

РЕПУБЛИКАНСКА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
УПАКОВКА №	20060602
Разрешение №	71422 / 17-03-2026
СЪСТАВ №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Програф 5mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

Prograf 5 mg/ml Concentrate for solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 5 mg такролимус (tacrolimus).

Помощни вещества с известно действие: 200 mg полиоксиетиленово хидрогенирано рициново масло и 638 mg дехидратиран алкохол

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор.

Концентратът е прозрачен безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Профилактика на отхвърляне на трансплантата 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.

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 минимални концентрации в цяла 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 дозировка при: Чернодробна трансплантация

Профилактика на отхвърляне на трансплантата – възрастни, перорално дозиране

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.

Профилактика на отхвърляне на трансплантата – възрастни, интравенозно дозиране

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 трансплантата – деца, перорално дозиране

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

Профилактика на отхвърляне на трансплантата – деца, интравенозно дозиране

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.

Подобриенето 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 антители. Ако се забележат признаци на токсичност (напр. подчертани нежелани реакции – вж. 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 вижте по-долу: “Адаптиране на дозата при специфични популации пациенти”.

Препоръки за дозировка при: Бъбречна трансплантация

Профилактика на отхвърляне на трансплантата – възрастни, перорално дозиране

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.

Профилактика на отхвърляне на трансплантата – възрастни, интравенозно дозиране

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 трансплантата – деца, перорално дозиране



Трябва да се прилага начална перорална доза от 0,30 mg/kg/дневно, разделена на два приема (напр. сутрин и вечер).

Профилактика на отхвърлянето на трансплантанта – деца, интравенозно дозиране

Ако клиничното състояние на пациента не позволява перорален прием, трябва да се приложи начална интравенозна доза 0,075 – 0,100 mg/kg/дневно под формата на продължителна 24-часова инфузия.

Адаптиране на дозата в периода след трансплантация при възрастни и деца

Обикновено дозите Програф се понижават в периода след трансплантация - в някои случаи е възможно да се спре съпътстващата имunosупресивна терапия и да се стигне до базирана на Програф двойна терапия. Подобриенето 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 – вж. 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, препоръчана за първична имunosупресия.

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

Препоръки за дозиране при: Сърдечна трансплантация

Профилактика на отхвърлянето на трансплантанта – възрастни, перорално дозиране

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.

Профилактика на отхвърлянето на трансплантанта – възрастни, интравенозно дозиране

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 трансплантанта – 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, препоръчаната 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 клинично възможно.



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, препоръчаната 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 вижте 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 проспективни 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 (вж. 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 мониторира, като се използват методи за имуноанализ.

Минималните нива на такролимус в кръвта трябва да се мониторира по време на периода след трансплантацията. При перорално приложение кръв за определяне концентрацията на такролимус трябва да се вземе около 12 часа след приема, точно преди приема на следващата доза. Честотата на мониториране на нивата в кръвта 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 нивата в кръвта.

Минималните нива в кръвта трябва да се определят приблизително 2 пъти седмично в ранния период след трансплантацията и след това периодично по време на поддържащата терапия.

Минималните нива на такролимус в кръвта 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 цяла кръв (вж. 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 нивата в кръвта 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

Концентратът трябва да се използва за интравенозна инфузия само след като се разрези с подходяща среда-носител.

Концентрацията на разтвора за инфузия трябва да бъде в диапазона от 0,004 - 0,100 mg/ml.

Общият обем на инфузията за 24-часов период трябва да бъде в диапазона от 20 – 500 ml.

Разреденият разтвор не трябва да се прилага като болус (вж. раздел 6.6).

Продължителност на приложение



Пациентите трябва да преминат от интравенозно към перорално приложение веднага щом индивидуалните обстоятелства го позволяват. Интравенозното лечение не трябва да продължава повече от 7 дни.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към такролимус или други макролиди.

Свръхчувствителност към някоя от помощните съставки, изброени в точка 6.1, особено към полиоксиетиленово хидрогенирано рициново масло или структурно свързани съединения.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба

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

Инхибитори или индуктори на CYP3A4 трябва да се прилагат едновременно с такролимус само след консултация със специалист трансплантолог, поради потенциала за лекарствени взаимодействия, водещи до сериозни нежелани реакции, включително отхвърляне или токсичност (вж. точка 4.5).

