Инструкция по применению
Програф Капсулы 1мг 50 шт

Характеристики

Форма выпуска: Капсулы
Страна: Россия
Производитель: Астеллас
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Такролимус
Количество в упаковке: 50
Дозировка действующего вещества: 1 мг



Описание

Иммунодепрессивный препарат

Действующее вещество

Такролимус

Состав

такролимуса моногидрат 1.02 мг, что соответствует содержанию такролимуса 1 мг Вспомогательные вещества: гипромеллоза - 1 мг, кроскармеллоза натрия - 1 мг, лактозы моногидрат - 61.35 мг, магния стеарат - 0.65 мг. Состав оболочки капсулы: титана диоксид (E171) - 0.34 мг, желатин - 27.66 мг. Состав чернил надписи на капсулах: Opacode S-1-15083 (глазурь фармацевтическая (шеллака раствор в этаноле) - 60.7%, лецитин (соевый) - 0.48%, симетикон - 0.01%, краситель железа оксид красный (E172) - 20%, гипроллоза - 0.3%, вода очищенная* - 4%, спирт марки SDA 3A (этанол, метанол)* - 5%, н-бутиловый спирт* - 9.51%).

Форма выпуска

Капсулы

Фармакокинетика

Абсорбция такролимуса вариабельна (вариабельность абсорбции у взрослых пациентов - 6-43%). Биодоступность такролимуса составляет в среднем 20-25%. Биодоступность, а также скорость и степень абсорбции такролимуса при одновременном приеме с пищей снижаются. Характер желчевыделения не влияет на абсорбцию препарата. Распределение такролимуса в организме человека после в/в введения имеет двухфазный характер. В системном кровотоке такролимус хорошо связывается с эритроцитами. Соотношение концентраций такролимуса в цельной крови и плазме около 20:1. Значительная доля такролимуса плазмы (> 98.8%) находится в связанном с белками плазмы (сывороточный альбумин, #1-кислый гликопротеин) состоянии. Такролимус широко распределяется в организме. Vd в равновесном состоянии с учетом концентраций в плазме составляет около 1300 л (у здоровых людей). Тот же показатель, рассчитываемый по цельной крови, равен в среднем 47.6 л. Такролимус обладает низким клиренсом. У здоровых людей средний общий клиренс, рассчитанный по концентрациям в цельной крови, - 2.25 л/ч. У взрослых пациентов после пересадки печени, почки и сердца значения клиренса составили 4.1 л/ч, 6.7 л/ч и 3.9 л/ч соответственно. Низкий гематокрит и гипопротеинемия способствуют увеличению несвязанной фракции такролимуса, ускоряя клиренс такролимуса. Кортикостероиды, применяемые при трансплантации, также могут повысить интенсивность метаболизма и ускорить клиренс такролимуса. T1 /2 такролимуса длительный и изменчивый. У здоровых людей средний T1/2 в цельной крови составляет примерно 43 ч. Такролимус активно метаболизируется в печени, главным образом, при участии изофермента CYP3A4. Метаболизм такролимуса интенсивно протекает в стенке кишечника. Идентифицировано несколько метаболитов такролимуса. В экспериментах in vitro было показано, что только один из метаболитов обладает иммуносупрессивной активностью, близкой к активности такролимуса. Другие метаболиты отличались слабой иммуносупрессивной активностью или ее отсутствием. В системном кровотоке обнаружен только один из метаболитов такролимуса в низких концентрациях. Таким образом, фармакологическая активность такролимуса практически не зависит от метаболитов. После в/в и перорального введения 14C-меченого такролимуса основная доля радиоактивности обнаруживалась в кале. Примерно 2% радиоактивности регистрировалось в моче. В моче и кале около 1% определялось в неизмененном виде.

