

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Програф 0,5 mg твърди капсули  
Prograf 0,5 mg capsules, hard

Програф 1 mg твърди капсули  
Prograf 1 mg capsules, hard

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Програф 0,5 mg твърди капсули

Всяка капсула съдържа 0,5 mg такролимус (като монохидрат) (tacrolimus).

Помощно вещество с известно действие: 62,85 mg лактоза монохидрат

Всяка капсула съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg).

Печатното мастило, използвано за маркиране на капсулите, съдържа следи от соев лецитин (0.48% от общия състав на печатаното мастило).

Програф 1 mg твърди капсули

Всяка капсула съдържа 1 mg такролимус (като монохидрат) (tacrolimus).

Помощно вещество с известно действие: 61,35 mg лактоза монохидрат

Всяка капсула съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg).

Печатното мастило, използвано за маркиране на капсулите, съдържа следи от соев лецитин (0.48% от общия състав на печатното мастило)..

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Програф 0,5 mg твърди капсули

Твърда капсула

Непрозрачни бледожълти твърди желатинови капсули с отпечатано в червено „0,5 mg“ върху капачето на капсулата и „ (f) 607“ върху тялото на капсулата, съдържаща бял прах.

Програф 1 mg твърди капсули

Твърда капсула

Непрозрачни бели твърди желатинови капсули с отпечатано в червено „1 mg“ върху капачето на капсулата и „ (f) 617“ върху тялото на капсулата, съдържаща бял прах.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ****4.1 Терапевтични показания**

Профилактика на отхвърляне на трансплантанта при реципиенти на алогографт – черен дроб, бъбрек или сърце.

Лечение на отхвърляне на алогографта при случаи, резистентни на терапия с други имunosупресивни лекарствени продукти.



## 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Програф изисква внимателно мониториране от адекватно квалифициран и екипиран персонал. Лекарственият продукт трябва да се предписва и промените в имunosупресивната терапия да се правят само от лекари с опит в имunosупресивното лечение и третиране на трансплантирани пациенти.

Невнимателното, неумишленото или безконтролно преминаване към лекарствена форма на такролимус с незабавно освобождаване или към лекарствена форма с удължено освобождаване не е безопасно. Това може да предизвика отхвърляне на присадката или увеличаване честотата на нежеланите реакции, включително недостатъчна имunosупресия или свръхимunosупресия, поради клинично значими разлики в системната експозиция на такролимус. Пациентите трябва да се лекуват с една от лекарствените форми на такролимус, при спазване на съответната дневна схема на прилагане; промяна на лекарствената форма или на схемата на прилагане трябва да се прави само под непосредствено наблюдение от специалист трансплантолог (вж. точки 4.4 и 4.8). След преминаване към която и да е алтернативна лекарствена форма трябва да се направи терапевтично лекарствено мониториране и коригиране на дозата, за да се осигури запазване на системната експозиция на такролимус.

### Общи съображения

Препоръчаните начални дози, представени по-долу, са предназначени да служат само като указание. Дозирането на Програф трябва преди всичко да се базира на клиничната оценка на отхвърлянето и поносимостта при всеки отделен пациент, подпомогната от мониторирането на концентрацията в кръвта (виж по-долу: препоръчителни концентрации в пълноценна кръв, които трябва да бъдат достигнати). Ако се появят признаци на отхвърляне, трябва да се обмисли промяна на имunosупресивния режим. Програф може да се прилага интравенозно или перорално. Обикновено се започва с перорално приложение; ако е необходимо, съдържанието на капсулата, суспендирано във вода, може да се прилага чрез назогастрална сонда. Обикновено Програф се прилага в комбинация с други имunosупресивни средства в началния период след операцията. Дозата на Програф може да варира в зависимост от избрания имunosупресивен режим.

### Дозировка

#### Препоръки за дозиране при: Чернодробна трансплантация

##### Профилактика на отхвърляне на трансплантанта – възрастни

Пероралното лечение с Програф трябва да започне в доза 0,10-0,20 mg/kg/дневно, разделена на два отделни приема (напр. сутрин и вечер). Приемът трябва да започне около 12 часа след завършване на операцията.

Ако пероралното приложение е невъзможно поради клиничното състояние на пациента, трябва да се започне интравенозна терапия с 0,01-0,05 mg/kg дневно под формата на непрекъсната 24-часова инфузия.

##### Профилактика на отхвърляне на трансплантанта – деца

Трябва да се приложи начална перорална доза 0,30 mg/kg/дневно разделена на два отделни приема (напр. сутрин и вечер). Ако клиничното състояние на пациента не позволява





перорално приложение, трябва да се приложи начална интравенозна доза 0,05 mg/kg дневно под формата на непрекъсната 24-часова инфузия.

#### Адаптиране на дозата в периода след трансплантацията при възрастни и деца

Дозите Програф обичайно се понижават в периода след трансплантацията. Възможно е в някои случаи да се прекрати съпътстващата имunosупресивна терапия, като се стигне до монотерапия с Програф. Подобрението на състоянието на пациента след трансплантацията може да промени фармакокинетиката на такролимус и може да се наложи допълнително адаптиране на дозите.

#### Лечение на отхвърлянето – възрастни и деца

За овладяване епизодите на отхвърляне се използват увеличени дози Програф, допълнителна терапия с кортикостероиди, както и кратки курсове с моно/поликлонални антитела. Ако се забележат признаци на токсичност (напр. подчертани нежелани реакции - виж раздел 4.8), може да се наложи понижение на дозата Програф. При преминаване към Програф лечението трябва да се започне с началната перорална доза, препоръчвана за първична имunosупресия.

За информация относно преминаване от циклоспорин към Програф виж по-долу: "Адаптиране на дозата при специфични популации пациенти".

#### **Препоръки за дозиране при: Бъбречна трансплантация**

##### Профилактика на отхвърляне на трансплантанта – възрастни

Пероралното лечение с Програф трябва да започне с доза 0,20-0,30 mg/kg/дневно, разделена в два отделни приема (напр. сутрин и вечер). Приемът трябва да започне до 24 часа след приключване на операцията.

Ако поради клиничното състояние на пациента дозата не може да се приложи перорално, трябва да започне интравенозна терапия с 0,05-0,10 mg/kg/дневно под формата на непрекъсната 24-часова инфузия.

##### Профилактика на отхвърлянето на трансплантанта – деца

Трябва да се прилага начална перорална доза от 0,30 mg/kg/дневно, разделена на два приема (напр. сутрин и вечер). Ако клиничното състояние на пациента не позволява перорален прием, трябва да се приложи начална интравенозна доза 0,075 - 0,10 mg/kg/дневно под формата на продължителна 24-часова инфузия.

##### Адаптиране на дозата в периода след трансплантацията при възрастни и деца

Обикновено дозите Програф се понижават в периода след трансплантацията. В някои случаи е възможно да се спре съпътстващата имunosупресивна терапия и да се стигне до базирана на Програф двойна терапия. Подобрението на състоянието на пациента след трансплантацията може да промени фармакокинетиката на такролимус и да се наложи по-нататъшно адаптиране на дозата.

