# Адваграф




## Код АТХ:

- L04AD02

## Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Такролимус

## Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

## Форма выпуска:

***Капсулы пролонгированного действия*** твердые желатиновые, размер №5, крышка бледно-желтого цвета с нанесенной красными чернилами надписью "0.5 mg", корпус оранжевого цвета с нанесенной надписью "логотип фирмы 647"; содержимое капсул - белый порошок.

| | **1 капс.** |
|---|---|
| такролимус (в форме моногидрата) | 500 мкг |

*Вспомогательные вещества:* гипромеллоза, этилцеллюлоза, лактозы моногидрат, магния стеарат.

*Состав оболочки капсулы:* титана диоксид (E171), краситель железа оксид желтый (E172), краситель железа оксид красный (E172), желатин, натрия лаурилсульфат.
*Состав чернил (Opacode S-1-15083):* глазурь фармацевтическая 45% (шеллака раствор в этаноле), лецитин соевый, симетикон, краситель железа оксид красный (E172), гипролоза.

10 шт. - блистеры (5) - пакеты алюминиевые (1) - пачки картонные.

***Капсулы пролонгированного действия*** твердые желатиновые, размер №4, крышка белого цвета с нанесенной красными чернилами надписью "1 mg", корпус оранжевого цвета с нанесенной надписью "логотип фирмы 677"; содержимое капсул - белый порошок.

| | **1 капс.** |
|---|---|
| такролимус (в форме моногидрата) | 1 мг |

*Вспомогательные вещества:* гипромеллоза, этилцеллюлоза, лактозы моногидрат, магния стеарат.

*Состав оболочки капсулы:* титана диоксид (E171), краситель железа оксид желтый (E172), краситель железа оксид красный (E172), желатин, натрия лаурилсульфат.
*Состав чернил (Opacode S-1-15083):* глазурь фармацевтическая 45% (шеллака раствор в этаноле), лецитин соевый, симетикон, краситель железа оксид красный (E172), гипролоза.

10 шт. - блистеры (5) - пакеты алюминиевые (1) - пачки картонные.

***Капсулы пролонгированного действия*** твердые желатиновые, размер №0, крышка серовато-красного цвета с нанесенной красными чернилами надписью "5 mg", корпус оранжевого цвета с нанесенной надписью "логотип фирмы 687"; содержимое капсул - белый порошок.

| | **1 капс.** |
|---|---|
| такролимус (в форме моногидрата) | 5 мг |

*Вспомогательные вещества:* гипромеллоза, этилцеллюлоза, лактозы моногидрат, магния стеарат.

*Состав оболочки капсулы:* титана диоксид (E171), краситель железа оксид желтый (E172), краситель железа оксид красный (E172), желатин, натрия лаурилсульфат.
*Состав чернил (Opacode S-1-15083):* глазурь фармацевтическая 45% (шеллака раствор в этаноле), лецитин соевый, симетикон, краситель железа оксид красный (E172), гипролоза.

10 шт. - блистеры (5) - пакеты алюминиевые (1) - пачки картонные.

## Фармакотерапевтическая группа:

- Иммунотропные средства

## Фармакологические свойства:

***Фармакодинамика***

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

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

***Фармакокинетика***

*Всасывание*

Установлено, что в организме человека такролимус быстро абсорбируется из ЖКТ. Капсулы пролонгированного действия – лекарственная форма, обеспечивающая продолжительную абсорбцию такролимуса в ЖКТ. Среднее время достижения $C_{max}$ составляет около 2 ч. Абсорбция такролимуса вариабельна (вариабельность абсорбции у взрослых пациентов - 6-43%). Биодоступность такролимуса составляет в среднем 20-25%. Биодоступность, а также скорость и степень абсорбции такролимуса при одновременном приеме с пищей снижаются. Характер желчевыделения не влияет на абсорбцию препарата. После достижения $C_{ss}$ такролимуса при приеме Адваграфа отмечается высокая корреляция между AUC и минимальными ($C_0$) концентрациями такролимуса в крови. Поэтому мониторинг минимальных ($C_0$) концентраций такролимуса в крови позволяет судить о системной экспозиции препарата.