Показания

Для системного применения: предупреждение и лечение отторжения аллотрансплантата печени, почки у взрослых пациентов. Лечение отторжения аллотрансплантата, резистентного к стандартным режимам иммуносупрессивной терапии у взрослых пациентов. Для наружного применения: лечение атопического дерматита (средней степени тяжести и тяжелых форм) в случае недостаточного ответа пациентов на традиционные методы лечения или наличия противопоказаний к таковым.

Способ применения и дозы

Способ применения и режим дозирования конкретного препарата зависят от его формы выпуска и других факторов. Оптимальный режим дозирования определяет врач. Следует строго соблюдать соответствие используемой лекарственной формы конкретного препарата показаниям к применению и режиму дозирования. Дозу и частоту применения устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний, клинической ситуации и применяемой лекарственной формы.

Противопоказания

Для системного и наружного применения: беременность, период лактации (грудного вскармливания), повышенная чувствительность к такролимусу. Для наружного применения: генетические дефекты эпидермального барьера, такие как синдром Нетертона, ламеллярный ихтиоз, кожные проявления реакции "трансплантат против хозяина", генерализованная эритродермия (в связи с риском прогрессирующего увеличения системной абсорбции такролимуса), детский и подростковый возраст до 16 лет (в зависимости от применяемой лекарственной формы).

Применение при беременности и кормлении грудью

Противопоказано применение при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Побочные действия

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень часто - ишемия миокарда, тахикардия, артериальная гипертензия, кровотечение, тромбоэмболические и ишемические осложнения, нарушение периферического кровообращения, артериальная гипотензия, нечасто - желудочковые аритмии и остановка сердца, сердечная недостаточность, кардиомиопатии, гипертрофия желудочков, суправентрикулярные аритмии, учащенное сердцебиение, аномальные показатели ЭКГ, нарушения сердечного ритма, ЧСС и пульса, инфаркт, тромбоз глубоких вен

конечностей, шок, редко - перикардиальный выпот, очень редко - нарушения эхокардиограммы. Со стороны системы кроветворения: часто - анемия, лейкопения, тромбоцитопения, лейкоцитоз, нечасто - панцитопения, нейтропения, редко - тромботическая тромбоцитопеническая пурпура. Со стороны свертывающей системы крови: нечасто - коагулопатии, отклонения в показателях коагулограммы, редко - гипопротромбинемия. Со стороны ЦНС: очень часто - тремор, головная боль, бессонница, частое - эпилептоидные припадки, нарушения сознания, парестезии и дизестезии, периферические невропатии, головокружение, нарушение письма, тревожность, спутанность сознания и дезориентация, депрессия, подавленное настроение, эмоциональные расстройства, кошмарные сновидения, галлюцинации, психические расстройства, нечасто - кома, кровоизлияния в ЦНС и нарушения мозгового кровообращения, паралич и парез, энцефалопатия, нарушения речи и артикуляции, амнезия, психотические расстройства, редко - повышение мышечного тонуса, очень редко - миастения. Со стороны органа зрения: часто - нечеткость зрения, фотофобия, заболевания глаз, нечасто - катаракта, редко - слепота. Со стороны органа слуха: часто - шум (звон) в ушах, нечасто - снижение слуха, редко - нейросенсорная глухота, очень редко - нарушения слуха. Со стороны дыхательной системы: часто - одышка, легочные паренхиматозные расстройства, плевральный выпот, фарингит, кашель, заложенность носа, ринит, нечасто - дыхательная недостаточность, расстройства со стороны дыхательных путей, астма, редко - острый респираторный дистресс-синдром. Со стороны пищеварительной системы: очень часто - диарея, тошнота, часто - воспалительные заболевания ЖКТ, желудочно-кишечные язвы и прободения, желудочно-кишечные кровотечения, стоматит и изъязвление слизистой оболочки ротовой полости, асцит, рвота, желудочно-кишечная и абдоминальная боль, диспепсия, запоры, метеоризм, чувства вздутия и распирания в животе, жидкий стул, симптомы нарушений со стороны ЖКТ, нечасто - паралитическая кишечная непроходимость (паралитический илеус), перитонит, острый и хронический панкреатит, повышение уровня амилазы в крови, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, нарушение эвакуаторной функции желудка, редко - субилеус, панкреатические псевдокисты. Со стороны печени: часто - повышение уровня печеночных ферментов, нарушения функции печени, холестаз и желтуха, поражение клеток печени и гепатит, холангит, редко - тромбоз печеночной артерии, облитерирующий эндофлебит печеночных вен, очень редко - печеночная недостаточность, стеноз желчных протоков. Со стороны мочевыделительной системы: очень часто - нарушение почечной функции, часто - почечная недостаточность, острая почечная недостаточность, олигурия, острый канальцевый некроз, токсическая нефропатия, мочевой синдром, расстройства со стороны мочевого пузыря и уретры, нечасто - анурия, гемолитический уремический синдром, очень редко - нефропатия, геморрагический цистит. Дерматологические реакции: часто - зуд, сыпь, алопеция,

