



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**Регистрационное удостоверение  
лекарственного препарата для медицинского применения**

**ЛП-№(008841)-(РГ-RU)**

(номер регистрационного удостоверения лекарственного препарата)

В соответствии с Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, настоящее регистрационное удостоверение выдано:

|   |                                                                           |                                                                                            |
|---|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | Наименование держателя регистрационного удостоверения:                    | Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нидерланды / Astellas Pharma Europe B.V., the Netherlands        |
| 2 | Адрес держателя регистрационного удостоверения:                           | Силвиусвег 62, 2333 BE Лейден, Нидерланды / Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, the Netherlands |
| 3 | Дата регистрации:                                                         | 13.02.2025                                                                                 |
| 4 | Дата истечения срока действия регистрационного удостоверения:             | -                                                                                          |
| 5 | Дата подтверждения регистрации (перерегистрации):                         | -                                                                                          |
| 6 | Дата внесения изменений (переоформления) в регистрационное удостоверение: | 13.02.2025                                                                                 |
| 7 | Дата регистрации в референтном государстве:                               | 13.02.2025                                                                                 |

и подтверждает, что лекарственный препарат зарегистрирован и разрешен к медицинскому применению на территории:

Российской Федерации

(государство – член Евразийского экономического союза)

Информация о зарегистрированном лекарственном препарате

|    |                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                         |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 8  | Торговое наименование лекарственного препарата:                                                                                                                                          | Адваграф®                                                                                                                                                                                                                               |
| 9  | Международное непатентованное наименование (МНН), или общепринятое (группировочное) наименование, или химическое наименование активной фармацевтической субстанции (при отсутствии МНН): | Такролимус                                                                                                                                                                                                                              |
| 10 | Лекарственная форма:                                                                                                                                                                     | капсулы пролонгированного действия                                                                                                                                                                                                      |
| 11 | Дозировка(-и):                                                                                                                                                                           | 0.5 мг, 1 мг, 5 мг                                                                                                                                                                                                                      |
| 12 | Форма(-ы) выпуска:                                                                                                                                                                       | капсулы пролонгированного действия, 0.5 мг, 1 мг, 5 мг (блистер) 10 x 5 (пачка картонная);<br>упаковка "in-bulk": капсулы пролонгированного действия, 0.5 мг, 1 мг, 5 мг (блистер) 10 x 5/25 (упаковка картонная)                       |
| 13 | Состав лекарственного препарата:                                                                                                                                                         | такролимус 0.5/1.0/5.0 мг (в виде такролимуса моногидрата 0.51/1.02/5.1 мг), вспомогательные вещества (гипромеллоза, этилцеллюлоза, лактозы моногидрат, магния стеарат, оболочка капсулы [титана диоксид (E171), краситель железа оксид |

|    |                |                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                | желтый (E172), краситель железа оксид красный (E172), желатин, натрия лаурилсульфат], чернила Opacode S-1-15083 [глазурь фармацевтическая 45 % (шеллака раствор в этаноле), лецитин (соевый), симетикон, краситель железа оксид красный (E172), гипролоза]) |
| 14 | Срок годности: | 3 года                                                                                                                                                                                                                                                      |

Информация о производителе лекарственного препарата (названия и адреса производственных площадок, участвующих в процессе производства лекарственного препарата)

| № | Стадия производства (все участники производственного процесса) | Название организации                                                          | Адрес производственной площадки                                                           |
|---|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | Производство готовой лекарственной формы                       | Астеллас Ирланд Ко. Лимитед, Ирландия / Astellas Ireland Co. Limited, Ireland | Киллорглин, графство Керри, V93 FC86, Ирландия / Killorglin, Co. Kerry, V93 FC86, Ireland |
| 2 | Первичная упаковка                                             | Астеллас Ирланд Ко. Лимитед, Ирландия / Astellas Ireland Co. Limited, Ireland | Киллорглин, графство Керри, V93 FC86, Ирландия / Killorglin, Co. Kerry, V93 FC86, Ireland |
| 3 | Вторичная упаковка                                             | Астеллас Ирланд Ко. Лимитед, Ирландия / Astellas Ireland Co. Limited, Ireland | Киллорглин, графство Керри, V93 FC86, Ирландия / Killorglin, Co. Kerry, V93 FC86, Ireland |
| 4 | Вторичная упаковка                                             | Акционерное общество "ОРТАТ" (АО "ОРТАТ"), Российская Федерация               | 157092, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мкр. Харитоново                 |
| 5 | Выпускающий контроль качества                                  | Астеллас Ирланд Ко. Лимитед, Ирландия / Astellas Ireland Co. Limited, Ireland | Киллорглин, графство Керри, V93 FC86, Ирландия / Killorglin, Co. Kerry, V93 FC86, Ireland |
| 6 | Выпускающий контроль качества                                  | Акционерное общество "ОРТАТ" (АО "ОРТАТ"), Российская Федерация               | 157092, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мкр. Харитоново                 |

Заместитель Министра

С.В. Глаголев

(подпись)

М.П.



