

**ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВАТА**

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № ... 210060602

Разрешение № ... 9443 / 26.04.2010

Одобрение № ...../.....

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Prograf 5 mg/ml Concentrate for solution for infusion

Програф 5mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

1 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 5 mg такролимус.

Помощни вещества: 200 mg полиоксетиленово хидрогенирано рициново масло и 638 mg дехидратиран алкохол

За пълния списък помощни вещества виж раздел 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 трансплантанта при реципиенти на алогографт – черен дроб, бъбрек или сърце.

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

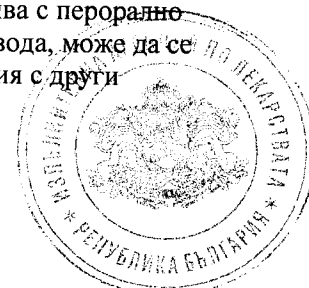
**4.2 Дозировка и начин на приложение**

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

**Общи съображения**

Препоръчваните 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



имуносупресивни средства в началния период след операцията. Дозата на Програф може да варира в зависимост от избрания имуносупресивен режим.

#### **Начин на приложение**

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

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 (вж. раздел 6.6).

#### **Продължителност на приема**

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

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

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

Пероралното лечение с Програф трябва да започне в доза 0.10 - 0.20 mg/kg/дневно, разделена на два отделни приема (напр. сутрин и вечер). Приемът трябва да започне около 12 часа след завършване на операцията.

Ако пероралното приложение е невъзможно поради клиничното състояние на пациента, трябва да се започне интравенозна терапия с 0.01 - 0.05 mg/kg дневно под формата на непрекъсната 24-часова инфузия.

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

Трябва да се приложи начална перорална доза 0.30 mg/kg/дневно разделена на два отделни приема (напр. сутрин и вечер). Ако клиничното състояние на пациента не позволява перорално приложение, трябва да се приложи начална интравенозна доза 0.05 mg/kg дневно под формата на непрекъсната 24-часова инфузия.

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

Дозите Програф обичайно се понижават в периода след трансплантация. Възможно е в някои случаи да се прекрати съпътстващата имуносупресивна терапия, като се стигне до монотерапия с Програф.

Подобрението на състоянието на пациента след трансплантацията може да промени фармакокинетиката на такролимус и може да се наложи допълнително адаптиране на дозите.

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

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

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 трансплантанта – възрастни

Пероралното лечение с Програф трябва да започне с доза 0.20 - 0.30 mg/kg/дневно, разделена в два отделни приема (напр. сутрин и вечер). Приемът трябва да започне до 24 часа след приключване на операцията. Ако поради клиничното състояние на пациента дозата не може да се



приложи перорално, трябва да започне интравенозна терапия с 0.05 - 0.10 mg/kg/дневно под формата на непрекъсната 24-часова инфузия.

#### Профилактика на отхвърлянето на трансплантанта – деца

Трябва да се прилага начална перорална доза от 0.30 mg/kg/дневно, разделена на два приема (напр. сутрин и вечер). Ако клиничното състояние на пациента не позволява перорален прием, трябва да се приложи начална интравенозна доза 0.075 - 0.100 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. Подобрението на състоянието на пациента след трансплантацията може да промени фармакокинетиката на такролимус и да се наложи по-нататъшно адаптиране на дозата.

#### Лечение на отхвърлянето – възрастни и деца

Обикновено за овладяване епизодите на отхвърляне се използват увеличени дози Програф, допълваща терапия с кортикостероиди и въвеждане на кратки курсове с моно/поликлонални антитела. Ако се забележат признаци на токсичност (т.е. подчертани нежелани реакции – 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

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.

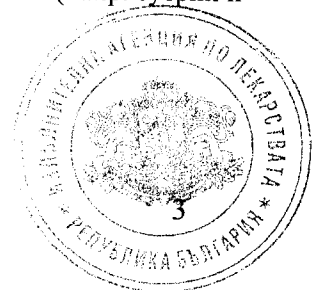
След индукция на антитела пероралното лечение с Програф трябва да започне с доза 0.075 mg/kg/дневно, разделена на два приема (напр. сутрин и вечер). Приложението трябва да започне до 5 дни след приключване на операцията, веднага щом клиничното състояние на пациента се стабилизира. Ако поради клиничното 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 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 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, 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 антители.

