



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

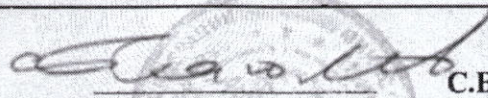
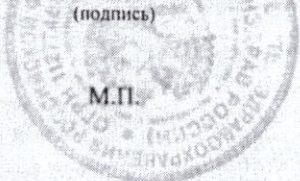
Регистрационное удостоверение
лекарственного препарата для медицинского применения
ЛСР-006205/09
(номер регистрационного удостоверения лекарственного препарата)

Наименование держателя (владельца) регистрационного удостоверения лекарственного препарата	Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нидерланды Astellas Pharma Europe B.V.
Адрес местонахождения держателя (владельца) регистрационного удостоверения лекарственного препарата	Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, the Netherlands
Дата государственной регистрации лекарственного препарата	31.07.2009
Срок действия регистрационного удостоверения лекарственного препарата	бессрочно
Дата внесения изменений в регистрационное удостоверение лекарственного препарата (дата замены регистрационного удостоверения лекарственного препарата)	04.04.2023
Информация о зарегистрированном лекарственном препарате:	
Торговое наименование	Адваграф®
Международное непатентованное, или группировочное, или химическое наименование	Такролимус
Лекарственная форма	капсулы пролонгированного действия
Дозировка	0.5 мг, 1 мг, 5 мг
Качественный состав и количественный состав действующих веществ и качественный состав вспомогательных веществ	
такролимус 0.50/1.00/5.0 мг (в виде такролимуса моногидрата 0.51/1.02/5.1 мг), вспомогательные вещества (гипромеллоза, этилцеллюлоза, лактозы моногидрат, магния стеарат, оболочка капсулы [титана диоксид (E 171), краситель железа оксид желтый (E 172), краситель железа оксид красный (E 172), желатин, натрия лаурилсульфат], чернила Opacode S-1-15083 [глазурь фармацевтическая 45 % (шеллака раствор в этаноле), лецитин (соевый), симетикон, краситель железа оксид красный (E 172), гипролоза])	
Форма выпуска (лекарственная форма, дозировка, первичная упаковка, количество лекарственной формы в первичной упаковке, количество первичной упаковки в потребительской упаковке, комплектность)	капсулы пролонгированного действия, 0.5 мг, 1 мг, 5 мг (блистер) 10 x 5 (пачка картонная); упаковка "in-bulk": капсулы пролонгированного действия, 0.5 мг, 1 мг, 5 мг (блистер) 10 x 25 (упаковка картонная)
Реквизиты нормативной документации	ЛСР-006205/09-040423

047516

Производственные площадки, участвующие в процессе производства лекарственного препарата, с указанием стадий производства, названий и фактических адресов местонахождения	
<i>Производство готовой лекарственной формы</i>	Астеллас Ирланд Ко. Лтд., Ирландия / Astellas Ireland Co. Ltd., Ireland
Killorglin, Co., Kerry, V93 FC86, Ireland	
<i>Первичная упаковка</i>	Астеллас Ирланд Ко. Лтд., Ирландия / Astellas Ireland Co. Ltd., Ireland
Killorglin, Co., Kerry, V93 FC86, Ireland	
<i>Вторичная/потребительская упаковка</i>	Астеллас Ирланд Ко. Лтд., Ирландия / Astellas Ireland Co. Ltd., Ireland
Killorglin, Co., Kerry, V93 FC86, Ireland	
<i>Вторичная/потребительская упаковка</i>	Акционерное общество "ОРТАТ" (АО "ОРТАТ"), Россия
157092, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мкр. Харитоново	
<i>Производитель (Выпускающий контроль качества)</i>	Астеллас Ирланд Ко. Лтд., Ирландия / Astellas Ireland Co. Ltd., Ireland
Killorglin, Co., Kerry, V93 FC86, Ireland	
<i>Производитель (Выпускающий контроль качества)</i>	Акционерное общество "ОРТАТ" (АО "ОРТАТ"), Россия
157092, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мкр. Харитоново	

Заместитель Министра


 (подпись)

 М.П.

С.В. Глаголев

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нидерланды
Силвиусвег 62, 2333 ВЕ Лейден, Нидерланды

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

АДВАГРАФ®

капсулы пролонгированного действия, 0.5 мг, 1 мг, 5 мг

Астеллас Ирланд Ко. Лтд., Ирландия/ Астеллас Ирланд Ко. Лтд., Ирландия
или АО «ОРТАТ», Россия

Изменение № 1

Дата внесения Изменения « ____ » _____ 20 ____ г.

<i>Старая редакция</i>	<i>Новая редакция</i>
Фармакологические свойства Фармакодинамика 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 <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> 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 в желу-	Фармакологические свойства Фармакодинамика 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 <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> 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 в желу-

Старая редакция	Новая редакция
дочно-кишечном тракте. Адваграф®, капсулы пролонгированного действия – лекарственная форма, обеспечивающая продолжительную абсорбцию такролимуса в желудочно-кишечном тракте. Среднее время достижения максимальной концентрации ($C_{\max}$) составляет около 2 часов. Абсорбция такролимуса переменна (вариабельность абсорбции у взрослых пациентов 6 – 43 %). Биодоступность такролимуса при приеме внутрь в виде капсул 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 равновесной концентрации такролимуса при приеме препарата Адваграф® отмечается высокая корреляция между площадью под фармакокинетической кривой (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 Распределение такролимуса в организме человека после внутривенного введения имеет двухфазный характер. В системном кровотоке такролимус хорошо связывается с эритроцитами. Соотношение концентраций такролимуса в цельной крови и плазме $\approx 20:1$. Значительная доля такролимуса плазмы (> 98,8%) находится в связанном с белками плазмы (сывороточный альбумин, α-1-кислый гликопротеин) состоянии. Такролимус широко распределяется в организме. Стационарный объем распределения с учетом концентраций в плазме составляет около 1 300 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 помощи изофермента CYP3A4 цитохрома P450. Метаболизм такролимуса также интенсивно протекает в стенке кишечника. Идентифицировано не-	дочно-кишечном тракте. Адваграф®, капсулы пролонгированного действия – лекарственная форма, обеспечивающая продолжительную абсорбцию такролимуса в желудочно-кишечном тракте. Среднее время достижения максимальной концентрации ($C_{\max}$) составляет около 2 часов. Абсорбция такролимуса переменна (вариабельность абсорбции у взрослых пациентов 6 – 43 %). Биодоступность такролимуса при приеме внутрь в виде капсул 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 равновесной концентрации такролимуса при приеме препарата Адваграф® отмечается высокая корреляция между площадью под фармакокинетической кривой (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 Распределение такролимуса в организме человека после внутривенного введения имеет двухфазный характер. В системном кровотоке такролимус хорошо связывается с эритроцитами. Соотношение концентраций такролимуса в цельной крови и плазме $\approx 20:1$. Значительная доля такролимуса плазмы (> 98,8%) находится в связанном с белками плазмы (сывороточный альбумин, α-1-кислый гликопротеин) состоянии. Такролимус широко распределяется в организме. Стационарный объем распределения с учетом концентраций в плазме составляет около 1 300 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 помощи цитохрома P450-3A4 (CYP3A4) и цитохрома P450-3A5 (CYP3A5). Метаболизм такролимуса также интенсивно протекает в стенке кишечника. Идентифицировано несколько