Инхибитори на CYP3A4

Съпътстващата употреба на инхибитори на CYP3A4 може да повиши нивата на такролимус в кръвта, което може да доведе до сериозни нежелани реакции, включително нефротоксичност, невротоксичност и удължаване на QT интервала. Препоръчва се избягване на съпътстващата употреба на силни инхибитори на CYP3A4 (като например ритонавир, кобицистат, кетоназол, итраконазол, позаконазол, вориконазол, телитромицин, кларитромицин или йозамицин) с такролимус. Ако не може да се избегне, нивата на такролимус в кръвта трябва да се мониторира често, като се започне през първите няколко дни от едновременното приложение, под наблюдението на специалист трансплантолог, за да се адаптира дозата на такролимус, ако е подходящо, за поддържане на постоянна експозиция на такролимус. Бъбречната функция, ЕКГ, включително QT интервалът и клиничното състояние на пациента също трябва да се мониторира внимателно.

Адаптирането на дозата трябва да се основава на индивидуалното състояние на всеки пациент. Може да се наложи незабавно намаляване на дозата към момента на започване на лечението (вж. точка 4.5).

По подобен начин прекратяването на прилагането на инхибитори на CYP3A4 може да повлияе върху скоростта на метаболизиране на такролимус и така да доведе до субтерапевтични нива на такролимус в кръвта, поради което се изисква внимателно мониториране и наблюдение от специалист трансплантолог.

Индуктори на CYP3A4

Съпътстващата употреба с индуктори на CYP3A4 може да понижи нивата на такролимус в кръвта, като потенциално увеличи риска от отхвърляне на трансплантанта. Препоръчва се избягване на съпътстващата употреба на силни индуктори на CYP3A4 (като например



рифампицин, фенитоин, карбамазепин) с такролимус. Ако не може да се избегне, нивата на такролимус в кръвта трябва да се мониторира често, като се започне през първите няколко дни от едновременното приложение, под наблюдението на специалист трансплантолог, за да се адаптира дозата на такролимус, ако е необходимо, така че да се поддържа постоянна експозиция на такролимус. Функцията на присадката също трябва да се мониторира внимателно (вж. точка 4.5).

По подобен начин прекратяването на прилагането на индуктори на CYP3A4 може да повлияе върху скоростта на метаболизиране на такролимус и така да доведе до супратерапевтични нива на такролимус в кръвта, поради което се изисква внимателно мониториране и наблюдение от специалист трансплантолог.

Р-гликопротеин

Необходимо е повишено внимание, когато такролимус се прилага едновременно с лекарства, които инхибират Р-гликопротеина, тъй като може да възникне повишаване на нивата на такролимус. Нивата на такролимус в цяла кръв и клиничното състояние на пациента трябва да се наблюдават внимателно. Може да се наложи коригиране на дозата такролимус (вж. точка 4.5).

Растителни продукти

Растителни продукти, 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).

Други взаимодействия

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 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 ефективна. Употребата на живи, атенюирани ваксини трябва да се избягва.

Нефротоксичност

Такролимус може да доведе до нарушение на бъбречната функция при пациенти след трансплантация. Без активна интервенция, остро бъбречно увреждане може да прогресира до хронично бъбречно увреждане. Пациенти с нарушена бъбречна функция трябва да се проследяват внимателно, тъй като дозата на такролимус може да е необходимо да се намали. Рискът от нефротоксичност може да се повиши, когато такролимус се прилага едновременно с лекарства, свързани с нефротоксичност (вж. точка 4.5). Трябва да се избягва едновременната употреба на такролимус с лекарства, за които е известно, че притежават нефротоксични ефекти. Когато едновременното приложение не може да се избегне, най-ниското ниво на



такролимус в кръвта и бъбречната функция трябва да се следи внимателно и да се обмисли намаляване на дозата, ако възникне нефротоксичност.

Стомашно-чревни нарушения

При пациенти, лекувани с такролимус, се съобщава за стомашно-чревна перфорация. Тъй като стомашно-чревната 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 суспектни 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 минимални 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 съпътстващо 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 нарушения и други злокачествени заболявания, включително рак на кожата и сарком на Капоши (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 развитие 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 (EBV-полимеразна верижна реакция). Положителен EBV-PCR може да се наблюдава в продължение на месеци и сам по себе си не говори за лимфопролиферативно заболяване или лимфом.