##### Лечение на отхвърлянето – възрастни и деца

Обикновено за овладяване епизодите на отхвърляне се използват увеличени дози Програф, допълваща терапия с кортикостероиди и въвеждане на кратки курсове с моно/поликлонални антитела. Ако се забележат признаци на токсичност (т.е. подчертани нежелани реакции – виж раздел 4.8), дозата Програф може би трябва да се понижи. При преминаване към лечение с Програф то трябва да започне с началната перорална доза, препоръчвана за първична имunosупресия.



За информация относно преминаването от циклоспорин към Програф виж по-долу:  
“Адаптиране на дозировката при специфични популации пациенти“.

### **Препоръки за дозиране при: Сърдечна трансплантация**

#### Профилактика на отхвърлянето на трансплантата – възрастни

Програф може да се използва заедно с индукция на антитела (позволяващо по-късен старт на терапията с Програф) или алтернативно, при клинично стабилни пациенти, без индукция на антитела.

След индукция на антитела пероралното лечение с Програф трябва да започне с доза 0,075 mg/kg/дневно, разделена на два приема (напр. сутрин и вечер). Приложението трябва да започне до 5 дни след приключване на операцията, веднага щом клиничното състояние на пациента се стабилизира. Ако поради клиничното състояние на пациента пероралният прием е невъзможен, трябва да започне интравенозна терапия с 0,01 до 0,02 mg/kg/дневно под формата на непрекъсната 24-часова инфузия.

Публикувана е алтернативна стратегия, при която перорален такролимус се прилага в рамките на 12 часа след трансплантацията. Този подход е запазен за пациенти без функционални смущения на органи (напр. бъбречна дисфункция). В такъв случай се използва начална перорална доза такролимус 2-4 mg дневно в комбинация с микофенолат мофетил и кортикостероиди или в комбинация със сиролимус и кортикостероиди.

#### Профилактика на отхвърлянето на трансплантата – деца

Програф се използва с или без индукция на антитела при сърдечни трансплантации на деца. При пациенти без индукция на антитела, ако лечението с Програф започне интравенозно, препоръчваната начална доза е 0,03-0,05 mg/kg/дневно под формата на непрекъсната 24-часова инфузия с цел да се постигне концентрация на такролимус в кръвта 15-25 ng/ml. Пациентите трябва да преминат към перорална терапия веднага щом това е клинически възможно. Първата доза от пероралното лечение трябва да бъде 0,30 mg/kg дневно и да бъде започната 8 до 12 часа след прекратяване на интравенозното приложение.

След индуциране на антитела, ако терапията с Програф е започната с перорално приложение, препоръчваната начална доза е 0,10-0,30 mg/kg/дневно, разделена на два приема (напр. сутрин и вечер).

#### Адаптиране на дозите в периода след трансплантацията при възрастни и деца

Обичайно дозите Програф се понижават в периода след трансплантацията. Подобрението на състоянието на пациента в този период може да промени фармакокинетиката на такролимус и може да се наложи по-нататъшно адаптиране.

#### Лечение на отхвърлянето – възрастни и деца

За овладяване епизодите на отхвърляне се използват увеличени дози Програф, допълнителна терапия с кортикостероиди и въвеждане на кратки курсове с моно/поликлонални антитела.

При възрастни пациенти, преминали на Програф, трябва да се прилага начална перорална доза 0,15 mg/kg/дневно, разделени на 2 приема (напр. сутрин и вечер).

При деца, преминали към Програф, трябва да се приложи начална перорална доза 0,20-0,30 mg/kg/дневно, разделена на два приема (напр. сутрин и вечер).

За информация относно преминаване от циклоспорин към Програф виж по-долу:  
“Адаптиране на дозата при специфични популации пациенти“.

### **Препоръки за дозиране: Лечение на отхвърляне на други алографти**





Препоръките за дозиране при трансплантация на бял дроб, панкреас и черва се базират на данните от ограничени изследователски клинични проучвания. При пациенти с трансплантиран бял дроб Програф е използван в начална перорална доза 0,10 - 0,15 mg/kg/дневно, при пациенти с трансплантиран панкреас в начална дневна доза 0,20 mg/kg/дневно, а при чревна трансплантация - начална перорална доза 0,30 mg/kg/дневно.

#### **Адаптиране на дозировката при специфични популации пациенти**

##### Пациенти с чернодробна недостатъчност

При пациенти с тежка чернодробна недостатъчност може да се наложи понижение на дозата с цел да се поддържат концентрациите в кръвта в препоръчания порядък.

##### Пациенти с бъбречна недостатъчност

Тъй като фармакокинетиката на такролимус не се влияе от бъбречната функция, не се налага адаптиране на дозировката. Все пак поради нефротоксичния потенциал на такролимус се препоръчва внимателно мониториране на бъбречната функция (включително серийни серумни концентрации на креатинин, изчисление на креатининов клирънс и мониториране на образуването на урина).

##### – Педиатрична популация

Обикновено тези пациенти се нуждаят от дози 1½ -2 пъти по-високи от дозите за възрастни, за да се достигнат подобни концентрации в кръвта.

##### Пациенти в старческа възраст

Досега няма налични доказателства, че при пациенти в старческа възраст е необходимо адаптиране на дозирането.

##### Преминаване от циклоспорин

Трябва да се внимава, когато пациентите преминават от базирана на циклоспорин терапия към такава, базирана на Програф (виж раздели 4.4 и 4.5). Терапията с Програф трябва да започне след като се вземат предвид концентрациите на циклоспорин в кръвта и клиничното състояние на пациента. При високи концентрации на циклоспорин лечението с Програф трябва да се забави. На практика то трябва да започне 12-24 часа след прекратяване на циклоспорина. Мониторирането на концентрацията на циклоспорин в кръвта трябва да продължи и след преминаването към Програф, тъй като клирънсът на циклоспорин може да е повлиян.

#### **Препоръки за концентрациите в кръвта, които трябва да се достигнат**

Дозировката трябва преди всичко да е основана на клиничната преценка за отхвърлянето и поносимостта при всеки отделен пациент.

С цел да се оптимизира дозирането се предлагат различни имуноанализи за определяне концентрациите на такролимус в кръвта, включително и полуавтоматичен ензимен имуноанализ с микрочастици (MEIA). Сравненията на концентрациите, публикувани в литературата с индивидуалните стойности в клиничната практика, трябва да се преценяват внимателно, като се познават и методите за анализ, които се използват в съвременната лабораторна практика. В съвременната клинична практика концентрациите в кръвта се монитират, като се използват методи за имуноанализ.

Минималните кръвни нива на такролимус трябва да се монитират по време на периода след трансплантацията. При перорално приложение кръв за определяне на минимални концентрации на такролимус трябва да се вземе около 12 часа след приема, точно преди



приема на следващата доза. Честотата на мониториране на кръвните нива трябва да се базира на клиничните нужди. Тъй като Програф е лекарствен продукт с нисък клирънс, адаптирането към схемата на дозиране може да отнеме няколко дни преди да се появят промени в кръвните нива. Кръвните нива трябва да се определят приблизително 2 пъти седмично в ранния период след трансплантацията и след това периодично по време на поддържащата терапия. Кръвните нива на такролимус трябва също да се мониторира след адаптиране на дозата, промени в имunosупресивната схема или след едновременно приложение на субстанции, които могат да променят концентрациите на такролимус в кръвта (виж раздел 4.5).