Старая редакция	Новая редакция
сколько метаболитов такролимуса. В экспериментах <i>in vitro</i> 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 Такролимус – вещество с низким клиренсом. У здоровых людей средний общий клиренс, рассчитанный по концентрациям в цельной крови, - 2,25 л/час. У взрослых пациентов после пересадки печени, почки и сердца значения клиренса составили 4,1 л/час, 6,7 л/час и 3,9 л/час соответственно. Низкий гематокрит и гипопроотеинемия способствуют увеличению несвязанной фракции такролимуса, ускоряя клиренс такролимуса. Глюкокортикостероиды, применяемые при трансплантации, также могут повысить интенсивность метаболизма и ускорить клиренс такролимуса. Период полувыведения такролимуса длительный и изменчивый. У здоровых людей средний период полувыведения в цельной крови составляет примерно 43 часа. После внутривенного и перорального введения ¹⁴C-меченного такролимуса основная доля радиоактивности обнаруживалась в фекалиях. Примерно 2 % радиоактивности регистрировалось в моче. В моче и фекалиях менее 1 % такролимуса определялось в неизменном виде. Следовательно, такролимус перед элиминацией практически полностью метаболизировался: основным путем элиминации была желчь.	метаболитов такролимуса. В экспериментах <i>in vitro</i> 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 Такролимус – вещество с низким клиренсом. У здоровых людей средний общий клиренс, рассчитанный по концентрациям в цельной крови, - 2,25 л/час. У взрослых пациентов после пересадки печени, почки и сердца значения клиренса составили 4,1 л/час, 6,7 л/час и 3,9 л/час соответственно. Низкий гематокрит и гипопроотеинемия способствуют увеличению несвязанной фракции такролимуса, ускоряя клиренс такролимуса. Глюкокортикостероиды, применяемые при трансплантации, также могут повысить интенсивность метаболизма и ускорить клиренс такролимуса. Период полувыведения такролимуса длительный и изменчивый. У здоровых людей средний период полувыведения в цельной крови составляет примерно 43 часа. После внутривенного и перорального введения ¹⁴C-меченного такролимуса основная доля радиоактивности обнаруживалась в фекалиях. Примерно 2 % радиоактивности регистрировалось в моче. В моче и фекалиях менее 1 % такролимуса определялось в неизменном виде. Следовательно, такролимус перед элиминацией практически полностью метаболизировался: основным путем элиминации была желчь.
Побочное действие В связи с особенностями основного заболевания и большим количеством лекарственных препаратов, применяемых одновременно после трансплантации, профиль нежелательных реакций иммунодепрессантов точно установить сложно.	Побочное действие В связи с особенностями основного заболевания и большим количеством лекарственных препаратов, применяемых одновременно после трансплантации, профиль нежелательных реакций иммунодепрессантов точно установить сложно.

Старая редакция	Новая редакция
Наиболее частые нежелательные реакции (отмечаются у > 10% пациентов): тремор, почечная недостаточность, гипергликемия, сахарный диабет, гиперкалиемия, инфекции, гипертония и бессонница. Многие из нежелательных реакций, представленных ниже, обратимы и/или уменьшаются при снижении дозы. Нежелательные реакции, классифицированные по органам и системам, перечислены ниже в порядке убывания частоты выявления: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $\leq 1/100$), редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (для установления частоты которых данных недостаточно). Внутри каждой частотной группы нежелательные явления представлены в порядке убывания серьезности.	Наиболее частые нежелательные реакции (отмечаются у > 10% пациентов): тремор, почечная недостаточность, гипергликемия, сахарный диабет, гиперкалиемия, инфекции, гипертония и бессонница. Многие из нежелательных реакций, представленных ниже, обратимы и/или уменьшаются при снижении дозы. Нежелательные реакции, классифицированные по органам и системам, перечислены ниже в порядке убывания частоты выявления: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $\leq 1/100$), редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (для установления частоты которых данных недостаточно). Внутри каждой частотной группы нежелательные явления представлены в порядке убывания серьезности.
<u>Инфекционные и паразитарные заболевания</u> 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 (ПМЛ), ассоциированной с JC-вирусом, наблюдались на фоне иммуносупрессивной терапии, включая терапию препаратом Адваграф®.	<u>Инфекционные и паразитарные заболевания</u> 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 ЦМВ-инфекции, нефропатии, ассоциированной с ВК-вирусом, а также прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), ассоциированной с JC-вирусом, наблюдались на фоне иммуносупрессивной терапии, включая терапию препаратом Адваграф®.
<u>Доброкачественные, злокачественные и не-уточненные новообразования (включая кисты и полипы)</u> Пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию, имеют более высокий риск злокачественных опухолей. При применении такролимуса отмечено возникновение как доброкачественных, так и злокачественных новообразований, в том числе вирус Эпштейна-Барр – ассоциированных лимфопролиферативных заболеваний и рака кожи. <u>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</u>	<u>Доброкачественные, злокачественные и не-уточненные новообразования (включая кисты и полипы)</u> Пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию, имеют более высокий риск злокачественных опухолей. При применении такролимуса отмечено возникновение как доброкачественных, так и злокачественных новообразований, в том числе вирус Эпштейна-Барр – ассоциированных лимфопролиферативных заболеваний и рака кожи. <u>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</u>

Старая редакция	Новая редакция
часто: анемия, тромбоцитопения, лейкопения, отклонения в анализе эритроцитов, лейкоцитоз нечасто: коагулопатии, панцитопения, нейтропения, отклонения в показателях коагулограммы редко: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, гипопротромбинемия, тромботическая микроангиопатия частота неизвестна: парциальная красноклеточная аплазия, агранулоцитоз, гемолитическая анемия, фебрильная нейтропения	часто: анемия, тромбоцитопения, лейкопения, отклонения в анализе эритроцитов, лейкоцитоз нечасто: коагулопатии, панцитопения, нейтропения, отклонения в показателях коагулограммы, тромботическая микроангиопатия редко: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, гипопротромбинемия частота неизвестна: парциальная красноклеточная аплазия, агранулоцитоз, гемолитическая анемия, фебрильная нейтропения
<u>Нарушения со стороны иммунной системы</u> У пациентов, принимавших такролимус, наблюдались аллергические и анафилактические реакции.	<u>Нарушения со стороны иммунной системы</u> У пациентов, принимавших такролимус, наблюдались аллергические и анафилактические реакции.
<u>Нарушения со стороны эндокринной системы</u> редко: гирсутизм	<u>Нарушения со стороны эндокринной системы</u> редко: гирсутизм
<u>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</u> очень часто: сахарный диабет, гипергликемия, гиперкалиемия часто: метаболический ацидоз, электролитные нарушения, гипонатриемия, гипervолемия, гиперурикемия, гипомагниемия, гипокалиемия, гипокальциемия, снижение аппетита, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия, гипертриглицеридемия, гипофосфатемия нечасто: обезвоживание, гипогликемия, гипопропротеинемия, гиперфосфатемия	<u>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</u> очень часто: сахарный диабет, гипергликемия, гиперкалиемия часто: метаболический ацидоз, электролитные нарушения, гипонатриемия, гипervолемия, гиперурикемия, гипомагниемия, гипокалиемия, гипокальциемия, снижение аппетита, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия, гипертриглицеридемия, гипофосфатемия нечасто: обезвоживание, гипогликемия, гипопропротеинемия, гиперфосфатемия
<u>Нарушения психики</u> очень часто: бессонница часто: спутанность сознания и дезориентация, депрессия, тревожность, галлюцинации, психические расстройства, подавленное настроение, аффективные расстройства, ночные кошмары нечасто: психотические расстройства	<u>Нарушения психики</u> очень часто: бессонница часто: спутанность сознания и дезориентация, депрессия, тревожность, галлюцинации, психические расстройства, подавленное настроение, аффективные расстройства, ночные кошмары нечасто: психотические расстройства
<u>Нарушения со стороны нервной системы</u> очень часто: головная боль, тремор, часто: расстройства нервной системы, судороги, нарушения сознания, периферические	<u>Нарушения со стороны нервной системы</u> очень часто: головная боль, тремор, часто: расстройства нервной системы, судороги, нарушения сознания, периферические нейропатии, головокружение, парестезии и дизестезии, нарушение письма,