акне, гипергидроз, нечасто - дерматит, фотосенсибилизация, редко - токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), очень редко - синдром Стивенса-Джонсона. Со стороны костно-мышечной системы: часто - артралгия, мышечные судороги, боль в конечностях, боль в спине, нечасто - суставные расстройства. Со стороны эндокринной системы: очень часто - гипергликемия, сахарный диабет, редко - гирсутизм. Со стороны обмена веществ: очень часто - гиперкалиемия, часто - гипомагниемия, гипофосфатемия, гипокалиемия, гипокальциемия, гипонатриемия, гиперволемия, гиперурикемия, снижение аппетита, анорексия, метаболический ацидоз, гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, электролитные нарушения, нечасто - обезвоживание, гипопротеинемия, гиперфосфатемия, гипогликемия. Инфекции и инвазии: на фоне терапии такролимусом, как и другими иммунодепрессантами, повышается риск локальных и генерализованных инфекционных заболеваний (вирусных, бактериальных, грибковых, протозойных). Может ухудшиться течение ранее диагностированных инфекционных заболеваний, случаи нефропатии, ассоциированной с ВК-вирусом, а также прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии. Травмы, отравления, осложнения процедур: часто - первичная дисфункция трансплантата. Доброкачественные, злокачественные и неидентифицированные новообразования: пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию, имеют более высокий риск злокачественных опухолей. При применении такролимуса отмечено возникновение как доброкачественных, так и злокачественных новообразований, в т.ч. вирус Эпштейна-Барр-ассоциированных лимфопролиферативных заболеваний и рака кожи. Со стороны половой системы: нечасто - дисменорея и маточное кровотечение. Отрицательное влияние такролимуса на мужскую фертильность, выражающееся в уменьшении числа и подвижности сперматозоидов, установлено у крыс. Аллергические реакции: у пациентов, принимавших такролимус, наблюдались аллергические и анафилактические реакции. Со стороны организма в целом: часто - астения, лихорадочные состояния, отеки, боль и дискомфорт, повышение уровня ЩФ в крови, увеличение массы тела, нарушения восприятия температуры тела, нечасто - полиорганная недостаточность, гриппоподобный синдром, нарушения восприятия температуры окружающей среды, ощущение сдавливания в груди, чувство тревоги, ухудшение самочувствия, повышение активности ЛДГ в крови, снижение массы тела, редко - жажда, потеря равновесия (падения), ощущение скованности в грудной клетке, затруднения движения, очень редко - увеличение массы жировой ткани.