**Листок-вкладыш — информация для пациента**

**Адваграф<sup>®</sup>, 0,5 мг, капсулы пролонгированного действия**  
**Адваграф<sup>®</sup>, 1 мг, капсулы пролонгированного действия**  
**Адваграф<sup>®</sup>, 5 мг, капсулы пролонгированного действия**

Действующее вещество: такролимус

**Перед приемом препарата полностью прочитайте листок-вкладыш, поскольку в нем содержатся важные для Вас сведения.**

- Сохраните листок-вкладыш. Возможно, Вам потребуется прочитать его еще раз.
- Если у Вас возникли дополнительные вопросы, обратитесь к лечащему врачу.
- Препарат назначен именно Вам. Не передавайте его другим людям. Он может навредить им, даже если симптомы их заболевания совпадают с Вашими.
- Если у Вас возникли какие-либо нежелательные реакции, обратитесь к лечащему врачу. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в разделе 4 листка-вкладыша.

**Содержание листка-вкладыша**

1. Что из себя представляет препарат Адваграф<sup>®</sup>, и для чего его применяют.
2. О чем следует знать перед приемом препарата Адваграф<sup>®</sup>.
3. Прием препарата Адваграф<sup>®</sup>.
4. Возможные нежелательные реакции.
5. Хранение препарата Адваграф<sup>®</sup>.
6. Содержимое упаковки и прочие сведения.

**1. Что из себя представляет препарат Адваграф<sup>®</sup>, и для чего его применяют.**

Препарат Адваграф<sup>®</sup>, капсулы пролонгированного действия, содержит действующее вещество такролимус, которое относится к группе под названием «Иммунодепрессанты; ингибиторы кальциневрина». После трансплантации органа (например, печени, почки, сердца) Ваша иммунная система попытается отторгнуть новый орган. Адваграф<sup>®</sup> применяется для подавления реакций со стороны иммунной системы, позволяя Вашему организму принять пересаженный орган.

**Показания к применению**

Препарат Адваграф<sup>®</sup> применяется у взрослых старше 18 лет.

Профилактика отторжения аллотрансплантата почки или печени.

Лечение реакции отторжения аллотрансплантата, резистентного к другим режимам иммуносупрессивной терапии.

Если улучшение не наступило или Вы чувствуете ухудшение, необходимо обратиться к врачу.

**2. О чем следует знать перед приемом препарата Адваграф<sup>®</sup>.****Противопоказания**

### **Не принимайте препарат Адваграф®**

- если у Вас аллергия (гиперчувствительность) на такролимус или любые другие компоненты препарата (перечисленные в разделе 6 листка-вкладыша).
- если у Вас аллергия на антибиотики группы макролидов (например, эритромицин, кларитромицин, джозамицин).

### **Особые указания и меры предосторожности**

Препараты Програф® и Адваграф® содержат активное вещество такролимус. Однако, Адваграф® принимают один раз в день, а Програф® - два раза в день. Это связано с тем, что капсулы Адваграф® обеспечивают пролонгированное действие (более медленное высвобождение в течение более длительного периода) такролимуса. Препараты Адваграф® и Програф® не взаимозаменяемы.

Перед приемом препарата Адваграф® проконсультируйтесь с лечащим врачом:

- если Вы принимаете лекарственные препараты, указанные в разделе «Другие препараты и препарат Адваграф®».
- если у Вас есть или были ранее заболевания печени.
- если у Вас диарея длится дольше одного дня.
- если Вы чувствуете сильную боль в животе, сопровождаемую или не сопровождаемую другими симптомами, такими как озноб, лихорадка, тошнота или рвота.
- если у Вас отмечается изменение на электрокардиограмме, известное как «удлинение интервала QT».
- если у Вас есть или было повреждение мелких кровеносных сосудов, известное как тромботическая микроангиопатия / тромботическая тромбоцитопеническая пурпура / гемолитический уремический синдром. Сообщите Вашему лечащему врачу, если у Вас появятся лихорадка, подкожные кровоподтеки (которые могут проявляться в виде красных точек), необъяснимая утомляемость, спутанность сознания, пожелтение кожи или глаз, сниженный диурез, потеря зрения и судороги (см. раздел 4). При сопутствующем приеме такролимуса с сиролимусом или эверолимусом риск развития указанных симптомов может увеличиваться.

Вам не следует принимать во время лечения никакие лекарственные травы, такие как зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), или любые другие растительные препараты, поскольку они могут оказать влияние на эффективность препарата Адваграф® и на дозу препарата, которую Вам нужно принимать. В любых сомнительных случаях перед применением каких-либо растительных препаратов проконсультируйтесь с врачом.