Анализите на клиничните проучвания показват, че мнозинството пациенти се повлияват успешно, ако концентрациите на такролимус в кръвта се поддържат под 20 ng/ml. Необходимо е да се има предвид клиничното състояние на пациента, когато се интерпретират нивата в кръвта.

В клиничната практика кръвните нива обикновено са в порядъка 5-20 ng/ml при реципиенти с чернодробни трансплантанти и 10-20 ng/ml при пациенти с бъбречни и сърдечни трансплантанти в ранния период след трансплантацията. Впоследствие, по време на поддържащата терапия, концентрациите в кръвта са от порядъка 5-15 ng/ml при реципиенти на чернодробни, бъбречни и сърдечни трансплантанти.

#### Начин на приложение

Препоръчва се пероралната дневна доза да се прилага в два отделни приема (например сутрин и вечер). Капсулите трябва да се приемат веднага след изваждане от блистера. Пациентите трябва да се съветват да не поглъщат сушителя. Капсулите трябва да се приемат с течност (за предпочитане – вода).

Капсулите се приемат обикновено на празен стомах или поне 1 час преди или 2 – 3 часа след хранене, за да се постигне максимална резорбция (виж раздел 5.2).

#### Продължителност на приема

За да се подтисне отхвърлянето на присадения орган, имunosупресията трябва да се поддържа, затова не може да се посочи ограничение за продължителността на пероралното лечение.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към такролимус или други макролиди.

Свръхчувствителност към някоя от помощните съставки, изброени в точка 6.1.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Наблюдавани са лекарствени грешки, включително невнимателно, неумишлено или безконтролно заместване на лекарствените форми на такролимус с незабавно освобождаване или с удължено освобождаване. Това е довело до проява на сериозни нежелани събития, включително отхвърляне на присадката или на други нежелани реакции, които биха могли да са следствие както на недостатъчна експозиция така и на свръхекспозиция на такролимус. Пациентите трябва да се лекуват с една от лекарствените форми на такролимус, при спазване на съответната дневна схема на прилагане; промяна на лекарствената форма или на схемата на прилагане трябва да се прави само под непосредствено наблюдение от специалист трансплантолог (вж. точки 4.2 и 4.8).





По време на началния период след трансплантацията рутинно трябва да се мониторира следните показатели: кръвно налягане, ЕКГ, неврологичен и очен статус, концентрация на глюкоза в кръвта на гладно, електролити (по-специално калий), функционални чернодробни и бъбречни проби, хематологични параметри, коагулационни стойности и определяне на плазмен протеин. Ако се наблюдават клинично релевантни промени, трябва да се има предвид адаптиране на имunosупресивния режим.

#### Вещества с потенциал за взаимодействие

Когато вещества с потенциал за взаимодействие (вж. точка 4.5) – основно мощни инхибитори на СYP3A4 (като телапревир, боцепревир, ритонавир, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, телитромицин или кларитромицин) или индуктори на СYP3A4 (като рифампицин, рифабутин) - се комбинират с такролимус трябва да се проследяват кръвните нива на такролимус и да се адаптира дозата на такролимус, когато е подходящо, за да се поддържа сходна експозиция на такролимус.

Растителни препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) или други растителни продукти, трябва да се избягват по време на прием на Програф поради риска от взаимодействия, които водят или до понижаване на концентрацията на такролимус в кръвта и до намаляване на клиничния му ефект, или до повишаване на концентрациите на такролимус в кръвта и риск от токсичност на такролимус (вж раздел 4.5).

Комбинираното приложение на циклоспорин и такролимус трябва да се избягва и да се внимава когато такролимус се прилага при пациенти, които преди са получавали циклоспорин (вж. точки 4.2 и 4.5).

Трябва да се избягва приема на високи дози калий или калий-съхраняващи диуретици (вж. точка 4.5).

Някои комбинации на такролимус с лекарства, за които е известно, че притежават нефротоксичен или невротоксичен ефект, може да повишат риска от тези ефекти (вж. точка 4.5).

#### Ваксиниране

Имуносупресивните средства може да повлияят отговора към ваксинация и ваксинацията по време на лечение с такролимус може да бъде по-малко ефективно. Употребата на живи, атенюирани ваксини трябва да се избягва.

#### Стомашно-чревни нарушения

При пациенти, лекувани с такролимус, се съобщава за стомашно-чревна перфорация. Тъй като стомашно-чревата перфорация е медицински значимо събитие, което може да доведе до животозастрашаващо или сериозно състояние, трябва да се има предвид адекватно лечение, незабавно след настъпване на suspectни симптоми или признаци.

Тъй като нивата на такролимус в кръвта може значително да се променят по време на диария, се препоръчва извънредно мониториране на концентрациите му в кръвта по време на диария.

#### Сърдечни нарушения

В редки случаи се наблюдават вентрикуларна хипертрофия или хипертрофия на септума, съобщавани като кардиомиопатии. Повечето случаи са обратими и се срещат най-вече при



деца с концентрации на такролимус в кръвта много по-високи от препоръчаните максимални нива. Други фактори, които увеличават риска от тези клинични състояния, включват съществуващо преди това сърдечно заболяване, употреба на кортикостероиди, хипертония, бъбречна или чернодробна функционална недостатъчност, инфекции, претоварване с течности и едем. В съгласие с това пациентите с висок риск, особено малки деца и такива, които са получавали значителна имunosупресия, трябва да се мониторира с помощта на ехокардиография или ЕКГ преди и след трансплантацията (напр. в началото на 3 месеца и след това на 9-12 месеца). Ако се развият аномалии, трябва да се има предвид понижаване на дозите Програф или смяна на лечението с друго имunosупресивно средство. Такролимус може да удължи QT интервала и може да причини *Torsades de Pointes*. Специално трябва да се внимава при пациенти с рискови фактори за удължаване на QT интервала, включително пациенти с лична или фамилна анамнеза за QT удължаване, конгестивна сърдечна недостатъчност, брадиаритмии и електролитни нарушения. Трябва да се обръща внимание също и при пациенти, диагностицирани със или суспектни за синдром на вроден удължен QT интервал или придобито QT удължаване, или пациенти на едновременно лечение с лекарства, за които се знае, че удължават QT интервала, предизвикват електролитни нарушения или че увеличават експозицията на такролимус (вж. точка 4.5).

#### Лимфопролиферативни нарушения и злокачествени новообразувания

Съобщава се, че при пациенти, лекувани с Програф, се развиват свързани с Епщайн-Бар вирус (EBV) лимфопролиферативни смущения (вж. точка 4.8). Пациентите, преминали към терапия с Програф, не трябва едновременно да получават и антилимфоцитно лечение. Съобщава се, че при много малките (под 2 години), EBV-VCA (Epstein-Barr viral capsid antigen) отрицателни деца има увеличен риск от развиване на лимфопролиферативни смущения. Поради това, в тази група пациенти, преди да започне лечението с Програф трябва да се проведат серологични изследвания на EBV-VCA. По време на лечението се препоръчва внимателно мониториране с EBV-PCR (ЕБВ-полимеразна верижна реакция). Положително EBV-PCR може да се наблюдава в продължение на месеци и само по себе си не говори за лимфопролиферативно заболяване или лимфома.

