# Програф

## Код АТХ:

- L04AD02

## Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Такролимус

## Полезные ссылки:

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

## Форма выпуска:

***Капсулы*** твердые желатиновые, размер №5, корпус и крышечка капсул непрозрачные, светло-желтого цвета с надпечаткой красного цвета "0.5 mg" - на крышечке и "[f]607" - на корпусе; содержимое капсул - белый порошок.

| | **1 капс.** |
|---|---|
| такролимус | 0.5 мг |

*Вспомогательные вещества:* гипромеллоза - 0.5 мг, натрия кроскармеллоза - 0.5 мг, лактозы моногидрат - 62.85 мг, магния стеарат - 0.65 мг.

*Состав капсулы:* титана диоксид (E171) - 0.338 мг, железа оксид желтый (E172) - 0.048 мг, вода очищенная - 4.2 мг, желатин - 23.414 мг.
*Состав чернил надписи на капсулах:* Opacode S-1-15083 (глазурь фармацевтическая (шеллака раствор в этаноле) - 60.7%, лецитин (соевый) - 0.48%, симетикон - 0.01%, краситель железа оксид красный (E172) - 20%, гипроллоза - 0.3%, вода очищенная* - 4%, спирт марки SDA3A* (этанол, метанол) - 5%, н-бутиловый спирт* - 9.51%).

10 шт. - блистеры (5) - пакеты из алюминиевой фольги (1), содержащие 1 г силикагеля - пачки картонные.

***Капсулы*** твердые желатиновые, размер №5, корпус и крышечка капсул непрозрачные, белого цвета с надпечаткой красного цвета "1 mg" - на крышечке и "[f]617" - на корпусе; содержимое капсул - белый порошок.

| | **1 капс.** |
|---|---|
| такролимус | 1 мг |

*Вспомогательные вещества:* гипромеллоза - 1 мг, натрия кроскармеллоза - 1 мг, лактозы моногидрат - 61.35 мг, магния стеарат - 0.65 мг.

*Состав капсулы:* титана диоксид (E171) - 0.395 мг, вода очищенная - 4.2 мг, желатин - 23.405 мг.
*Состав чернил надписи на капсулах:* Opacode S-1-15083 (глазурь фармацевтическая (шеллака раствор в этаноле) - 60.7%, лецитин (соевый) - 0.48%, симетикон - 0.01%, краситель железа оксид красный (E172) - 20%, гипроллоза - 0.3%, вода очищенная* - 4%, спирт марки SDA3A* (этанол, метанол) - 5%, н-бутиловый спирт* - 9.51%).

10 шт. - блистеры (5) - пакеты из алюминиевой фольги (1), содержащие 1 г силикагеля - пачки картонные.

***Капсулы*** твердые желатиновые, размер №4, корпус и крышечка капсул непрозрачные, серовато-красного цвета с надпечаткой белого цвета "5 mg" - на крышечке и "[f]657" - на корпусе; содержимое капсул - белый порошок.

| | **1 капс.** |
|---|---|
| такролимус | 5 мг |

*Вспомогательные вещества:* гипромеллоза - 5 мг, натрия кроскармеллоза - 5 мг, лактозы моногидрат - 123.6 мг, магния стеарат - 1.4 мг.

*Состав капсулы:* титана диоксид (E171) - 0.564 мг, железа оксид красный (E172) - 0.008 мг, вода очищенная - 6 мг, желатин - 33.428 мг.
*Состав чернил надписи на капсулах:* Opacode S-1-7305HV (глазурь фармацевтическая (шеллака раствор в этаноле) - 25.578%, лецитин (соевый) - 0.16%, диметилполисилоксан - 0.001%, титана диоксид (E171) - 38.5%, вода очищенная* - 3%, денатурированный спирт* - 31.761%).

10 шт. - блистеры (5) - пакеты из алюминиевой фольги (1), содержащие 1 г силикагеля - пачки картонные.

* - растворители в готовой лекарственной форме отсутствуют.

