

# Імуносупресія після трансплантації у рутинній медичній практиці Франції

## Застосування гранул такролімусу для приготування пероральної суспензії: дослідження OPTIMOD

Сучасна опорна схема імуносупресії після трансплантації солідних органів включає потрійну терапію інгібіторами кальциневрину, мофетилу мікофенолатом або мікофеноловою кислотою та кортикостероїдами. Стандартом лікування пацієнтів після трансплантації є такролімус – інгібітор кальциневрину, який призначають 80% таких хворих. За даними австралійського дослідження, частота призначення такролімусу зросла у 2,2 раза протягом 2007–2013 рр. (Gardiner K.M. et al., 2015). Проте вузький терапевтичний індекс інгібіторів кальциневрину потребує частого визначення концентрації препарату у крові для досягнення бажаної системної експозиції та мінімізації асоційованої з лікуванням токсичності (Kahan B.D. et al., 2002). Для оптимізації імуносупресії можуть бути застосовані різноманітні терапевтичні комбінації з модифікацією дозування, що є звичною практикою у разі потенційної фармакокінетичної взаємодії лікарських препаратів.

Доступні різні форми такролімусу для перорального застосування, у тому числі капсули з негайним вивільненням активного компонента для прийому 2 рази на добу, капсули пролонгованої дії для прийому 1 раз на добу та гранули з негайним вивільненням діючої речовини для прийому 2 рази на добу (Modigraf™, Astellas Pharma, Японія). Спостереження 9 дорослих пацієнтів у стабільному стані після трансплантації нирки, яким капсули з негайним вивільненням такролімусу замінили на гранули такролімусу, дало змогу стверджувати, що обидві форми препарату забезпечували аналогічні показники максимальної концентрації такролімусу, часу її досягнення та площі під кривою «концентрація – час» (AUC) протягом 12 год (Takahara S. et al., 1998). Дослідження, у яких безпосередньо порівнювали фармакокінетику такролімусу у гранулах і капсулах пролонгованої дії, відсутні.

Відомо, що капсули негайної та пролонгованої дії характеризуються аналогічною AUC при нижчій максимальній концентрації для пролонгованої форми, що пов'язано з подовженим часом абсорбції у шлунково-кишковому тракті (Alloway R. et al., 2005; Tsunashima D. et al., 2014, 2016).

Найменшим дозуванням капсул такролімусу негайної та пролонгованої дії є 0,5 мг. Гранули такролімусу доступні у дозі 0,2 мг, перед пероральним прийомом їх розчиняють у воді. Дозування по 0,2 мг дозволяє точніше титрувати дозу, ніж при застосуванні капсул, з урахуванням таких параметрів, як маса тіла пацієнта, потенційна взаємодія з іншими препаратами (наприклад, протигрибковими при гепатиті С чи вірусі імунодефіциту людини або протигрибковими; European Medicines Agency. European public assessment report: Modigraf, 2009). Гранули такролімусу також

є альтернативою для пацієнтів, які не можуть або не хочуть перорально приймати тверді лікарські форми.

OPTIMOD – проспективне неінтервенційне дослідження, що проводилося протягом 6 міс у пацієнтів після трансплантації, які отримували гранули такролімусу для запобігання відторгненню органів, у рутинній клінічній практиці у Франції. Метою дослідження була характеристика контингенту хворих, ефективності та безпеки гранул такролімусу, прихильності пацієнтів до лікування.

### Матеріали та методи

Імуносупресивна терапія визначалась при включенні у дослідження та через 6 міс (контрольний візит). Концентрація препарату у крові оцінювалась протягом 6 міс спостереження. Досягнення цільового показника концентрації такролімусу оцінювалось дослідником як «так» або «ні». Про випадки гострого клінічного відторгнення або втрати органа, смерті або побічних явищ (у тому числі тяжких) повідомляли протягом дослідження. Для з'ясування дотримання курсу терапії використовували опитувальник Giretd. Загальне задоволення лікуванням, простоту та частоту застосування препарату оцінювали за допомогою опитувальника. Для пацієнтів-дітей опитувальник заповнювали батьки або законні опікуни.