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 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 (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 на концентрациите на такролимус в кръвта, включително и полуавтоматичен ензимен имуноанализ с микрочастици (МЕІА). 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 мониторият, като се използват методи за имуноанализ.

Кръвните нива на такролимус трябва да се мониторият 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 мониторияне 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 мониторият след адаптиране на дозата, промени в имunosупресивната схема или след едновременно приложение на субстанции, които могат да променят концентрациите на такролимус в кръвта (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 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

Свърхчувствителност към такролимус или други макролиди.

Свърхчувствителност към някоя от помощните съставки, 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 мониторият 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 (вж. 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 мониторияне 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 (вж. 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.

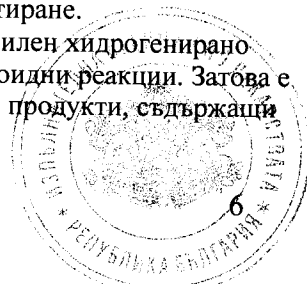
Съобщава се, че при пациенти, лекувани с Програф, се развиват свързани с Епщайн-Бар вирус (EBV) лимфопрлиферативни смущения. Пациентите, преминали към терапия с Програф, не трябва едновременно да получават и антилимфоцитно лечение. Съобщава се, че при много малките (под 2 години), EBV-VCA (Epstein-Barr viral capsid antigen) отрицателни деца има увеличен риск от развиване на лимфопрлиферативни 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 лимфопрлиферативно заболяване или лимфома.

Има съобщения за развитие на обратим синдром на задна 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.

Пациенти, на които са прилагани имunosупресори, включително Програф, са изложени на повишен риск от опортюнистични инфекции (бактериални, гъбични, вирусни и протозойни). Такива заболявания са нефропатия, причинена от ВК вирус и прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), причинена от JC вирус. Тези инфекции често са свързани с високо общо имunosупресорно натоварване и могат да доведат до сериозни или фатални заболявания, които лекарите трябва да имат предвид в диференциалната диагноза при имunosупресирани пациенти с влошаваща се бъбречна функция или неврологични симптоми.

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 (вж. раздел 4.8).

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

Трябва да се вземе под внимание съдържанието на етанол (638 mg/ml) в Програф 5 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор.

#### **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 (вж. 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 кетоконазол, флуконазол, интраконазол и вориконазол, макролидният 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.

*In vitro* следните субстанции се оказват потенциални инхибитори на метаболизма на такролимус:

бромокриптин, кортизон, дапсон, ерготамин, гестоден, лидокаин, мефенитоин, миконазол, 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:

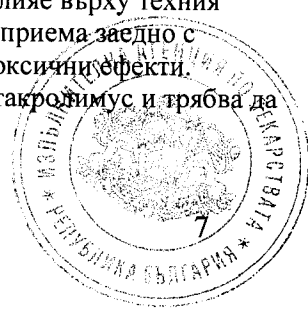
Силни взаимодействия се наблюдават с рифампицин, фенитоин или жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), което може да наложи увеличение на дозите такролимус при почти всички пациенти. Клинически значими взаимодействия се наблюдават също и с фенобарбитал. Поддържащите дози кортикостероиди намаляват концентрациите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

Високи дози преднизолон или метилпреднизолон, приложени за лечение на остро ото отхвърляне, имат потенциал да увеличават или намаляват кръвните нива на такролимус.

Карбамазепин, метамизол и изониазид имат потенциал да понижават концентрациите на такролимус.

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

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



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

Такролимус увеличава кръвната концентрация на фенитоин.

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

Съществуват ограничени знания за взаимодействието между такролимус и статини. Наличните данни говорят, че фармакокинетиката на статините не се променя при едновременно прилагане на такролимус.