Сарком на Капоши, включително случаи с агресивни форми на заболяването и летален изход, се съобщава при пациенти, получаващи такролимус. В някои случаи е наблюдавана регресия на саркома на Капоши след намаляване интензитета на имunosупресията.



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.

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 имunosупресия. 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 имunosупресори, включително Програф, са изложени на повишен риск от инфекции, включително опортюнистични инфекции (бактериални, гъбични, вирусни и протозойни), например CMV инфекция, нефропатия, причинена от BK вирус и прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (PML), 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 имunosупресорно натоварване и могат да доведат до сериозни или фатални заболявания, включително отхвърляне на присадката, които лекарите трябва да имат предвид в диференциалната диагноза при имunosупресирани пациенти с влошаваща се бъбречна функция или неврологични симптоми. За превенция и овладяване на инфекциите трябва да се следват съответните клинични ръководства.

Тромботична микроангиопатия (Thrombotic microangiopathy TMA) (включително хемолитичен уремичен синдром (Haemolytic uraemic syndrome HUS) и тромботична тромбоцитопенична пурпура (Thrombotic thrombocytopenic purpura TTP)

Диагнозата TMA, включително тромботична тромбоцитопенична пурпура (TTP) и хемолитичен уремичен синдром (HUS), понякога водеща до бъбречна недостатъчност или летален изход, трябва да се има предвид при пациенти с хемолитична анемия, тромбоцитопения, умора, променливи неврологични прояви, бъбречно увреждане и повишена температура. Ако се диагностицира TMA, е необходимо незабавно лечение и трябва да се обмисли спиране на такролимус по преценка на лекуващия лекар.

Съпътстващото приложение на такролимус с инхибитор на таргета за рапамицин при бозайници (mTOR) (напр. сиролимус, еверолимус) може да повиши риска от тромботична микроангиопатия (включително хемолитичен уремичен синдром и тромботична тромбоцитопенична пурпура).



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 съпътстващо лечение, свързвани с PRCA.

Специални популации

Съществува ограничен опит при пациенти, различни от бялата раса, и пациенти с повишен имунологичен риск (напр. ретрансплантация, данни за панел реактивни антители, PRA).

При пациенти с тежко чернодробно увреждане може да е необходимо намаляване на дозата (вж. точка 4.2)

Помощни вещества

Програф 5 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа полиоксиетилен хидрогенирано рициново масло, за което се съобщава, че може да предизвика анафилактични реакции. Затова е необходимо да се внимава при пациенти, които преди това са получавали продукти, съдържащи съединения на полиоксиетилен рициново масло чрез интравенозно инжектиране или инфузия и при пациентите с алергенно предразположение. Рискът от анафилаксия може да се намали чрез бавна инфузия на реконституирания Програф 5 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор или чрез предварително прилагане на антихистамин. Пациентите трябва да се проследяват внимателно през първите 30 минути от инфузцията за възможни анафилактични реакции. Това лекарство съдържа 638 mg алкохол (етанол) в 5 mg/ml разтвор за интравенозна инфузия, което е еквивалентно на 16 ml бира или 7 ml вино. Малкото количество алкохол в това лекарство няма да има никакви забележими ефекти.

Ако случайно се приложи артериално или перивенозно, разределеният Програф 5 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор може да предизвика дразнене в мястото на инжектиране.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействия

Метаболитни взаимодействия

Системно наличният такролимус се метаболизира чрез чернодробния CYP3A4. Има доказателства също и за стомашно-чревен метаболизъм чрез CYP3A4 в чревната стена. Съпътстващата 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. По подобен начин прекратяването на прилагането на такива продукти или растителни лекарства може да повлияе върху скоростта на метаболизиране на такролимус, а оттам и върху нивата на такролимус в кръвта.

Фармакокинетичните проучвания показват, че повишаването на нивата на такролимус в кръвта, когато се прилага едновременно с инхибитори на CYP3A4, е резултат основно от повишаването на пероралната бионаличност на такролимус, което се дължи на инхибирането на гастроинтестиналния метаболизъм. Ефектът върху чернодробния клирънс е по-слабо изразен.