## Фармакотерапевтическая группа:

- Иммунотропные средства

## Фармакологические свойства:

***Фармакодинамика***

Иммунодепрессант. На молекулярном уровне эффекты 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 экспериментальных исследованиях in vitro и in vivo такролимус отчетливо уменьшал образование цитотоксических лимфоцитов, которые играют ключевую роль в реакции отторжения трансплантата. Такролимус подавляет образование лимфокинов (интерлейкин-2, -3, 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. При пероральном приеме препарата Програф среднее время достижения $C_{max}$ составляет 1-3 ч. У некоторых пациентов такролимус абсорбируется на протяжении длительного времени, обеспечивая относительно пологий профиль абсорбции. Биодоступность такролимуса при приеме внутрь капсул Програф составляет в среднем 20-25%. У большинства пациентов после пересадки печени на фоне перорального применения (300 мкг/кг/сут) $C_{ss}$ такролимуса достигались в течение 3 дней.

В исследованиях с участием здоровых добровольцев была показана биоэквивалентность капсул Програф 500 мкг, 1 мг и 5 мг при приеме в равных дозах.

Наибольшая скорость и степень абсорбции такролимуса достигается при приеме капсул Програф натощак. Скорость и степень абсорбции такролимуса при одновременном приеме с пищей снижаются, особенно в случае высокого содержания в пище жиров.

Влияние пищи, богатой углеводами, на абсорбцию такролимуса менее выражено. У стабильных пациентов после трансплантации печени биодоступность снижалась при одновременном приеме капсул Програф с пищей с умеренным содержанием жиров (34% калорий). Также отмечалось уменьшение AUC (27%), $C_{max}$ (50%) и увеличение $T_{max}$ (173%) в цельной крови.

В исследовании с участием стабильных пациентов после трансплантации почки, при приеме капсул Програф сразу после стандартного завтрака, влияние пищи на биодоступность такролимуса было менее выраженным. Отмечалось уменьшение AUC (на 2-12%) и $C_{max}$ (на 15-38%) и увеличение $T_{max}$ (на 38-80%).

Выделение желчи не влияет на абсорбцию такролимуса.

На фоне терапии капсулами Програф при достижении равновесного состояния наблюдается высокая корреляция между AUC и минимальными концентрациями такролимуса в цельной крови. Поэтому мониторинг минимальных концентраций такролимуса в цельной крови может служить методом, обеспечивающим адекватную оценку системной экспозиции такролимуса.

*Распределение*

В системном кровотоке такролимус хорошо связывается с эритроцитами. Соотношение концентраций такролимуса в цельной крови и плазме приблизительно составляет 20:1. Значительная доля такролимуса в плазме (> 98.8%) связана с белками плазмы (сывороточный альбумин, α1-кислый гликопротеин).

Такролимус широко распределяется в организме. Стационарный $V_d$ 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.

*Метаболизм*

Такролимус активно метаболизируется в печени, главным образом, при участии 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 практически не зависит от метаболитов.

*Выведение*

Такролимус - вещество с низким клиренсом. У здоровых людей средний общий клиренс, рассчитанный по концентрациям в цельной крови, составляет 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. У детей с пересаженной печенью общий клиренс примерно в 2 раза выше, чем у взрослых пациентов с пересаженной печенью. 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. У взрослых и детей с пересаженной печенью $T_{1/2}$ в среднем составляет 11.7 ч и 12.4 ч соответственно, по сравнению с 15.6 ч у взрослых пациентов с пересаженной почкой.

После перорального введения $^{14}$C-меченного такролимуса основная доля радиоактивности обнаруживалась в кале, примерно 2% - в моче, при этом около 1% такролимуса определялось в неизменном виде. Следовательно, такролимус перед элиминацией практически полностью метаболизировался, основным путем элиминации была желчь.

## Показания к применению:

— предупреждение отторжения аллотрансплантата печени, почки или сердца;

— лечение отторжения аллотрансплантата, резистентного к другим режимам иммуносупрессивной терапии.

## Противопоказания:

— повышенная чувствительность к компонентам препарата;

— повышенная чувствительность к другим макролидам.

## Способ применения и дозы:

Терапия препаратом Програф требует тщательного контроля со стороны персонала, обладающего соответствующей квалификацией и имеющего в распоряжении необходимое оборудование. Назначать Програф или вносить изменения в иммуносупрессивную терапию могут 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.