<i>Старая редакция</i>	<i>Новая редакция</i>
нейропатии, головокружение, парестезии и дизестезии, нарушение письма, нечасто: энцефалопатия, кровоизлияния в центральной нервной системе и нарушения мозгового кровообращения, кома, нарушения речи и артикуляции, паралич и парез, амнезия редко: повышение мышечного тонуса очень редко: миастения частота неизвестна: синдром задней обратной энцефалопатии (PRES) <u>Нарушения со стороны органа зрения</u> часто: нарушения зрения, нечеткость зрения, фотофобия нечасто: катаракта редко: слепота частота неизвестна: нейропатия зрительного нерва <u>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения</u> часто: шум (звон) в ушах нечасто: снижение слуха редко: нейросенсорная глухота очень редко: нарушения слуха <u>Нарушения со стороны сердца</u> часто: ишемические коронарные расстройства, тахикардия нечасто: сердечная недостаточность, желудочковые аритмии и остановка сердца, суправентрикулярные аритмии, кардиомиопатии, гипертрофия желудочков, учащенное сердцебиение редко: перикардиальный выпот очень редко: желудочковая тахикардия типа "пируэт" (двунаправленная веретенообразная желудочковая тахикардия) <u>Нарушения со стороны сосудов</u> очень часто: артериальная гипертензия часто: тромбоэмболические и ишемические осложнения, сосудистая гипотензия, кровотечение, нарушение периферического кровообращения нечасто: тромбоз глубоких вен конечностей, шок, инфаркт	нечасто: энцефалопатия, кровоизлияния в центральной нервной системе и нарушения мозгового кровообращения, кома, нарушения речи и артикуляции, паралич и парез, амнезия редко: повышение мышечного тонуса очень редко: миастения частота неизвестна: синдром задней обратной энцефалопатии (PRES) <u>Нарушения со стороны органа зрения</u> часто: нарушения зрения, нечеткость зрения, фотофобия нечасто: катаракта редко: слепота частота неизвестна: нейропатия зрительного нерва <u>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения</u> часто: шум (звон) в ушах нечасто: снижение слуха редко: нейросенсорная глухота очень редко: нарушения слуха <u>Нарушения со стороны сердца</u> часто: ишемические коронарные расстройства, тахикардия нечасто: сердечная недостаточность, желудочковые аритмии и остановка сердца, суправентрикулярные аритмии, кардиомиопатии, гипертрофия желудочков, учащенное сердцебиение редко: перикардиальный выпот очень редко: желудочковая тахикардия типа "пируэт" (двунаправленная веретенообразная желудочковая тахикардия) <u>Нарушения со стороны сосудов</u> очень часто: артериальная гипертензия часто: тромбоэмболические и ишемические осложнения, сосудистая гипотензия, кровотечение, нарушение периферического кровообращения нечасто: тромбоз глубоких вен конечностей, шок, инфаркт <u>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</u>

Старая редакция	Новая редакция
<u>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</u> часто: легочные паренхиматозные расстройства, одышка, плевральный выпот, кашель, фарингит, заложенность носа нечасто: дыхательная недостаточность, расстройства со стороны дыхательных путей, астма редко: острый респираторный дистресс-синдром	часто: легочные паренхиматозные расстройства, одышка, плевральный выпот, кашель, фарингит, заложенность носа нечасто: дыхательная недостаточность, расстройства со стороны дыхательных путей, астма редко: острый респираторный дистресс-синдром
<u>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</u> очень часто: диарея, тошнота часто: симптомы нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, рвота, желудочно-кишечная и абдоминальная боль, воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, желудочно-кишечные кровотечения, желудочно-кишечные язвы и прободения, асцит, стоматит и изъязвление слизистой оболочки ротовой полости, запор, диспепсия, метеоризм, чувства вздутия и распираания в животе, жидкий стул нечасто: острый и хронический панкреатит, паралитическая кишечная непроходимость (паралитический илеус), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, нарушение эвакуаторной функции желудка редко: панкреатические псевдокисты, частичная кишечная непроходимость	<u>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</u> очень часто: диарея, тошнота часто: симптомы нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, рвота, желудочно-кишечная и абдоминальная боль, воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, желудочно-кишечные кровотечения, желудочно-кишечные язвы и прободения, асцит, стоматит и изъязвление слизистой оболочки ротовой полости, запор, диспепсия, метеоризм, чувства вздутия и распираания в животе, жидкий стул нечасто: острый и хронический панкреатит, паралитическая кишечная непроходимость (паралитический илеус), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, нарушение эвакуаторной функции желудка редко: панкреатические псевдокисты, частичная кишечная непроходимость
<u>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</u> часто: нарушения со стороны желчных путей, поражение клеток печени и гепатит, холестаза и желтуха редко: облитерирующий эндофлебит печеночных вен, тромбоз печеночной артерии очень редко: печеночная недостаточность,	<u>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</u> часто: нарушения со стороны желчных путей, поражение клеток печени и гепатит, холестаза и желтуха редко: облитерирующий эндофлебит печеночных вен, тромбоз печеночной артерии очень редко: печеночная недостаточность,
<u>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</u> часто: сыпь, зуд, алопеция, акне, гипергидроз нечасто: дерматит, фотосенсибилизация редко: токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) очень редко: синдром Стивенса-Джонсона	<u>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</u> часто: сыпь, зуд, алопеция, акне, гипергидроз нечасто: дерматит, фотосенсибилизация редко: токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) очень редко: синдром Стивенса-Джонсона
	<u>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</u>

