Особливості застосування»).	Контролюйте мінімальні концентрації такролімусу в цільній крові та збільшуйте дозу такролімусу, якщо необхідно (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Уважно стежте за функцією трансплантата.
Високі дози преднізолону або метилпреднізолону.	Може впливати на рівень такролімусу в крові (підвищення або зниження) при застосуванні для лікування гострого відторгнення.	Слідкуйте за мінімальними концентраціями такролімусу в цільній крові та за необхідності коригуйте 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.	Контролюйте мінімальні концентрації такролімусу в цільній крові та, якщо необхідно, коригуйте дозу такролімусу для забезпечення тривалої ефективності та безпеки.

Одночасне застосування такролімусу з інгібітором мішені рапаміцину (mTOR) у ссавців (наприклад, сиролімусом, еверолімусом), може підвищити ризик тромботичної мікроангіопатії (включаючи гемолітичний уремічний 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 високого споживання 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 ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), оскільки відомо, що триметоприм діє як

калійзберігаючий діуретик, як 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 подовжується, коли одночасно вводиться такролімус. Крім того, можливий 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» і «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 і обережність при прийнятті рішення про методи контрацепції. На даний час недостатньо інформації про взаємодію між такролімусом і статинами. Клінічні дані свідчать про те, що фармакокінетика статинів значною мірою не змінюється при одночасному застосуванні з такролімусом.

Дослідження на тваринах показали, що такролімус може потенційно зменшити кліренс і збільшити період напіврозпаду пентобарбіталу та антипірину.

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 такий ефект відсутній, оскільки це може призвести до зміни впливу мікофенолової кислоти. Препарати, які впливають на ентерогепатичний цикл мікофенолової кислоти, можуть знизити рівень у плазмі та ефективність мікофенолової кислоти.

При переході з циклоспорину на такролімус або навпаки може бути доцільним проведення моніторингу терапевтичного ефекту мікофенолової кислоти.

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

Особливості застосування.

Відзначались помилки при застосуванні лікарського засобу, у тому числі при випадковому, ненавмисному або неконтрольованому заміщенні лікарських форм такролімусу негайного вивільнення або пролонгованої форми. Це може призвести до виникнення серйозних побічних реакцій, у тому числі до відторгнення трансплантата, або інших побічних реакцій, які можуть бути наслідком або недостатньої, або надмірної дії такролімусу. Пацієнти повинні отримувати

одну лікарську форму такролімусу з відповідним щоденним режимом дозування; зміни лікарських формах або режимів повинні відбуватися тільки під ретельним наглядом фахівця з трансплантації (див. розділ «Спосіб застосування та дози» і «Побічні реакції»).

Адваграф® не рекомендується для застосування дітям через обмежені дані з безпеки та/або ефективності його застосування для цієї категорії пацієнтів.

У дорослих пацієнтів відсутні клінічні дані щодо застосування Адваграфу® пролонгованої дії при відторгненні, рефрактерному до терапії іншими імунодепресантами.

На даний час немає клінічних даних щодо застосування Адваграфу® з метою профілактики відторгнення трансплантата при пересадженні серця.

У початковий посттрансплантаційний період слід проводити регулярний моніторинг таких 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 знадобитися негайне зниження 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 того, щоб підтримувати однакову експозицію такролімусу. 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 з засобами, які пригнічують Р-глікопротеїн, оскільки можливе підвищення рівня такролімусу. Необхідно ретельно контролювати рівень такролімусу в цільній крові та клінічний стан пацієнта. Може знадобитися коригування дози такролімусу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Рослинні препарати

При застосуванні Адваграфу® слід уникати призначення рослинних препаратів, що містять звіробій (*Hypericum perforatum*), через ризик виникнення взаємодій, що призводять до зниження рівня такролімусу в крові і терапевтичного ефекту Адваграфу®.

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 нефротоксичною або нейротоксичною дією може підвищуватися ризик виникнення нефротоксичних і 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 знадобитися 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 мають 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, повідомлялось про шлунково-кишкові перфорації. Перфорація шлунково-кишкового тракту є медично важливим ускладненням, що може призвести до стану, який загрожує життю. Слід негайно при появі підозрілих симптомів призначити адекватне лікування.