*Распределение и элиминация*

Распределение такролимуса в организме человека после в/в введения имеет двухфазный характер. В системном кровотоке такролимус хорошо связывается с эритроцитами. Соотношение концентраций такролимуса в цельной крови и плазме около 20:1. Значительная доля такролимуса плазмы (> 98.8%) находится в связанном с белками плазмы (сывороточный альбумин, $\alpha_1$-кислый гликопротеин) состоянии.

Такролимус широко распределяется в организме. Стационарный объем распределения с учетом концентраций в плазме составляет около 1300 л (у здоровых людей). Тот же показатель, рассчитываемый по цельной крови, равен в среднем 47.6 л.

Такролимус – вещество с низким клиренсом. У здоровых людей средний общий клиренс, рассчитанный по концентрациям в цельной крови, - 2.25 л/ч. У взрослых пациентов после пересадки печени, почки и сердца значения клиренса составили 4.1 л/ч, 6.7 л/ч и 3.9 л/ч соответственно. Низкий гематокрит и гипопротеинемия способствуют увеличению несвязанной фракции такролимуса, ускоряя клиренс такролимуса. Кортикостероиды, применяемые при трансплантации, также могут повысить интенсивность метаболизма и ускорить клиренс такролимуса.

$T_{1/2}$ такролимуса длительный и изменчивый. У здоровых людей средний $T_{1/2}$ в цельной крови составляет примерно 43 ч.

*Метаболизм и биотрансформация*

Такролимус активно метаболизируется в печени, главным образом, при помощи изофермента CYP3A4. Метаболизм такролимуса интенсивно протекает в стенке кишечника. Идентифицировано несколько метаболитов такролимуса. В экспериментах in vitro было показано, что только один из метаболитов обладает иммуносупрессивной активностью, близкой к активности такролимуса. Другие метаболиты отличались слабой иммуносупрессивной активностью или ее отсутствием. В системном кровотоке обнаружен только один из метаболитов такролимуса в низких концентрациях. Таким образом, фармакологическая активность препарата практически не зависит от метаболитов.

*Выведение*

После в/в и перорального введения $^{14}$C-меченого такролимуса основная доля радиоактивности обнаруживалась в фекалиях. Примерно 2% радиоактивности регистрировалось в моче. В моче и фекалиях около 1% такролимуса определялось в неизменном виде. Следовательно, такролимус перед выведением практически полностью метаболизировался. Основным путем выведения была желчь.

## Показания к применению:

— предупреждение и лечение отторжения аллотрансплантата печени, почки у взрослых пациентов;

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

## Противопоказания:

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

## Способ применения и дозы:

Адваграф – пероральная форма такролимуса для приема 1 раз/сут. Терапия препаратом Адваграф требует тщательного контроля со стороны персонала, обладающего соответствующей квалификацией и имеющего в распоряжении необходимое оборудование. Данный препарат могут назначать только врачи, имеющие опыт проведения иммуносупрессивной терапии у пациентов с пересаженными органами.

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

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

При появлении клинических признаков отторжения следует рассмотреть вопрос о необходимости коррекции режима иммуносупрессивной терапии. У стабильных пациентов, переведенных с препарата Програф (двукратный суточный прием) на Адваграф (однократный суточный прием), с общей суточной дозой 1:1 (мг:мг), системная экспозиция такролимуса ($AUC_{0-24}$) при приеме препарата Адваграф была примерно на 10% меньше по сравнению с препаратом Програф. Взаимосвязь между минимальными уровнями такролимуса ($C_{24}$) и системной экспозицией препарата Адваграф была такой же, как при применении препарата Програф. При переходе (конверсии) с препарата Програф на Адваграф следует измерять минимальные уровни такролимуса как перед конверсией с одного препарата на другой, так и на протяжении последующих двух недель. При этом дозы препарата Адваграф следует корректировать с целью достижения системной экспозиции такролимуса аналогичной препарату Програф.