*При пропуске приема* капсул Програф необходимо вовремя принять следующую дозу. Двойную дозу препарата принимать нельзя.

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

При появлении клинических признаков отторжения следует рассмотреть вопрос о необходимости коррекции режима иммуносупрессивной терапии.

В большинстве случаев Програф в форме капсул назначаются перорально; при необходимости содержимое капсул можно смешать с водой и ввести через назогастральный зонд.

Суточную дозу разделяют на 2 приема (утром и вечером) равными дозами. Капсулы следует принимать немедленно после их извлечения из блистера. Влагопоглотитель (пакет с силикагелем), вложенный в упаковку, не съедобен.

Капсулы запивают жидкостью, предпочтительно водой. Для достижения максимальной абсорбции капсулы рекомендуется принимать натощак, за 1 ч до или через 2-3 ч после приема пищи.

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

***Трансплантация печени***

*Первичная иммуносупрессия*

**Взрослые**

Препарат назначают внутрь в начальной дозе 100-200 мкг/кг/сут в два приема (например, утром и вечером). Если состояние пациента позволяет принимать капсулы внутрь, то применение препарата следует начать примерно через 12 ч после завершения операции.

Если состояние пациента не позволяет принимать лекарственные средства внутрь, то необходимо начать в/в терапию препаратом Програф в форме раствора для инфузий в дозе 10-50 мкг/кг/сут в виде непрерывной 24-часовой инфузии.

**Дети**

Препарат назначают внутрь в начальной дозе 300 мкг/кг/сут в два приема (например, утром и вечером).

Если клиническое состояние пациента не позволяет принимать лекарственные средства внутрь, то необходимо начать в/в терапию препаратом Програф в форме раствора для инфузий в дозе 50 мкг/кг/сут в виде непрерывной 24-часовой инфузии.

*Поддерживающая терапия*

**Взрослые и дети**

В посттрансплантационном периоде дозы препарата Програф обычно снижают. В некоторых случаях можно отменить препараты сопутствующей иммуносупрессивной терапии, оставив Програф в качестве монотерапии. При улучшении состояния пациента после трансплантации возможно изменение фармакокинетики такролимуса, может потребоваться коррекция дозы препарата.

*Лечение отторжения*

**Взрослые и дети**

Для лечения эпизодов отторжения необходимо применение препарата Програф в более высоких дозах в сочетании с дополнительной кортикостероидной терапией и короткими курсами введения моно/поликлональных антител. Если отмечаются признаки токсичности, может потребоваться снижение дозы препарата.

При переводе пациентов на терапию капсулами Програф рекомендуются такие же начальные дозы, как при первичной иммуносупрессии. Информация о переводе пациентов с терапии циклоспорином на Програф приводится ниже.

***Трансплантация почки***

*Первичная иммуносупрессия*

**Взрослые**

Препарат назначают внутрь в начальной дозе 200-300 мкг/кг/сут в два приема (например, утром и вечером). Терапию препаратом следует начать в течение 24 ч после завершения операции.

Если состояние пациента не позволяет принимать лекарственные средства внутрь, то необходимо начать в/в терапию препаратом Програф в форме раствора для инфузий в дозе 50-100 мкг/кг/сут в виде непрерывной 24-часовой инфузии.

**Дети**

Препарат назначают внутрь в начальной дозе 300 мкг/кг/сут в два приема (например, утром и вечером).

Если клиническое состояние пациента не позволяет принимать лекарственные средства внутрь, то необходимо начать в/в терапию препаратом Програф в форме раствора для инфузий в дозе 75-100 мкг/кг/сут в виде инфузии в течение 24 ч.

*Поддерживающая терапия*

**Взрослые и дети**

В ходе поддерживающей терапии дозы препарата Програф обычно снижают. В некоторых случаях появляется возможность отменить сопутствующие иммунодепрессанты, оставив Програф в качестве базового компонента двойной терапии. При улучшении состояния пациента после трансплантации возможно изменение фармакокинетики такролимуса, может потребоваться коррекция дозы препарата.