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

Серцеві захворювання

Випадки гіпертрофії шлуночків або гіпертрофії перегородок серця, про які повідомлялося як про кардіоміопатії, траплялися рідко, але спостерігалися у пацієнтів, які приймали Програф, і тому можливі при лікуванні Адваграфом®. У більшості випадків гіпертрофія міокарда була оборотна і спостерігалася при концентраціях такролімусу в крові, що перевищують максимальні рекомендовані рівні. До інших факторів, що підвищують ризик цього небажаного явища, належить: наявність попереднього захворювання серця, застосування кортикостероїдів, артеріальна гіпертензія, ниркова і печінкова дисфункція, інфекції, гіперволемія, набряки. Пацієнтам, які мають високий ризик та отримують інтенсивну імуносупресивну терапію, до і після трансплантації (через 3 місяці і потім через 9–12 місяців) необхідно проводити ехокардіографічний та ЕКГ-контроль. Якщо виявляються аномалії, слід розглянути питання про зниження дози Адваграфу® або заміни препарату на інший імунодепресант.

Такролімус може подовжувати інтервал QT і спричиняти torsades de pointes. Слід дотримуватися обережності при застосуванні пацієнтам 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 пацієнтам з діагностованим або підозрюваним вродженим синдромом подовження інтервалу QT або набутим подовженим інтервалом QT та пацієнтам, які одночасно приймають лікарські засоби, що подовжують інтервал QT, включаючи порушення рівня електролітів чи відоме підвищення рівня електролітів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Лімфопроліферативні захворювання і злоякісні новоутворення

У пацієнтів, які лікувалися такролімусом, можливий розвиток посттрансплантаційних лімфопроліферативних захворювань (ПТЛЗ), асоційованих з вірусом Епштейна–Барр (EBV) (див. розділ «Побічні ефекти»). При одночасному застосуванні імуносупресорів з антилімфоцитарними антитілами (такими як базиліксимаб, даклізумаб) підвищується ризик виникнення посттрансплантаційних лімфопроліферативних захворювань (ПТЛЗ), асоційованих з вірусом Епштейна–Барр (EBV). Також є відомості про підвищення ризику виникнення лімфопроліферативних розладів у пацієнтів з негативним EBV-VCA (вірусний капсидний антиген). Тому перед призначенням Адваграфу® цій групі

пацієнтів слід провести серологічне дослідження на EBV-VCA. У процесі лікування рекомендується проводити ретельний моніторинг EBV за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Позитивна EBV-ПЛР може зберігатися протягом місяців і сама по собі не є свідченням ПТЛЗ або лімфоми.

Як і для інших сильних імуносупресивних препаратів, ризик виникнення вторинного раку невідомий (див. розділ «Побічні реакції»).

Як і для інших імуносупресивних препаратів, у зв'язку з потенційним 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.

Інфекції, включаючи опортуністичні інфекції

У пацієнтів, які отримують імуносупресанти, у тому числі Адваграф®, існує підвищений ризик виникнення опортуністичних інфекцій (бактеріальних, грибкових, вірусних та протозойних), особливо таких, як інфекція ЦМВ, нефропатія, зумовлена ВК-вірусами, і мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ), зумовлена JC-вірусами. У пацієнтів також існує підвищений ризик виникнення інфекційних вірусних гепатитів (наприклад реактивація гепатитів В та С та/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 трансплантату, 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 чинним 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, втомою, 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) у ссавців (наприклад, сиролімусом, еверолімусом), може збільшити ризик тромботичної мікроангіопатії (включаючи гемолітичний уремічний синдром і тромботичну тромбоцитопенічну пурпуру).

Синдром задньої оборотної енцефалопатії (PRES)

Як повідомлялося, у пацієнтів, які отримували такролімус, розвивається синдром оборотної постеріорної енцефалопатії (PRES). Якщо у пацієнтів, які приймають такролімус, відзначаються симптоми PRES, такі як головний біль, зміни психічного стану, судоми та порушення зору, слід проводити відповідні діагностичні процедури (наприклад МРТ). При діагностуванні синдрому PRES необхідно негайно припинити системне застосування такролімусу, провести адекватний

контроль рівня артеріального тиску і появи судом. Більшість пацієнтів повністю одужували після проведеного відповідного лікування.

Порушення зору

У пацієнтів, які отримували такролімус, повідомлялося про порушення з боку органів зору, що іноді прогресували до втрати зору. У окремих випадках повідомляли про вирішення питання щодо 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 таких випадках рекомендується негайне обстеження з направленням до офтальмолога, якщо це необхідно.