Вашему лечащему врачу, возможно, придется скорректировать дозу препарата Адваграф®.

Вам необходимо поддерживать регулярный контакт с лечащим врачом. Время от времени лечащему врачу может потребоваться назначать Вам анализы крови, мочи, обследование сердца, глаз, чтобы выбрать наиболее подходящую для Вас дозу препарата Адваграф®.

Во время лечения препаратом Адваграф® следует ограничить пребывание на солнце и воздействие ультрафиолетового излучения. Это связано с тем, что иммунодепрессанты могут увеличить риск развития рака кожи. Носите соответствующую защитную одежду и используйте солнцезащитное средство с высоким фактором защиты от солнца.

При приготовлении препарата к применению нужно избегать прямого контакта растворов для инъекций, порошков или гранул, содержащих такролимус, с любыми частями тела, например, их попадания на кожу или в глаза, а также их вдыхания. Если такой контакт произошел, промойте кожу или глаза.

### **Дети и подростки**

Препарат Адваграф® не предназначен для применения у детей в возрасте от 0 до 18 лет, так как эффективность и безопасность не установлены.

### **Другие препараты и препарат Адваграф®**

Сообщите Вашему лечащему врачу о том, что Вы принимаете, недавно принимали или можете начать принимать какие-либо другие препараты.

Не рекомендуется принимать Адваграф® одновременно с циклоспорином (другим лекарственным препаратом, используемым для профилактики отторжения трансплантированных органов).

**При посещении любого другого врача, кроме трансплантолога, сообщите ему, что Вы принимаете такролимус. Вашему врачу может потребоваться консультация Вашего врача-трансплантолога, если Вам требуется прием другого лекарства, которое может увеличить или уменьшить концентрацию такролимуса в крови.**

На уровень препарата Адваграф® в крови могут влиять другие лекарственные препараты, которые Вы принимаете, а прием препарата Адваграф® может влиять на уровень в крови других лекарств, что может потребовать прерывания, увеличения или снижения дозы препарата Адваграф®.

У некоторых пациентов наблюдалось повышение уровня такролимуса в крови при приеме других лекарственных препаратов. Это могло приводить к серьезным нежелательным реакциям, таким как проблемы с почками и нервной системой и нарушения сердечного ритма (см. раздел 4).

Влияние на уровень препарата Адваграф® в крови после начала применения другого препарата может проявляться очень быстро, поэтому может понадобиться частый и постоянный мониторинг уровня препарата Адваграф® в крови, который должен быть начат в течение нескольких дней после начала приема другого препарата и должен продолжаться регулярно во время приема другого препарата. Некоторые другие лекарственные препараты могут вызвать снижение уровня такролимуса в крови, что может повышать риск отторжения трансплантированного органа. В частности, следует сообщить лечащему врачу, если Вы принимаете или недавно принимали такие препараты, как:

- противогрибковые препараты и антибиотики, в частности, так называемые макролидные антибиотики, используемые для лечения инфекций, например, кетоконазол, флуконазол, итраконазол, вориконазол, клотримазол, изавуконазол, миконазол, каспофунгин, телитромицин, эритромицин, кларитромицин, джозамицин, азитромицин, рифампицин, рифабутин, изониазид;
- летермовир, используемый для профилактики заболеваний, вызываемых цитомегаловирусом человека (ЦМВ);
- ингибиторы протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) (например, ритонавир, нелфинавир, саквинавир), бустерный препарат кобицистат и комбинированные таблетки или ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, используемые для лечения ВИЧ-инфекции;
- ингибиторы протеазы вируса гепатита С (например, теллапревир, боцепревир, комбинация омбитасвир/паритапревир/ритонавир с дасабувиром или без него), используемые для лечения гепатита С;
- нилотиниб или иматиниб (используемые для лечения определенных видов рака);
- микофеноловая кислота, используемая для подавления функции иммунной системы для предотвращения отторжения трансплантата;

- лекарственные препараты для лечения язвы желудка и кислотного рефлюкса (например, омепразол, лансопризол или циметидин);
- противорвотные средства, используемые для лечения тошноты и рвоты (например, метоклопрамид);
- цизаприд или антациды, содержащие магния или алюминия гидроксид, используемые для лечения изжоги;
- оральные контрацептивы или другие гормональные препараты, содержащие этинилэстрадиол, гормональные препараты, содержащие даназол;
- лекарственные препараты, используемые для лечения высокого артериального давления или заболеваний сердца (например, нифедипин, никардипин, дилтиазем и верапамил);
- антиаритмические препараты (амиодарон), используемые для контроля аритмии (неравномерного сердцебиения);
- препараты, известные как статины, которые используются для лечения повышенного уровня холестерина и триглицеридов;
- карбамазепин, фенитоин или фенобарбитал, используемые для лечения эпилепсии;
- метамизол натрия, используемый для лечения боли и лихорадки;
- кортикостероиды преднизолон и метилпреднизолон, используемые для лечения воспалений или подавления иммунной системы (например, при отторжении трансплантата);
- нефазодон, используемый для лечения депрессии;
- растительные препараты, содержащие зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), или экстракты лимонника клиновиднопыльникового (*Schisandra sphenanthera*);
- каннабидиол (применение, среди прочего, включает лечение судорог).