### Результати

Протягом березня 2013 р. – червня 2014 р. у дослідженні OPTIMOD взяли участь 18 центрів із залученням 66 хворих. П'ять хворих не підлягали критеріям включення, тому виконували аналіз даних 61 пацієнта, з яких 34 (55,7%) були діти та 27 (44,3%) – дорослі. Більшість пацієнтів були чоловічої статі (72,1%) як серед

дітей (79,4%), так і серед дорослих (63%). Середній вік у дитячій групі становив 8±4 роки (від 1 до 16 років), а у дорослій – 48±15 років (від 18 до 70 років). Характеристики пацієнтів наведені у табл. 1. Всі пацієнти при включенні у дослідження отримували супровідну імуносупресивну терапію, частіше мікофеноловою кислотою (75,4%) та кортикостероїдами (59%). Серед препаратів, що, ймовірно, могли взаємодіяти з такролімусом, до початку лікування пацієнти приймали протигрибкові (13,1%), протівірусні засоби (6,6%), інгібітори протонної помпи (3,3%) та аспірин (1,6%).

**Характеристики лікування.** Терапію гранулами такролімусу призначили всім хворим після включення у дослідження. У 15 (24,6%) пацієнтів це відбулося відразу після трансплантації (перша лінія) та було продовженням у 46 (75,4%) хворих (конверсія). Усі пацієнти, які отримували терапію першої лінії, були дітьми, натомість як конверсія проводилася переважно у дорослих. Медіана часу від трансплантації до призначення гранул такролімусу становила 1 день (від 0 до 10 днів) у пацієнтів, які отримували гранули такролімусу в першій лінії, та 16 (від 1 до 168) міс при конверсії. Конверсія передбачала перехід від застосування іншої форми такролімусу (негайної або пролонгованої дії) до прийому гранул із негайним вивільненням діючої речовини у 41 (89,1%) хворого та циклоспорину у 4 (8,7%) хворих. У 14 (23%) пацієнтів (13 з яких були діти, котрі отримували першу лінію терапії) основними причинами призначення такролімусу у гранулах були потреба в регулюванні дози та застосуванні специфічної лікарської форми препарату. Медіана дози, яку призначали пацієнтам при включенні в дослідження, становила 2,4 мг/добу для першої лінії терапії та 0,8 мг/добу для конверсії. Протягом періоду спостереження доза була модифікована у 48 (78,7%) хворих, у середньому – 3,1 коригування на пацієнта (4,7 для першої лінії та 2,4 для конверсії), переважно це було зниження дози. Пацієнти, яким була виконана трансплантація нирки, були дітьми, за винятком одного. Медіана дози гранул такролімусу, яку отримували пацієнти при включенні в дослідження, після трансплантації нирки становила 2 мг/добу, після трансплантації легені – 0,8 мг/добу. За період спостереження лікування було модифіковано у 76% пацієнтів з трансплантацією нирки та у 81% реципієнтів легені з середньою кількістю коригувань 4,6 та 2,2 відповідно. П'ятнадцять (13,3%) пацієнтів не закінчили лікування, зокрема через неналежну таргетну концентрацію препарату у крові (n=10), додаткові призначення лікарських засобів, що потенційно супроводжувалися лікарською взаємодією (n=3), тяжкі побічні явища (кардіотоксичність, n=1) та відмову хворого від прийому засобу, оскільки його смак не подобався (n=1). Лікування припинили 2 (10,5%) пацієнти після трансплантації нирки, 10 (58,8%) – легені, 2 (22,2%) – печінки, 1 (50%) – серця. Інформація щодо характеристик лікування гранулами такролімусу наведена в табл. 2.

**Концентрація такролімусу у крові (C<sub>0</sub>).** Протягом 6-місячного спостереження кожному пацієнту у середньому 8 разів проводилося дослідження концентрації такролімусу