У пациентов после пересадки почки и печени de novo $AUC_{0-24}$ такролимуса в первые сутки применения препарата Адваграф была соответственно на 30% и 50% ниже по сравнению с эквивалентными дозами препарата Програф.

К 4-м суткам системная экспозиция такролимуса, оцененная по $C_0$, при применении препарата Програф и препарата Адваграф у пациентов после пересадки печени и почки была одинакова. С целью обеспечения адекватной экспозиции такролимуса при лечении препаратом Адваграф в течение первых двух недель после трансплантации

рекомендуется регулярный и тщательный мониторинг минимальной ($C_0$) концентрации такролимуса в крови. Т.к. такролимус – вещество с низким клиренсом, для достижения равновесных концентраций после коррекции дозы препарата Адваграф может потребоваться несколько дней.

Для пациентов, которые не могут принимать препарат внутрь непосредственно после трансплантации, такролимус можно вводить в/в (Програф 5 мг/мл, концентрат для инфузии) в дозе, составляющей примерно 1/5 рекомендованной пероральной дозы для данного показания.

**Способ применения**

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

*Продолжительность приема препарата*

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

**Рекомендации по дозированию**

***Трансплантация почки***

*Профилактика отторжения трансплантата*

Пероральную терапию препаратом Адваграф следует начинать с суточной дозы 0.2-0.3 мг/кг массы тела, 1 раз/сут по утрам. Прием препарата следует начать в течение 24 ч после трансплантации.

***Трансплантация печени***

*Профилактика отторжения трансплантата*

Пероральную терапию препаратом Адваграф следует начинать с суточной дозы 0.1-0.2 мг/кг массы тела, 1 раз/сут (утром). Прием препарата следует начать через 12-18 ч после трансплантации.

*Корректировка доз в посттрансплантационный период*

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

***Лечение отторжения трансплантата***

С целью купирования отторжения трансплантата рекомендуются следующие подходы: повышение дозы такролимуса, усиление терапии кортикостероидами, краткие курсы терапии моно-/поликлональными антителами. При возникновении признаков токсичности такролимуса (например, выраженные нежелательные реакции), может потребоваться снижение доз препарата Адваграф. Информация о переходе с циклоспорина на Адваграф содержится в разделе "Конверсия (переход) с циклоспорина на Адваграф".

*Трансплантация почки и печени*

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

*Трансплантация сердца*

При переходе на терапию препаратом Адваграф у **взрослых пациентов**, начальная пероральная суточная доза препарата составляет 0.15 мг/кг массы тела, 1 раз/сут по утрам.

*Пересадка других органов*

Клинический опыт применения препарата Адваграф для лечения пациентов после пересадки легкого, поджелудочной железы, кишечника отсутствует. Однако такролимус (Програф) применяется у пациентов с трансплантатами легкого в начальной пероральной дозе 0.1-0.15 мг/кг/сут, после трансплантации поджелудочной железы в начальной пероральной дозе 0.2 мг/кг/сут, после трансплантации кишечника в начальной пероральной дозе 0.3 мг/кг/сут.

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

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

***Конверсия (переход) с препарата Програф на Адваграф***

Если пациентов после аллотрансплантации, принимающих Програф 2 раза/сут, необходимо перевести на прием препарата Адваграф 1 раз/сут, соотношение суточных доз в период перехода должно составлять 1:1 (мг:мг). Адваграф рекомендуется принимать по утрам. После перехода на Адваграф необходимо контролировать минимальные ($C_0$) концентрации такролимуса в крови и осуществлять коррекцию дозы препарата для поддержания системной экспозиции такролимуса на прежнем уровне.

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

**Пациенты с печеночной дисфункцией**

У пациентов с тяжелой печеночной дисфункцией для поддержания минимальных ($C_0$) концентраций такролимуса в крови в пределах рекомендованного терапевтического диапазона может потребоваться снижение дозы препарата Адваграф.