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

#### 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 протеини

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

### Бременност

Данните, получени при хора, показват, че такролимус е способен да преминава през плацентата. Ограничени данни от реципиенти на органни трансплантати не показват по-висок риск от нежелани реакции върху протичането и изхода на бременността при лечение с такролимус в сравнение с другите имуносупресивни продукти. Досега няма налични други релевантни епидемиологични данни. Поради необходимостта от лечение такролимус може да се има предвид при бременни жени, когато няма по-безопасна алтернатива и когато очакваната полза оправдава потенциалния риск за плода. В случай на излагане към такролимус *in utero* се препоръчва мониториране на новороденото за потенциални нежелани реакции (особено ефекти върху бъбреците). Съществува риск за преждевременно раждане (< 37 седмици), както и за хиперкалиемия при новороденото, която се нормализира спонтанно.

При плъхове и зайци такролимус предизвиква ембриофетална токсичност при дози, които са демонстрирали токсичност за майката (вж. раздел 5.3). Такролимус оказва влияние върху мъжкия фертилитет при плъхове (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.

### **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.

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); нечести (>1/1000, <1/100); редки (>1/10000, < 1/1000); много редки (< 1/10000); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

#### Сърдечни нарушения

Чести:	исхемични смущения на коронарните артерии, тахикардия
Нечести:	вентрикуларни аритмии и сърдечен арест, сърдечна недостатъчност, кардиомиопатии, вентрикуларна хипертрофия, суправентрикуларни аритм палпитации, абнормни находки в ЕКГ, абнормни пулс и сърдечна честота
Редки:	перикарден излив
Много редки:	абнормна ехокардиография

#### Нарушения на кръвната и лимфната система

Чести:	анемия, левкопения, тромбоцитопения, левкоцитоза, абнормни еритроцити
Нечести:	коагулопатия, абнормни анализи на кръвосъсирване и кървене, панцитопе- неутропения.
Редки:	тромботична, тромбоцитопенична пурпура, хипопротромбинемия.

#### Нарушения на нервната система

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

#### Нарушения на очите

Чести:	замъглено зрение, фотофобия, очни смущения
Нечести:	катаракта
Редки:	слепота

#### Нарушения на ухото и лабиринта

Чести:	шум в ушите
--------	-------------



Нечести: намален слух  
Редки: приемно намаление на слуха  
Много редки: влошено чуване

#### Дихателни, гръдни и медустинални 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 симптоми, констипация, флатуленция, подуване и разширяване, кашави изпражнения, стомашно-чревни признаци и симптоми  
Нечести: паралитичен илеус, перитонит, остър и хроничен панкреатит, увеличена кръвна амилаза, гастроэзофагеален рефлукс, смутено изпражнение на стомаха  
Редки: субилеус, псевдокиста на панкреаса

#### 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, симптом на страната на пикочния мехур и уретрата  
Нечести: анурия, хемолитичен уремичен синдром  
Много редки: нефропатия, хеморагичен цистит

#### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

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

#### Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Чести: артралгия, мускулни крампи, болка в крайниците и болка в гърба  
Нечести: ставни смущения

#### 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, анорексия, метаболитна ацидоза, хиперлипидемия, хиперхолестеролемия, хипертриглицеридемия и други електролитни аномалии  
Нечести: дехидратиране, хипопротеинемия, хиперфосфатемия, хипогликемия



### Инфекции и инфестации

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 локализиращи инфекции.

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

### Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции

Чести: първично нарушение функцията на присадката

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

### Неоплазми - доброкачествени, злокачествени и неопределени

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 лимфопротиферативни нарушения и кожни злокачествени образувания във връзка с лечение с такролимус.