Както и при другите имunosупресивни средства, поради потенциалния риск от злокачествени кожни промени експозицията на слънчева светлина и UV лъчи трябва да се ограничи чрез носене на защитно облекло и употреба на слънцезащитни средства с висок фактор.

Както и при другите мощни имunosупресивни съединения, рискът от вторичен рак е неизвестен (вж. точка 4.8).

#### Синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES)

Има съобщения за развитие на синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES) при пациенти, лекувани с такролимус. Ако пациенти, приемащи такролимус, развият симптоми, насочващи към PRES, като: главоболие, увредено умствено състояние, гърчове и зрителни нарушения, трябва да бъде направено радиологично изследване (напр. ЯМР). Ако бъде диагностициран PRES, се препоръчва адекватен контрол на кръвното налягане и гърчовете и незабавно прекратяване на системно прилагания такролимус. Повечето пациенти се възстановяват напълно след прилагането на подходящи мерки.

#### Нарушения на очите

Нарушения на очите, понякога прогресиращи до загуба на зрението, са съобщавани при пациенти лекувани, с такролимус. При някои случаи се съобщава за възстановяване при





преминаване към алтернативна имуносупресия. Пациентите трябва да бъдат съветвани да съобщават за промени в зрителната острота, промени в цветното зрение, замъглено зрение или дефекти в зрителното поле и в такива случаи се препоръчва незабавна оценка с насочване към офталмолог, ако е подходящо.

#### Инфекции, включително опортюнистични инфекции

Пациенти, на които са прилагани имуносупресори, включително Програф, са изложени на повишен риск от инфекции, включително опортюнистични инфекции (бактериални, гъбични, вирусни и протозойни), например нефропатия, причинена от ВК вирус и прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), причинена от JC вирус. Пациентите са изложени също на повишен риск от инфекции с вирус на хепатит (например реактивация и *de novo* инфекция с хепатит В и С, както и хепатит Е вирус, които може да станат хронични). Тези инфекции често са свързани с високо общо имуносупресорно натоварване и могат да доведат до сериозни или фатални заболявания, които лекарите трябва да имат предвид в диференциалната диагноза при имуносупресирани пациенти с влошаваща се чернодробна или бъбречна функция или неврологични симптоми. За превенция и овладяване на инфекциите трябва да се следват съответните клинични ръководства.

#### Чиста аплазия на еритроцитите (PRCA)

Съобщени са случаи на чиста аплазия на еритроцитите (PRCA) при пациенти лекувани с такролимус. Всичките пациенти съобщават за рискови фактори за PRCA, като инфекция с парвовирус В19, съпътстващо заболяване или едновременно лечение, свързани с PRCA.

#### Помощни вещества

Тъй като Програф твърди капсули съдържа лактоза, специално внимание трябва да се обърне на пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, недостиг на Lapp лактоза или малабсорбция на глюкоза-галактоза.

Печатарското мастило използвано за маркиране на капсулите Prograf съдържа соев лецитин. При пациенти, които са свръхчувствителни към фъстъчено масло или соя, трябва да се оцени риска и тежестта на реакцията на свръхчувствителност срещу ползата от използване на Prograf.

### **4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### Метаболитни взаимодействия

Системно наличният такролимус се метаболизира чрез чернодробния CYP3A4. Има доказателства също и за стомашно-чревен метаболизъм чрез CYP3A4 в чревната стена. Едновременната употреба на лекарствени или растителни продукти, които инхибират или продуцират CYP3A4, може да влияе върху такролимус и чрез това да увеличи или да намали кръвните му нива.

Затова силно се препоръчва внимателно мониториране на концентрациите на такролимус в кръвта, както и QT удължението (с ЕКГ), на бъбречната функция и за други нежелани реакции, когато се използват едновременно субстанции, които може да променят метаболизма на CYP3A4 и да се спре или да се адаптира дозировката на такролимус, както е необходимо, за да се поддържа подобна концентрация в кръвта (вж. раздели 4.2 и 4.4).

#### Инхибитори на метаболизма

Клинически е показано, че следните вещества увеличават кръвните нива на такролимус:



Силни взаимодействия се наблюдават с противогъбичкови средства като кетоконазол, флуконазол, интраконазол, вориконазол и изовуконазол, макролидния антибиотик еритромицин, HIV протеазни инхибитори (напр. ритонавир, нелфинавир, саквинавир) или HCV протеазни инхибитори (напр. телапревир, боцепревир и комбинацията от омбитасвир и паритапневир с ритонавир, използвана със или без дазабувир) или CMV антивирусно лекарство летермовир, фармакокинетичния енхансер кобицистат и инхибиторите на тирозинкиназата нилотиниб и иматиниб.). Едновременната употреба на тези вещества може да изисква по-ниски дози такролимус при почти всички пациенти.

По-слаби взаимодействия са наблюдавани с клотримазол, кларитромицин, йозамицин, нифедипин, никардипин, дилтиазем, верапамил, амиодарон, даназол, етинил-естрадиол, омепразол, нефазодон и (китайски) растителни продукти, съдържащи екстракти от *Schisandra sphenanthera*, познати също като южна магнолия лоза или южен плод с пет вкуса.

*In vitro* следните субстанции се оказват потенциални инхибитори на метаболизма на такролимус: бромокриптин, кортизон, дапсон, ерготамин, гестоден, лидокаин, мефенитоин, миконозал, мидазолам, нилвадипин, норетистерон, хинидин, тамоксифен, тролеандомицин. Съобщава се, че сокът от грейпфрут увеличава кръвното ниво на такролимус и затова трябва да се избягва.

Ланзопразол и циклоспорин може потенциално да инхибират медирания от CYP3A4 метаболизъм на такролимус и по този начин да повишат концентрациите на такролимус в пълноценна кръв.

Други взаимодействия, потенциално водещи до повишаване нивата на такролимус в кръвта  
Такролимус се свързва екстензивно с плазмените протеини. Трябва да се имат предвид възможните взаимодействия с други активни вещества, известни с високия си афинитет към плазмените протеини (напр. НСПВС, перорални антикоагуланти или перорални антидиабетни средства).

Други потенциални взаимодействия, които могат да увеличат системната експозиция на такролимус включват прокинетични средства (като метоклопрамид и цизаприд), циметидин и магнезиево-алуминиев хидроксид.

#### Индуктори на метаболизма

Клинически следните субстанции намаляват кръвните нива на такролимус:

Силни взаимодействия се наблюдават с рифампицин, фенитоин или жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), което може да наложи увеличение на дозите такролимус при почти всички пациенти. Клинически значими взаимодействия се наблюдават също и с фенобарбитал. Поддържащите дози кортикостероиди намаляват концентрациите на такролимус в кръвта.

Високи дози преднизолон или метилпреднизолон, приложени за лечение на остро отхвърляне, имат потенциал да увеличават или намаляват кръвните нива на такролимус. Карбамазепин, метамизол и изониазид имат потенциал да понижават концентрациите на такролимус.