Таблиця 1. Характеристики пацієнтів

Характеристика	Діти (n=34)	Дорослі (n=27)	Разом (n=61)
Стать, n (%)			
Чоловіча	27 (79,4)	17 (63,0)	44 (72,1)
Жіноча	7 (20,6)	10 (37,0)	17 (27,9)
Вік, років			
Середній	8±4	48±15	25±22
Медіана	7	51	15
Мінімальний-максимальний	1-16	18-70	1-70
Трансплантований орган, n (%)			
Нирка	24 (70,6)	1 (3,7)	25 (41,0)
Легеня	-	21 (77,8)	21 (34,4)
Печінка	8 (23,5)	3 (11,1)	11 (18,0)
Серце	1 (2,9)	2 (7,4)	3 (4,9)
Печінка-нирка	1 (2,9)	-	1 (1,6)
Супутня імуносупресія при включенні у дослідження, n (%)			
Мікофенолова кислота	29 (85,3)	17 (63,0)	46 (75,4)
Кортикостероїди	18 (52,9)	18 (66,7)	36 (59,0)
Інше	14 (41,2)	15 (55,6)	29 (47,5)
Лінія терапії, n (%)			
Перша	15 (44,1)	-	15 (24,6)
Конвертована терапія (конверсія)	19 (55,9)	27 (100,0)	46 (75,4)

Таблиця 2. Лікування гранулами такролімусу

Параметр	Лікування			Трансплантат					
	Перша лінія (n=15)	Конверсія (n=46)	Разом (n=61)	Нирка (n=25)	Легеня (n=21)	Печінка (n=11)	Серце (n=3)	Печінка-нирка (n=1)	Разом (n=61)
Показання, n (%)									
Профілактика відторгнення	15 (100,0)	43 (93,5)	58 (95,1)	25 (100,0)	18 (85,7)	11 (100,0)	3 (100,0)	1 (100,0)	58 (95,1)
Лікування відторгнення	-	3 (6,5)	3 (4,9)	-	3 (14,3)	-	-	-	3 (4,9)
Причина, n (%)									
Підбір дози	2 (13,3)	39 (84,8)	41 (67,2)	14 (56,0)	20 (95,2)	3 (27,5)	3 (100,0)	1 (100,0)	41 (67,2)
Лікарська форма	13 (86,7)	1 (2,2)	14 (23,0)	8 (32,0)	-	6 (54,5)	-	-	14 (23,0)
Інше	7 (46,7)	20 (43,5)	27 (44,3)	12 (48,0)	8 (38,0)	5 (45,5)	2 (66,7)	-	27 (44,3)
Доза для першої лінії, мг/добу									
Середня	2,5±1,6	1,8±1,9	1,9±1,8	2,6±1,8	1,2±1,6	1,8±1,9	1,3±0,9	4,4	1,9±1,8
Медіана	2,4	0,8	1,2	2,0	0,8	1,0	0,8	-	1,2
Максимальна-мінімальна	0,4-5,8	0,2-8,8	0,2-8,8	0,8-8,8	0,4-8,0	0,2-5,8	0,2-2,4	-	0,2-8,8
Кількість модифікацій протягом лікування, n (%)									
Середня	15 (100,0)	33 (71,7)	48 (78,7)	19 (76,0)	17 (81,0)	9 (81,8)	2 (66,7)	1 (100,0)	48 (78,7)
Медіана	4,7±3,3	2,4±1,7	3,1±2,5	4,6±2,9	2,2±1,7	2,4±2,1	1,0±0,0	1	3,1±2,5
Тип модифікації лікування, n (%)									
Зниження дози	12 (80,0)	18 (54,5)	30 (62,5)	15 (78,9)	9 (52,9)	5 (55,6)	1 (50,0)	-	30 (62,5)
Підвищення дози	10 (66,7)	17 (51,5)	27 (56,3)	14 (73,7)	7 (41,2)	5 (55,6)	-	1 (100,0)	27 (56,3)
Тимчасове припинення	3 (20,0)	1 (3,0)	4 (8,3)	1 (5,3)	1 (5,9)	2 (22,2)	-	-	4 (8,3)
Остаточне припинення	3 (20,0)	12 (36,4)	15 (31,3)	2 (10,5)	10 (58,8)	2 (22,2)	1 (50,0)	-	15 (31,3)

у крові. Медіана часу для досягнення таргетного рівня  $C_0$  становила 20 днів (27,5 дня при першій лінії терапії та 20 днів при конверсії). У 3 хворих  $C_0$  становила  $<5$  нг/мл або  $>20$  нг/мл, що розцінювалося як побічне явище. Одразу після призначення такролімусу  $C_0$  була вищою, ніж через 1 міс спостереження ( $11,5 \pm 10,3$  нг/мл після 1-го тижня проти  $6,5 \pm 2,3$  нг/мл після 1-2-го місяця відповідно). Відмічено, що  $C_0$  була стабільною з 1-го місяця до кінця спостереження (6-го місяця). Варіабельність  $C_0$  була вищою протягом 1-го місяця лікування, ніж у наступні місяці. У пацієнтів після конверсії терапії  $C_0$  була стабільною. Діти мали вищу середню  $C_0$ , ніж дорослі пацієнти, протягом 1-го місяця лікування такролімусом, після чого середня  $C_0$  у дітей до кінця дослідження була нижчою. Динаміка зміни  $C_0$  у різних популяціях представлена на рис. 1, 2.