**Пациенты с почечной дисфункцией**

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

**Раса**

У чернокожих пациентов для достижения аналогичных минимальных ($C_0$) концентраций такролимуса в крови могут потребоваться более высокие дозы препарата, чем у пациентов белой расы.

**Пол**

Сведения о том, что мужчинам и женщинам требуются разные дозы препарата для достижения равных минимальных ($C_0$) концентраций такролимуса в крови отсутствуют.

**Пожилые пациенты**

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

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

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

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

Корреляция между минимальными ($C_0$, $C_{24}$) концентрациями и системной экспозицией ($AUC_{0-24}$) такролимуса в крови при применении обоих препаратов, Адваграф и Програф, одинакова.

В посттрансплантационный период необходим тщательный мониторинг минимальных ($C_0$, $C_{24}$) концентраций такролимуса в крови. Минимальные концентрации препарата Адваграф в крови следует определять примерно через 24 ч после приема препарата, перед приемом следующей дозы. В первые две недели после трансплантации рекомендуется осуществлять более частый мониторинг минимальной концентрации, затем в период поддерживающей терапии проводится периодический мониторинг. Терапевтический уровень такролимуса в крови следует с особой тщательностью контролировать после перехода с препарата Прографа на Адваграф, при коррекции доз препаратов, при внесении изменений в режим иммуносупрессивной терапии или при одновременном применении препаратов, которые могут вызвать изменение концентрации такролимуса в крови. Частота мониторинга концентрации препарата в крови определяется клинической необходимостью. Поскольку Адваграф – препарат с низким клиренсом, для достижения равновесной концентрации такролимуса в крови после коррекции дозы препарата Адваграф может потребоваться несколько дней.

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

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

## Побочное действие:

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

Многие из нежелательных реакций, представленных ниже, обратимы и/или уменьшаются при снижении дозы. В рамках каждой частотной группы нежелательные реакции представлены в порядке убывающей серьезности. Нежелательные реакции, классифицированные по органам и системам, перечислены ниже в порядке убывающей частоты выявления: очень частые (≥ 1/10), частые (от ≥ 1/100 до < 1/10), нечастые (от ≥ 1/1000 до 1/100), редкие (от ≥ 1/10 000 до < 1/1 000), очень редкие (< 1/10 000), неизвестные (для установления частоты которых данных недостаточно).

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* частые - ишемические коронарные расстройства, тахикардия, артериальная гипертензия; частые - кровотечение, тромбоэмболические и ишемические осложнения, нарушение периферического кровообращения, артериальная гипотензия; нечастые - желудочковые аритмии и остановка сердца, сердечная недостаточность, кардиомиопатии, гипертрофия желудочков, суправентрикулярные аритмии, учащенное сердцебиение, аномальные показатели ЭКГ, нарушения сердечного ритма, ЧСС и пульса, инфаркт, тромбоз глубоких вен конечностей, шок; редкие - перикардиальный выпот; очень редкие - аномальные показатели эхокардиограммы.

*Со стороны системы кроветворения:* частые - анемия, лейкопения, тромбоцитопения, лейкоцитоз; нечастые - панцитопения, нейтропения; редкие - тромботическая тромбоцитопеническая пурпура.

*Со стороны свертывающей системы крови:* нечастые - коагулопатии, отклонения в показателях коагулограммы, редкие - гипопротромбинемия.

*Со стороны ЦНС:* очень частые - тремор, головная боль, бессонница; частые - эпилептоидные припадки, нарушения сознания, парестезии и дизестезии, периферические невропатии, головокружение, нарушение письма, тревожность, спутанность сознания и дезориентация, депрессия, подавленное настроение, эмоциональные расстройства, ночные кошмары, галлюцинации, психические расстройства; нечастые - кома, кровоизлияния в ЦНС и нарушения мозгового кровообращения, паралич и парез, энцефалопатия, нарушения речи и артикуляции, амнезия, психотические расстройства; редкие - повышение мышечного тонуса; очень редкие - миастения.

