

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба №	31.10.06 11-14670-42
705/17.10.06	<i>Менд</i>

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Prograf 0.5 mg Hard capsules  
Програф 0.5 mg твърди капсули

Prograf 1 mg Hard capsules  
Програф 1 mg твърди капсули

Prograf 5 mg Hard capsules  
Програф 5 mg твърди капсули

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Програф 0.5 mg твърди капсули  
Всяка твърда капсула съдържа 0.5 mg tacrolimus.  
Всяка твърда капсула съдържа 62.85 lactose monohydrate като помощна съставка.

Програф 1 mg твърди капсули  
Всяка твърда капсула съдържа 1 mg tacrolimus.  
Всяка твърда капсула съдържа 61.35 lactose monohydrate като помощна съставка.

Програф 5 mg твърди капсули  
Всяка твърда капсула съдържа 5 mg tacrolimus.  
Всяка твърда капсула съдържа 123.60 lactose monohydrate като помощна съставка.

За пълния списък на помощни съставки виж раздел 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Програф 0.5 mg твърди капсули  
Твърди капсули (с бледожълт цвят)  
Програф 0.5 mg твърди капсули са бледожълти желатинови капсули с отпечатано в червено "0.5 mg" върху капачката на капсулата и "(f) 607" върху тялото на капсулата, съдържаща бял прах.

Програф 1 mg твърди капсули  
Твърди капсули (с непрозрачно бял цвят)



Програф 1 mg твърди капсули са непрозрачно бели желатинови капсули с отпечатано в червено "1 mg" върху капачката на капсулата и "(f) 617" върху тялото на капсулата, съдържаща бял прах.

Програф 5 mg твърди капсули

Твърди капсули (със сивкаво-червен цвят)

Твърди капсули, непрозрачни сивкаво-червени желатинови капсули с отпечатано в бяло "5 mg" върху капачката на капсулата и "(f) 657" върху тялото на капсулата, съдържаща бял прах.

#### **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

##### **4.1 Показания**

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

Лечение на отхвърляне на алографта 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 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.



### **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. 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.

### **Препоръки за дозировка при: чернодробна трансплантация**

#### Профилактика на отхвърляне на трансплантата – 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 трансплантата – 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 трансплантация. Възможно е в някои случаи да се прекрати съпътстващата имunosупресивна терапия, като се стигне до монотерапия с Програф. Подобренето 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 - 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 дозировка при: бъбречна трансплантация**

Профилактика на отхвърляне на трансплантата – 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 трансплантата – 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 0.075-0.100 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. Подобренението 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 антители. 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, препоръчана 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. Подобренението 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).

Пациенти - деца

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 напреднала възраст

Досега няма налични доказателства, че при пациенти в напреднала 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



прекръпяване на циклоспорина. Мониторингът 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.

Кръвните нива на такролимус 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 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.

#### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към такролимус или други макролиди.  
Свръхчувствителност към някоя от помощните съставки.



#### 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.

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 до понижаване на концентрацията на такролимус в кръвта и до намаляване на клиничния му ефект (виж раздел 4.5: Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействия).

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.

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 (виж раздел 4.2 и 4.5).

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, но засега няма съществено доказателство, че може да причини Torsades de Pointes. Специално трябва да се внимава при пациенти с диагностициран или със съмнение за вродено удължен QT синдром.

Съобщава се, че при пациенти, лекувани с Програф, се развиват свързани с Епщайн-Бар вирус (EBV) лимфопролиферативни смущения. 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 излагането на слънчева светлина и УВ лъчи трябва да се ограничи чрез обличане на предпазни дрехи и употреба на средства срещу слънчево изгаряне с висок защитен фактор.

Както и с другите активни имunosупресивни съединения, рискът от вторичен рак е неизвестен (виж раздел 4.8).

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.

#### **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. 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 се препоръчва мониториране на концентрациите на такролимус в кръвта, когато се използват едновременно субстанции, които може да променят метаболизма на CYP3A4 и да се адаптира дозировката на такролимус, както е необходимо, за да се поддържа подобна концентрация в кръвта (виж раздели 4.2 и 4.4).

##### Инхибитори на метаболизма

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

Силни взаимодействия се наблюдават с противогъбичкови средства като кетоназол, флуконазол, интраконазол и вориконазол, макролидния антибиотик еритромицин или HIV протеазни инхибитори (напр. ритонавир). Едновременната употреба на тези субстанции може да изисква по-ниски дози такролимус при почти всички пациенти.

По-слаби взаимодействия са наблюдавани с клотримазол, кларитромицин, йозамицин, нифедипин, никардипин, дилтиазем, верапамил, диназол, етинил-естрадиол, омепразол, нефазодон.