**Ефективність та безпека.** За період спостереження відмічено 10 епізодів відторгнення трансплантата: у 5 (14,7%) дітей (4 реципієнти печінки та 1 реципієнт нирки) та у 5 (18,5%) дорослих (всі реципієнти легені). Одна дитина, яка була реципієнтом печінки, мала 2 епізоди відторгнення з інтервалом 26 днів. У 10 з 11 епізодів відторгнення шляхом біопсії було підтверджено гостре клітинне відторгнення, а в одному – відторгнення у реципієнта легені було опосередковане антитілами. П'ять епізодів виникли на тлі першої лінії терапії, шість – після конверсії. У 9 з 10 епізодів відторгнення були наявні дані спостереження; середній час від трансплантації до відторгнення становив  $6,5 \pm 6$  міс (медіана 6,7 міс, діапазон від 0,2 до 18 міс). Жоден епізод відторгнення протягом дослідження не закінчився втратою трансплантата. У період спостереження померла одна жінка віком 40 років, яка була реципієнткою легені (через 15 міс після трансплантації та через 3,5 міс лікування гранулами такролімусу). Причина смерті – хронічна дихальна недостатність, яка не була пов'язана з прийомом гранул.

**Побічні реакції.** Протягом дослідження було зафіксовано 30 випадків побічних реакцій у 16 (26,2%) пацієнтів. Сім побічних реакцій у 3 (4,9%) хворих були розцінені як пов'язані з лікуванням: чотири інфекційних ускладнень (три з них – в одного пацієнта), асоційований з вірусом Епштейна – Барр лімфопроліферативний розлад, діабет і гостре клітинне відторгнення. Всі випадки пов'язаних із лікуванням ускладнень були розцінені як серйозні, за винятком гострого клітинного відторгнення. За період спостереження на фоні прийому гранул такролімусу істотних змін у метаболічному профілі (включаючи рівень печінкових ферментів, сироваткового креатиніну та протеїнури) не зафіксовано.

**Дотримання режиму лікування та задоволення пацієнтів.** При візиті через 6 міс лікування опитувальник заповнили 47 (77%) хворих, з них 25 (53,2%) були діти та 22 (46,8%) – дорослі. Всі респонденти повідомляли про добре дотримання режиму чи незначні порушення, що були пов'язані з частим прийомом гранул такролімусу. Шістнадцять (34%) хворих були дуже задоволені лікуванням, 21 (44,7%) – задоволені, 10 (21,3%) – помірно задоволені або незадоволені.

### Обговорення

У цьому обсерваційному дослідженні були представлені більшість варіантів трансплантації солідних органів (за винятком підшлункової залози та кишечника), проте залучення хворих було на 40% меншим від запланованого. Контингент реципієнтів загалом відповідав загальній популяції пацієнтів, яким було виконано трансплантацію. Більшість пацієнтів – це реципієнти нирки, проте частка реципієнтів легені (34,4%) була більшою за загальний показник у популяції (6% у 2013 р. за даними Agence de la biomedecine. Le rapport medical et scientifique du prelevement et de la greffe en France, 2013). Останнє може бути пов'язане з тим, що ця категорія хворих потребує особливо точного підбору дози, це можливо завдяки використанню такролімусу у формі гранул та прищільному моніторингу з огляду на потенційну взаємодію лікарських препаратів (Bhorade S.M. et al., 2009; Scheffert J.L. et al., 2014).