Старая редакция	Новая редакция
<u>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</u> часто: артралгия, боль в спине, мышечные судороги, боль в конечностях нечасто: суставные расстройства редко: снижение подвижности <u>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</u> очень часто: нарушение функции почек часто: почечная недостаточность, острая почечная недостаточность, токсическая нефропатия, острый канальцевый некроз, отклонение от нормы показателей анализа мочи, олигурия, расстройства со стороны мочевого пузыря и уретры нечасто: гемолитический уремический синдром, анурия очень редко: нефропатия, геморрагический цистит <u>Нарушения со стороны половых органов и молочной железы</u> нечасто: дисменорея и маточное кровотечение <u>Общие расстройства и нарушения в месте введения</u> часто: лихорадочные состояния, боль и дискомфорт, астения, отеки, нарушения восприятия температуры тела нечасто: гриппоподобный синдром, чувство тревоги, плохое самочувствие, полиорганная недостаточность, ощущение сдавливания в груди, нарушения восприятия температуры окружающей среды редко: потеря равновесия (падения), язва, ощущение скованности в грудной клетке, жажда очень редко: увеличение массы жировой ткани <u>Лабораторные и инструментальные данные</u> очень часто: отклонение от нормы показателей функции печени часто: повышение активности щелочной фосфатазы в крови, увеличение веса	часто: артралгия, боль в спине, мышечные судороги, боль в конечностях нечасто: суставные расстройства редко: снижение подвижности <u>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</u> очень часто: нарушение функции почек часто: почечная недостаточность, острая почечная недостаточность, токсическая нефропатия, острый канальцевый некроз, отклонение от нормы показателей анализа мочи, олигурия, расстройства со стороны мочевого пузыря и уретры нечасто: гемолитический уремический синдром, анурия очень редко: нефропатия, геморрагический цистит <u>Нарушения со стороны половых органов и молочной железы</u> нечасто: дисменорея и маточное кровотечение <u>Общие расстройства и нарушения в месте введения</u> часто: лихорадочные состояния, боль и дискомфорт, астения, отеки, нарушения восприятия температуры тела нечасто: гриппоподобный синдром, чувство тревоги, плохое самочувствие, полиорганная недостаточность, ощущение сдавливания в груди, нарушения восприятия температуры окружающей среды редко: потеря равновесия (падения), язва, ощущение скованности в грудной клетке, жажда очень редко: увеличение массы жировой ткани <u>Лабораторные и инструментальные данные</u> очень часто: отклонение от нормы показателей функции печени часто: повышение активности щелочной фосфатазы в крови, увеличение веса нечасто: повышение активности амилазы, отклонение от нормы результатов ЭКГ, отклонение от нормы частоты сердечных сокращений и частоты пульса, снижение массы

Старая редакция	Новая редакция
нечасто: повышение активности амилазы, отклонение от нормы результатов ЭКГ, отклонение от нормы частоты сердечных сокращений и частоты пульса, снижение массы тела, повышение активности лактатдегидрогеназы в крови очень редко: отклонение от нормы показателей эхокардиографии, удлинение интервала QT на электрокардиограмме <u>Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций</u> часто: первичная дисфункция трансплантата. Были отмечены ошибки в назначении и выдаче препаратов такролимуса, включая случайную, необоснованную или бесконтрольную замену одной лекарственной формы такролимуса на другую, а также зарегистрированы связанные с ними случаи отторжения трансплантата (по имеющимся данным частота не может быть оценена). <u>Описание отдельных нежелательных реакций</u> Боль в конечностях была описана в нескольких опубликованных случаях в рамках болевого синдрома, индуцированного ингибиторами кальциневрина (CIPS). Данный синдром, как правило, проявляется двухсторонней симметричной выраженной восходящей болью в нижних конечностях и может быть обусловлен сверхтерапевтическими концентрациями такролимуса. Данный синдром может быть устранен за счет снижения доз такролимуса. В некоторых случаях потребовался переход на другие иммунодепрессанты.	тела, повышение активности лактатдегидрогеназы в крови очень редко: отклонение от нормы показателей эхокардиографии, удлинение интервала QT на электрокардиограмме <u>Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций</u> часто: первичная дисфункция трансплантата. Были отмечены ошибки в назначении и выдаче препаратов такролимуса, включая случайную, необоснованную или бесконтрольную замену одной лекарственной формы такролимуса на другую, а также зарегистрированы связанные с ними случаи отторжения трансплантата (по имеющимся данным частота не может быть оценена). <u>Описание отдельных нежелательных реакций</u> Боль в конечностях была описана в нескольких опубликованных случаях в рамках болевого синдрома, индуцированного ингибиторами кальциневрина (CIPS). Данный синдром, как правило, проявляется двухсторонней симметричной выраженной восходящей болью в нижних конечностях и может быть обусловлен сверхтерапевтическими концентрациями такролимуса. Данный синдром может быть устранен за счет снижения доз такролимуса. В некоторых случаях потребовался переход на другие иммунодепрессанты.
Взаимодействие с другими лекарственными препаратами Такролимус, находящийся в системном кровотоке, метаболизируется печеночным цитохромом CYP3A4. При пероральном приеме такролимус также подвергается метаболизму в системе кишечного цитохрома CYP3A4. Одновременный прием препаратов или лекарственных трав с установленным ингибирующим или индуцирующим действием на CYP3A4 может соответственно повысить	Взаимодействие с другими лекарственными средствами Такролимус, находящийся в системном кровотоке, метаболизируется печеночным цитохромом CYP3A4. При пероральном приеме такролимус также подвергается метаболизму в системе кишечного цитохрома CYP3A4. Одновременный прием препаратов или лекарственных трав с установленным ингибирующим или индуцирующим действием на CYP3A4 может соответственно повысить

Старая редакция	Новая редакция
или понизить концентрации такролимуса в крови. Для поддержания адекватной и постоянной экспозиции такролимуса при одновременном применении с препаратами, способными менять активность СYP3A4 или оказывать другое влияние на фармакокинетику такролимуса, рекомендуется контролировать концентрацию такролимуса в крови, а также длительность интервала QT (при проведении ЭКГ) и, при необходимости, скорректировать дозу или отменить Адваграф®. Также следует обращать внимание на функцию почек и возможные побочные эффекты.	или понизить концентрации такролимуса в крови. Для поддержания адекватной и постоянной экспозиции такролимуса при одновременном применении с препаратами, способными менять активность СYP3A4 или оказывать другое влияние на фармакокинетику такролимуса, рекомендуется контролировать концентрацию такролимуса в крови, а также длительность интервала QT (при проведении ЭКГ) и, при необходимости, скорректировать дозу или отменить Адваграф®. Также следует обращать внимание на функцию почек и возможные побочные эффекты.
<u>Ингибиторы СYP3A4, потенциально приводящие к увеличению концентрации такролимуса в крови</u> На основании клинического опыта было установлено, что концентрацию такролимуса в крови могут существенно повышать следующие препараты: противогрибковые средства (кетоконазол, флуконазол, итраконазол, вориконазол и изавуконазол), макролидные антибиотики (эритромицин и кларитромицин), ингибиторы ВИЧ протеаз (ритонавир, нелфинавир, саквинавир) или ингибиторы протеаз вируса гепатита С (например, теллапревир, боцепревир, комбинация омбитасвира и паритапревира с ритонавиром, применяемая вместе с дасабувиром или без него), анти-ЦМВ препаратом лертермовиром, усилителем фармакокинетики кобицистатом и ингибиторами тирозинкиназы нилотинибом и иматинибом. Быстрое повышение концентрации такролимуса может происходить при совместном применении с ингибиторами СYP3A4. Сообщалось о случаях, когда резкое повышение концентрации такролимуса происходило очень быстро, уже в течение 1-3 дней после совместного применения с сильным ингибитором СYP3A4 кларитромицином, несмотря на немедленное снижение дозы такролимуса. Поэтому на ранней стадии, в течение первых нескольких дней совместного применения, настоятельно рекомендуется частый непрерывный мониторинг концентрации такролимуса в крови, а также контроль почечной	<u>Ингибиторы СYP3A4, потенциально приводящие к увеличению концентрации такролимуса в крови</u> На основании клинического опыта было установлено, что концентрацию такролимуса в крови могут существенно повышать следующие препараты: противогрибковые средства (кетоконазол, флуконазол, итраконазол, вориконазол и изавуконазол), макролидные антибиотики (эритромицин и кларитромицин), ингибиторы ВИЧ протеаз (ритонавир, нелфинавир, саквинавир) или ингибиторы протеаз вируса гепатита С (например, теллапревир, боцепревир, комбинация омбитасвира и паритапревира с ритонавиром, применяемая вместе с дасабувиром или без него), анти-ЦМВ препаратом лертермовиром, усилителем фармакокинетики кобицистатом и ингибиторами тирозинкиназы нилотинибом и иматинибом. Быстрое повышение концентрации такролимуса может происходить при совместном применении с ингибиторами СYP3A4. Сообщалось о случаях, когда резкое повышение концентрации такролимуса происходило очень быстро, уже в течение 1-3 дней после совместного применения с сильным ингибитором СYP3A4 кларитромицином, несмотря на немедленное снижение дозы такролимуса. Поэтому на ранней стадии, в течение первых нескольких дней совместного применения, настоятельно рекомендуется частый непрерывный мониторинг концентрации такролимуса в крови, а также контроль почечной