#### Ефект на такролимус върху метаболизма на други лекарствени продукти

Такролимус е известен инхибитор на CYP3A4; затова едновременната му употреба с лекарствени продукти, за които е известно, че се метаболизират чрез CYP3A4, може да влияе върху техния метаболизъм. Времето на полуживот на циклоспорин е удължено, когато се приема заедно с такролимус. Освен това може да се появят синергистични/адитивни нефротоксични ефекти. Поради това не се препоръчва





комбинирано приложение на циклоспорин и такролимус и трябва да се внимава, когато такролимус се прилага при пациенти, които преди това са получавали циклоспорин (вж. раздел 4.2 и 4.4).

Такролимус увеличава кръвната концентрация на фенитоин.

Тъй като такролимус може да понижи клирънса на контрацептиви на базата на стероиди, а това води до увеличена хормонална експозиция, трябва особено да се внимава, когато се взима решение за контрацептивни мерки.

Съществуват ограничени знания за взаимодействието между такролимус и статини.

Наличните данни говорят, че фармакокинетиката на статините не се променя при едновременно прилагане на такролимус.

Данни от опити с животни показват, че такролимус може потенциално да намали клирънса и да увеличи времето на полуживот на фенобарбитал и феназон.

Микофенолова киселина. Трябва да се подхожда с повишено внимание при комбинирана терапия, когато се преминава от циклоспорин, който влияе на ентерохепаталната рециркулация на микофенолова киселина, към такролимус, който няма този ефект, тъй като това може да доведе до промени в експозицията на микофенолова киселина.

Лекарствата, които повлияват ентерохепаталния кръговрат на микофенолова киселина, имат потенциал да намалят плазмените нива и ефикасността на микофенолова киселина. Терапевтичното лекарствено мониториране на микофенолова киселина може да бъде подходящо при преминаване от циклоспорин към такролимус или обратното.

#### Други взаимодействия, които водят до клинически вредни ефекти

Едновременната употреба на такролимус с лекарствени продукти, за които е известно, че притежават нефротоксичен или невротоксичен ефект може да засили тези ефекти (напр. аминогликозиди, инхибитори на гираза, ванкомицин, сулфаметоксазол+триметоприм, НСПВС, ганцикловир или ацикловир).

Засилена нефротоксичност се наблюдава след прилагане на амфотерицин В и ибупрофен в комбинация с такролимус.

Тъй като лечението с такролимус може да се свърже с хиперкалиемия, или може да увеличи вече съществуваща хиперкалиемия, трябва да се избягва приема на високи дози калий или калий-съхраняващи диуретици (напр. амилорид, триамтерен или спиронолактон) (вж. точка 4.4).

Имуносупресивните средства може да повлияят отговора на ваксиниране и ваксинирането по време на лечение с такролимус може да бъде по-малко ефективно. Употребата на живи, атенюирани ваксини трябва да се избягва (вж. точка 4.4).

## **4.6 Ферилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Данните, получени при хора, показват, че такролимус е способен да преминава през плацентата. Ограничени данни от реципиенти на органни трансплантати не показват по-висок риск от нежелани реакции върху протичането и изхода на бременността при лечение с такролимус в сравнение с другите имуносупресивни продукти. Все пак са съобщени случаи на спонтанен аборт. Досега няма налични други релевантни епидемиологични данни. Поради необходимостта от лечение такролимус може да се има предвид при бременни жени, когато няма по-безопасна алтернатива и когато очакваната полза



оправдава потенциалния риск за плода. В случай на излагане към такролимус *in utero* се препоръчва мониториране на новороденото за потенциални нежелани реакции (особено ефекти върху бъбреците) Съществува риск за преждевременно раждане (<37 седмици), както и за хиперкалиемия при новороденото, която се нормализира спонтанно.

При плъхове и зайци такролимус предизвиква ембриофетална токсичност при дози, които са демонстрирали токсичност за майката (вж. раздел 5.3).

#### Кърмене

Данните при хора показват, че такролимус преминава в кърмата. Тъй като вредното му действие върху новороденото не може да бъде изключено, жените не трябва да кърмят докато приемат Програф.

#### Фертилитет

Негативен ефект на такролимус върху фертилитета при мъжките, под формата на намален брой и подвижност на сперматозоидите, е наблюдаван при плъхове (вж. точка 5.3).

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Такролимус може да предизвика зрителни и неврологични смущения. Този ефект може да се засили, ако заедно с Програф се консумира и алкохол.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Профилът на нежеланите лекарствени реакции, свързани с имunosупресивни средства, често се определя трудно, поради основното заболяване и едновременната употреба на многобройни медикации.

Много от нежеланите лекарствени реакции, споменати по-долу, са обратими и/или се повлияват при намаляване на дозата. Пероралното приложение изглежда е свързано с по-ниска честота на нежелани лекарствени реакции в сравнение с интравенозната употреба. Нежеланите лекарствени реакции са изброени по-долу в низходящ ред в зависимост от честотата на появата: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); много редки ( $< 1/10000$ ); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

#### Инфекции и инфестации

Както е добре известно за други ефективни имunosупресивни средства, пациентите, получаващи такролимус, са с увеличен риск от инфекции (вирусни, бактериални, гъбични, протозойни). Протичането на съществуващи инфекции може да се влоши. Може да се появят и генерализирани и локализиращи инфекции.

Има съобщения за случаи на нефропатия, причинена от ВК вирус, както и за случаи на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), причинена от JC вирус при пациенти, на които са прилагани имunosупресори, включително Prograf.

#### Неоплазми - доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)

Пациентите, подложени на имunosупресивна терапия, са с по-висок риск за развитие на злокачествени заболявания. Съобщава се за доброкачествени, както и за злокачествени





неоплазми, включително и свързаните с EBV лимфопролиферативни нарушения и кожни злокачествени образувания във връзка с лечение с такролимус.

#### Нарушения на кръвта и лимфната система

Чести:	анемия, левкопения, тромбоцитопения, левкоцитоза, абнормни еритроцити
Нечести:	коагулопатии, абнормни анализи на кръвосъсирване и кръвене, панцитопения, неутропения
Редки:	тромботична тромбоцитопенична пурпура, хипопротромбинемия, тромботична микроангиопатия
С неизвестна честота:	чиста аплазия на еритроцитите, агранулоцитоза, хемолитична анемия

#### Нарушения на имунната система

Алергични и анафилактоидни реакции са наблюдавани при пациенти, получаващи такролимус (вж. точка 4.4).