У цьому неінтервенційному дослідженні режим дозування такролімусу та його адаптацію визначав лікар. Дітям необхідне призначення малих доз такролімусу, проте, зважаючи на гетерогенність педіатричної популяції, необхідно індивідуально підбирати дозу з урахуванням віку, маси тіла, генетичних варіацій у метаболічних ензимах (поліморфізм цитохрому P450 3A5 – CYP3A5), що можливо з використанням гранул такролімусу (Kausman J.Y. et al., 2008; De Wildt S.N. et al., 2011). Лікування такролімусом у першій лінії було розпочато негайно після трансплантації у 15 із 34 дітей.

У дорослій популяції, де у всіх пацієнтів відбувалася конверсія на гранули такролімусу, на початку лікування необхідно було підібрати дозу препарату. Як було зазначено вище, велику частку цих хворих склали реципієнти легені, які мають специфічні потреби. Наприклад, існують значні взаємодії між такролімусом та індукторами або інгібіторами CYP450 (Bhorade S.M. et al., 2009; Scheffert J.L. et al., 2014; наприклад, протигрибковими засобами, які часто призначають реципієнтам легені для профілактики чи лікування інфекцій; Schaenman J.M., 2013). Троє пацієнтів, які були

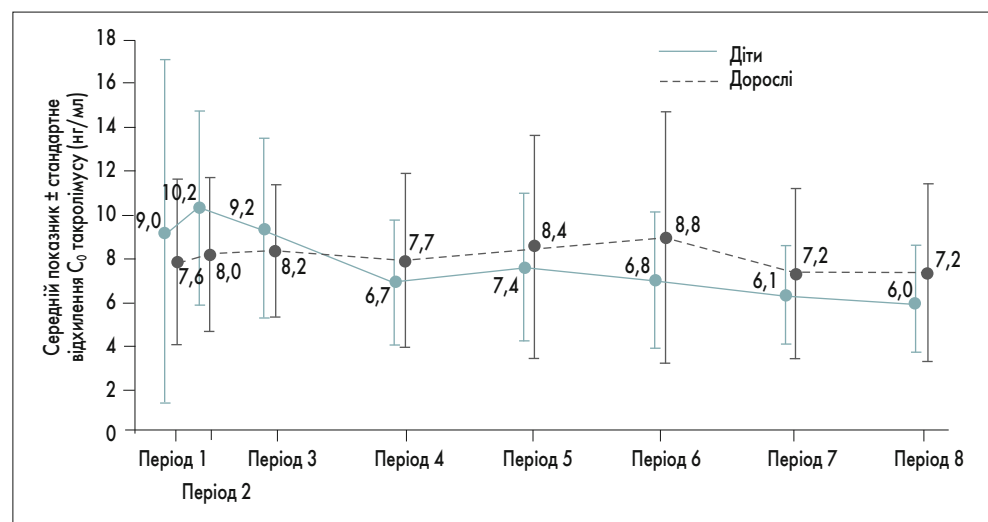


Рис. 2. Динаміка зміни середньої  $C_0$  у пацієнтів залежно від вікової групи

включені у це дослідження, одночасно отримували терапію з приводу гепатиту С і потребували коригування доз через взаємодію між боцепревіром/телапревіром і такролімусом (Schaenman J.M., 2013).

Середня концентрація такролімусу протягом 1-го місяця після призначення його у формі гранул у першій лінії була вищою порівняно з наступними місяцями. Оскільки всі пацієнти, які отримували такролімус у першій лінії, були дітьми, клініцисти неохоче ризикували недостатньою імуносупресією у цій вразливій когорті хворих. Натомість середня концентрація такролімусу у крові в пацієнтів після введення на лікування гранулами такролімусу була загалом стабільною. Під час спостереження у більшості хворих підвищували або знижували дози такролімусу, переважно з метою досягнення таргетної  $C_0$ . Це узгоджується з вимогами до реципієнтів через вузький терапевтичний індекс інгібіторів кальциневрину (Schiff J. et al., 2007; Sommerer C. et al., 2009; Marquet P., 2010). У цьому дослідженні лише 3 хворих мали  $C_0 < 5$  нг/мл або  $> 20$  нг/мл.