Старая редакция	Новая редакция
функции и ЭКГ (для своевременного выявления удлинения интервала QT), а также тщательное наблюдение на предмет развития других побочных эффектов. Менее выраженное лекарственное взаимодействие наблюдалось при одновременном применении такролимуса с клотримазолом, джозамицином, нифедипином, никардипином, дилтиаземом, верапамилом, амиодароном, даназолом, этинилэстрадиолом, омепразолом, нефазодоном и китайскими растительными средствами, содержащими экстракты лимонника клиновиднопыльничкового (<i>Schisandra sphenanthera</i>). В исследованиях <i>in vitro</i> было показано, что потенциальными ингибиторами метаболизма такролимуса являются следующие вещества: бромокриптин, кортизон, дапсон, эрготамин, гестоден, лидокаин, мефенитоин, миконазол, мидазолам, нилвадипин, норэтистерон, хинидин, тамоксифен, (триацетил)олеандомицин. Рекомендуется избегать грейпфрутового сока в связи с возможностью повышения концентраций такролимуса в крови. Лансопразол и циклоспорин могут потенциально ингибировать CYP3A4-опосредованный метаболизм такролимуса и повышать его концентрацию в крови. <u>Другие потенциальные взаимодействия, увеличивающие системную экспозицию такролимуса</u> Такролимус активно связывается с белками плазмы крови. Следует учитывать возможное конкурентное взаимодействие такролимуса с препаратами, обладающими высоким сродством к белкам плазмы крови (нестероидные противовоспалительные препараты, пероральные антикоагулянты, пероральные противодиабетические средства). Другие потенциальные взаимодействия, которые могут увеличивать системную экспозицию такролимуса, включают взаимодействия с прокинетиками (например, метоклопрамид и цизаприд), циметидином, магния гидроксидом и алюминия гидроксидом.	функции и ЭКГ (для своевременного выявления удлинения интервала QT), а также тщательное наблюдение на предмет развития других побочных эффектов. Менее выраженное лекарственное взаимодействие наблюдалось при одновременном применении такролимуса с клотримазолом, джозамицином, нифедипином, никардипином, дилтиаземом, верапамилом, амиодароном, даназолом, этинилэстрадиолом, омепразолом, нефазодоном и китайскими растительными средствами, содержащими экстракты лимонника клиновиднопыльничкового (<i>Schisandra sphenanthera</i>). В исследованиях <i>in vitro</i> было показано, что потенциальными ингибиторами метаболизма такролимуса являются следующие вещества: бромокриптин, кортизон, дапсон, эрготамин, гестоден, лидокаин, мефенитоин, миконазол, мидазолам, нилвадипин, норэтистерон, хинидин, тамоксифен, (триацетил)олеандомицин. Рекомендуется избегать грейпфрутового сока в связи с возможностью повышения концентраций такролимуса в крови. Лансопразол и циклоспорин могут потенциально ингибировать CYP3A4-опосредованный метаболизм такролимуса и повышать его концентрацию в крови. <u>Другие потенциальные взаимодействия, увеличивающие системную экспозицию такролимуса</u> Такролимус активно связывается с белками плазмы крови. Следует учитывать возможное конкурентное взаимодействие такролимуса с препаратами, обладающими высоким сродством к белкам плазмы крови (нестероидные противовоспалительные препараты, пероральные антикоагулянты, пероральные противодиабетические средства). Другие потенциальные взаимодействия, которые могут увеличивать системную экспозицию такролимуса, включают взаимодействия с прокинетиками (например, метоклопрамид и цизаприд), циметидином, магния гидроксидом и алюминия гидроксидом.

Старая редакция	Новая редакция
<u>Индукторы CYP3A4, потенциально приводящие к снижению концентрации такролимуса в крови</u> На основании клинического опыта было установлено, что концентрацию такролимуса в крови могут существенно снизить следующие препараты: рифампицин, фенитоин, зверобой продырявленный (<i>Hypericum perforatum</i>). При назначении этих препаратов с такролимусом может потребоваться увеличение доз препарата Адваграф® почти у всех больных. Клинически значимые взаимодействия наблюдались с фенобарбиталом. Глюкокортикостероиды в поддерживающих дозах обычно снижают концентрацию такролимуса в крови. Высокие дозы преднизолона или метилпреднизолона, применяющиеся для лечения острого отторжения, могут увеличивать или уменьшать концентрации такролимуса в крови. Карбамазепин, метамизол натрия и изониазид могут снижать концентрацию такролимуса в крови. <u>Влияние противовирусных препаратов прямого действия</u> На фармакокинетику такролимуса могут влиять изменения функции печени во время терапии противовирусными препаратами прямого действия, в связи с элиминацией вируса гепатита С. Требуется тщательный мониторинг и возможно корректировка дозы такролимуса для обеспечения эффективности и безопасности терапии. <u>Влияние такролимуса на метаболизм других лекарственных средств</u> Такролимус ингибирует CYP3A4 и при одновременном приеме может оказать влияние на препараты, метаболизирующиеся в системе CYP3A4. Период полувыведения 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 назна-	<u>Индукторы CYP3A4, потенциально приводящие к снижению концентрации такролимуса в крови</u> На основании клинического опыта было установлено, что концентрацию такролимуса в крови могут существенно снизить следующие препараты: рифампицин, фенитоин, зверобой продырявленный (<i>Hypericum perforatum</i>). При назначении этих препаратов с такролимусом может потребоваться увеличение доз препарата Адваграф® почти у всех больных. Клинически значимые взаимодействия наблюдались с фенобарбиталом. Глюкокортикостероиды в поддерживающих дозах обычно снижают концентрацию такролимуса в крови. Высокие дозы преднизолона или метилпреднизолона, применяющиеся для лечения острого отторжения, могут увеличивать или уменьшать концентрации такролимуса в крови. Карбамазепин, метамизол натрия и изониазид могут снижать концентрацию такролимуса в крови. <u>Другие взаимодействия, потенциально приводящие к снижению уровня такролимуса в крови.</u> Было показано, что каспофунгин снижает уровень такролимуса в крови. Механизм взаимодействия не подтвержден. Рекомендуется контролировать концентрацию такролимуса в крови и, при необходимости, скорректировать дозу. <u>Влияние противовирусных препаратов прямого действия</u> На фармакокинетику такролимуса могут влиять изменения функции печени во время терапии противовирусными препаратами прямого действия, в связи с элиминацией вируса гепатита С. Требуется тщательный мониторинг и возможно корректировка дозы такролимуса для обеспечения эффективности и безопасности терапии. <u>Влияние такролимуса на метаболизм других лекарственных средств</u> Такролимус ингибирует CYP3A4 и при одновременном приеме может оказать влияние на препараты, метаболизирующиеся в системе