#### Нарушения на ендокринната система

Редки:	хирзутизъм
--------	------------

#### Нарушения на метаболизма и храненето

Много чести:	хипергликемични състояния, захарен диабет, хиперкалиемия
Чести:	хипомагнезиемия, хипофосфатемия, хипокалиемия, хипокалциемия, хипонатриемия, претоварване с течност, хиперурикемия, понижен апетит, метаболитна ацидоза, хиперлипидемия, хиперхолестеролемия, хипертриглицеридемия, други електролитни аномалии
Нечести:	дехидратиране, хипопротеинемия, хиперфосфатемия, хипогликемия

#### Психични нарушения

Много чести:	безсъние
Чести:	симптоми на тревожност, обърканост и дезориентация, депресия, депресивно настроение, нарушения в настроението, кошмари, халюцинации, психични нарушения
Нечести:	психотични нарушения

#### Нарушения на нервната система

Много чести:	Тремор, главоболие
Чести:	припадъци, нарушения на съзнанието, парестезии и дизестезии, периферни невропатии, замаяност, влошено писане, нарушения на нервната система
Нечести:	кома, хеморагии в ЦНС и мозъчно-съдови инциденти, парализа и пареза, енцефалопатия, нарушения в речта и езика, амнезия
Редки:	хипертония
Много редки:	миастения

#### Нарушения на очите

Чести:	нарушения на очите, замъглено зрение, фотофобия
Нечести:	катаракта
Редки:	слепота
С неизвестна честота:	оптична невропатия



#### Нарушения на ухото и лабиринта

Чести:	шум в ушите
Нечести:	намален слух
Редки:	невросензорна глухота
Много редки:	влошено чуване

#### Сърдечни нарушения

Чести:	исхемични смущения на коронарните артерии, тахикардия
Нечести:	вентрикуларни аритмии и сърдечен арест, сърдечна недостатъчност, кардиомиопатии, вентрикуларна хипертрофия, суправентрикуларни аритмии, палпитации
Редки:	перикарден излив
Много редки:	<i>Torsades de Pointes</i>

#### Съдови нарушения

Много чести:	хипертония
Чести:	Хеморагия, тромбоемболични и исхемични събития, периферни съдови нарушения, съдови хипотензивни нарушения
Чести:	Хеморагия, тромбоемболични и исхемични събития, периферни съдови нарушения, съдови хипотензивни нарушения
Нечести	Инфаркт, дълбока венозна тромбоза на крайниците, шок

#### Дихателни, гръдни и медистинални нарушения

Чести:	диспнея, паренхимни белодробни смущения, плеврален излив, фарингит, кашлица, конгестия на носа и възпаления
Нечести:	респираторна недостатъчност, смущения в респираторните пътища, астма
Редки:	синдром на остър респираторен дистрес

#### Стомашно-чревни нарушения

Много чести:	диария, гадене
Чести:	стомашно-чревни възпалителни състояния, стомашно-чревна улцерация и перфорация, стомашно-чревни хеморагии, стоматит и улцерация, асцит, повръщане, стомашно-чревни и абдоминални болки, диспептични признаци и симптоми, констипация, флатуленция, подуване и разширяване, кашави изпражнения, стомашно-чревни признаци и симптоми
Нечести:	паралитичен илеус, остър и хроничен панкреатит, гастро-езофагеален рефлукс, смутено изпражнение на стомаха
Редки:	субилеус, псевдокиста на панкреаса

#### Хепато-билиарни нарушения

Чести:	холестаза и жълтеница, увреждане на чернодробните клетки и хепатит, холангит
Редки:	тромбоза на чернодробната артерия, венооклузивно чернодробно заболяване
Много редки:	чернодробна недостатъчност, стеноза на жлъчния канал

#### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести:	пруритус, обрив, алопеция, акне, увеличено изпотяване
--------	---





Нечести: дерматит, фоточувствителност  
Редки: токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell).  
Много редки: синдром на Stevens Johnson

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Чести: артралгия, мускулни спазми, болка в крайниците, болка в гърба  
Нечести: ставни смущения  
Редки: намалена подвижност

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Много чести: бъбречно увреждане  
Чести: бъбречна недостатъчност, остра бъбречна недостатъчност, олигурия, некроза на бъбречните тубули, токсична нефропатия, пикочни аномалии, симптоми от страна на пикочния мехур и уретрата  
Нечести: анурия, хемолитичен уремичен синдром  
Много редки: нефропатия, хеморагичен цистит

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Нечести: дисменорея и маточно кървене

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: астенични състояния, фебрилни смущения, едем, болка и дискомфорт, смутено възприемане на телесната температура  
Нечести: мултиорганна недостатъчност, заболяване подобно на инфлуенца, нарушена поносимост към температура, усещане за натиск в гърдите, чувство за нервност и тревожност  
Редки: жажда, падане, стягане в гърдите, язва  
Много редки: увеличена мастна тъкан  
С неизвестна честота: фебрилна неутропения

Изследвания

Чести: абнормни чернодробни ензими и функция, увеличена алкална фосфатаза, увеличено телесно тегло  
Нечести: увеличена амилаза, абнормни находки в ЕКГ, абнормни пулс и сърдечна честота, намаление на телесното тегло, повишена лактат-дехидрогеназа в кръвта  
Много редки: абнормна ехокардиография, удължен QT на ЕКГ

Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции

Чести: първично нарушение функцията на присадката  
Наблюдавани са лекарствени грешки, включително невнимателно, неумишлено или безконтролно заместване на лекарствените форми на такролимус с незабавно освобождаване или с удължено освобождаване. Докладвани са свързани с тях случаи на отхвърляне на трансплантанта (честотата не може да бъде определена от наличните данни).

Описание на определени нежелани реакции:

Болка в крайниците е описана в редица публикувани съобщения на случаи като компонент от калциневринов инхибитор-индуциран болков синдром (Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome - CIPS). Обикновено се проявява като двустранна (симетрична), силна, възходяща болка в долните крайници и може да бъде свързана със супратерапевтични нива



на такролимус. Синдромът може да се повлияе от понижаване на дозата на такролимус. При някои случаи е било необходимо преминаването към алтернативна имуносупресия.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата  
ул. „Дамян Груев“ № 8,  
1303 София,  
тел.: +35 928903417,  
уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

#### **4.9 Предозиране**

Опитът с предозиране е ограничен. Съобщава се за няколко случая на случайно предозиране; симптомите са включвали тремор, главоболие, гадене и повръщане, инфекции, уртикария, летаргия, увеличение на нивата на кръвен уреен азот, серумен креатинин и аланин аминотрансфераза.

Няма специфичен антидот за Програф. При предозиране трябва да се проведат общи поддържащи мерки и симптоматично лечение.

Поради високата му молекулна маса, малката разтворимост във вода и екстензивното свързване с еритроцити и плазмени протеини се очаква, че такролимус не може да се диализира. При отделни пациенти с много високи плазмени нива, хемофилтрация или диафилтрация са били ефективни за понижаване на токсичните концентрации. В случай на орална интоксикация може да помогне стомашна промивка и/или употреба на адсорбенти (като активен въглен), ако се приложат скоро след поглъщането.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

#### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, калциневринови инхибитори, АТС код: L04AD02

#### Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

На молекулно ниво ефектите на такролимус изглеждат се медиатират чрез свързване с цитозолен протеин (FKBP12), който отговаря за вътреклетъчното акумулиране на съединението. FKBP12-такролимус комплексът специфично и компетитивно се свързва с калциневрин, инхибира го, води до калций-зависимо инхибиране на пътищата на Т-клетъчната сигнална трансдукция и така предотвратява транскрипцията на дискретен комплект лимфокинови гени.

Такролимус е високо ефективно имуносупресивно средство и е с доказана активност в опити *in vitro* и *in vivo*.