Силно се препоръчва внимателно мониториране на концентрациите на такролимус в кръвта под наблюдението на специалист трансплантолог, както и мониториране на функцията на присадката, удължаването на QT интервала (с ЕКГ), бъбречната функция и



други нежелани реакции, включително невротоксичност, когато се използват едновременно вещества, които може да променят метаболизма на СYP3A4 и да се адаптира или прекъсне дозата на такролимус, ако е подходящо, за да се поддържа сходна експозиция на такролимус (вж. точки 4.2 и 4.4). По подобен начин пациентите трябва да се мониторира внимателно, когато използват такролимус едновременно с няколко вещества, които влияят на СYP3A4, тъй като ефектите върху експозицията на такролимус може да бъдат усилены или намалени.

Лекарствените продукти, които имат ефект върху такролимус, са посочени в таблицата по-долу. Примерите за лекарствени взаимодействия нямат за цел да бъдат изчерпателни или всеобхватни и поради това трябва да се направи справка с кратката характеристика на продукта на всяко лекарство, което се прилага едновременно с такролимус, за информация, свързана с пътя на метаболизиране, пътищата на взаимодействие, потенциалните рискове и конкретните действия, които да бъдат предприети по отношение на едновременното приложение.

Лекарствени продукти, които имат ефект върху такролимус

Клас или име на лекарството/веществото	Ефект на лекарствено взаимодействие	Препоръки относно едновременното приложение
Грейпфрут или сок от грейпфрут	Може да се повишат най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и да се увеличи рискът от сериозни нежелани реакции (например невротоксичност, удължаване на QT интервала) [вж. точка 4.4].	Да се избягва грейпфрут или сок от грейпфрут
Циклоспорин	Може да се повишат най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв. Освен това може да се появят синергични/адитивни нефротоксични ефекти.	Трябва да се избягва едновременната употреба на циклоспорин и такролимус [вж. точка 4.4].
Продукти, известни с нефротоксичните или невротоксичните си ефекти: аминогликозиди, гиразни инхибитори, ванкомицин, сулфаметоксазол + триметоприм, НСПВС, ганцикловир, ацикловир, амфотерицин Б, ибупрофен, цидофовир, фоскарнет	Може да се повишат нефротоксичните или невротоксичните ефекти на такролимус.	Трябва да се избягва едновременната употреба на такролимус с лекарства, за които е известно, че притежават нефротоксични ефекти. Когато едновременното приложение не може да се избегне, трябва да се мониторира бъбречната функция и други нежелани реакции и да се адаптира дозата на такролимус, ако е необходимо.



Клас или име на лекарството/веществото	Ефект на лекарствено взаимодействие	Препоръки относно едновременното приложение
<p>Силни инхибитори на СYP3A4: противогъбични средства (например кетоконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол), макролидни антибиотици (например телитромицин, тролеандомицин, кларитромицин, йозамицин), HIV протеазни инхибитори (например ритонавир, нелфинавир, саквинавир), HCV протеазни инхибитори (например теллапревир, боцепревир и комбинацията от омбитасвир и паритапревир с ритонавир, използвана със и без дазабувир), нефазодон, фармакокинетичният енхансер кобицистат и инхибиторите на киназата идеализиб и церитиниб. Наблюдавани са също силни взаимодействия с макролидния антибиотик еритромицин.</p>	<p>Може да се повишат най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и да се увеличи рискът от сериозни нежелани реакции (например нефротоксичност, невротоксичност, удължаване на QT интервала), което изисква внимателно мониториране [вж. точка 4.4]. Може да възникнат бързи и резки повишения на нивата на такролимус още в рамките на 1 – 3 дни след едновременното приложение въпреки незабавното намаляване на дозата такролимус. Общата експозиция на такролимус може да се увеличи >5 пъти. Когато се прилагат едновременно комбинации с ритонавир, експозицията на такролимус може да се повиши >50 пъти. При почти всички пациенти може да е необходимо намаляване на дозата такролимус и може да се наложи също временно прекъсване на приема на такролимус. Ефектът върху концентрацията на такролимус в кръвта може да остане няколко дни след приключване на едновременното прилагане.</p>	<p>Препоръчва се избягване на съпътстваща употреба. Ако не може да се избегне едновременно приложение на силен инхибитор на СYP3A4, обмислете възможността за пропускане на дозата такролимус в деня, в който е започнат приемът на силен инхибитор на СYP3A4. Започнете отново приема на такролимус на следващия ден с намалена доза въз основа на концентрациите на такролимус в кръвта. Промените на дозата такролимус и/или на честотата на прилагане трябва да се индивидуализират и адаптират според нуждата въз основа на най-ниските концентрации на такролимус, които трябва да се оценят към момента на инициране, да се мониторира често през цялото време (като се започне през първите няколко дни) и да се оценят повторно при и след завършване на прилагането на инхибитора на СYP3A4. При завършване на прилагането съответната доза и честота на прилагане на такролимус трябва да се определи въз основа на концентрациите на такролимус в кръвта. Внимателно мониториране на бъбречната функция и ЕКГ за удължаване на QT.</p>