“Ин-витро” следните субстанции се оказват потенциални инхибитори на метаболизма на такролимус: бромокриптин, кортизон, дапсон, ерготамин, гестоден, лидокаин, мефенитоин, миконозал, мидазолам, нилвадипин, норетиндрон, хинидин, тамоксифен, (триацетил)олеандомицин. Съобщава се, че сокът от грейпфрут увеличава кръвното ниво на такролимус и затова трябва да се избягва.

#### 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 полуелиминиране 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 (виж 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 полуелиминиране на фенобарбитал и антипирин.

#### 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, клотримоксазол, 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).

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.

#### Съображения относно свързването с протеин

Такролимус се свързва екстензивно с плазмените протеини. Трябва да се имат предвид възможните взаимодействия с други лекарствени продукти, известни с високия си афинитет към плазмените протеини (напр. НСПВС, орални антикоагуланти или орални антидиабетични средства).

#### **4.6 Бременност и кърмене**

Данните, получени при хора, показват, че такролимус е способен да преминава през плацентата. Ограничени данни от реципиенти на органични 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. 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 (виж раздел 5.3). Такролимус оказва влияние върху мъжкия фертилитет при плъхове (виж 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.

#### **4.7 Влияние 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 (>1/10); чести (>1/100, < 1/10); необичайни (>1/1000, <1/100); редки (>1/10000, < 1/1000); много редки (< 1/10000, включително и изолирани съобщения).

##### Инфекции и заразяване

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

##### Доброкачествени, злокачествени и неспецифични неоплазми

Пациентите, подложени на имunosупресивна терапия, са с по-висок риск за злокачественост. Съобщава се за доброкачествени, както и за злокачествени неоплазми, включително и свързаните с EBV лимфопрлиферативни смущения и кожни злокачествени образувания във връзка с лечение с такролимус.

##### Смущения в кръвната и лимфната система

Чести: анемия, левкопения, тромбоцитопения, левкоцитоза, абнормни еритроцити.  
Необичайни: коагулопатия, абнормни анализи на кръвосъсирване и кръвене, панцитопения, неутропения.  
Редки: тромботична, тромбоцитопенична пурпура, хипопротромбинемия.

##### Смущения на имунната система

Алергични и анафилактоидни реакции са наблюдавани при пациенти, получаващи такролимус (виж раздел 4.4).

##### Ендокринни смущения

Редки: хирзутизъм.



### Метаболизъм и смущения в храненето

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

### Психиатрични смущения

- Много чести: безсъние.
- Чести: симптоми на безпокойство, обърканост и дезориентация, депресия, депресивно настроение, смущения в настроението, кошмари, халюцинации, психични смущения
- Необичайни: психотични смущения

### Смущения на нервната система

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

### Очни смущения

- Чести: замъглено зрение, фотофобия, очни смущения
- Необичайни: катаракта
- Редки: слепота

### Смущения в слуха и вестибуларната функция

- Чести: шум в ушите
- Необичайни: намален слух
- Редки: приемно намаление на слуха
- Много редки: влошено чуване

### Сърдечни смущения

- Чести: исхемични смущения на коронарните артерии, тахикардия
- Необичайни: вентрикуларни аритмии и сърдечен арест, сърдечна недостатъчност, кардиомиопатии, вентрикуларна хипертрофия, суправентрикуларни аритмии, палпитации,



Редки: абнормни находки в ЕКГ, абнормни пулс и сърдечна честота  
Много редки: перикарден излив  
абнормна ехокардиография

#### Съдови смущения

Много чести: хипертония  
Чести: хеморагия, тромбоемболични и исхемични събития,  
периферни съдови смущения, съдови хипотензивни  
смущения  
Необичайни: инфаркт, дълбока венозна тромбоза на крайник, шок

#### Дихателни, торакални и медистинални смущения

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

#### Стомашно-чревни смущения

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  
Необичайни: паралитичен илеус, перитонит, остър и хроничен  
панкреатит, увеличена кръвна амилаза, гастроезофагеален  
рефлукс, смутено изпражнение на стомаха  
Редки: субилеус, псевдокиста на панкреаса

#### Жлъчно-чернодробни смущения

Чести: абнормни чернодробни ензими и функция, 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

#### Смущения на кожа и подкожие

Чести: пруритус, обрив, алопеция, акне, увеличено изпотяване  
Необичайни: дерматит, фоточувствителност  
Редки: токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell).  
Много редки: синдром на Stevens Johnson



Мускулно-скелетни смущения и смущения на съединителна тъкан  
Чести: артралгия, мускулни крампи, болка в крайниците и болка в гърба  
Необичайни: ставни смущения

Смущения в бъбречна и пикочна система  
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  
Необичайни: анурия, хемолитичен уремичен синдром  
Много редки: нефропатия, хеморагичен цистит

Смущения в репродуктивната система и гърдите  
Необичайни: дисменорея и маточно кървене.