По-специално такролимус инхибира образуването на цитотоксичните лимфоцити, които са отговорни за отхвърляне на присадката. Такролимус потиска активирането на Т-клетките и зависимата от Т-хелперни клетки пролиферация на В-клетки, както и образуването на





лимфокини (като интерлевкини-2, -3 и  $\gamma$ -интерферон) и експресията на интерлевкин-2 рецептора.

#### Резултати от публикуваните данни за трансплантации на други органи

Програф е включен в приетото лечение като първичен имunosупресивен лекарствен продукт след трансплантация на панкреас, бял дроб и черва. В проспективни публикувани проучвания такролимус е изпитван като първично имunosупресивно средство при около 175 пациенти след белодробна, 475 пациенти след панкреасна и 630 пациенти след чревна трансплантация. Профилът на безопасност на такролимус при тези публикувани проучвания е подобен на този, за който се съобщава при по-големи проучвания, където такролимус се използва като първично лечение при трансплантация на черен дроб, бъбрек и сърце. Резултатите за ефикасност от най-големите проучвания за всяка индикация са обобщени по-долу.

#### Трансплантация на бял дроб

Междинният анализ на едно скорошно мултицентрично проучване обсъжда 110 пациенти, подложени на рандомизиране 1:1 с такролимус или циклоспорин. Такролимус е започнат като непрекъсната интравенозна инфузия в доза от 0.01-0.03 mg/kg/дневно, а оралният такролимус е приложен в доза от 0.05-0.3 mg/kg/дневно. В първата година след трансплантацията е докладвана по-ниска честота на случаите на остро отхвърляне за пациентите на такролимус в сравнение с тези на циклоспорин (11.5% срещу 22.6%) и по-ниска честота на хронично отхвърляне - бронхиолитис облитеранс синдром (2.86% срещу 8.57%). Преживяемостта в първата година на пациентите е 80.8 % в групата на такролимус и 83% в циклоспориновата група (Treede et al., 3rd ICI San Diego US, 2004; Abstract 22).

Друго рандомизирано проучване включва 66 пациенти на такролимус сравнени с 67 пациенти на циклоспорин. Такролимус е приложен в началото под форма на непрекъсната интравенозна инфузия в доза 0.025 mg/kg/дневно и перорално в доза 0.15 mg/kg/дневно, с последващо адаптиране на дозата до желаните концентрации в кръвта от 10 до 20 ng/ml. Преживяемостта на пациентите за първата година в групата с такролимус е 83% и 71% в циклоспориновата група, а за втората година – съответно 76% и 66%. Епизодите на остро отхвърляне за 100 пациентодни са по-малко на брой в групата с такролимус (0.85 епизода) отколкото в циклоспориновата група (1.09 случая). Облитеративен бронхиолит се развива при 21.7% от пациентите в групата с такролимус спрямо 38% при пациентите в циклоспориновата група ( $p=0.025$ ). Значително повече пациенти, лекувани с циклоспорин ( $n=13$ ), е трябвало да преминат на такролимус в сравнение с пациентите, лекувани с такролимус и преминали на циклоспорин ( $n=2$ ), ( $p=0.02$ ) (Keenan et al.; Ann Thoracic Surg 1995; 60:580).

В друго двуцентрово проучване 26 пациенти са рандомизирани в група с такролимус спрямо 24 пациенти в група с циклоспорин. В началото такролимус е приложен под форма на непрекъсната интравенозна инфузия в доза 0.05 mg/kg/дневно, а перорално се прилага доза от 0.1 до 0.3 mg/kg/дневно, с последващо адаптиране на дозата до желаните нива в кръвта от 12 до 15 ng/ml. Преживяемостта в първата година е 73.1% в групата с такролимус и 79.2 % в циклоспориновата група. В групата на такролимус липсата на остро отхвърляне е по-висока на шестия месец (57.7% спрямо 45.8%) и 1 година след белодробната трансплантация (50% спрямо 33.3%). (Treede et al., J Heart Lung Transplant 2001; 20:511). Трите проучвания показват сходна степен на преживяемост. Случаите на остро отхвърляне са по брой по-малко в групата с такролимус и в трите проучвания, а едно от тези проучвания съобщава за значително по-малко случаи с бронхиолитис облитеранс синдром в групата с такролимус.

#### Трансплантация на панкреас

Едно мултицентрично проучване включва 205 пациенти, претърпели едновременно трансплантация на панкреас и бъбрек, рандомизирани на такролимус ( $n=103$ ) и на



циклоспорин (n=102). Началната орална доза такролимус по протокол е 0.2 mg/kg/дневно, с последващо адаптиране на дозата до желаните концентрации в кръвта от 8 до 15 ng/ml до 5-ия ден и 5-10 ng/ml след 6 месеца. Преживяемостта при панкреаса за първата година е значимо по-висока при такролимус: 91.3% спрямо 74.5% при циклоспорин ( $p < 0.0005$ ), а преживяемостта на присадения бъбрек е сравнима в двете групи. Общо 34 пациенти преминават от циклоспорин на такролимус, докато само при 6 пациенти, лекувани с такролимус, е била необходима алтернативна терапия (Bechstein et al., Transplantation 2004; 77:1221).

#### Трансплантация на черва

Публикуваният клиничен опит на един център за употреба на такролимус за първично лечение след трансплантация на черва показва, че статистическата степен на преживяемост на 155 пациенти (65 - само черва, 75 - черен дроб и черва и 25 - мултивисцерални), приемали такролимус и преднизон, е 75% на първата година, 54% на петата и 42% на 10-та година.

В ранните години началната орална доза такролимус е 0.3 mg/kg дневно. Резултатите непрекъснато се подобряват с натрупването на опит в течение на 11 години. Различни нововъведения, като техники за ранно откриване на Epstein-Barr (EBV) и Cytomegalovirus (CMV) инфекциите, костномозъчно стимулиране, едновременно прилагане на интерлевкин-2-антагониста даклизумаб, по-ниски начални дози такролимус с желани концентрации в кръвта 10 до 15 ng/ml и напоследък облъчване на трансплантата, се смята, че допринасят за подобрените резултати за това показание с времето (Abu Elmagd et al., Ann Surg 2001; 234:404).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Показано е, че при човек такролимус се абсорбира в стомашно-чревния тракт. След перорално приложение на Програф капсули максимални концентрации ( $C_{max}$ ) на такролимус в кръвта се достигат за около 1-3 часа. При някои пациенти изглежда, че такролимус се абсорбира непрекъснато в по-дълъг период, като профилът на абсорбция е относително равен. Средната бионаличност след перорален прием е от порядъка на 20-25%.

След перорално приложение (0.30 mg/kg/дневно) при пациенти с чернодробна трансплантация, равновесни концентрации Програф се достигат за 3 дни при мнозинството пациенти.

При здрави доброволци Програф твърди капсули 0.5 mg, 1 mg и 5 mg са биоеквивалентни, когато се прилагат в еквивалентна доза.

Скоростта и степента на абсорбция на такролимус е по-голяма, когато се приема на гладно. Присъствието на храна намалява и скоростта и степента на абсорбция на такролимус, като този ефект е най-силно изразен след прием на храна с високо съдържание на мазнини. Храна с високо съдържание на въглехидрати оказва по-малко изразен ефект.