*Со стороны органа зрения:* частые - нечеткость зрения, фотофобия, заболевания глаз; нечастые - катаракта; редкие - слепота.

*Со стороны органа слуха:* частые - шум (звон) в ушах; нечастые - снижение слуха; редкие - нейросенсорная глухота; очень редкие - нарушения слуха.

*Со стороны дыхательной системы:* частые - одышка, легочные паренхиматозные расстройства, плевральный выпот, фарингит, кашель, заложенность носа, ринит; нечастые - дыхательная недостаточность, расстройства со стороны дыхательных путей, астма; редкие - острый респираторный дистресс-синдром.

*Со стороны пищеварительной системы:* очень частые - диарея, тошнота; частые - воспалительные заболевания ЖКТ, желудочно-кишечные язвы и прободения, желудочно-кишечные кровотечения, стоматит и изъязвление слизистой оболочки ротовой полости, асцит, рвота, желудочно-кишечная и абдоминальная боль, диспепсия, запоры, метеоризм, чувства вздутия и распирания в животе, жидкий стул, симптомы нарушений со стороны ЖКТ; нечастые - паралитическая кишечная непроходимость (паралитический илеус), перитонит, острый и хронический панкреатит, повышение уровня амилазы в крови, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, нарушение эвакуаторной функции желудка; редкие - субилеус, панкреатические псевдокисты.

*Со стороны печени:* частые - повышение уровня печеночных ферментов, нарушения функции печени, холестаз и желтуха, поражение клеток печени и гепатит, холангит; редкие - тромбоз печеночной артерии, облитерирующий эндофлебит печеночных вен; очень редкие - печеночная недостаточность, стеноз желчных протоков.

*Со стороны мочевыделительной системы:* очень частые - нарушение почечной функции; частые - почечная недостаточность, острая почечная недостаточность, олигурия, острый канальцевый некроз, токсическая нефропатия, мочевой синдром, расстройства со стороны мочевого пузыря и уретры; нечастые - анурия, гемолитический уремический синдром; очень редкие - нефропатия, геморрагический цистит.

*Дерматологические реакции:* частые - зуд, сыпь, алопеция, акне, гипергидроз; нечастые - дерматит, фотосенсибилизация; редкие - токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла); очень редкие - синдром Стивенса-Джонсона.

*Со стороны костно-мышечной системы:* частые - артралгия, мышечные судороги, боль в конечностях, боль в спине; нечастые - суставные расстройства.

*Со стороны эндокринной системы:* очень частые - гипергликемия, сахарный диабет; редкие - гирсутизм.

*Со стороны обмена веществ:* очень частые - гиперкалиемия; частые - гипомагниемия, гипофосфатемия, гипокалиемия, гипокальциемия, гипонатриемия, гиперволемия, гиперурикемия, снижение аппетита, анорексия, метаболический ацидоз, гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, электролитные нарушения; нечастые - обезвоживание, гипопротеинемия, гиперфосфатемия, гипогликемия.

*Инфекции и инвазии:* на фоне терапии такролимусом, как и другими иммунодепрессантами, повышается риск локальных и генерализованных инфекционных заболеваний (вирусных, бактериальных, грибковых, протозойных). Может ухудшиться течение ранее диагностированных инфекционных заболеваний. Случаи нефропатии, ассоциированной с ВК-вирусом, а также прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, ассоциированной с JC-вирусом, наблюдались на фоне иммуносупрессивной терапии, включая терапию препаратом Адваграф.

*Травмы, отравления, осложнения процедур:* частые - первичная дисфункция трансплантата.

*Доброкачественные, злокачественные и неидентифицированные новообразования:* пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию, имеют более высокий риск злокачественных опухолей. При применении такролимуса отмечено возникновение как доброкачественных, так и злокачественных новообразований, в т.ч. вирус Эпштейна-Барр - ассоциированных лимфопролиферативных заболеваний и рака кожи.