Протягом 6-місячного спостереження показники виживаності трансплантатів і пацієнтів становили 100 та 98,4% відповідно. Смерть 40-річної реципієнтки легені, у якої був кістозний фіброз, була спричинена хронічною дихальною недостатністю. Пацієнти з легеневим фіброзом або скомпрометованими дихальними шляхами мають вищий ризик смерті після повторної трансплантації легені (Kawut S.M., 2011), тому ця смерть вважалася не пов'язаною з лікуванням. Високі показники виживаності трансплантатів і пацієнтів у цьому дослідженні зів'язані з показниками 12-місячного відкритого рандомізованого дослідження III фази за участю дітей після трансплантації печінки із призначенням гранул такролімусу у першій лінії, в якому 12-місячна виживаність трансплантата та пацієнтів складала 92,3 і 93,4% відповідно (Kelly D. et al., 2004). Подібні високі показники виживаності також були зареєстровані для педіатричних і дорослих реципієнтів протягом 1 року після введення капсул такролімусу негайного або тривалого вивільнення de novo чи після конверсії терапії такролімусом із капсул негайної дії на пролонговану форму.

Відомо, що при конверсії терапії такролімусом із капсул негайного вивільнення на гранули не було випадків відторгнення або дисфункції трансплантата. Частота відторгнення у цьому 6-місячному дослідженні також була низькою: лише 11 епізодів відторгнення спостерігались у 10 (16,4%) пацієнтів: 5 дітей та 5 дорослих, жоден з них не призвів до втрати трансплантата. Крім того, лише 1 епізод відторгнення лікар оцінив як, імовірно, пов'язаний з лікуванням такролімусом. Це було гостре пограничне клітинне відторгнення через 3,5 міс після трансплантації нирки та початку лікування

у дитини, яка отримувала гранули такролімусу як першу лінію терапії, однак подробиці зв'язку з лікуванням такролімусом відсутні.

Під час подальшого спостереження у цьому дослідженні у 2 пацієнтів було зареєстровано інфекційні ускладнення, пов'язані з лікуванням. Інші побічні явища, пов'язані з лікуванням, були поодинокими.

Дотримання імуносупресивної терапії є важливою умовою уникнення відторгнення трансплантата, проте порушення режиму прийому препаратів є частим явищем серед реципієнтів, що спостерігається у від 2 до 68% випадків. Гранули такролімусу потребують більшої підготовки перед прийомом, ніж інші лікарські форми, що могло вплинути на результат. Прихильність до лікування, про яку повідомляли досліджувані, була хорошою з незначними відхиленнями та затримкою. Загалом пацієнти були задоволені лікуванням, менше 1/4 пацієнтів, які перейшли на прийом гранул такролімусу, повідомили про низький рівень задоволення лікуванням. Можливо, пацієнти після конвертованої терапії повідомляли про нижчий рівень задоволення, оскільки були задоволені початковою схемою, а незнайомий новий режим міг негативно вплинути на рівень їх задоволення лікуванням.

Це дослідження має деякі обмеження, такі як відбір пацієнтів, що притаманне обсерваційним дослідженням. Менший за очікуваний розмір вибірки може вплинути на екстраполяцію результатів на загальну популяцію пацієнтів, які отримували гранули такролімусу. Однак його результати мають важливе значення, оскільки це перше когортне дослідження використання такролімусу у формі гранул у пацієнтів після трансплантації солідних органів у Франції. Шестимісячний період спостереження – це малий термін для оцінювання довгострокових результатів щодо ефективності та безпеки препарату. Тим не менше результати, отримані протягом цього періоду, істотно не відрізняються від опублікованих результатів попередніх клінічних досліджень (Takahara S. et al., 1998; Kelly D. et al., 2004).

### Висновки

Результати дослідження OPTIMOD показали, що при використанні у рутинній практиці такролімусу у формі гранул для приготування пероральної суспензії має прийнятний профіль переносимості та є ефективним у запобіганні відторгненню трансплантата. Гранули такролімусу можуть бути альтернативою у лікуванні дітей і пацієнтів із затрудненим ковтанням, а також за необхідності точного коригування дози у зв'язку із взаємодією з іншими лікарськими препаратами.