*Лечение реакции отторжения*

**Взрослые и дети**

Для лечения эпизодов отторжения необходимо применение препарата Програф в более высоких дозах в сочетании с дополнительной кортикостероидной терапией и короткими курсами введения моно/поликлональных антител. Если отмечаются признаки токсичности, то может потребоваться снижение дозы препарата.

При переводе пациентов на терапию капсулами Програф рекомендуются такие же начальные дозы, как при первичной иммуносупрессии. Информация о переводе пациентов с терапии циклоспорином на Програф приводится ниже.

***Трансплантация сердца***

*Первичная иммуносупрессия*

**Взрослые**

Програф можно применять в сочетании с индукционной терапией антителами (что позволяет отсрочить начало применения препарата Програф) или без назначения антител у клинически стабильных больных. Вслед за индукцией антителами пероральную терапию капсулами Програф необходимо начинать с дозы 75 мкг/кг/сут в два приема (например, утром и вечером) в течение 5 дней после операции, как только стабилизируется клиническое состояние больного.

Если состояние пациента не позволяет принимать препарат внутрь, необходимо начать в/в терапию препаратом Програф в форме раствора для инфузий в дозе 10-20 мкг/кг/сут в виде непрерывной 24-часовой инфузии.

Существует альтернативный подход, при котором пероральный прием такролимуса начинается в течение 12 ч после трансплантации. Этот подход предназначен для пациентов без признаков нарушения функций внутренних органов (например, почек). В таком случае такролимус в начальной дозе 2-4 мг/сут комбинируют с микофенолата мофетилом и кортикостероидами, или сиролимусом и кортикостероидами.

**Дети**

После трансплантации сердца у детей первичная иммуносупрессия препаратом Програф может осуществляться как в сочетании с индукцией антителами, так и самостоятельно. В тех случаях, когда индукция антителами не проводится и Програф вводят в/в в форме раствора для инфузий, рекомендуемая начальная доза составляет 30-50 мкг/кг/сут в виде непрерывной 24-часовой инфузии до достижения концентрации такролимуса в цельной крови 15-25 нг/мл. При первой же клинической возможности следует перевести пациента на пероральный прием препарата. Начальная доза для приема внутрь должна составлять 300 мкг/кг/сут и назначаться через 8-12 ч после прекращения в/в инфузии.

Вслед за индукцией антителами пероральный прием капсул Програф следует начинать с дозы 100-300 мкг/кг/сут в два приема (например, утром и вечером).

*Поддерживающая терапия*

**Взрослые и дети**

В ходе поддерживающей терапии дозы препарата Програф обычно снижают. При улучшении состояния пациента после трансплантации возможно изменение фармакокинетики такролимуса, может потребоваться коррекция дозы препарата.

*Лечение реакции отторжения*

**Взрослые и дети**

Для лечения эпизодов отторжения необходимо применение препарата Програф в более высоких дозах в сочетании с дополнительной терапией кортикостероидами и короткими курсами введения моно/поликлональных антител.

При переводе пациентов на терапию капсулами Програф начальная суточная доза для **взрослых** составляет 150 мкг/кг/сут, для **детей** - 200-300 мкг/кг/сут. Суточную дозу следует разделить на два приема (например, утром и вечером).

Информация о переводе пациентов с терапии циклоспорином на Програф приводится ниже.

***Рекомендуемые дозы для лечения отторжения после аллотрансплантации других органов***

Рекомендации по дозированию препарата Програф для пациентов после аллотрансплантации легкого, поджелудочной железы и тонкой кишки основаны на данных отдельных проспективных клинических исследований.

*После трансплантации легкого* Програф применяют в начальной дозе 100-150 мкг/кг/сут.

*После аллотрансплантации поджелудочной железы* начальная доза составляет 200 мкг/кг/сут.

*После аллотрансплантации тонкой кишки* начальная доза препарата составляет 300 мкг/кг/сут.

***Коррекция дозы препарата у особых популяций пациентов***

**Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью** может потребоваться уменьшение дозы для того, чтобы поддерживать целевой минимальный уровень препарата в рамках рекомендуемых величин.

Фармакокинетика такролимуса не меняется в зависимости от почечной функции, поэтому **пациентам с почечной недостаточностью** коррекция дозы не требуется. Однако в связи с наличием у такролимуса нефротоксического действия, рекомендуется тщательно контролировать функцию почек (в т.ч. содержание креатинина в сыворотке крови, КК и уровень диуреза).