Випадки істинної еритроцитарної аплазії

У пацієнтів, які отримували такролімус, повідомлялося про випадки істинної еритроцитарної аплазії (ІЕА). У всіх пацієнтів були наявні фактори ризику ІЕА, такі як інфекція парвовірусу В19, наявність основного захворювання або одночасний прийом лікарських засобів, пов'язаних з ІЕА.

Особливі популяції

Існує обмежений клінічний досвід застосування препарату пацієнтам неєвропіоїдної раси і пацієнтам з підвищеним ризиком імунологічних порушень (наприклад, при ретрансплантації, наявності панелі реактивних антитіл, PRA).

Пацієнтам із тяжкими ураженнями печінки може бути необхідним зниження дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).
Допоміжні речовини

Капсули Адваграфу® містять лактозу (капсула по 0,5 мг містить 51,09 мг лактози, капсула по 1 мг – 102,17 мг лактози, капсула по 3 мг – 306,52 мг лактози, капсула по 5 мг – 510,9 мг лактози відповідно), тому не слід застосовувати препарат пацієнтам з рідкісними спадковими захворюваннями, пов'язаними з непереносимістю галактози, недостатністю лактази Лаппа (Lapp) або мальабсорбцією глюкозо-галактози.

Друкарська фарба, що використовується для позначення капсул Адваграфу®, містить незначну кількість (сліди) соєвого лецитину (0,48 % у загальному складі друкарської фарби). Для пацієнтів з гіперчутливістю до арахісових або соєвих продуктів слід зважити користь від застосування Адваграфу® з можливим ризиком і тяжкістю реакцій гіперчутливості.

1 капсула Адваграфу® (по 0,5 мг, 1 мг, 3 мг та 5 мг) містить менше ніж 1 ммоль натрію (23 мг), на капсулу, тобто практично «без натрію».

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Дані про застосування людям показують, що такролімус проникає через плаценту у жінок. Обмежені дані реципієнтів після пересадки органів показують відсутність доказів існування підвищеного ризику виникнення побічних впливів на перебіг і наслідок вагітності при застосуванні такролімусу порівняно з іншими імуносупресивними лікарськими засобами.

Однак були зареєстровані випадки спонтанного аборту. 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 вагітної 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) (частота 66/123 народжень, тобто 53,7 %, проте дані показували, що більшість новонароджених при народженні мали нормальну масу тіла для їх гестаційного віку), а також існує ризик появи гіперкаліємії в новонародженого (частота 8 зі 111 новонароджених, тобто 7,2 %), яка, однак, самостійно нормалізується.

У дослідженнях на щурах і кролях такролімус спричиняв прояви ембріофетальної токсичності при застосуванні у дозах, що асоціюються з токсичністю для матері.

Фертильність.

У щурів відмічався негативний вплив такролімусу на чоловічу фертильність, зниження кількості сперматозоїдів і їх рухливість.

Період годування груддю

Дані показують, що такролімус проникає у грудне молоко. Оскільки виключити несприятливий вплив такролімусу на новонародженого неможливо, жінкам, які приймають Адваграф®, слід припинити годування груддю.

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

Такролімус може спричинити зорові і неврологічні розлади, особливо у поєднанні Адваграфу® з алкоголем.

Відсутні дослідження впливу такролімусу (Адваграфу®) на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Адваграф® – пероральна форма такролімусу, що застосовується 1 раз на добу. Терапія Адваграфом® вимагає ретельного контролю з боку персоналу, що володіє відповідною кваліфікацією і має у розпорядженні відповідне обладнання. Цей лікарський засіб можуть призначати і вносити зміни у курс імуносупресивної терапії, що проводиться, тільки лікарі, які мають досвід проведення імуносупресивної терапії у пацієнтів з пересадженими органами.

Різні пероральні форми такролімусу не слід замінювати без клінічного нагляду. Випадкова, ненавмисна або неконтрольована заміна різних пероральних лікарських форм препарату з різним вивільненням 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 лікарської форми або режиму застосування повинні відбуватися тільки під ретельним наглядом фахівця з трансплантації (див. розділи «Особливості застосування», «Побічні ефекти»). Після переведення на будь-яку іншу альтернативну лікарської форму необхідно контролювати концентрацію такролімусу у крові і проводити корекцію дози препарату для підтримки системної експозиції такролімусу на адекватному рівні.