Взаимодействие с другими препаратами

После перорального приема такролимус подвергается метаболизму в системе кишечного цитохрома CYP3A4. Одновременный прием препаратов или лекарственных

трав с установленным ингибирующим или индуцирующим действием на CYP3A4 может соответственно повысить или понизить концентрации такролимуса в крови. На основании клинического опыта было установлено, что концентрацию такролимуса в крови могут существенно повышать следующие препараты: противогрибковые средства (кетоконазол, флуконазол, итраконазол, вориконазол), макролидные антибиотики (эритромицин), ингибиторы ВИЧ протеаз (ритонавир) (при данной комбинации может потребоваться снижение дозы такролимуса). Фармакокинетические исследования показали, что повышение концентрации такролимуса в крови является, прежде всего, следствием повышения биодоступности такролимуса при приеме внутрь, вызванного ингибированием кишечного метаболизма такролимуса. Подавление печеночного метаболизма такролимуса играет второстепенную роль. Менее выраженное лекарственное взаимодействие наблюдалось при одновременном применении такролимуса с клотримазолом, кларитромицином, джозамицином, нифедипином, никардипином, дилтиаземом, верапамилом, даназолом, этинилэстрадиолом, омепразолом и нефазодоном. В исследованиях in vitro было показано, что потенциальными ингибиторами метаболизма такролимуса являются следующие вещества: бромокриптин, кортизон, дапсон, эрготамин, гестоден, лидокаин, мефенитоин, миконазол, мидазолам, нилвадипин, норэтинодрон, хинидин, тамоксифен, (триацетил)олеандомицин. Рекомендуется избегать употребления грейпфрутового сока в связи с возможностью повышения уровня такролимуса в крови. Лансопразол и циклоспорин могут потенциально ингибировать CYP3A4-опосредованный метаболизм такролимуса и повышать его концентрацию в крови. На основании клинического опыта было установлено, что концентрацию такролимуса в крови могут существенно снизить следующие препараты: рифампицин, фенитоин, зверобой (Hypericum perforatum). Клинически значимое взаимодействие наблюдалось с фенобарбиталом. Кортикостероиды в поддерживающих дозах обычно снижают концентрацию такролимуса в крови. Высокие дозы преднизолона или метилпреднизолона, применяющиеся для лечения острого отторжения, могут увеличивать или уменьшать концентрацию такролимуса в крови. Карбамазепин, метамизол и изониазид способны снижать концентрацию такролимуса в крови. Такролимус ингибирует изофермент CYP3A4 и при одновременном приеме может оказать влияние на препараты, метаболизирующиеся изоферментом CYP3A4. T1/2 циклоспорина при одновременном применении с такролимусом увеличивается. Также могут наблюдаться синергические /аддитивные нефротоксические эффекты. По этим причинам одновременный прием циклоспорина и такролимуса не рекомендуется, а при назначении такролимуса пациентам, которые ранее принимали циклоспорин, необходимо соблюдать осторожность. Такролимус повышает концентрацию фенитоина в крови. Такролимус может снижать клиренс гормональных контрацептивов. Экспериментальные

исследования на животных показали, что такролимус потенциально способен снизить клиренс и увеличивать Т1/2 фенобарбитала и антипирина. Биодоступность такролимуса могут увеличивать прокинетические средства (метоклопрамид, цизаприд), циметидин, гидроксид магния и алюминия. Одновременное применение такролимуса с препаратами, обладающими нефро- или нейротоксичностью (например, аминогликозиды, ингибиторы гиразы, ванкомицин, ко-тримоксазол, НПВС, ганцикловир, ацикловир), может способствовать усилению этих эффектов. В результате совместного применения такролимуса с амфотерицином В и ибупрофеном наблюдалось усиление нефротоксичности. Такролимус может способствовать развитию или усиливать гиперкалиемию (следует избегать одновременного применения калия или калийсберегающих диуретиков в высоких дозах). Иммунодепрессанты могут изменять реакцию организма на вакцинацию. Вакцинация в период лечения такролимусом может быть менее эффективной. Следует избегать применения живых ослабленных вакцин. Такролимус активно связывается с белками плазмы крови. Следует учитывать возможное конкурентное взаимодействие такролимуса с препаратами, обладающими высоким сродством к белкам плазмы крови (НПВС, пероральные антикоагулянты, пероральные гипогликемические средства).