**Детям** для достижения сходных концентраций препарата в крови обычно требуются дозы, которые в 1.5-2 раза выше, чем дозы для взрослых.

В настоящее время отсутствуют данные о необходимости корректировать дозу препарата у **пациентов пожилого возраста**.

**Перевод с циклоспорина на лечение препаратом Програф**

Одновременное применение лекарственных средств циклоспорина и такролимуса может увеличить $T_{1/2}$ циклоспорина и усилить токсические эффекты. Поэтому необходимо проявлять осторожность при переводе пациентов с циклоспорина на терапию такролимусом. Лечение капсулами Програф следует начинать после оценки концентраций циклоспорина в крови и клинического состояния пациента. Переход на Програф следует отложить при наличии повышенных концентраций циклоспорина в крови больного. Практика показывает, что Програф назначают через 12-24 ч после отмены циклоспорина. После перевода пациента необходимо продолжать мониторинг концентраций циклоспорина в крови пациента в связи с возможностью нарушения клиренса циклоспорина.

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

Выбор дозы препарата Програф основывается на данных клинической оценки отторжения и переносимости препарата у каждого конкретного больного. С целью оптимизации дозирования используется определение концентрации такролимуса в цельной крови с помощью иммунных методов, включая полуавтоматический иммуноферментный анализ на микрочастицах (МИФА). Сравнение данных о концентрации такролимуса в крови, опубликованных в литературе, с индивидуальными клиническими показателями необходимо проводить с осторожностью и на основании знания и понимания используемого метода оценки.

В послеоперационном периоде важно контролировать минимальные концентрации такролимуса в цельной крови. Для определения минимальных концентраций такролимуса в крови необходимо получить образцы крови через 12 ч после приема препарата, непосредственно до приема следующей дозы. Частота определения концентрации такролимуса в крови должна зависеть от клинических потребностей. Програф является препаратом с низким значением клиренса, поэтому после коррекции дозы время достижения равновесной минимальной концентрации такролимуса в крови может составлять несколько дней. Минимальную концентрацию такролимуса в крови следует контролировать примерно 2 раза в неделю во время раннего посттрансплантационного периода и затем периодически в ходе поддерживающей терапии. Минимальную концентрацию такролимуса в крови также необходимо контролировать после изменения дозы препарата Програф, режима иммуносупрессии или после совместного применения с лекарственными средствами, оказывающими влияние на концентрацию такролимуса в цельной крови.

Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что лечение капсулами Програф является наиболее успешным в тех случаях, когда минимальная концентрация такролимуса в крови не превышает 20 нг/мл. Интерпретируя данные о концентрации такролимуса в цельной крови, важно оценивать клиническое состояние пациента.

В клинической практике в ранний посттрансплантационный период минимальная концентрация такролимуса в цельной крови обычно варьирует в пределах 5-20 нг/мл после трансплантации печени и 10-20 нг/мл после трансплантации почки и сердца. В дальнейшем, в ходе поддерживающей терапии после трансплантации печени, почки и сердца, концентрации такролимуса в крови варьируют от 5 до 15 нг/мл.

## Побочное действие:

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

Многие из побочных реакций, представленных ниже, обратимы и/или уменьшаются при снижении дозы. В рамках каждой частотной группы нежелательные реакции представлены в порядке убывающей серьезности. Определение частоты побочных реакций: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до ≤1/100), редко (от ≥1/10 000 до < 1/1000), очень редко (<1/10 000), частота неизвестна (для установления частоты данных недостаточно).

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* очень часто - артериальная гипертензия; часто - нарушения коронарного кровообращения, тахикардия, тромбоэмболические и ишемические осложнения, нарушение периферического кровообращения, артериальная гипотензия; нечасто - желудочковые аритмии и остановка сердца, сердечная недостаточность, инфаркт, тромбоз глубоких вен конечностей, шок, кардиомиопатии, гипертрофия желудочков, суправентрикулярные аритмии, учащенное сердцебиение, аномальные показатели ЭКГ, аритмия, изменение ЧСС и пульса; редко - перикардиальный выпот; очень редко - нарушение показателей эхокардиограммы.