Переклала з англ. **Олена Поступаленко**

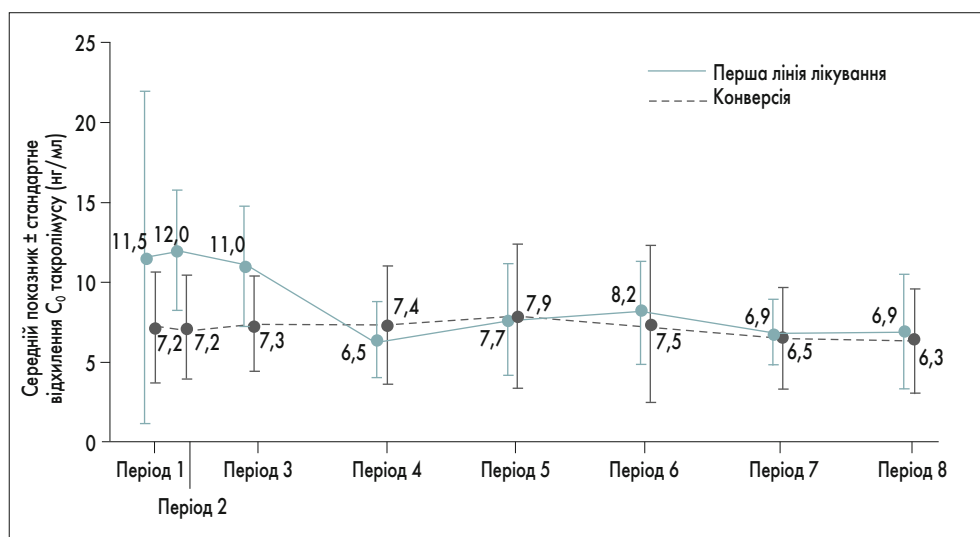


Рис. 1. Динаміка зміни середньої  $C_0$  залежно від типу терапії такролімусом

Період 1 – 1-й тиждень від початку першої лінії терапії; період 2 – 2 тижні від початку першої лінії терапії; період 3 – 2 тижні – 1-й місяць від початку першої лінії терапії; період 4 – 1-2-й місяці від початку першої лінії терапії; період 5 – 2-3-й місяці від початку першої лінії терапії; період 6 – 3-4-й місяці від початку першої лінії терапії; період 7 – 4-5-й місяці від початку першої лінії терапії; період 8 – 5-6-й місяці від початку першої лінії терапії



# Адваграф® – інноваційна форма такролімусу для одноразового добового прийому. Застосування Адваграфу® характеризується низькою варіабельністю зміни концентрації такролімусу у реципієнтів, які перенесли трансплантацію нирки<sup>1</sup>.

## Інформація з інструкції для медичного застосування лікарського засобу АДВАГРАФ® (ADVAGRAF®)

### Склад: діюча речовина: такролімус:

1 капсула містить такролімусу (у вигляді кристалогідрату) 0,5 мг або 1 мг, або 3 мг, або 5 мг.

### Лікарська форма. Капсули пролонгованої дії.

Основні фізико-хімічні властивості: **капсули 0,5 мг** – тверді желатинові капсули № 5, на біло-жовтій кришці капсули нанесений червоний напис «0,5 mg», на жовтогарячому корпусі капсули нанесений червоний напис «0,5 mg», на жовтогарячому корпусі капсули нанесений червоний напис «0,5 mg», на жовтогарячому корпусі капсули нанесений червоний напис «0,5 mg».

### Фармакологічна група. Імуносупресанти. Інгібітори кальциневрину. Код АТХ L04A D02.

**Фармакокінетика. Фармакодинаміка.** На молекулярному рівні ефекти і внутрішньоклітинна кумуляція такролімусу зумовлені зв'язуванням з цитозольним білком (FKBP 12). Комплекс FKBP 12–такролімус специфічно і конкурентно інгібує кальциневрин та ін.

**Фармакокінетика. Абсорбція.** Встановлено, що в організмі людини такролімус швидко абсорбується у шлунково-кишковому тракті. Адваграф® (капсули пролонгованої дії) – препарат у лікарській формі, що забезпечує тривалу абсорбцію такролімусу у шлунково-кишковому тракті.

**Такролімус – речовина з низьким кліренсом.** У здорових добровольців середній період напіввиведення у цільній крові становить майже 43 години. **Метаболізм і біотрансформація.** Такролімус активно метаболізується у печінці, головним чином за допомогою цитохрому P450–3A4.

### Клінічні характеристики.

**Показання.** Попередження і лікування відторгнення алотрансплантата печінки, нирки у дорослих пацієнтів. Лікування відторгнення алотрансплантата, резистентного до стандартних режимів імуносупресивної терапії у дорослих пацієнтів.