Общи смущения и състояние на мястото на приложение  
Чести: астенични състояния, фебрилни смущения, едем, болка и дискомфорт, увеличена алкална фосфатаза, увеличено телесно топло, смутено възприемане на телесната температура  
Необичайни: мултиорганна недостатъчност, заболяване подобно на инфлуенца, нарушена поносимост към температура, усещане за натиск в гърдите, чувство за нервност и тревожност, повишена лактат-дехидрогеназа в кръвта, намаление на телесното топло  
Редки: жажда, падане, стягане в гърдите, намалена подвижност, язва  
Много редки: увеличена мастна тъкан

Травма, отравяне и процедурни усложнения  
Чести: първично нарушение функцията на присадката.

#### 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 данни

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Макролиден имуносупресант.

АТС код: L04A A05

#### Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

На молекулно ниво ефектите на такролимус изглежда се медираат 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 "ин-витро" и "ин-виво".

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 други важни трансплантации на органи

Програф е включен в приетото лечение като първичен имуносупресивен лекарствен продукт след трансплантация на панкреас, бял дроб и черва. В научните публикации такролимус е изпитван като първично имуносупресивно средство при около 175 пациенти след белодробна, 475 пациенти след панкреасна и 630 пациенти след чревна 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 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%). (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 CMV (cytomegalo-virus) инфекциите, костно-мозъчно 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

### Резорбция

Показано е, че при човек такролимус се резорбира 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 резорбира непрекъснато в по-дълъг период, като профилът на резорбция 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 резорбция на такролимус е по-голяма, когато се приема на гладно. Присъствието на храна намалява и скоростта и степента на резорбция на такролимус, като този ефект е най-силно изразен след прием на храни 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 резорбцията на Програф.

Съществува 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 стойностите 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 увеличеният под действието на кортикостероиди метаболизъм, са отговорни за по-високия клирънс, наблюдаван след трансплантацията.

Времето на полуелиминиране на такролимус е дълго и променливо. При здрави доброволци средното време на полуелиминиране 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 полуелиминиране, 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 "ин-витро" 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.

### Екскретиране

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.

При плъхове и зайци се наблюдава ембриофетална токсичност, ограничена от 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 се наблюдава отрицателен ефект на такролимус върху мъжкия фертилитет под форма на намален брой сперматозоиди и намалена подвижност.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ СВОЙСТВА**

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

Програф 0.5 mg твърди капсули

Капсулно съдържание: Hypromellose, croscarmellose sodium, lactose monohydrate, magnesium stearate.

Капсулна обвивка: Titanium dioxide (E171), yellow iron oxide (E172), gelatine.

Масило, отпечатано върху капсулната обвивка: Shellac glaze, lecithin (soya), dimeticon, red iron oxide (E172).

Програф 1 mg твърди капсули



Капсулно съдържание: Hypromellose, croscarmellose sodium, lactose monohydrate, magnesium stearate.

Капсулна обвивка: Titanium dioxide (E 171), gelatine.

Масило, отпечатано върху капсулната обвивка: Shellac glaze, lecithin (soya), dimeticon, red iron oxide (E 172).

Програф 5 mg твърди капсули

Капсулно съдържание: Hypromellose, croscarmellose sodium, lactose monohydrate, magnesium stearate.

Капсулна обвивка: Titanium dioxide (E 171), red iron oxide (E 172), gelatine.

Масило, отпечатано върху капсулната обвивка: Shellac glaze, lecithin (soya), dimeticon, titanium dioxide (E 171).

## 6.2 Несъвместимости

Такролимус е несъвместим с ПВХ. Тръбичките, спринцовките и другото оборудване, използвано за приготвяне на суспензия от съдържанието на Програф, не трябва да съдържат ПВХ.

## 6.3 Срок на годност

Програф 0.5 mg твърди капсули

2 години

След отваряне на алуминиевата обвивка: 1 година

Програф 1 mg твърди капсули

3 години

След отваряне на алуминиевата обвивка: 1 година

Програф 5 mg твърди капсули

3 години

След отваряне на алуминиевата обвивка: 1 година

## 6.4 Специални условия за съхранение

Блистерите трябва да се съхраняват на сухо място в оригиналната опаковка.

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

Пациентите трябва да бъдат информирани да не поглъщат сушителя.

## 6.5 Данни за опаковката

Прозрачен PVC/PVDC алуминиев блистер, опакован в алуминиева обвивка със сушител.

Един блистер съдържа 10 капсули



Програф 0.5 mg твърди капсули  
Големина на опаковката: опаковка с 30 твърди капсули.

Програф 1 mg твърди капсули  
Големина на опаковките: опаковка с 30 и с 60 твърди капсули.

Програф 5 mg твърди капсули  
Големина на опаковките: опаковка с 30 и с 60 твърди капсули.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при боравене**

Няма специални изисквания.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Astellas Pharma GmbH  
Neumarkter Str. 61  
81673 München  
Germany

#### **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

#### **9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА**

#### **10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА**

01.03.2006