Сообщите Вашему лечащему врачу, если Вы принимаете препараты для лечения гепатита С. Лекарственная терапия гепатита С может приводить к изменениям функции печени и влиять на уровень такролимуса в крови. В зависимости от того, какие препараты назначены Вам для лечения гепатита С, они могут вызывать снижение или повышение уровня такролимуса в крови. Вашему лечащему врачу может потребоваться тщательный контроль уровня такролимуса в Вашей крови и корректировка дозы препарата Адваграф® после начала лечения у Вас гепатита С.

Сообщите Вашему лечащему врачу, если Вы принимаете или Вам необходимо принимать ибупрофен (используется для лечения лихорадки, воспаления и боли), антибиотики (котримоксазол, ванкомицин или аминогликозидные антибиотики, такие как гентамицин или ингибиторы гиразы), амфотерицин В (используется для лечения грибковых инфекций) или противовирусные препараты (используются для лечения вирусных инфекций, например ацикловир, ганцикловир, цидофовир). Если принимать эти препараты одновременно с препаратом Адваграф®, это может усугубить проблемы с почками или нервной системой.

Лечащему врачу также необходимо знать, принимаете ли Вы добавки с калием или диуретики, используемые для лечения сердечной недостаточности, гипертензии и заболеваний почек (например, амилорид, триамтерен или спиронолактон), или антибиотики триметоприм или котримоксазол, которые могут повышать уровень калия в крови, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП, например ибупрофен), используемые при лихорадке, воспалении и боли, антикоагулянты (антитромботические препараты) или пероральные лекарственные средства от диабета во время приема препарата Адваграф®.

Если Вам потребуется провести любую вакцинацию, пожалуйста, сообщите об этом Вашему лечащему врачу заранее.

В доклинических исследованиях также было продемонстрировано возможное лекарственное взаимодействие следующих веществ с такролимусом: бромокриптин, кортизон, дапсон, эрготамин, гестоден, лидокаин, мефенитоин, мидазолам, нилвадипин, норэтистерон, хинидин, тамоксифен, (триацетил)олеандомицин, пентобарбитал, феназон. Сообщите Вашему лечащему врачу, если Вы принимаете или недавно принимали лекарственные препараты с этими веществами.

#### **Препарат Адваграф® с пищей, напитками и алкоголем**

Избегайте употребления грейпфрута (в том числе грейпфрутового сока) во время лечения препаратом Адваграф®, поскольку этот фрукт может влиять на уровень препарата в крови.

#### **Беременность, грудное вскармливание и фертильность**

Если Вы беременны или кормите грудью, думаете, что забеременели, или планируете беременность, перед началом применения препарата проконсультируйтесь с лечащим врачом.

Препарат Адваграф® выделяется с грудным молоком. Поэтому в период лечения препаратом Адваграф® Вы не должны кормить грудью.

#### **Управление транспортными средствами и работа с механизмами**

Не садитесь за руль и не используйте какие-либо инструменты или механизмы, если Вы чувствуете головокружение или сонливость, или у Вас возникли проблемы со зрением после приема препарата Адваграф®. Эти эффекты наблюдаются чаще, если Вы также употребляете алкоголь.

#### **Препарат Адваграф® содержит лактозу**

Если у Вас непереносимость некоторых сахаров, обратитесь к лечащему врачу перед приемом данного лекарственного препарата.

#### **Препарат Адваграф® содержит натрий**

Адваграф® содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на капсулу, то есть по сути не содержит натрия.

#### **Препарат Адваграф® содержит соевый лецитин**

Если у Вас аллергия на арахис или сою, не применяйте этот лекарственный препарат.

### **3. Прием препарата Адваграф®.**

Всегда принимайте Адваграф® в полном соответствии с рекомендациями лечащего врача. При появлении сомнений посоветуйтесь с лечащим врачом. Этот лекарственный препарат должен быть назначен Вам только врачом, имеющим опыт лечения пациентов, перенесших трансплантацию.

Каждый раз при получении лекарственного препарата по рецепту Вам необходимо убедиться в том, что Вы получаете один и тот же препарат, если только Ваш трансплантолог не решил перейти на другой препарат такролимуса.