Клас или име на лекарството/веществото	Ефект на лекарствено взаимодействие	Препоръки относно едновременното приложение
		интервала и други нежелани реакции.
<p>Умерени или слаби инхибитори на СYP3A4: противогъбични средства (например флуконазол, изавуконазол, клотримазол, миконазол), макролидни антибиотици (например азитромицин), блокери на калциевите канали (например нифедипин, никардипин, дилтиазем, верапамил), амиодарон, даназол, етинилестрадиол, ланзопразол, омепразол, елбасвир/гразопревир и глекапревир/пибрентасвир, противовирусни срещу HCV, летермовир срещу CMV и тирозин киназните инхибитори нилотиниб, кризотиниб, иматиниб и растителни лекарства (от традиционната китайска медицина), съдържащи екстракти от <i>Schisandra sphenanthera</i></p>	<p>Може да се повишат най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и да се увеличи рискът от сериозни нежелани реакции (например невротоксичност, удължаване на QT интервала) [вж. точка 4.4]. Може да възникне бързо повишаване на нивото на такролимус.</p>	<p>Често мониториране на най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв, като се започне през първите няколко дни от едновременното приложение. Намаляване на дозата на такролимус, ако е необходимо [вж. точка 4.2]. Внимателно мониториране на бъбречната функция, ЕКГ за удължаване на QT интервала и други нежелани реакции.</p>
<p><i>In vitro</i> следните вещества са показали, че са потенциални инхибитори на метаболизма на такролимус: бромокриптин, кортизон, дапсон, ерготамин, гестоден, лидокаин, мефенитоин, мидазолам, нилвадипин, норетистерон, хинидин, тамоксифен.</p>	<p>Може да се повишат най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и да се увеличи рискът от сериозни нежелани реакции (например невротоксичност, удължаване на QT интервала) [вж. точка 4.4].</p>	<p>Мониториране на най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и намаляване на дозата на такролимус, ако е необходимо [вж. точка 4.2]. Внимателно мониториране на бъбречната функция, ЕКГ за удължаване на QT интервала и други нежелани реакции.</p>
<p>Силни индуктори на СYP3A4:</p>	<p>Може да се понижат най-ниските концентрации на</p>	<p>Препоръчва се избягване на съпътстваща употреба.</p>



Клас или име на лекарството/веществото	Ефект на лекарствено взаимодействие	Препоръки относно едновременното приложение
рифампицин, фенитоин, карбамазепин, апалутамид, ензалутамид, митотан или жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>)	такролимус в цяла кръв и да се увеличи рискът от отхвърляне [вж. точка 4.4]. Максимален ефект върху концентрациите на такролимус в кръвта може да бъде постигнат 1 – 2 седмици след едновременното приложение. Ефектът може да остане 1 – 2 седмици след приключване на лечението.	Ако не може да се избегне, може да е необходимо повишаване на дозата такролимус при пациентите. Промените на дозата такролимус трябва да се индивидуализират и адаптират според нуждата въз основа на най-ниските концентрации на такролимус, които трябва да се оценят към момента на инициране, да се мониторира често през цялото време (като се започне през първите няколко дни) и да се оценят отново при и след завършване на прилагането на индуктора на CYP3A4. След завършване на използването на индуктора на CYP3A4 дозата такролимус може да се наложи да бъде адаптирана постепенно. Внимателно мониториране на функцията на присадката.
Умерени индуктори на CYP3A4: метамизол, фенобарбитал, изониазид, рифабутин, ефавиренц, етравирин, невирапин; слаби индуктори на CYP3A4: флуфлоксацилин	Може да се понижат най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и да се увеличи рискът от отхвърляне [вж. точка 4.4].	Мониториране на най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и увеличаване на дозата на такролимус, ако е необходимо [вж. точка 4.2]. Внимателно мониториране на функцията на присадката.
Каспофунгин	Може да се понижат най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и да се увеличи рискът от отхвърляне. Механизмът на взаимодействие не е установен.	Мониториране на най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и увеличаване на дозата на такролимус, ако е необходимо [вж. точка 4.2]. Внимателно мониториране на функцията на присадката.