**Протипоказання.** Гіперчутливість до такролімусу, інших макролідів.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Одночасний прийом препаратів з установленою інгібуючою або індуючою дією на CYP3A4 може відповідно підвищити або зменшити концентрації такролімусу у крові.

**Особливості застосування. Шлунково-кишкові розлади.** У пацієнтів, які отримували такролімус, повідомлялось про шлунково-кишкові перфорації. **Лімфопроліферативні захворювання і злоякісні новоутворення.** У пацієнтів, які лікувалися такролімусом, можливий розвиток посттрансплантативних лімфопроліферативних захворювань (ПТЛЗ).

**Застосування у період вагітності або годування груддю.** **Вагітність.** Такролімус проникає через плаценту у жінок. **Період годування груддю.** Такролімус проникає у грудне молоко. Жінкам, які приймають Адваграф®, слід припинити годування груддю.

**Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.** Такролімус може спричинити зорові і неврологічні розлади, особливо у поєднанні Адваграфу® з алкоголем.

**Спосіб застосування та дози.** Адваграф® – пероральна форма такролімусу, що застосовується 1 раз на добу. Терапія

Адваграфом® вимагає ретельного контролю з боку персоналу. **Спосіб застосування.** Рекомендовані початкові дози, представлені нижче, є орієнтовними.

**Профілактика відторгнення трансплантата нирки.** Пероральну терапію Адваграфом® слід розпочинати з добової дози 0,2–0,3 мг/кг/добу, яку застосовують за один прийом вранці. Прийом препарату розпочинати протягом 24 год після трансплантації.

**Профілактика відторгнення трансплантата печінки.** Пероральну терапію Адваграфом® слід розпочинати з добової дози 0,1–0,2 мг/кг 1 раз на добу, вранці. Прийом препарату розпочинати через 12–18 год після трансплантації.

**Переведення пацієнтів із лікування препаратом Програф® на Адваграф®.** Якщо пацієнтів після алотрансплантації, які приймали Програф® (капсули) у підтримуючій дозі двічі на добу, необхідно перевести на прийом Адваграфу® 1 раз на добу, співвідношення добових доз у період переходу повинно становити 1:1 (мг·мг). Адваграф® слід застосовувати вранці.

**Перехід з циклоспорино на такролімус.** Не рекомендується одночасне застосування циклоспорино і такролімусу.

**Метод застосування.** Пероральну добову дозу Адваграфу® рекомендується приймати вранці 1 раз на добу.

**Діти.** Безпека та ефективність застосування Адваграфу® дітям до цього часу не встановлена.

**Передозування.** Відомості про передозування обмежені. Симптоми включали тремор, головний біль, нудоту, блювання, інфекції, підвищений вміст азоту сечовини в крові та ін.

**Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями є тремор, ниркова недостатність, гіперлікемічні стани, цукровий діабет, гіперкаліємія, інфекції. **Інфекції та інвазії.** Існує підвищений ризик розвитку інфекцій. **З боку крові та лімфатичної системи.** Часто: анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія. **З боку метаболізму та травлення.** Дуже часто: цукровий діабет, гіперлікемічні стани, гіперкаліємія. **З боку психіки.** Дуже часто: безсоння. **З боку нервової системи.** Дуже часто: головний біль, тремор. **З боку органів зору.** Часто: розлади очей, затуманення зору, світлобоязнь. **З боку судинної системи.** Дуже часто: гіпертензія. **З боку шлунково-кишкового тракту.** Дуже часто: діарея, нудота.

**Термін придатності.** 3 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Астеллас Ірланд Ко. Представництво в Україні: 04050, м. Київ, вул. Пимоненка, 13, кор. 7–В, оф. 41.

РП: UA/9687/01/01; UA/9687/01/02; UA/9687/01/03; UA/9687/01/04.

### Інформація для спеціалістів охорони здоров'я

Є протипоказання, перед призначенням необхідно ознайомитись із інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Будь ласка, ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Адваграфу® на сайті [www.drz.kiev.ua](http://www.drz.kiev.ua).

Компанія Астеллас не рекомендує застосовувати препарати компанії способами, відмінними від описаних в інструкції для застосування.