**Рекомендуемая доза:**

Этот препарат следует принимать один раз в сутки. Если препарат выглядит не так, как обычно, или если изменились инструкции по дозированию, как можно скорее проконсультируйтесь с Вашим лечащим врачом, чтобы убедиться в том, что у Вас именно тот препарат, который Вам нужно принимать.

Начальная доза для предотвращения отторжения у Вас трансплантированного органа будет определена Вашим лечащим врачом исходя из массы Вашего тела. Начальные суточные дозы, назначаемые непосредственно после трансплантации, обычно находятся в пределах

от 0,10 до 0,30 мг/кг массы тела в сутки

в зависимости от трансплантированного органа. При лечении отторжения могут использоваться те же дозы.

Ваша доза препарата зависит от Вашего общего состояния организма и от того, какой другой иммунодепрессант Вы принимаете.

После начала лечения препаратом Адваграф® Ваш лечащий врач будет часто назначать Вам анализы крови, чтобы подобрать правильную дозу. Ваш лечащий врач должен регулярно назначать анализы крови, чтобы определить правильную дозу и корректировать ее время от времени. После стабилизации состояния Ваш лечащий врач, скорее всего, снизит дозу препарата Адваграф®. Ваш лечащий врач скажет Вам точно, сколько капсул нужно принимать.

Вам следует принимать Адваграф® каждый день так долго, как это потребуется для поддержания иммуносупрессии и для предотвращения отторжения трансплантированного органа. Вам необходимо поддерживать регулярный контакт с лечащим врачом.

**Путь и (или) способ введения**

Адваграф® принимают внутрь один раз в сутки утром. Адваграф® следует принимать натощак или через 2–3 часа после еды. Для следующего приема пищи подождите по крайней мере 1 час. Принимайте капсулы сразу же после того, как Вы извлечете их из блистера. Капсулы нужно проглатывать **целиком**, запивая стаканом воды. Не глотайте осушитель, который находится в упаковке из фольги.

**Если Вы приняли препарата Адваграф® больше, чем следовало**

Если Вы случайно приняли слишком большую дозу препарата Адваграф®, немедленно обратитесь к лечащему врачу или в отделение неотложной помощи ближайшей больницы.

**Если Вы забыли принять препарат Адваграф®**

Не принимайте двойную дозу, чтобы компенсировать пропущенную дозу.

Если Вы забыли принять очередную дозу препарата Адваграф® утром, примите ее как можно скорее в тот же день.

**Если Вы прекратили прием препарата Адваграф®**

Прекращение лечения препаратом Адваграф® может повысить риск отторжения трансплантированного органа. Не прекращайте лечение без указания лечащего врача.

При наличии вопросов по применению препарата, обратитесь к лечащему врачу.

#### **4. Возможные нежелательные реакции.**

Подобно всем лекарственным препаратам, этот препарат может вызывать нежелательные реакции, однако они возникают не у всех.

Адваграф® ослабляет защитный механизм организма (иммунную систему), который перестает эффективно бороться с инфекциями. Таким образом, в период приема препарата Адваграф® Вы можете быть более подвержены инфекциям.

Некоторые инфекции могут быть серьезными или заканчиваться летальным исходом и могут включать инфекции, вызванные бактериями, вирусами, грибами, паразитами, или другие инфекции.

Немедленно сообщите Вашему лечащему врачу при появлении признаков инфекции, таких как:

- Лихорадка, кашель, боль в горле, слабость или общее недомогание;
- Потеря памяти, проблемы с мышлением, трудности при ходьбе или потеря зрения – все это может быть связано с очень редкой серьезной инфекцией головного мозга, которая может закончиться летальным исходом (прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатией, или ПМЛ).

Могут возникнуть серьезные нежелательные реакции, в том числе аллергические и анафилактические реакции. Сообщалось о развитии доброкачественных и злокачественных новообразований после лечения препаратом Адваграф®.

**Немедленно сообщите Вашему лечащему врачу, если у Вас есть или Вы подозреваете, что могут возникнуть какие-либо из перечисленных ниже серьезных нежелательных реакций:**

Часто (могут возникать не более чем у 1 человека из 10):

- Перфорация желудочно-кишечного тракта: сильная боль в животе, сопровождаемая или не сопровождаемая другими симптомами, такими как озноб, лихорадка, тошнота или рвота.
- Недостаточность функции трансплантированного органа.
- Нечеткость зрения.

Нечасто (могут возникать не более чем у 1 человека из 100):

- Тромботическая микроангиопатия (повреждение мелких кровеносных сосудов), включая гемолитико-уремический синдром, состояние со следующими симптомами: малое количество мочи или ее отсутствие (острая почечная недостаточность), сильная усталость, пожелтение кожи или глаз (желтуха), патологические кровоподтеки или кровотечения и признаки инфекции.