Клас или име на лекарството/веществото	Ефект на лекарствено взаимодействие	Препоръки относно едновременното приложение
Канабидиол (инхибитор на P-gp)	Съобщава се за повишени нива на такролимус в кръвта при съпътстваща употреба на такролимус с канабидиол. Това може да се дължи на инхибиране на P-гликопротеина в червата, което води до повишаване на бионаличността на такролимус.	Такролимус и канабидиол трябва да се прилагат едновременно с повишено внимание, като се мониторира внимателно за нежелани реакции. Трябва да се мониторира най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и да се адаптира дозата на такролимус, ако е необходимо [(вж. точки 4.2 и 4.4)].
Продукти, известни с високия си афинитет към плазмените протеини, например: НСПВС, перорални антикоагуланти, перорални антидиабетни средства	Такролимус екстензивно се свързва с плазмените протеини. Трябва да се имат предвид възможните взаимодействия с други активни вещества, известни с високия си афинитет към плазмените протеини.	Мониториране на най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и адаптиране на дозата такролимус, ако е необходимо [вж. точка 4.2].
Прокинетици средства: метоклопрамид, циметидин и магнезиево/алуминиев хидроксид	Може да се повишат най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и да се увеличи рискът от сериозни нежелани реакции (например невротоксичност, удължаване на QT интервала).	Мониториране на най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и намаляване на дозата такролимус, ако е необходимо [вж. точка 4.2]. Внимателно мониториране на бъбречната функция, за удължаване на QT интервала с ЕКГ и за други нежелани реакции.
Поддържащи дози кортикостероиди	Може да се понижат най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и да се увеличи рискът от отхвърляне [вж. точка 4.4].	Мониториране на най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и увеличаване на дозата такролимус, ако е необходимо [вж. точка 4.2]. Внимателно мониториране на функцията на присадката



Клас или име на лекарството/веществото	Ефект на лекарствено взаимодействие	Препоръки относно едновременното приложение
Висока доза преднизолон или метилпреднизолон	Може да има влияние върху нивата на такролимус в кръвта (повишаване или понижаване), когато се прилага за лечение на остро отхвърляне.	Мониториране на най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и адаптиране на дозата такролимус, ако е необходимо.
Директно действаща антивирусна (ДАА) терапия	Може да има влияние върху фармакокинетиката на такролимус чрез промени в чернодробната функция по време на ДАА терапия, свързана с клирънс на хепатитен вирус. Може да се получи понижаване на нивата на такролимус в кръвта. Потенциалът за инхибиране на CYP3A4 на някои ДАА обаче може да намали този ефект или да доведе до повишени нива на такролимус в кръвта.	Мониториране на най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и адаптиране на дозата такролимус, ако е необходимо, за да се осигури продължителна ефикасност и безопасност.

Съпътстващото приложение на такролимус с инхибитор на таргета за рапамицин при бозайници (mTOR) (напр. сиролимус, еверолимус) може да повиши риска от тромботична микроангиопатия (включително хемолитичен уремичен синдром и тромботична тромбоцитопенична пурпура) (вж. точка 4.4).

Тъй като лечението с такролимус може да е свързано с хиперкалиемия или може да засили вече съществуваща хиперкалиемия, трябва да се избягва повишен прием на калий, или калий съхраняващи диуретици (напр. амилорид, триамтерен или спиронолактон) (вж. точка 4.4). Необходимо е повишено внимание, когато такролимус се прилага едновременно с други вещества, които повишават серумния калий като например триметоприм и котримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол), тъй като е известно че триметоприм действа като калий съхраняващ диуретик подобно на амилорид. Препоръчва се внимателно проследяване на нивата на серумния калий.