Спосіб застосування

Рекомендовані початкові дози, представлені нижче, є орієнтовними.

У початковий післяопераційний період Адваграф® зазвичай слід застосовувати одночасно з іншими імуносупресивними лікарськими засобами. Дозу можна змінювати залежно від обраної імуносупресивної терапії. Дозування Адваграфу® потрібно встановлювати у першу чергу на основі клінічної оцінки ризику відторгнення та індивідуальної переносимості лікарського засобу, а також зважаючи на дані моніторингу рівня такролімусу в крові (див. нижче у розділі «Терапевтичний моніторинг лікарського засобу»). При появі клінічних симптомів відторгнення необхідно розглянути питання необхідності проведення корекції режиму імуносупресивної терапії.

У пацієнтів після пересадки нирок і печінки *de novo* показник AUC_{0-24} такролімусу для лікарського засобу Адваграф® на 1-й день був на 30 % і 50 % нижчим порівняно з таким при при застосуванні такої ж дози лікарського засобу у лікарській формі капсул негайного вивільнення (Програф). На 4-ту добу системна експозиція такролімусу (вимірювалися мінімальні рівні у плазмі крові) була однакова для двох вищевказаних лікарських форм такролімусу у пацієнтів з пересадкою нирок і пересадкою печінки. З метою забезпечення адекватної експозиції такролімусу при лікуванні Адваграфом® протягом перших 2 тижнів після трансплантації рекомендується регулярний і ретельний моніторинг мінімальної концентрації такролімусу у крові. Оскільки такролімус – речовина з низьким кліренсом, для досягнення рівноважних концентрацій після корекції дози Адваграфу® може бути потрібно декілька днів.

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

Профілактика відторгнення трансплантата нирки

Пероральну терапію Адваграфом® слід розпочинати з добової дози 0,2–0,3 мг/кг/добу, яку застосовують за один прийом вранці. Прийом препарату розпочинати протягом 24 годин після трансплантації.

Дозу Адваграфу® зазвичай слід зменшувати у посттрансплантаційний період. У деяких випадках можлива відміна супутньої імуносупресивної терапії, що призводить до монотерапії Адваграфом®. Посттрансплантаційні зміни стану пацієнта можуть змінити фармакокінетику такролімусу і вимагати подальшого коригування дози Адваграфу®.

Профілактика відторгнення трансплантата печінки

Пероральну терапію Адваграфом® слід розпочинати з добової дози 0,1–0,2 мг/кг 1 раз на добу, вранці. Прийом препарату розпочинати через 12-18 годин після трансплантації.

Дозу Адваграфу® зазвичай слід зменшувати у посттрансплантаційний період. У деяких випадках можлива відміна супутньої імуносупресивної терапії, що призводить до монотерапії

Адваграфом®. Посттрансплантаційні зміни стану пацієнта можуть змінити фармакокінетику такролімусу і вимагати подальшого коригування дози Адваграфу®.

Переведення пацієнтів з лікування препаратом Програф на Адваграф®

Якщо пацієнтів після алотрансплантації, які приймали Програф® (капсули) у підтримуючій дозі двічі на добу, необхідно перевести на прийом Адваграфу® 1 раз на добу, співвідношення добових доз у період переходу повинно становити 1:1 (мг:мг). Адваграф® слід застосовувати вранці.

У стабільних пацієнтів, переведених з капсул Програф (двічі на день) на Адваграф® (1 раз на день) у співвідношенні 1:1 (мг: мг) за загальною добовою дозою, системна експозиція такролімусу (AUC_{0-24}) для Адваграфу® була приблизно на 10 % нижча, ніж для Прографу®. Співвідношення між мінімальним рівнем такролімусу (C_{24}) і системною експозицією (AUC_{0-24}) для Адваграфу® таке ж, як для Прографу®. При переході з капсул Прографу® на капсули Адваграфу® слід вимірювати мінімальну концентрацію препарату у плазмі крові до переходу і протягом двох тижнів після переходу. Після переходу необхідно контролювати мінімальний рівень такролімусу у плазмі крові і у разі необхідності корегувати дозу для підтримки такої ж системної експозиції. Необхідно проводити корекцію дози для підтримки системної експозиції такролімусу на попередньому рівні.