*Со стороны свертывающей системы крови:* часто - кровотечение; нечасто - коагулопатии, отклонения в показателях коагулограммы; редко - тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, гипопротромбинемия.

*Со стороны системы кроветворения:* часто - анемия, лейкопения, тромбоцитопения, лейкоцитоз, снижение или повышение уровня гемоглобина и/или гематокрита; нечасто - панцитопения, нейтропения.

*Со стороны нервной системы:* очень часто - тремор, головная боль; часто - судорожный синдром различного генеза, нарушения сознания, парестезии и дизестезии, периферическая невропатия, головокружение, нарушение письма; нечасто - кома, кровоизлияния в ЦНС и нарушения мозгового кровообращения, паралич и парез, энцефалопатия, нарушения речи и артикуляции, амнезия; редко - повышение мышечного тонуса; очень редко - миастения.

*Со стороны психики:* очень часто - бессонница; часто - тревожность, спутанность сознания и дезориентация, депрессия, подавленное настроение, эмоциональные расстройства, кошмарные сновидения, галлюцинации; нечасто - психотические расстройства.

*Со стороны органов чувств:* часто - нечеткость зрения, фотофобия, заболевания глаз, шум (звон) в ушах; нечасто - катаракта, снижение слуха; редко - слепота, нейросенсорная глухота; очень редко - нарушения слуха.

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

*Со стороны пищеварительной системы:* очень часто - диарея, тошнота; часто - 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, чувство вздутия и распирания в животе, жидкий стул; нечасто - паралитическая кишечная непроходимость (паралитический илеус), перитонит, острый и хронический панкреатит, повышение активности амилазы в крови, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, нарушенное эвакуаторной функции желудка; редко - субилеус, панкреатические псевдокисты.

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

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

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

*Со стороны эндокринной системы:* очень часто - гипергликемия, сахарный диабет; редко - гирсутизм.

*Со стороны обмена веществ:* очень часто - гиперкалиемия; часто - гипомагниемия, гипофосфатемия, гипокалиемия, гипокальциемия, гипонатриемия, гиперволемия, гиперурикемия, снижение аппетита, анорексия, метаболический ацидоз, гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, электролитные нарушения; нечасто - обезвоживание, гипопротеинемия, гиперфосфатемия, гипогликемия; очень редко - увеличение массы жировой ткани.

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

*Со стороны иммунной системы:* аллергические и анафилактические реакции.

*Со стороны репродуктивной системы:* нечасто - дисменорея и маточное кровотечение.

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

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

*Со стороны трансплантата:* часто - первичная дисфункция трансплантата. В практике наблюдались ошибки в применении препаратов такролимуса, включающие не обоснованный, непреднамеренный или бесконтрольный перевод пациентов с одной лекарственной формы такролимуса (стандартной или пролонгированной) на другую. Имеются сообщения, что некоторые из таких случаев ассоциировались с отторжением трансплантата (оценить частоту встречаемости по доступным данным не представляется возможным).

*Со стороны организма в целом:* часто - астения, лихорадочные состояния, отеки, боль и дискомфорт, повышение активности ЩФ, увеличение массы тела, нарушения восприятия температуры тела; нечасто - полиорганная недостаточность, гриппоподобный синдром, нарушения восприятия температуры окружающей среды, ощущение сдавливания в груди, чувство тревоги, ухудшение самочувствия, повышение активности ЛДГ, снижение массы тела; редко - жажда, потеря равновесия (падения), ощущение скованности в грудной клетке, затруднения движения.

## Передозировка:

Сведения о передозировке препарата ограничены. Сообщалось о нескольких эпизодах случайной передозировки у пациентов, получавших препараты такролимуса.

*Симптомы:* тремор, головная боль, тошнота, рвота, инфекции, крапивница, летаргическое состояние, повышенное содержание азота мочевины в крови, сывороточного креатинина и АЛТ.

*Лечение:* вскоре после приема препарата могут быть эффективны промывание желудка и/или применение адсорбентов (например, активированного угля). Показано проведение симптоматической и поддерживающей терапии. В настоящее время антидота к такролимусу не существует. 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.