Редко (могут возникать не более чем у 1 человека из 1 000):

- Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура – состояние, связанное с повреждением мельчайших кровеносных сосудов и характеризующееся лихорадкой и образованием кровоподтеков под кожей, которые могут проявляться в виде красных точек, с необъяснимой крайней усталостью или без нее, спутанностью сознания, пожелтением кожи или глаз (желтуха), с симптомами острой почечной недостаточности (малое количество мочи или ее отсутствие), потерей зрения и судорогами.
- Токсический эпидермальный некролиз: эрозии и образование пузырей на коже или слизистых оболочках, красная отечная кожа, которая может отслаиваться на больших участках тела.

- Слепота.

Очень редко (могут возникать не более чем у 1 человека из 10 000):

- Синдром Стивенса-Джонсона: необъяснимая генерализованная кожная боль, отек лица, серьезное недомогание с образованием пузырей на коже, во рту, на глазах и гениталиях, крапивница, отек языка, распространяющаяся кожная сыпь красного или фиолетового цвета, шелушение кожи.
- Желудочковая тахикардия типа «пируэт»: изменения частоты сердечных сокращений, которые могут сопровождаться или не сопровождаться такими симптомами, как боль в груди (стенокардия), обморок, головокружение или тошнота, palpitation (ощущение сердцебиения) и затрудненное дыхание.

Неизвестно (исходя из имеющихся данных частоту возникновения определить невозможно):

- Оппортунистические инфекции (бактериальные, грибковые, вирусные и протозойные): длительная диарея, лихорадка и боль в горле.
- Сообщалось о доброкачественных и злокачественных опухолях, развившихся после лечения в результате иммуносупрессии.
- Сообщалось о случаях парциальной красноклеточной аплазии костного мозга (очень сильное снижение количества эритроцитов), гемолитической анемии (уменьшение количества эритроцитов из-за их патологического разрушения, сопровождающееся усталостью) и фебрильной нейтропении (уменьшение количества лейкоцитов, которые борются с инфекциями, сопровождающимися лихорадкой). Нет точных данных о частоте развития указанных нежелательных реакций. У Вас может не быть каких-либо симптомов или, в зависимости от тяжести состояния, Вы можете испытывать: утомляемость, апатию, аномальную бледность кожи, одышку, головокружение, головную боль, боль в груди и похолодание в руках и ногах.
- Случаи агранулоцитоза (сильно сниженное количество лейкоцитов, сопровождающееся язвами во рту, лихорадкой и инфекцией(-ями)). У Вас может не быть каких-либо симптомов или Вы можете почувствовать внезапную лихорадку, озноб и боль в горле.
- Аллергические и анафилактические реакции со следующими симптомами: внезапная зудящая сыпь (крапивница), отек рук, ног, лодыжек, лица, губ, рта или горла (что может вызвать затруднение глотания или дыхания) и предобморочное состояние.
- Синдром задней обратимой энцефалопатии (СОЗЭ): головная боль, спутанность сознания, изменения настроения, судороги и нарушения зрения. Это может быть симптомами нарушения, известного как синдром задней обратимой энцефалопатии, зарегистрированный у некоторых пациентов, принимавших такролимус.
- Нейропатия зрительного нерва (нарушения в зрительном нерве): проблемы со зрением, такие как нечеткость зрения, нарушения цветового зрения, трудности с различением деталей или ограничение поля зрения.

**Также при лечении препаратом Адваграф® могут возникать нежелательные реакции, перечисленные ниже, которые могут быть серьезными:**

Очень часто (могут возникать у более чем 1 человека из 10):

- Повышенный уровень сахара в крови, сахарный диабет, повышенный уровень калия в крови;
- Трудности с засыпанием (бессонница);
- Дрожь (тремор), головная боль;
- Повышенное артериальное давление;

- Отклонение от нормы показателей функции печени;
- Диарея, тошнота;
- Нарушение функции почек.

Часто (могут возникать не более чем у 1 человека из 10):