*Общие расстройства:* частые - астения, лихорадочные состояния, отеки, боль и дискомфорт, повышение уровня ЩФ в крови, увеличение массы тела, нарушения восприятия температуры тела; нечастые - полиорганная недостаточность, гриппоподобный синдром, нарушения восприятия температуры окружающей среды, ощущение сдавливания в груди, чувство тревоги, ухудшение самочувствия, повышение уровня лактатдегидрогеназы в крови, снижение массы тела; редкие - жажда, потеря равновесия (падения), ощущение скованности в грудной клетке, затруднения движения; очень редкие - увеличение массы жировой ткани.

*Со стороны половой системы:* нечастые - дисменорея и маточное кровотечение. Отрицательное влияние такролимуса на мужскую фертильность, выражающееся в уменьшении числа и подвижности сперматозоидов, установлено у крыс.

*Аллергические реакции:* у пациентов, принимавших такролимус, наблюдались аллергические и анафилактические реакции.

## Передозировка:

Сведения о передозировке ограничены. Сообщалось о нескольких эпизодах случайных передозировок у пациентов, принимавших такролимус.

*Симптомы* включали тремор, головную боль, тошноту, рвоту, инфекции, крапивницу, летаргическое состояние, повышенное содержание азота мочевины в крови, сывороточного креатинина и АЛТ.

*Лечение:* в настоящее время антидотов к такролимусу не существует. В случае передозировки необходимо предпринять стандартные меры и проводить симптоматическое лечение.

Учитывая высокий молекулярный вес такролимуса, плохую растворимость в воде и выраженное связывание с эритроцитами и белками плазмы, диализ неэффективен. У отдельных пациентов с очень высокими концентрациями такролимуса в крови были эффективны гемофильтрация или диафильтрация. В случаях пероральной передозировки могут быть эффективны промывание желудка и/или применение адсорбентов (например, активированного угля), если эти меры предпринять вскоре после приема препарата.

## Применение при беременности и кормлении грудью:

Результаты доклинических исследований и исследований, проведенных у людей, показывают, что препарат может проникать через плаценту. Имеются сообщения о преждевременных родах (< 37 недель), а также случаях спонтанно разрешившейся гиперкалиемии у новорожденных (8 из 111 /7.2%/ новорожденных). Т.к. безопасность применения такролимуса у беременных женщин не установлена в достаточной степени, препарат принимают при беременности только в случае отсутствия более безопасной альтернативы и только в тех случаях, когда полученная польза от лечения оправдывает потенциальный риск для плода. С целью выявления потенциальных нежелательных реакций такролимуса рекомендуется контролировать состояние новорожденных, матери которых при беременности принимали такролимус (в частности, обратить внимание на почечную функцию).

Согласно клиническому опыту, такролимус проникает в грудное молоко. Т.к. исключить неблагоприятное воздействие такролимуса на новорожденного не представляется возможным, женщинам, принимающим Адваграф, следует воздержаться от грудного вскармливания.

## Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

После перорального приема такролимус подвергается метаболизму в системе кишечного цитохрома CYP3A4. Одновременный прием препаратов или лекарственных трав с установленным ингибирующим или индуцирующим действием на CYP3A4 может соответственно повысить или понизить концентрации такролимуса в крови. Поэтому для поддержания адекватной и постоянной экспозиции такролимуса рекомендуется контролировать концентрацию такролимуса в крови и, при необходимости, корректировать дозу препарата Адваграф.

На основании клинического опыта было установлено, что концентрацию такролимуса в крови могут существенно повышать следующие препараты: противогрибковые средства (кетоконазол, флуконазол, итраконазол, вориконазол), макролидные антибиотики (эритромицин), ингибиторы ВИЧ протеаз (ритонавир). При назначении этих препаратов с такролимусом может потребоваться снижение доз препарата Адваграф. Фармакокинетические исследования показали, что повышение концентрации такролимуса в крови является, прежде всего, следствием повышения пероральной биодоступности препарата, вызванного ингибированием кишечного метаболизма такролимуса. Подавление печеночного метаболизма такролимуса играет второстепенную роль.