## Применение при беременности и кормлении грудью:

Безопасность применения такролимуса при беременности не установлена в достаточной степени, поэтому препарат не следует назначать беременным женщинам, за исключением случаев, когда ожидаемая польза терапии для матери превышает потенциальный риск для плода.

Такролимус способен проникать через плацентарный барьер. Имеются сообщения о преждевременных родах (< 37 недель), а также случаях спонтанно разрешившейся гиперкалиемии у новорожденных (8 из 111 (7.2%) новорожденных). С целью выявления потенциальных нежелательных реакций такролимуса рекомендуется контролировать состояние новорожденных, матери которых при беременности получали такролимус, в частности, следует контролировать функцию почек.

Клинический опыт показал, что такролимус проникает в грудное молоко. Поскольку исключить неблагоприятное воздействие такролимуса на новорожденного не представляется возможным, при необходимости применения

препарата Програф в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

## Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

***Фармакокинетическое взаимодействие***

Такролимус, находящийся в системном кровотоке, подвергается метаболизму в печени при участии изофермента CYP3A4. Имеются также сведения о метаболизме такролимуса при участии данного изофермента в стенке кишечника. Одновременный прием лекарственных средств или лекарственных растений с установленным ингибирующим или индуцирующим действием на CYP3A4 может соответственно повышать или снижать концентрацию такролимуса в крови. Поэтому для поддержания адекватной и постоянной экспозиции такролимуса рекомендуется контролировать его концентрацию в крови и, при необходимости, корректировать дозу препарата Програф.

*Ингибиторы метаболизма.* На основании клинического опыта было установлено, что концентрацию такролимуса в крови могут существенно повышать следующие лекарственные средства: противогрибковые средства (кетоконазол, флуконазол, итраконазол, вориконазол), макролидные антибиотики (эритромицин), ингибиторы ВИЧ протеаз (ритонавир). При назначении этих препаратов часто требуется снижение дозы такролимуса. Менее выраженное лекарственное взаимодействие наблюдалось при одновременном применении препаратов 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 лекарственные средства: бромокриптин, кортизон, дапсон, эрготамин, гестоден, лидокаин, мефенитоин, миконазол, мидазолам, нилвадипин, норэтистерон, хинидин, тамоксифен, (триацетил)олеандомицин.

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

*Индукторы метаболизма.* На основании клинического опыта было установлено, что концентрацию такролимуса в крови могут существенно уменьшать следующие лекарственные средства: рифампицин, фенитоин, зверобой (Hypericum perforatum). При одновременном назначении этих лекарственных средств с такролимусом может потребоваться увеличение доз такролимуса.

Клинически значимое взаимодействие наблюдались с фенобарбиталом.

Кортикостероиды в поддерживающих дозах обычно снижают концентрацию такролимуса в крови. Преднизолон или метилпреднизолон в высоких дозах, применяющихся для лечения острого отторжения, могут увеличивать или уменьшать концентрацию такролимуса в крови.

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

*Влияние такролимуса на фармакокинетику других лекарственных средств*

Такролимус ингибирует изофермент CYP3A4 и при одновременном приеме может оказывать влияние на препараты, метаболизирующиеся данным изоферментом.

При одновременном применении с такролимусом $T_{1/2}$ циклоспорина увеличивается; могут наблюдаться синергические/аддитивные нефротоксические эффекты. Поэтому 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.

Такролимус способен снижать клиренс гормональных контрацептивов, поэтому 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.

В экспериментальных исследованиях на животных показано, что такролимус потенциально способен снизить клиренс и увеличить $T_{1/2}$ пентобарбитала и феназона.

Возможно увеличение системной экспозиции такролимуса при одновременном применении с прокинетическими средствами (метоклопрамид, цизаприд), циметидином, магния гидроксидом и алюминия гидроксидом.

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

***Потенциально неблагоприятное взаимодействие с другими лекарственными средствами***

Одновременное применение такролимуса с лекарственными средствами, 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.

Такролимус может способствовать развитию или усиливать гиперкалиемию, поэтому 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.