### Съдови нарушения

Много чести: хипертония

Чести: хеморагия, тромбоемболични и исхемични събития, периферни съдови смущения, съдови хипотензивни смущения

Нечести: инфаркт, дълбока венозна тромбоза на крайник, шок

### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: астенични състояния, фебрилни смущения, едем, болка и дискомфорт, увеличена алкална фосфатаза, увеличено телесно тегло, смутено възприем на телесната температура

Нечести: мултиорганна недостатъчност, заболяване подобно на инфлуенца, нарушен поносимост към температура, усещане за натиск в гърдите, чувство за нервност и тревожност, повишена лактат-дехидрогеназа в кръвта, намален на телесното тегло

Редки: жажда, падане, стягане в гърдите, намалена подвижност, язва

Много редки: увеличена мастна тъкан

### Нарушения на имунната система

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

### Хепато-билиарни нарушения

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

### Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Нечести: дисменорея и маточно кървене



### Психични нарушения

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

## 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: Калциневринови инхибитори, АТС код: L04AD02

#### Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

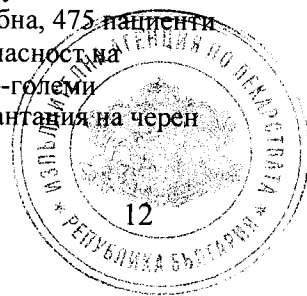
На молекулно ниво ефектите на такролимус изглежда се медираат чрез свързване с цитозолен протеин (FKBP12), който отговаря за вътреклетъчното акумулиране на съединението. FKBP12-такролимус комплексът специфично и компетитивно се свързва с калциневрин, инхибира го, води до калций-зависимо инхибиране на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

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

По-специално такролимус инхибира образуването на цитотоксичните лимфоцити, които са отговорни за отхвърляне на присадката. Такролимус потиска активирането на Т-клетките и зависимата от Т-хелперни клетки пролиферация на В-клетки, както и образуването на лимфокини (като интерлевкини-2, -3 и  $\gamma$ -интерферон) и експресията на интерлевкин-2 рецептора.

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

Програф е включен в приетото лечение като първичен имunosупресивен лекарствен продукт след трансплантация на панкреас, бял дроб и черва. В научните публикации такролимус е изпитван като първично имunosупресивно средство при около 175 пациенти след белодробна, 475 пациенти след панкреасна и 630 пациенти след чревна трансплантация. Профилът на безопасност на такролимус при тези 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), приемащи 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 биеквивалентни, 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 храна с високо съдържание на мазнини. Храна с високо съдържание на въглехидрати оказва по-малко изразен ефект.

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

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

Притокът на жлъчка не влияе върху резорбцията на Програф.

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

### Разпределение и елиминиране

При човек разпределението на такролимус след интравенозна инфузия може да се опише като двуфазово. В системното кръвообращение такролимус се свързва стабилно с еритроцитите, което води до съотношение в разпределението на концентрациите около 20:1 за пълноценна кръв:плазма. В плазмата такролимус е свързан в голяма степен (>98.8%) с плазмените протеини, главно със серумния албумин и  $\alpha$ -1-кисел гликопротеин. Такролимус е широко разпределен в тялото. Постоянният обем на разпределение на база плазмени концентрации е около 1300 l. (здрави 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 ТВС, приблизително двоен на този при възрастни пациенти с чернодробна трансплантация. Счита се, че фактори като ниски хематокрит и протеинови нива, които предизвикват увеличение на несвързаната фракция такролимус, както и увеличеният под действието на кортикостероиди метаболизъм, са отговорни за по-високия клирънс, наблюдаван след трансплантацията.

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

#### Метаболизъм и биотрансформация

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

#### Екскреция

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

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

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

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

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

Полиоксиетиленово хидрогенирано рициново масло  
Дехидратиран алкохол

### **6.2 Несъвместисти**



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). Тръбичките, 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 Данни за 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**

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 разреди с 5% w/v разтвор на декстроза 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.





Неизползваният концентрат в отворена ампула или неизползваният разреден разтвор трябва веднага да се отстрани, за да се избегне замърсяване.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Astellas Pharma Europe B.V.  
Elisabethhof 19  
2353 EW Leiderdorp  
Холандия

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

П-14673

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

31.10.2006

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

М. НОЕМВРИ 2009