Менее выраженное лекарственное взаимодействие наблюдалось при одновременном применении такролимуса с клотримазолом, кларитромицином, джозамицином, нифедипином, никардипином, дилтиаземом, верапамилом, даназолом, этинилэстрадиолом, омепразолом и нефазодоном.

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

Также рекомендуется избегать грейпфрутового сока в связи с возможностью повышения уровня такролимуса в крови. Ланзопразол и циклоспорин могут потенциально ингибировать CYP3A4-опосредованный метаболизм такролимуса и повышать его концентрацию в крови.

На основании клинического опыта было установлено, что концентрацию такролимуса в крови могут существенно снизить следующие препараты: рифампицин, фенитоин, зверобой (Hypericum perforatum). При назначении этих препаратов с такролимусом может потребоваться увеличение доз препарата Адваграф.

Клинически значимые взаимодействия наблюдались с фенобарбиталом.

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

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

Такролимус ингибирует изофермент CYP3A4 и при одновременном приеме может оказать влияние на препараты, метаболизирующиеся изоферментом CYP3A4. $T_{1/2}$ циклоспорина при одновременном применении с такролимусом увеличивается. Также могут наблюдаться синергические/аддитивные нефротоксические эффекты. По этим причинам одновременный прием циклоспорина и такролимуса не рекомендуется, а при назначении такролимуса пациентам, которые ранее принимали циклоспорин, необходимо соблюдать осторожность.

Такролимус повышает концентрацию фенитоина в крови.

Т.к. такролимус может снижать клиренс гормональных контрацептивов, важно соблюдать осторожность при выборе средств контрацепции.

Данные о взаимодействии такролимуса со статинами ограничены. Клинические наблюдения позволяют сделать вывод о том, что при одновременном приеме с такролимусом фармакокинетика статинов не меняется.

Экспериментальные исследования на животных показали, что такролимус потенциально способен снизить клиренс и увеличивать $T_{1/2}$ фенобарбитала и антипирина.

Системную экспозицию такролимуса могут увеличивать прокинетические средства (метоклопрамид, цизаприд), циметидин, гидроксид магния и алюминия.

Одновременное применение такролимуса с препаратами, обладающими нефро- или нейротоксичностью (например, аминогликозиды, ингибиторы гиразы, ванкомицин, ко-тримоксазол, НПВС, ганцикловир, ацикловир), может способствовать усилению этих эффектов.

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

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

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

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

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

## Особые указания и меры предосторожности:

Опыт лечения пациентов, не относящихся к белой расе, а также пациентов с высоким иммунологическим риском (т.е. при повторной трансплантации, высоком титре панельных реактивных антител [PRA]) ограничен. Клинические данные по применению препарата Адваграф при остром отторжении, рефрактерном к терапии другими иммунодепрессантами у взрослых пациентов, отсутствуют.

В настоящее время нет клинических данных по применению препарата Адваграф с целью профилактики отторжения трансплантата при пересадке сердца и в детском возрасте.

В начальном посттрансплантационном периоде следует проводить регулярный мониторинг следующих параметров: АД, ЭКГ, неврологический статус и состояние зрения, уровень глюкозы крови натощак, концентрация электролитов (особенно калия), показатели печеночной и почечной функции, гематологические показатели, коагулограмма, уровень протеинемии. При наличии клинически значимых изменений, необходима коррекция иммуносупрессивной терапии.