Старая редакция	Новая редакция
чении такролимуса пациентам, которые ранее принимали циклоспорин, необходимо соблюдать осторожность. Такролимус повышает концентрацию фенитоина в крови. Так как 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 увеличить период полувыведения пентобарбитала и феназона. <i>Микофеноловая кислота:</i> при комбинированной терапии следует проявлять осторожность при замене циклоспорина, который нарушает кишечно-печеночную рециркуляцию микофеноловой кислоты, на такролимус, который не обладает таким действием, так как это может привести к изменению уровня системного воздействия микофеноловой кислоты. Вещества, влияющие на кишечно-печеночную рециркуляцию микофеноловой кислоты, могут снижать концентрацию кислоты в плазме крови и эффективность этого препарата. При переходе с циклоспорина на такролимус и наоборот может возникнуть необходимость мониторинга концентрации микофеноловой кислоты в крови. <u>Другие потенциально неблагоприятные лекарственные взаимодействия</u> Одновременное применение такролимуса с препаратами, обладающими нефро- или нейротоксичностью (например, аминогликозиды, ингибиторы гиразы, ванкомицин, котримоксазол, нестероидные противовоспалительные средства, ганцикловир, ацикловир) может способствовать усилению этих эффектов.	СУРЗА4. Период полувыведения 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. Так как 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 увеличить период полувыведения пентобарбитала и феназона. <i>Микофеноловая кислота:</i> при комбинированной терапии следует проявлять осторожность при замене циклоспорина, который нарушает кишечно-печеночную рециркуляцию микофеноловой кислоты, на такролимус, который не обладает таким действием, так как это может привести к изменению уровня системного воздействия микофеноловой кислоты. Вещества, влияющие на кишечно-печеночную рециркуляцию микофеноловой кислоты, могут снижать концентрацию кислоты в плазме крови и эффективность этого препарата. При переходе с циклоспорина на такролимус и наоборот может возникнуть необходимость мониторинга концентрации микофеноловой кислоты в крови. <u>Другие потенциально неблагоприятные лекарственные взаимодействия</u> Одновременное применение такролимуса с препаратами, обладающими нефро- или нейротоксичностью (например, аминогликозиды, ингибиторы гиразы, ванкомицин, ко-

Старая редакция	Новая редакция
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. <u>Несовместимость</u> Такролимус несовместим с поливинилхлоридом (ПВХ). Пробирки, шприцы и другое оборудование, используемое при приготовлении суспензии из капсул препарата Адваграф®, не должны содержать ПВХ.	тримоксазол, нестероидные противовоспалительные средства, 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. <u>Несовместимость</u> Такролимус несовместим с поливинилхлоридом (ПВХ). Пробирки, шприцы и другое оборудование, используемое при приготовлении суспензии из капсул препарата Адваграф®, не должны содержать ПВХ.
Особые указания В практике наблюдались ошибки, связанные со случайной, непреднамеренной или бесконтрольной заменой пролонгированной лекарственной формы или лекарственной формы немедленного высвобождения. Это приводило к серьезным нежелательным реакциям, включая отторжение трансплантата, или другим нежелательным реакциям, которые могли быть следствием снижения или повышения площади под фармакокинетической кривой (экспозиции) такролимуса. Пациенту следует принимать только 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. В связи с ограниченным количеством клинических данных по эффективности и безопасности препарата Адваграф® не рекомендуется применять у больных детского (до 18 лет) возраста.	Особые указания В практике наблюдались ошибки, связанные со случайной, непреднамеренной или бесконтрольной заменой пролонгированной лекарственной формы или лекарственной формы немедленного высвобождения. Это приводило к серьезным нежелательным реакциям, включая отторжение трансплантата, или другим нежелательным реакциям, которые могли быть следствием снижения или повышения площади под фармакокинетической кривой (экспозиции) такролимуса. Пациенту следует принимать только 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. В связи с ограниченным количеством клинических данных по эффективности и безопасности препарата Адваграф® не рекомендуется применять у больных детского (до 18 лет) возраста.

Старая редакция	Новая редакция
Клинические данные по применению препарата Адваграф® при резистентном к стандартным режимам иммуносупрессивной терапии отторжении у взрослых больных, а также для профилактики отторжения у взрослых больных с трансплантированным сердцем отсутствуют. В начальном посттрансплантационном периоде следует проводить регулярный мониторинг следующих параметров: артериальное давление, ЭКГ, неврологический статус и состояние зрения, концентрация глюкозы натощак, концентрация электролитов (особенно калия), показатели функции печени и почек, гематологические показатели, показатели коагулограммы, протеинемия. При наличии клинически значимых изменений, необходима коррекция иммуносупрессивной терапии. При одновременном применении с такролимусом других препаратов, особенно сильных ингибиторов СYP3A4 (телапревир, боцепревир, ритонавир, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, телитромицин, кларитромицин) или индукторов СYP3A4 (рифампицин, рифабутин), необходимо учитывать риск лекарственных взаимодействий и контролировать концентрацию такролимуса в крови с целью поддержания её целевых значений. При совместном применении препарата с ингибиторами СYP3A4 настоятельно рекомендуется ранний и частый непрерывный мониторинг концентрации такролимуса в крови в течение первых нескольких дней совместного введения, а также контроль почечной функции и ЭКГ для своевременного выявления удлинения интервала QT, а также тщательное наблюдение на предмет развития других побочных эффектов. При применении препарата Адваграф® следует избегать приёма растительных препаратов, содержащих зверобой продырявленный (<i>Hypericum perforatum</i>), или других растительных препаратов, в связи с риском лекарственных взаимодействий, которые могут привести к снижению концентрации такролимуса в крови, и уменьшению его клинического эффекта, либо к увеличению концентрации такролимуса в крови и риску повышенной токсичности.	Клинические данные по применению препарата Адваграф® при резистентном к стандартным режимам иммуносупрессивной терапии отторжении у взрослых больных, а также для профилактики отторжения у взрослых больных с трансплантированным сердцем отсутствуют. В начальном посттрансплантационном периоде следует проводить регулярный мониторинг следующих параметров: артериальное давление, ЭКГ, неврологический статус и состояние зрения, концентрация глюкозы натощак, концентрация электролитов (особенно калия), показатели функции печени и почек, гематологические показатели, показатели коагулограммы, протеинемия. При наличии клинически значимых изменений, необходима коррекция иммуносупрессивной терапии. При одновременном применении с такролимусом других препаратов, особенно сильных ингибиторов СYP3A4 (телапревир, боцепревир, ритонавир, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, телитромицин, кларитромицин) или индукторов СYP3A4 (рифампицин, рифабутин), необходимо учитывать риск лекарственных взаимодействий и контролировать концентрацию такролимуса в крови с целью поддержания её целевых значений. При совместном применении препарата с ингибиторами СYP3A4 настоятельно рекомендуется ранний и частый непрерывный мониторинг концентрации такролимуса в крови в течение первых нескольких дней совместного введения, а также контроль почечной функции и ЭКГ для своевременного выявления удлинения интервала QT, а также тщательное наблюдение на предмет развития других побочных эффектов. При применении препарата Адваграф® следует избегать приёма растительных препаратов, содержащих зверобой продырявленный (<i>Hypericum perforatum</i>), или других растительных препаратов, в связи с риском лекарственных взаимодействий, которые могут привести к снижению концентрации такролимуса в крови, и уменьшению его клинического эффекта, либо к увеличению концентрации такролимуса в крови и риску повышенной токсичности.