Ефект на такролимус върху метаболизма на други лекарствени продукти

Такролимус е известен инхибитор на CYP3A4; затова съпътстващата 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 приложение 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 рецикулация 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.

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 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Данните, получени при жени, показват, че такролимус преминава през плацентата. Съществува риск от хиперкалиемия при новороденото (напр. честота при новородените 7,2%, т.е. 8 от 111), която обикновено се нормализира спонтанно. Лечение с 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).

Резултати от неинтервенционално постмаркетингово проучване за безопасност [EUPAS37025]

Постмаркетингово проучване за безопасност анализира 2 905 случая на бременност от Международния регистър на бременност при трансплантации (Transplant Pregnancy Registry International TPR1), като оценява изхода от бременността при жени, лекувани с такролимус (383 проспективно съобщени, включително 247 пациентки с трансплантиран бъбрек и 136 с трансплантиран черен дроб), и такива, лекувани с други имunosупресори. Въз основа на ограничени данни (289 проспективно съобщени случая на бременност с експозиция на такролимус през първия триместър) резултатите от проучването не показват повишен риск от големи малформации. Наблюдава се тенденция към по-висока честота на спонтанен аборт сред жени, лекувани с такролимус, в сравнение с алтернативни имunosупресори. Наблюдава се и тенденция към по-висока честота на преекламписия сред пациентките с трансплантиран бъбрек, лекувани с такролимус. Като цяло няма достатъчно данни, за да се направи заключение за риска от тези резултати. Сред пациентките с трансплантирани бъбрек и черен дроб, с експозиция на такролимус по време на бременността, 45% – 55% от живородените деца са били родени преждевременно, като 75% – 85% са имали нормално тегло за гестационната възраст.



при раждането. Подобни резултати са наблюдавани при други имunosупресори, въпреки че е трудно да се правят заключения поради са ограничените данни.

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 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Не е релевантно.

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.

Най-често съобщаваните нежелани реакции (проявяващи се при > 10% от пациентите) са тремор, бъбречно увреждане, хипергликемични състояния, захарен диабет, хиперкалиемия, инфекции, хипертония и инсомния.

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 CMV инфекция, нефропатия, причинена от ВК вирус, както и за случаи на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (PML), причинена от JC вирус при пациенти, на които са прилагани имunosупресори, включително Програф.

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, както и за злокачествени образувания и сарком на Капоши 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, тромботична микроангиопатия
Редки:	тромботична тромбоцитопенична пурпура, хипопротромбинемия
С неизвестна честота:	чиста аплазия на еритроцитите, агранулоцитоза, хемолитична анемия, фебрилна неутропения

Нарушения на имунната система

Алергични и анафилактични 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:	хипертонус
Много редки:	миастения
С неизвестна честота:	синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES)

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
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, гастроезофагеален рефлукс, нарушено изпразване 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, алоpecia, 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

Изследвания

Много чести:	отклонения в чернодробните функционални тестове
Чести:	увеличена алкална фосфатаза, увеличено телесно тегло
Нечести:	увеличена амилаза, абнормни находки в ЕКГ, абнормни пулс и сърдечна честота, намаление на телесното тегло, повишена лактатдеhidрогеназа в кръвта
Много редки:	абнормна ехокардиография, удължен QT на ЕКГ

Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции

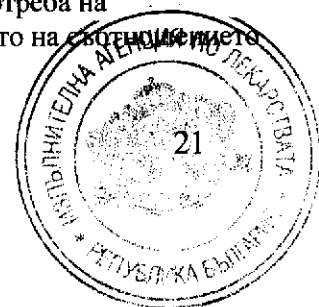
Чести:	първично нарушение функцията на присадката
--------	--

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 имunosупресия.

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



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.

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, увеличен кръвен уреен азот, повишени концентрации на серумен креатинин и увеличение на стойностите на 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 γ -интерферон) и експресията на интерлевкин-2 рецептора.