При стабилизирани пациенти с чернодробна трансплантация оралната бионаличност на Програф намалява, когато се прилага след прием на храна с умерено съдържание на мазнини (34% от калориите). Понижението на AUC (27%) и на  $C_{max}$  (50%) и увеличението на  $t_{max}$  (173%) в пълноценна кръв е очевидно.

В проучване, в което участват стабилизирани пациенти с бъбречна трансплантация, на които е приложен Програф веднага след стандартна континентална закуска, ефектът върху бионаличността е по-малко изразен. Пониженията на AUC (2 до 12%) и на  $C_{max}$  (15 до 38%) и увеличението на  $t_{max}$  (38 до 80%) в пълноценна кръв са очевидни.

Притокът на жлъчка не влияе върху абсорбцията на Програф.





Съществува силна корелация между AUC и равновесните концентрации в кръвта. Поради това мониторирането на концентрациите в пълноценната кръв дава добра представа за системното излагане на такролимус.

#### Разпределение и елиминиране

При човек разпределението на такролимус след интравенозна инфузия може да се опише като двуфазово. В системното кръвообращение такролимус се свързва стабилно с еритроцитите, което води до съотношение в разпределението на концентрациите около 20:1 за пълноценна кръв:плазма. В плазмата такролимус е свързан в голяма степен (>98.8%) с плазмените протеини, главно със серумния албумин и  $\alpha$ -1-кисел гликопротеин. Такролимус е широко разпределен в тялото. Постоянният обем на разпределение на база плазмени концентрации е около 1300 l. (зdravi доброволци). Съответните данни на база пълноценна кръв са средно 47.6 l.

Такролимус е субстанция с нисък клирънс. При здрави доброволци средният тотален клирънс от тялото (TBC), определен чрез концентрациите на пълноценна кръв, е 2.25 l/h. При възрастни пациенти с трансплантация на черен дроб, бъбрек и сърце се наблюдават стойности от 4.1 l/h, 6.7 l/h и 3.9 l/h съответно. Децата-реципиенти с чернодробна трансплантация имат TBC, приблизително двоен на този при възрастни пациенти с чернодробна трансплантация. Счита се, че фактори като ниски хематокрит и протеинови нива, които предизвикват увеличение на несвързаната фракция такролимус, както и увеличението под действието на кортикостероиди метаболизъм, са отговорни за по-високия клирънс, наблюдаван след трансплантацията.

Времето на полуживот на такролимус е дълго и променливо. При здрави доброволци средното време на полуживот от пълноценна кръв е около 43 часа. При възрастни и деца с чернодробна трансплантация той е средно 11.7 часа и 12.4 часа съответно, сравнен с 15.6 часа при възрастни реципиенти на бъбречен трансплантант. Увеличените стойности на клирънса допринасят за по-краткото време на полуживот, наблюдавано при пациентите с трансплантация.

#### Метаболизъм и биотрансформация

Такролимус се метаболизира основно в черния дроб, предимно чрез цитохром P450-3A4. Той се метаболизира значително и в чревната стена. Идентифицирани са няколко метаболита. Само един от тях обаче *in vitro* има имуносупресивна активност, подобна на такролимус. Другите метаболити имат много слаба или въобще нямат имуносупресивна активност. В системното кръвообращение присъства само един от неактивните метаболити в ниска концентрация. Затова метаболитите не допринасят за фармакологичната активност на такролимус.

#### Екскреция

След интравенозно и перорално приложение на такролимус, белязан с C<sup>14</sup>, повечето радиоактивност се елиминира с изпражненията, а около 2% - с урината. По-малко от 1% непроменен такролимус се открива в изпражненията и урината, което показва, че такролимус се метаболизира почти напълно преди елиминирането, като жлъчката е главният път на елиминиране.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Бъбреците и панкреасът са органите, първично засегнати при изследванията за токсичност, извършени с плъхове и бабуини. При плъхове такролимус оказва токсични ефекти върху нервната система и очите. Обратими кардиотоксични ефекти се наблюдават при зайци след интравенозно приложение на такролимус.



Когато такролимус се прилага интравенозно като бърза инфузия/болус инжекция при дози от 0,1 до 1,0 mg/kg се наблюдава QTc удължаване при някои животински видове.

Достигнатите с тези дози пикови концентрации в кръвта са над 150 ng/ml, което е над 6 пъти повече от средните пикови концентрации, наблюдавани с Prograf при клинични трансплантации.

При плъхове и зайци е наблюдавана ембриофетална токсичност и е била ограничена до дози, които предизвикват значителна токсичност при животните-майки. При плъхове женската репродуктивна функция, включително раждане, се уврежда при токсични дози и в котилото се наблюдава по-ниско тегло при раждане, намалени жизнеспособност и растеж.

При плъхове е наблюдаван отрицателен ефект на такролимус върху мъжкия фертилитет под форма на намален брой сперматозоиди и намалена подвижност.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### **Програф 0,5 mg твърди капсули**

Капсулно съдържимо:

Хипромелоза

Кроскармелоза натрий

Лактоза монохидрат

Магнезиев стеарат.

Капсулна обвивка:

Титанов диоксид (E171)

Жълт железен оксид (E172)

Желатин

Печатно мастило върху капсулната обвивка: шеллак, лецитин (соя), хидроксипропилцелулоза, симетикон, червен железен оксид (E172).

#### **Програф 1 mg твърди капсули**

Капсулно съдържимо:

Хипромелоза

Кроскармелоза натрий

Лактоза монохидрат

Магнезиев стеарат

Капсулна обвивка:

Титанов диоксид (E171)

Желатин

Печатно мастило върху капсулната обвивка: шеллак, лецитин (соя), хидроксипропилцелулоза, симетикон, червен железен оксид (E172).

### **6.2 Несъвместимости**





Такролимус е несъвместим с PVC (поливинилхлорид). Епруветките, спринцовките и другото оборудване, използвано за приготвяне на суспензия от съдържанието на капсулите Програф, не трябва да съдържат PVC.

### 6.3 Срок на годност

3 години

След отваряне на алуминиевата обвивка: 1 година

### 6.4 Специални условия за съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия за съхранение.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Твърдите капсули трябва да се поглъщат веднага след изваждането от блистера.

### 6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/PVDC/алуминиев блистер или перфориран блистер с единични дози от PVC/PVDC/алуминий. Един блистер съдържа 10 капсули. Блистерите са опаковани в алуминиева обвивка със сушител.

#### Програф 0,5 mg твърди капсули

Опаковка с 30 твърди капсули във блистери.

Опаковка с 30×1 твърди капсули във перфориран блистер с единични дози.

#### Програф 1 mg твърди капсули

Опаковка с 30, 50 и 60 твърди капсули във блистери.

Опаковка с 30×1, 50×1 и 60×1 твърди капсули във перфориран блистер с единични дози.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Astellas Pharma d.o.o.

Šmartinska cesta 53,

1000 Ljubljana

Словения

## 8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

#### Програф 0,5 mg твърди капсули

20060599

#### Програф 1 mg твърди капсули

20060600



**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО  
ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 31.10.2006

Дата на последно подновяване: 12.01.2012

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