Перехід з циклоспорину на такролімус

Слід дотримуватись обережності при переведенні пацієнтів з базової терапії циклоспорином на базову терапію такролімусом (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Не рекомендується одночасне застосування циклоспорину і такролімусу. Терапію Адваграфом® необхідно розпочинати після визначення концентрації циклоспорину у плазмі крові та аналізу клінічного стану пацієнта. Перехід слід відкласти при підвищеному рівні циклоспорину в крові. На практиці терапія такролімусом 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.

Лікування відторгнення алотрансплантата

З метою купірування відторгнення трансплантата рекомендуються такі підходи: підвищення дози такролімусу, посилення терапії кортикостероїдами, короткі курси терапії моно-/поліклональними антитілами. При виникненні ознак токсичності такролімусу (наприклад, тяжкі побічні реакції (див. розділ «Побічні реакції»), може бути потрібне зменшення дози Адваграфу®.

Лікування відторгнення аллотрансплантата нирки або печінки

При переході з інших імунодепресантів на застосування Адваграфу® лікування слід розпочинати з початкових пероральних доз, що рекомендуються для профілактики відторгнення трансплантата при трансплантації нирок і печінки відповідно.

Лікування відторгнення алотрансплантата після трансплантації серця

Для дорослих пацієнтів, переведених на Адваграф®, початкова пероральна доза становить 0,15 мг/кг/добу вранці.

Лікування відторгнення алотрансплантата після трансплантації інших алотрансплантатів
Клінічний досвід застосування Адваграфу® для лікування пацієнтів після трансплантації легень, підшлункової залози, кишечнику відсутній. Лікарський засіб Програф® слід призначати для лікування пацієнтів після трансплантації легень у початковій пероральній дозі 0,10–0,15 мг/кг/добу, пацієнтам після трансплантації підшлункової залози – у початковій пероральній дозі 0,2 мг/кг/добу і після трансплантації кишечнику – у початковій пероральній дозі 0,3 мг/кг добу.

Терапевтичний моніторинг лікарського препарату

Вибір доз повинен ґрунтуватися на клінічній оцінці індивідуального ризику відторгнення і переносимості препарату, а також на даних моніторингу терапевтичного мінімального рівня такролімусу в крові.

Для вибору оптимальної дози слід застосовувати кілька методів визначення концентрації такролімусу у цільній крові. Порівняння результатів моніторингу, опублікованих у літературі, з результатами моніторингу в окремій клініці необхідно здійснювати з урахуванням застосовуваного методу визначення концентрації такролімусу в крові. У сучасній клінічній практиці рівні такролімусу в крові контролюються переважно за допомогою методів імуноаналізу. Кореляція між мінімальним рівнем концентрації (C_{24}) і системною експозицією (AUC_{0-24}) такролімусу в крові при застосуванні обох препаратів (Адваграф® і Програф®) практично однакова.

У посттрансплантаційний період необхідно контролювати мінімальний рівень такролімусу у крові. Мінімальний рівень такролімусу у крові слід визначати приблизно через 24 години після початку прийому Адваграфу® перед наступним прийомом. У перші 2 тижні після трансплантації рекомендується частіший контроль мінімального рівня такролімусу, а потім, у період підтримуючої терапії, – періодичний моніторинг. Терапевтичний мінімальний рівень такролімусу у крові слід особливо ретельно контролювати після переходу з Прографу® на Адваграф®, при проведенні корекції дози, при внесенні змін у режим імуносупресивної терапії або при одночасному застосуванні лікарських засобів, що можуть змінювати концентрацію такролімусу в крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Частота моніторингу рівня лікарського засобу визначається клінічною необхідністю. Оскільки такролімус – це речовина з низьким кліренсом, для досягнення рівноважних концентрацій такролімусу в крові після корекції дози Адваграфу® може бути потрібно кілька днів.

Згідно з даними клінічних досліджень, у більшості випадків лікування пацієнтів успішне при терапевтичних мінімальних рівнях такролімусу в крові не вище 20 нг/мл. При інтерпретації даних про терапевтичну мінімальну концентрацію такролімусу в крові необхідно брати до уваги клінічний стан пацієнта. За наявними даними, у початковий посттрансплантаційний період у пацієнтів після трансплантації печінки терапевтичний рівень препарату в крові знаходиться в діапазоні 5–20 нг/мл, а після пересадження нирки або серця – 10–20 нг/мл. Під час підтримуючої імуносупресивної терапії у пацієнтів після пересадки печінки, нирки або серця концентрація препарату в крові зазвичай перебуває у межах 5–15 нг/мл.