Старая редакция	Новая редакция
Следует избегать одновременного применения циклоспорина и такролимуса, а также соблюдать осторожность при лечении такролимусом пациентов, которые ранее получали циклоспорин (см. раздел «Конверсия (переход) с циклоспорина на Адваграф®»). Не следует применять препараты калия в высоких дозах, а также калийсберегающие диуретики. Одновременное применение такролимуса с препаратами, обладающими известными нефротоксическими или нейротоксическими эффектами, может привести к усилению этих эффектов. Иммунодепрессанты могут изменять реакцию организма на вакцинацию: вакцинация в период лечения такролимусом может быть менее эффективной. Следует избегать применения живых ослабленных вакцин.	Следует избегать одновременного применения циклоспорина и такролимуса, а также соблюдать осторожность при лечении такролимусом пациентов, которые ранее получали циклоспорин (см. раздел «Конверсия (переход) с циклоспорина на Адваграф®»). Не следует применять препараты калия в высоких дозах, а также калийсберегающие диуретики. Одновременное применение такролимуса с препаратами, обладающими известными нейротоксическими эффектами, может привести к усилению этих эффектов. Иммунодепрессанты могут изменять реакцию организма на вакцинацию: вакцинация в период лечения такролимусом может быть менее эффективной. Следует избегать применения живых ослабленных вакцин.
<u>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</u>	<u>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</u>
У пациентов, получающих терапию такролимусом, была зарегистрирована перфорация желудочно-кишечного тракта. Так как перфорация желудочно-кишечного тракта может привести к угрожающему жизни или серьезному состоянию, при появлении симптомов или признаков перфорации следует немедленно решить вопрос о проведении адекватной терапии.	У пациентов, получающих терапию такролимусом, была зарегистрирована перфорация желудочно-кишечного тракта. Так как перфорация желудочно-кишечного тракта может привести к угрожающему жизни или серьезному состоянию, при появлении симптомов или признаков перфорации следует немедленно решить вопрос о проведении адекватной терапии.
При диарее концентрации такролимуса в крови могут значительно изменяться; при появлении диареи необходим тщательный мониторинг концентраций такролимуса в крови.	При диарее концентрации такролимуса в крови могут значительно изменяться; при появлении диареи необходим тщательный мониторинг концентраций такролимуса в крови.
<u>Кардиологические нарушения</u>	<u>Кардиологические нарушения</u>
Случаи гипертрофии желудочков или гипертрофии перегородок сердца, о которых сообщалось как о кардиомиопатии, редко, но наблюдались у пациентов, принимавших препарат Програф®, и поэтому возможны при лечении препаратом Адваграф®. В большинстве случаев гипертрофия миокарда была обратимой и наблюдалась при концентрациях (C₀) такролимуса в крови, превышающих рекомендованные. К другим факто-	Случаи гипертрофии желудочков или гипертрофии перегородок сердца, о которых сообщалось как о кардиомиопатии, редко, но наблюдались у пациентов, принимавших препарат Програф®, и поэтому возможны при лечении препаратом Адваграф®. В большинстве случаев гипертрофия миокарда была обратимой и наблюдалась при концентрациях (C₀) такролимуса в крови, превышающих рекомендованные. К другим факто-

Старая редакция	Новая редакция
рам, повышающим риск этого нежелательного явления, относятся: наличие предшествующего заболевания сердца, применение глюкокортикостероидов, артериальная гипертензия, нарушение функции почек и печени, инфекции, гиперволемиа, 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 и желудочковую тахикардию типа "пируэт" (двунаправленная веретенообразная желудочковая тахикардия). Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов с факторами риска удлинения интервала QT, в том числе пациентов с удлинением интервала QT в личном или семейном анамнезе, с застойной сердечной недостаточностью, брадиаритмиями и нарушениями электролитного равновесия. Также следует соблюдать осторожность при лечении пациентов с диагностированным или подозреваемым врожденным синдромом удлиненного интервала QT или приобретенным удлинением интервала QT, или пациентов, одновременно получающих препараты, которые удлиняют интервал QT, вызывают отклонения от нормы концентрации электролитов или увеличивают экспозицию такролимуса.	ного явления, относятся: наличие предшествующего заболевания сердца, применение глюкокортикостероидов, артериальная гипертензия, нарушение функции почек и печени, инфекции, гиперволемиа, 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 и желудочковую тахикардию типа "пируэт" (двунаправленная веретенообразная желудочковая тахикардия). Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов с факторами риска удлинения интервала QT, в том числе пациентов с удлинением интервала QT в личном или семейном анамнезе, с застойной сердечной недостаточностью, брадиаритмиями и нарушениями электролитного равновесия. Также следует соблюдать осторожность при лечении пациентов с диагностированным или подозреваемым врожденным синдромом удлиненного интервала QT или приобретенным удлинением интервала QT, или пациентов, одновременно получающих препараты, которые удлиняют интервал QT, вызывают отклонения от нормы концентрации электролитов или увеличивают экспозицию такролимуса.
<u>Лимфопролиферативные заболевания и злокачественные новообразования.</u> У пациентов, лечившихся такролимусом, возможно развитие посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний (ПТЛЗ), ассоциированных с вирусом Эпштейна-Барр. При одновременном применении препарата с антилимфоцитарными антителами (например, даклизумаб, базиликсимаб) риск ПТЛЗ повышается. Также имеются сведения о повышении риска развития ПТЛЗ у пациентов с отрицательным тестом на капсидный антиген вируса Эпштейна-Барр. По-	<u>Лимфопролиферативные заболевания и злокачественные новообразования.</u> У пациентов, лечившихся такролимусом, возможно развитие посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний (ПТЛЗ), ассоциированных с вирусом Эпштейна-Барр. При одновременном применении препарата с антилимфоцитарными антителами (например, даклизумаб, базиликсимаб) риск ПТЛЗ повышается. Также имеются сведения о повышении риска развития ПТЛЗ у пациентов с отрицательным тестом на капсидный антиген вируса Эпштейна-Барр. Поэтому перед назначением препарата Адва-