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

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

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

Случаи гипертрофии желудочков или гипертрофии перегородок сердца, о которых сообщалось как о кардиомиопатии, редко, но наблюдались у пациентов, принимавших Програф, и поэтому возможны при лечении препаратом Адваграф. В большинстве случаев гипертрофия миокарда была обратима и наблюдалась при концентрациях ($C_0$) такролимуса в крови, превышающих рекомендованные. К другим факторам, повышающим риск этого нежелательного явления, относятся: наличие предшествующего заболевания сердца, применение кортикостероидов, артериальная гипертензия, почечная и печеночная дисфункция, инфекции, гиперволемия, отеки. Пациентам, имеющим высокий риск и получающим интенсивную иммуносупрессивную терапию, до и после трансплантации (через 3 и 9-12 месяцев) необходимо проводить эхокардиографический и ЭКГ контроль. Если выявляются аномалии, следует рассмотреть вопрос о снижении дозы препарата Адваграф или замены препарата на другой иммунодепрессант.

Такролимус может вызвать удлинение интервала QT, при этом нарушений ритма сердца типа "пируэт" (двунаправленная веретенообразная желудочковая тахикардия) не наблюдалось. При лечении пациентов с диагностированным врожденным синдромом удлиненного интервала QT или подозрением на подобное состояние следует соблюдать особую осторожность.

У пациентов, лечившихся такролимусом, возможно развитие посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний (ПТЛЗ), ассоциированных с вирусом Эпштейна-Барр. При одновременном применении препарата с антилимфоцитарными антителами риск ПТЛЗ повышается. Также имеются сведения о повышении риска ПТЛЗ у пациентов с выявленным капсидным антигеном вируса Эпштейна-Барр. Поэтому перед назначением препарата Адваграф у этой группы пациентов следует провести серологическое исследование на наличие капсидного антигена вируса Эпштейна-Барр. В процессе лечения рекомендуется проводить тщательный мониторинг на вирус Эпштейна-Барр с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Положительная ПЦР на вирус Эпштейна-Барр может сохраняться в течение месяцев и само по себе не является свидетельством ПТЛЗ или лимфомы.

У пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, включая Адваграф, повышен риск оппортунистических инфекций (вызванных бактериями, грибами, вирусами, простейшими). Среди этих инфекций отмечается нефропатия, ассоциированная с BK-вирусом, а также ассоциированная с JC-вирусом прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ). Такие инфекции часто связаны с глубоким подавлением иммунной системы и могут приводить к тяжелым или фатальным исходам, что необходимо принимать во внимание при проведении дифференциального диагноза у пациентов, имеющих признаки нарушения почечной функции или неврологические симптомы на фоне иммуносупрессивной терапии.

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

Риск развития вторичного рака неизвестен.

Имеются сообщения о возникновении синдрома обратимой задней энцефалопатии на фоне терапии такролимусом. Если у пациента, принимающего такролимус, появляются симптомы, характерные для синдрома обратимой задней

энцефалопатии (головная боль, психические нарушения, судороги и зрительные нарушения), необходимо провести магнитно-резонансную томографию. При подтверждении диагноза нужно осуществлять адекватный контроль над артериальным давлением и судорогами, а также немедленно прекратить системное введение такролимуса. В случае принятия указанных мер данное состояние полностью обратимо у большинства пациентов.

Т.к. капсулы пролонгированного действия содержат лактозу, следует соблюдать особую осторожность при назначении препарата пациентам с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью галактозы, недостаточностью лактазы lapp (лактазная недостаточность у некоторых народностей Севера) или синдромом мальабсорбции глюкозы/галактозы.

*Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами*

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

***При нарушениях функции почек***

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

***При нарушениях функции печени***

У **пациентов с тяжелой печеночной дисфункцией** для поддержания минимальных ($C_0$) концентраций такролимуса в крови в пределах рекомендованного терапевтического диапазона может потребоваться снижение дозы Адваграфа.

***Применение в пожилом возрасте***

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

## Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте, в оригинальной упаковке при температуре не выше 25°C. Срок годности - 3 года, после вскрытия алюминиевого пакета - 1 год.

## Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

**Источник:** http://drugs.thead.ru/Advagraf