Особливі популяції

Печінкова недостатність

Пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки для підтримки мінімального рівня такролімусу в крові у межах рекомендованого терапевтичного діапазону може бути потрібно зниження дози Адваграфу®.

Ниркова недостатність

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

Раса
Пацієнтам негроїдної раси для досягнення аналогічних мінімальних концентрацій такролімусу у плазмі крові можуть бути потрібні більш високі дози такролімусу порівняно з європеоїдною расою.
Стать
Відсутні докази, що пацієнтам чоловічої і жіночої статі необхідні різні дози препарату для досягнення аналогічної мінімальної концентрації у плазмі крові.

Пацієнти літнього віку

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

Метод застосування.

Пероральну добову дозу Адваграфа® рекомендується приймати вранці 1 раз на добу.

Прийом капсул Адваграфа® пролонгованої дії здійснювати одразу після того, як їх вийняти з блістера. Пацієнтів слід попередити про наявність в упаковці вологопоглинача (пакетика із силікогелем), що не призначений для прийому. Капсули рекомендується приймати цілими, запивати рідиною (переважно водою). Для досягнення максимальної абсорбції Адваграф® рекомендується приймати на порожній шлунок: за 1 годину до або через 2–3 години після прийому їжі. Пропущену дозу необхідно прийняти якнайшвидше, бажано у той же день; не слід приймати подвійну дозу наступного ранку.

Для пацієнтів, які не в змозі приймати пероральні лікарські засоби одразу після пересадки органа, може бути ініційована терапія такролімусом із внутрішньовенним введенням (див. інструкцію для медичного застосування для Прографу®, 5 мг/мл, концентрату для приготування розчину для інфузій) у дозі. приблизно 1/5 від рекомендованої пероральної дози для відповідних показань.

Діти.

Безпека та ефективність застосування Адваграфу® дітям до цього часу не встановлена. Доступні обмежені дані, але на їх основі не можуть бути зроблені ніякі рекомендації щодо дозування.

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, летаргійний стан, підвищений вміст азоту сечовини в крові, сироваткового креатиніну та аланінамінотрансферази.

На сьогодні не існує специфічних антидотів до такролімусу. У разі передозування необхідно вжити стандартних підтримуючих заходів і проводити симптоматичне лікування.

З огляду на високу молекулярну масу такролімусу, погану розчинність у воді і виражене зв'язування з еритроцитами і білками плазми діаліз неефективний. Для окремих пацієнтів з дуже високими концентраціями такролімусу в крові були ефективні гемофільтрація або діафільтрація. У разі перорального передозування можуть бути ефективні промивання шлунка і/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.

Найчастішими побічними реакціями (відзначалися в > 10 % пацієнтів) є тремор, ниркова недостатність, гіперглікемічні стани, цукровий діабет, гіперкаліємія, інфекції, гіпертензія та безсоння.

Частота побічних реакцій визначається таким чином: дуже часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100 до <1/10); нечасто (≥ 1/1000 до <1/100); рідко (≥ 1 / 10000 до <1/1000), дуже рідко (<1/10000), частота невідома (неможливо оцінити через недостатність даних). У рамках кожної частотної групи побічні ефекти зазначено 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 Адваграф®, 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 вірус Епштейна–Барр (EBV) –асоційовані лімфопроліферативні захворювання та злоякісні новоутворення шкіри.

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: цукровий діабет, гіперглікемічні стани, гіперкаліємія.

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

Нечасто: зневоднення, гіпоглікемія, гіпопротеїнемія, гіперфосфатемія.

З боку психіки

Дуже часто: безсоння.

Часто: сплутаність свідомості і дезорієнтація, депресія, симптоми тривожності, галюцинації, психічні розлади, пригнічений настрій, розлади та порушення настрою, нічні кошмари.
Нечасто: психотичний розлад.

З боку нервової системи

Дуже часто: головний біль, тремор.

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

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

Дуже рідко: міастенія.

Частота невідома: синдром задньої оборотної енцефалопатії (PRES).

З боку органів зору

Часто: розлади очей, затуманення зору, світлобоязнь.
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: серцева недостатність, шлуночкові аритмії та зупинка серця, суправентрикулярні аритмії, кардіоміопатії, гіпертрофія шлуночків, серцебиття.

Рідко: перикардит.

Дуже рідко: аритмія типу *Torsades de pointes*.