Старая редакция	Новая редакция
этому 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. Риск развития вторичного рака неизвестен. Иммуносупрессивная терапия повышает риск злокачественных новообразований. Рекомендуется ограничивать инсоляцию и ультрафиолетовое облучение, носить соответствующую одежду, пользоваться солнцезащитными средствами с высоким фактором защиты. Опportunистические инфекции У пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, включая Адваграф®, повышен риск опportunистических 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). Пациенты также имеют повышенный риск инфекции вирусами гепатитов (например, реактивации и инфекции <i>de novo</i> вирусами гепатита В и С, а также инфекции вирусом гепатита Е, которая может стать хронической). 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 функции печени или почек или неврологические симптомы на фоне иммуносупрессивной терапии. Их профилактику и лечение следует проводить в соответствии с относящимися к этому клиническими руководствами. Синдром обратимой задней энцефалопатии (PRES)	граф® 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. Риск развития вторичного рака неизвестен. Иммуносупрессивная терапия повышает риск злокачественных новообразований. Рекомендуется ограничивать инсоляцию и ультрафиолетовое облучение, носить соответствующую одежду, пользоваться солнцезащитными средствами с высоким фактором защиты. Опportunистические инфекции У пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, включая Адваграф®, повышен риск опportunистических инфекций (вызванных бактериями, грибами, вирусами, простейшими), таких как ЦМВ-инфекция, нефропатия, ассоциированная с ВК-вирусом, а также ассоциированная с JC-вирусом прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ). Пациенты также имеют повышенный риск инфекции вирусами гепатитов (например, реактивации и инфекции <i>de novo</i> вирусами гепатита В и С, а также инфекции вирусом гепатита Е, которая может стать хронической). 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 функции печени или почек или неврологические симптомы на фоне иммуносупрессивной терапии. Их профилактику и лечение следует проводить в соответствии с относящимися к этому клиническими руководствами. Синдром обратимой задней энцефалопатии (PRES) Имеются сообщения о возникновении синдрома обратимой задней энцефалопатии на

<i>Старая редакция</i>	<i>Новая редакция</i>
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.	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.
<u>Нарушения со стороны органа зрения</u> У пациентов, получавших такролимус, описаны нарушения зрения, иногда прогрессирующие до потери зрения. Некоторые случаи купировались после перехода на альтернативный иммунодепрессант. Пациентов следует информировать о необходимости сообщать об изменениях остроты зрения, восприятия цвета, замутнении зрения или изменении поля зрения, и в таких случаях рекомендуется незамедлительно провести соответствующее обследование офтальмологом.	<u>Нарушения со стороны органа зрения</u> У пациентов, получавших такролимус, описаны нарушения зрения, иногда прогрессирующие до потери зрения. Некоторые случаи купировались после перехода на альтернативный иммунодепрессант. Пациентов следует информировать о необходимости сообщать об изменениях остроты зрения, восприятия цвета, замутнении зрения или изменении поля зрения, и в таких случаях рекомендуется незамедлительно провести соответствующее обследование офтальмологом.
<u>Парциальная красноклеточная аплазия.</u> Случаи парциальной красноклеточной аплазии (ПККА) отмечались у пациентов, принимавших такролимус. Во всех случаях сообщалось о наличии таких факторов риска ПККА как инфекция, вызванная парвовирусом В19, способствующее ПККА заболевание или одновременный прием препаратов, ассоциирующихся с ПККА.	<u>Нефротоксичность</u> Такролимус может привести как к острому, так и к хроническому нарушению функции почек у пациентов с трансплантацией из-за его вазоконстрикторного действия на почечные сосуды, токсической тубулопатии и канальцево-интерстициальных эффектов. Острая почечная недостаточность может привести к повышению уровня креатинина в сыворотке крови, гиперкалиемии, снижению секреции мочевины и гиперурикемии и обычно является обратимой. Хроническая почечная недостаточность характеризуется прогрессирующей почечной дисфункцией, повышением уровня мочевины в крови и протеинурией. Пациенты с нарушением функции почек должны находиться под тщательным наблюдением, чтобы скорректировать дозу такролимуса, и может потребоваться временное снижение или отмена. Острая почечная
<u>Особые популяции пациентов.</u> 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. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью может потребоваться снижение дозы препарата.	

Старая редакция	Новая редакция
<u>Вспомогательные вещества.</u> Так как капсулы препарата Адваграф® пролонгированного действия содержат лактозу, препарат противопоказан пациентам с редкими наследственными заболеваниями, связанными с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией. Чернила для маркировки капсул препарата Адваграф® содержат соевый лецитин. Перед применением препарата Адваграф® у больных, имеющих гиперчувствительность к арахису или сое, необходимо сопоставить риск и тяжесть гиперчувствительности с пользой от применения препарата. Данный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на капсулу, то есть, по сути является «безнатриевым». Ввиду иммунодепрессивного действия такролимуса во время приготовления раствора следует избегать вдыхания или прямого контакта с кожей или слизистыми оболочками концентрата для инъекций, порошка или гранул, содержащихся в препаратах такролимуса. В случае такого контакта необходимо промыть кожу и пораженную слизистую оболочку глаз.	недостаточность без активного вмешательства может перейти в хроническую почечную недостаточность. Одновременное применение такролимуса с другими известными нефротоксическими препаратами может привести к усилению нефротоксичности. Если требуется одновременное применение такролимуса с другими известными нефротоксическими препаратами, следует часто контролировать функцию почек и концентрацию такролимуса в крови, а также следует рассмотреть возможность корректировки дозы как такролимуса, так и/или сопутствующих препаратов в начале, на протяжении одновременного лечения и при прекращении таких сопутствующих препаратов. <u>Парциальная красноклеточная аплазия.</u> Случаи парциальной красноклеточной аплазии (ПККА) отмечались у пациентов, принимавших такролимус. Во всех случаях сообщалось о наличии таких факторов риска ПККА как инфекция, вызванная парвовирусом В19, способствующее ПККА заболевание или одновременный прием препаратов, ассоциирующихся с ПККА. <u>Тромботическая микроангиопатия (ТМА) (включая гемолитико-уремический синдром (ГУС) и тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП))</u> Тромботические микроангиопатии могут иметь многофакторную этиологию. Факторы риска ТМА, которые могут возникать у пациентов после трансплантации, включают, например, тяжелые инфекции, реакцию «трансплантат против хозяина» (РТПХ), несоответствие лейкоцитарного антигена человека (HLA), использование ингибиторов кальциневрина и ингибиторов мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR). Эти факторы риска могут либо по отдельности, либо в сочетании друг с другом способствовать риску ТМА. Одновременное применение такролимуса и ингибиторов mTOR может повышать риск развития ТМА.

Старая редакция	Новая редакция
	<u>Особые популяции пациентов.</u> 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. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью может потребоваться снижение дозы препарата. <u>Вспомогательные вещества.</u> Так как капсулы препарата Адваграф® пролонгированного действия содержат лактозу, препарат противопоказан пациентам с редкими наследственными заболеваниями, связанными с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией. Чернила для маркировки капсул препарата Адваграф® содержат соевый лецитин. Перед применением препарата Адваграф® у больных, имеющих гиперчувствительность к арахису или сое, необходимо сопоставить риск и тяжесть гиперчувствительности с пользой от применения препарата. Данный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на капсулу, то есть, по сути является «безнатриевым». Ввиду иммунодепрессивного действия такролимуса во время приготовления раствора следует избегать вдыхания или прямого контакта с кожей или слизистыми оболочками концентрата для инъекций, порошка или гранул, содержащихся в препаратах такролимуса. В случае такого контакта необходимо промыть кожу и пораженную слизистую оболочку глаз.

Старший менеджер по регистрации



Григорьева А.М.