- Снижение числа форменных элементов крови (тромбоцитов, эритроцитов или лейкоцитов), повышение числа лейкоцитов, изменение числа эритроцитов (определяется при анализе крови);
- Снижение уровня магния, фосфатов, калия, кальция или натрия в крови, задержка жидкости, повышение уровня мочевой кислоты или липидов в крови, снижение аппетита, повышение кислотности крови, другие изменения электролитов крови (определяется при анализе крови);
- Симптомы тревоги, спутанность сознания и дезориентация, депрессия, перепады настроения (аффективные расстройства), ночные кошмары, галлюцинации, психические расстройства;
- Судороги, нарушения сознания, покалывание и онемение (иногда болезненное) в руках и ногах (периферическая нейропатия), головокружение, нарушение письма, расстройства нервной системы;
- Повышенная чувствительность к свету (светобоязнь), нарушения зрения;
- Шум (звон) в ушах;
- Снижение кровотока в сосудах сердца, учащение сердцебиения;
- Кровотечения, частичная или полная закупорка сосудов, снижение артериального давления;
- Одышка, изменения в легочной ткани, скопление жидкости вокруг легкого, воспаление глотки, кашель, гриппоподобные симптомы (заложенность носа);
- Воспаления или язвы, вызывающие боль в животе или диарею, кровотечения в желудке, воспаления или язвы во рту, скопление жидкости в животе, рвота, боли в животе, расстройство пищеварения, запор, метеоризм, вздутие живота, жидкий стул, проблемы с желудком;
- Нарушения со стороны желчевыводящих путей, пожелтение кожи из-за проблем с печенью, повреждение тканей печени и воспаление печени;
- Зуд и жжение на коже (дизестезия), ощущение бегающих по телу мурашек (парестезия), сыпь, выпадение волос, угревая сыпь (акне), повышенное потоотделение;
- Боли в суставах, конечностях, спине и стопах, мышечные спазмы;
- Недостаточность функции почек, снижение выработки мочи, нарушенное или болезненное мочеиспускание;
- Общая слабость, лихорадка, скопление жидкости в организме, боль и дискомфорт, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, увеличение массы тела, нарушения восприятия температуры.

Нечасто (могут возникать не более чем у 1 человека из 100):

- Изменения свертываемости крови, снижение количества всех типов клеток крови (определяется при анализе крови);
- Обезвоживание;
- Снижение уровня белка или сахара в крови, повышение уровня фосфатов в крови;
- Кома, кровоизлияние в мозг, инсульт, паралич, мозговые нарушения, нарушения речи и языка, проблемы с памятью;
- Помутнение хрусталика (катаракта);
- Снижение слуха;

- Нарушение сердечного ритма остановка сердца, снижение толерантности к повседневной физической активности, кардиомиопатия, увеличение сердца, сильное сердцебиение, отклонения показателей ЭКГ (электрокардиография) от нормы, отклонения сердечного ритма и пульса от нормы;
- Тромбоз вен конечностей, шок;
- Затрудненное дыхание, заболевания дыхательных путей, астма;
- Непроходимость кишечника, повышение уровня амилазы в крови, заброс содержимого желудка в дыхательные пути, замедленное опорожнение желудка;
- Дерматит, ощущение жжения на солнце (фотосенсибилизация);
- Суставные расстройства;
- Полное прекращение выделения мочи (анурия), болезненная менструация и аномальное маточное кровотечение;
- Полиорганная недостаточность, гриппоподобное заболевание, повышенная чувствительность к теплу и холоду, чувство давления в груди, чувство тревоги или ухудшение самочувствия, повышение уровня лактатдегидрогеназы в крови, потеря массы тела.

Редко (могут возникать не более чем у 1 человека из 1 000):

- Незначительные кожные кровотечения, связанные с тромбозом;
- Ригидность мышц (повышение мышечного тонуса);
- Потеря слуха (глухота);
- Скопление жидкости вокруг сердца;
- Острая одышка;
- Образование кист в поджелудочной железе;
- Нарушения кровотока в печени;
- Тяжелое заболевание с образованием волдырей на коже, во рту, на глазах и гениталиях;
- Аномальный рост волос на лице и теле (гирсутизм);
- Жажда, потеря равновесия (падения), чувство стеснения в груди, снижение подвижности, язва.

Очень редко (могут возникать не более чем у 1 человека из 10 000):

- Мышечная слабость;
- Отклонения при эхокардиографии;
- Печеночная недостаточность;
- Болезненное мочеиспускание с кровью в моче;
- Увеличение количества жировой ткани.

### **Сообщение о нежелательных реакциях**

Если у Вас возникают какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с врачом. К ним также относятся любые нежелательные реакции, не указанные в листке-вкладыше. Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях напрямую (см. ниже). Сообщая о нежелательных реакциях, Вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

### **Российская Федерация**

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7 800 550 99 03

Эл. почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

Сайт: <http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., д. 2а

Тел./Факс: +375 (17) 242-00-29

Эл. почта: [rcpl@rceth.by](mailto:rcpl@rceth.by)

Сайт: <http://www.rceth.by>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Тел.: +7 (717) 278-99-11

Эл. почта: [farm@dari.kz](mailto:farm@dari.kz)

Сайт: <http://www.ndda.kz>

**5. Хранение препарата Адваграф®.**

Храните препарат в недоступном для ребенка месте так, чтобы ребенок не мог увидеть его. Не применяйте препарат после истечения срока годности (срока хранения), указанного на картонной пачке после слов «Годен до:».