***Фармацевтическая несовместимость***

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

## Особые указания и меры предосторожности:

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

В практике наблюдались ошибки при применении препаратов такролимуса, включающие необоснованный, непреднамеренный или бесконтрольный перевод пациентов с одной лекарственной формы такролимуса (стандартной или пролонгированной) на другую. Это приводило к серьезным нежелательным явлениям, включая отторжение трансплантата или другим побочным эффектам, которые могли быть следствием гипо- или гипериммуносупрессии, возникшей в результате клинически значимых различий в экспозиции такролимуса. Пациента следует вести на одной из лекарственных форм такролимуса с соответствующим режимом дозирования; изменение лекарственной формы или режима дозирования следует осуществлять только под контролем специалиста в области трансплантологии.

При применении препаратов такролимуса следует избегать назначения растительных средств, 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.

При диарее возможны значительные изменения концентрации такролимуса в крови. При появлении диареи необходим тщательный мониторинг концентрации 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 такролимус. В большинстве случаев гипертрофия миокарда была обратима и наблюдалась при концентрациях такролимуса в крови, превышающих рекомендованные. К другим факторам, повышающим риск этой побочной реакции, 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, в особенности детям, до и после трансплантации (через 3 и 9-12 месяцев) необходимо проводить эхокардиографический и ЭКГ контроль. Если выявляются нарушения, следует рассмотреть вопрос о снижении дозы лекарственных средств, содержащих такролимус или замены их 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, получавших лечение такролимусом, возможно развитие посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний (ПТЛЗ), ассоциированных с вирусом Эпштейна-Барр. При одновременном применении такролимуса с антилимфоцитарными антителами риск ПТЛЗ повышается. Также имеются данные о повышении риска ПТЛЗ у пациентов с выявленным капсидным антигеном вируса Эпштейна-Барр. Поэтому перед назначением препарата Програф 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 сама по себе не является свидетельством ПТЛЗ или

лимфомы.

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 МРТ. При подтверждении диагноза следует осуществлять адекватный контроль АД и судорог, а также немедленно прекратить системное введение такролимуса. В случае принятия указанных мер данное состояние полностью обратимо у большинства пациентов.

У пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, включая такролимус, повышен риск оппортунистических инфекций (вызванных бактериями, грибами, вирусами, простейшими). Среди этих инфекций отмечается нефропатия, ассоциированная с ВК-вирусом, а также ассоциированная с JC -вирусом прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ). Такие инфекции часто связаны с глубоким подавлением иммунной системы и могут приводить к тяжелым или летальным 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, в частности, злокачественных новообразований кожи. Рекомендуется ограничивать инсоляцию и ультрафиолетовое облучение, носить соответствующую одежду, пользоваться солнцезащитными средствами с высоким фактором защиты.

Риск развития вторичного рака неизвестен.

Капсулы Програф содержат лактозу, поэтому следует соблюдать особую осторожность при назначении препарата пациентам с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью галактозы, недостаточностью лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

*Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами*

При управлении транспортными средствами и работе с потенциально опасными механизмами следует соблюдать осторожность. Такролимус может вызывать зрительные и неврологические расстройства, особенно в сочетании с алкоголем.

***При нарушениях функции почек***

**Пациентам с почечной недостаточностью** не требуется коррекции дозы препарата, т.к. фармакокинетические параметры такролимуса не меняется в зависимости от функции почек. Однако в связи с наличием у такролимуса нефротоксического действия рекомендуется тщательно контролировать функцию почек (в т.ч. концентрацию креатинина в сыворотке крови, клиренса креатинина и диурез).

***При нарушениях функции печени***

**Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью** может потребоваться уменьшение дозы для того, чтобы поддерживать минимальный уровень препарата в рекомендуемых пределах.

***Применение в пожилом возрасте***

В настоящее время отсутствуют данные о необходимости корректировать дозу препарата у **пациентов пожилого возраста**.

***Применение в детском возрасте***

Применяется у детей по показаниям.

**Детям** для достижения сходных концентраций препарата в крови обычно требуются дозы, которые в 1.5-2 раза выше, чем дозы для взрослых.

## Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте в оригинальной упаковке при температуре не выше 25°C. Срок годности после вскрытия первичной упаковки (запаянного алюминиевого пакета) - 1 год.

## Срок годности:

3 года.

## Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

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