З боку судинної системи

Дуже часто: гіпертензія.

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

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

З боку системи дихання, торакальні порушення та порушення середостіння

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

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

Рідко: гострий респіраторний дистрес-синдром.

З боку шлунково-кишкового тракту

Дуже часто: діарея, нудота.

Часто: шлунково-кишкові прояви і симптоми, блювання, біль у шлунково-кишковому тракті та животі, запальні захворювання шлунково-кишкового тракту, шлунково-кишкові кровотечі, шлунково-кишкові виразки та перфорації, асцит, стоматит і виразки, запор, диспептичні прояви і симптоми, метеоризм, відчуття здуття і розтягнення у животі, рідкі випорожнення.
Нечасто: гострий і хронічний панкреатит, паралітична кишкова непрохідність, гастроезофагальна рефлюксна хвороба, порушення евакуаторної функції шлунка.

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

З боку гепатобіліарної системи

Дуже часто: порушення функції печінки.

Часто: розлади з боку жовчних проток, гепатоцелюлярні ураження та гепатит, холестаз та жовтяниця.

Рідко: веноокклюзивні захворювання печінки, тромбоз печінкової артерії.

Дуже рідко: печінкова недостатність.

З боку шкіри та підшкірної тканини

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

Нечасто: дерматит, світлочутливість.

Рідко: токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла).

Дуже рідко: синдром Стівенса–Джонсона.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини

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

Нечасто: розлади суглобів.

Рідко: зниження рухливості.

З боку нирок і сечових органів

Дуже часто: ниркова недостатність.

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

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: гарячкові стани, біль та дискомфорт, астенічні стани, набряки, порушення терморегуляції.
Нечасто: грипоподібний синдром, відчуття тривоги, погіршення самопочуття, поліорганна недостатність, відчуття тиску у грудях, порушення сприйняття температури навколишнього середовища.

Рідкісні: падіння, виразки, стискаючий біль у грудній клітці, спрага.
Дуже рідко: збільшення маси жирової тканини.

Дослідження

Дуже часто: зміни показників функції печінки.

Часто: підвищення рівня лужної фосфатази в крові, збільшення маси тіла.

Нечасто: підвищений рівень амілази в крові, патологічні показники ЕКГ, порушення ритму і частоти серцевих скорочень та пульсу, зниження маси тіла, підвищення рівня лактатдегідрогенази в крові.

Дуже рідко: зміни на ехокардіограмі, подовження інтервалу QT на електрокардіограмі.

Травми, отруєння та процедурні ускладнення

Часто: первинна дисфункція трансплантата.

Повідомлялося про помилки у лікуванні, у тому числі випадкове, ненавмисне або неконтрольоване 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 частину індукованого інгібіторами кальциневрину больового синдрому (КІБС). Цей біль як правило є двосторонній, симетричний, важкий, висхідний біль у нижніх кінцівках і може бути пов'язаний з високим терапевтичним рівнем такролімусу. Синдром може відреагувати на зменшення дози такролімусу. У деяких випадках було необхідно перейти на альтернативну імуносупресію.

Особливі запобіжні заходи щодо утилізації та іншого поводження

Враховуючи імуносупресивну дію такролімусу, слід уникати вдихання або прямого контакту зі шкірою або слизовими оболонками препарату для ін’єкцій або порошку, що містяться в упаковках ЛЗ. Якщо такий контакт стався, - промийте шкіру та промийте уражене око чи очі.

Термін придатності.

3 роки.

Після розкриття алюмінієвого пакета – 1 рік.

Препарат не слід застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Капсули пролонгованої дії по 0,5 мг або 1 мг, або 3 мг, або 5 мг. По 10 капсул у блістері, по 5 блістерів у запаяному алюмінієвому пакеті разом з пакетиком, що містить 1 г силікагелю.

По 1 пакету з алюмінієвої фольги в картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Астеллас Ірланд Ко. Лтд / Astellas Ireland Co. Ltd.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Кіллорглін, Ко. Керрі, V93 FC86, Ірландія / Killorglin, Co. Kerry, V93 FC86, Ireland.

Заявник. Астеллас Фарма Юроп Б.В. / Astellas Pharma Europe B. V.

Місцезнаходження заявника.

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

Представництво в Україні: 04050, м. Київ, вул. Пимоненка, 13, кор. 7-В, оф. 41.