Особые указания

В начальном посттрансплантационном периоде следует проводить регулярный мониторинг следующих параметров: АД, ЭКГ, неврологический статус и состояние зрения, уровень глюкозы крови натощак, концентрация электролитов (особенно калия), показатели печеночной и почечной функции, гематологические показатели, коагулограмма, уровень протеинемии. При наличии клинически значимых изменений, необходима коррекция иммуносупрессивной терапии. В период применения такролимуса следует избегать назначения растительных препаратов, содержащих зверобой (Hypericum perforatum), а также других растительных средств, которые могут вызвать снижение (изменение) концентрации такролимуса в крови и оказать неблагоприятное влияние на клинический эффект такролимуса. При диарее концентрация такролимуса в крови может значительно изменяться, при появлении диареи необходим тщательный мониторинг концентраций такролимуса в крови. Следует избегать одновременного применения циклоспорина и такролимуса, а также соблюдать осторожность при лечении такролимусом пациентов, которые ранее получали циклоспорин. При применении такролимуса описаны случаи кардиомиопатии - гипертрофия желудочков или гипертрофия перегородок сердца. В большинстве случаев гипертрофия миокарда была обратима и наблюдалась при концентрациях такролимуса в крови, превышающих рекомендованные. Другими

факторами риска являются: наличие предшествующего заболевания сердца, применение кортикостероидов, артериальная гипертензия, почечная и печеночная дисфункция, инфекции, гиперволемия, отеки. Пациентам, имеющим высокий риск и получающим интенсивную иммуносупрессивную терапию, до и после трансплантации (через 3 и 9-12 месяцев) необходимо проводить эхокардиографический и ЭКГ контроль. Если выявляются аномалии, следует рассмотреть вопрос о снижении дозы такролимуса или его замены на другой иммунодепрессант. Такролимус может вызвать удлинение интервала QT. При лечении пациентов с диагностированным врожденным синдромом удлиненного интервала QT или подозрением на подобное состояние следует соблюдать особую осторожность. У пациентов, получавших такролимус, возможно развитие посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний (ПТЛЗ), ассоциированных с вирусом Эпштейна-Барр. При одновременном применении препарата с антилимфоцитарными антителами риск ПТЛЗ повышается. Также имеются сведения о повышении риска ПТЛЗ у пациентов с выявленным капсидным антигеном вируса Эпштейна-Барр. Поэтому перед применением такролимуса у этой группы пациентов следует провести серологическое исследование на наличие капсидного антигена вируса Эпштейна-Барр. В процессе лечения рекомендуется проводить тщательный мониторинг на вирус Эпштейна-Барр с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Положительная ПЦР на вирус Эпштейна-Барр может сохраняться в течение месяцев и само по себе не является свидетельством ПТЛЗ или лимфомы. У пациентов, получающих иммунодепрессанты, повышен риск оппортунистических инфекций (вызванных бактериями, грибами, вирусами, простейшими). Среди этих инфекций отмечается нефропатия, ассоциированная с ВК-вирусом, а также ассоциированная с JC-вирусом прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ). Такие инфекции часто связаны с глубоким подавлением иммунной системы и могут приводить к тяжелым или фатальным исходам, что необходимо принимать во внимание при проведении дифференциального диагноза у пациентов, имеющих признаки нарушения почечной функции или неврологические симптомы на фоне иммуносупрессивной терапии. Иммуносупрессивная терапия повышает риск злокачественных новообразований. Рекомендуется ограничивать инсоляцию и ультрафиолетовое облучение, носить соответствующую одежду, пользоваться солнцезащитными средствами с высоким фактором защиты. 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 следует контролировать АД, возникновение судорог, а также немедленно прекратить

системное введение такролимуса. В случае принятия указанных мер данное состояние полностью обратимо у большинства пациентов. Использование в педиатрии При наружном применении такролимус следует применять в лекарственных формах, соответствующих возрасту ребенка. Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами Такролимус может вызывать зрительные и неврологические расстройства, особенно в сочетании с алкоголем. В период лечения пациенты должны воздерживаться от вождения автотранспорта и работы с механизмами.