Датой истечения срока годности является последний день данного месяца.

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

После вскрытия первичной упаковки (запаянного алюминиевого пакета): 1 год.

Не выбрасывайте (не выливайте) препарат в канализацию. Уточните у работника аптеки, как следует утилизировать (уничтожать) препарат, который больше не потребуется. Эти меры позволят защитить окружающую среду.

**6. Содержимое упаковки и прочие сведения.**

**Препарат Адваграф® содержит**

Адваграф®, 0,5 мг, капсулы пролонгированного действия

Действующим веществом является такролимус.

Каждая капсула пролонгированного действия содержит 0,5 мг такролимуса (в виде моногидрата).

Адваграф®, 1 мг, капсулы пролонгированного действия

Действующим веществом является такролимус.

Каждая капсула пролонгированного действия содержит 1 мг такролимуса (в виде моногидрата).

Адваграф®, 5 мг, капсулы пролонгированного действия

Действующим веществом является такролимус.

Каждая капсула пролонгированного действия содержит 5 мг такролимуса (в виде моногидрата).

Прочими ингредиентами (вспомогательными веществами) являются: гипромеллоза, этилцеллюлоза, лактозы моногидрат, магния стеарат; оболочка капсулы: титана диоксид

(E171), краситель железа оксид желтый (E172), краситель железа оксид красный (E172), желатин, натрия лаурилсульфат; чернила для надписи на капсуле (Opacode S-1-15083): глазурь фармацевтическая 45% (шеллака раствор в этаноле\*), лецитин (соевый), симетикон, краситель железа оксид красный (E172), гипролоза.

\* Растворители в готовой лекарственной форме отсутствуют.

### **Внешний вид препарата Адваграф® и содержимое упаковки**

Капсулы пролонгированного действия.

#### Адваграф®, 0,5 мг, капсулы пролонгированного действия

Твердые желатиновые капсулы размера № 5, на бледно-желтой крышке капсулы нанесена красная надпись «0.5 mg», на оранжевом корпусе капсулы – « 647». Содержимое капсул — белый порошок.

#### Адваграф®, 1 мг, капсулы пролонгированного действия

Твердые желатиновые капсулы размером № 4, на белой крышке капсулы нанесена красная надпись «1 mg», на оранжевом корпусе капсулы – « 677». Содержимое капсул — белый порошок.

#### Адваграф®, 5 мг, капсулы пролонгированного действия

Твердые желатиновые капсулы размером № 0, на серовато-красной крышке капсулы нанесена красная надпись «5 mg», на оранжевом корпусе капсулы – « 687». Содержимое капсул — белый порошок.

По 10 капсул в блистере из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги.

По 5 блистеров вместе с пакетиком с силикагелем в запаянном алюминиевом пакете.

По 1 запаянному алюминиевому пакету вместе с листком-вкладышем в картонной пачке.

*При упаковке на АО «ОРТАТ», Россия:*

По 1 запаянному алюминиевому пакету (содержащему 5 блистеров из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги и пакетик с силикагелем) вместе с листком-вкладышем в пачку из картона.

### **Держатель регистрационного удостоверения**

Нидерланды

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

Адрес: Силвиусвег 62, 2333 BE Лейден, Нидерланды / Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, The Netherlands

### **Производитель**

Астеллас Ирланд Ко. Лимитед / Astellas Ireland Co. Limited

Адрес: Киллорглин, графство Керри, V93 FC86, Ирландия / Killorglin, Co. Kerry, V93 FC86, Ireland

или

Акционерное общество «ОРТАТ»

Адрес: 157092, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мкр. Харитоново, Россия

**За любой информацией о препарате, а также в случаях возникновения претензий следует обращаться к местному представителю держателя регистрационного удостоверения:**

Российская Федерация (а также для Республики Беларусь)

Представительство частной компании с ограниченной ответственностью «Астеллас Фарма Юроп Б.В.» (Нидерланды) в г. Москва

Адрес: 109147, г. Москва, Марксистская ул., д. 16

Тел.: +7 (495) 737-07-56 (доб. 8)

Эл. почта: [Pharmacovigilance.RU@astellas.com](mailto:Pharmacovigilance.RU@astellas.com)

Республика Казахстан

ТОО «Астеллас Фарма»

Адрес: 050059, г. Алматы, пр. Аль-Фараби, 15, БЦ «Нурлы Тау», корпус 4В, офис № 19-4В-10

Тел./Факс: +7 727 311 13/88/89/90

Эл. почта: [Pharmacovigilance.KZ@astellas.com](mailto:Pharmacovigilance.KZ@astellas.com)

**Листок-вкладыш пересмотрен**

**Прочие источники информации**

Подробные сведения о данном препарате содержатся на веб-сайте Союза: <http://eec.eaeunion.org/>.