Резултати от публикуваните данни за трансплантации на други органи

Програф е включен в приетото лечение като първичен имуносупресивен лекарствен продукт след трансплантация на панкреас, бял дроб и черва. В публикуваните проспективни проучвания такролимус е изпитван като първично имуносупресивно средство при около 175 пациенти след белодробна, 475 пациенти след панкреасна и 630 пациенти след червена трансплантация. Профилът на безопасност на такролимус при тези публикации 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 многоцентрово 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 пероралният 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 многоцентрово проучване включва 205 пациенти, претърпели едновременно трансплантация на панкреас и бъбрек, рандомизирани на такролимус ($n=103$) и на циклоспорин ($n=102$). Началната перорална 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 перорална 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, костно-мозъчно стимулиране, едновременно приложение на интерлевкин-2-антагониста даклизумаб, по-ниски начални дози такролимус с желани концентрации в кръвта 10 до 15 ng/ml и напоследък облъчване на трансплантанта, 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 цяла 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 цяла 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 цяла кръв дава добра представа за системното излагане на такролимус.

Разпределение

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 цяла кръв:плазма. В плазмата такролимус е свързан в голяма степен



плазмените протеини, главно със серумния албумин и α -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 цяла кръв са средно 47,6 l.

T

Биотрансформация

Такролимус се метаболизира основно в черния дроб, предимно чрез цитохром P450-3A4 (CYP3A4) и цитохром P450-3A5 (CYP3A5). 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.

Елиминиране

Такролимус е субстанция с нисък клирънс. При здрави доброволци средният тотален клирънс от тялото (TBC), определен чрез концентрациите на цяла 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 протеинов 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 цяла 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.

След интравенозно и перорално приложение на такролимус, белязан с C¹⁴, 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 Програф 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 при потомството 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

Полиоксетиленово хидрогенирано рициново масло
Дехидратиран алкохол

6.2 Несъвместимости

При разреждане този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, освен споменатите в раздел 6.6.

Такролимус се абсорбира от пластмаси, направени от PVC (поливинилхлорид). Епруветките, спринцовките и всяко друго оборудване, използвано за приготвяне и прилагане на Програф 5mg/ml концентрат за инфузионен разтвор, не трябва да съдържат PVC.

Такролимус е нестабилен в алкална среда. Трябва да се избягва комбинация на разреден Програф 5 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор с други лекарствени продукти, които образуват силно алкален разтвор (напр. ацикловир и ганцикловир).

6.3 Срок на годност

2 години

Готовият за употреба разтвор е с доказана химична и физична стабилност за 24 часа при 25°C.

От микробиологична гледна точка, готовият за употреба разтвор трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, потребителят носи отговорността за времето и условията за съхранението му. Нормално, времето за съхранение не трябва да превишава 24 часа при температура на съхранение от 2° до 8°C, освен в случаите, когато разреждането е осъществено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия за съхранение

Съхранявайте ампулата в оригиналната опаковка за да се предпази от светлина.
Да не се съхранява над 25°C

За условията за съхранение на разредения лекарствен продукт вж. 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

1 ml концентрат за инфузионен разтвор в 2 ml, тип I Ph. Eur. прозрачни стъклени ампули



Всяка кутия съдържа 10 ампули.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Поради имunosупресивния ефект на такролимус, вдишването или директният контакт с кожата или лигавиците на лекарствените форми за инжекционно приложение, праха или гранулите, съдържащи се в продуктите с такролимус, трябва да се избягва по време на подготовката. Ако възникне такъв контакт, измийте кожата и изплакнете засегнатото око или очи.

Програф 5 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор не трябва да се инжектира неразреден.

Програф 5 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор трябва да се разрежда с 5% w/v разтвор на глюкоза или с физиологичен разтвор в полиетиленови, полипропиленови или стъклени бутилки, но не и в контейнери от PVC (вж. раздел 6.2). Трябва да се използват само прозрачни и безцветни разтвори.

Концентрацията на разтвора за инфузия трябва да бъде от порядъка на 0.004 - 0.100 mg/ml. Общият обем на инфузията за 24-часов период трябва да бъде от порядъка на 20 – 500 ml.

Разреденият разтвор не трябва да се прилага като болус.

Всеки неизползван концентрат в отворена ампула или неизползваният разреден разтвор трябва веднага да се отстрани в съответствие с местните изисквания, за да се избегне замърсяване.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20060602

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

Дата на първо разрешаване: 31.10.2006
Дата на последно подновяване: 17.01.2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

