

ИНСТРУКЦИЯ

**по применению лекарственного препарата для медицинского применения
Такролимус**

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Такролимус

Международное непатентованное наименование: такролимус

Лекарственная форма: капсулы

Состав

1 капсула 0,5 мг содержит:

Действующее вещество: такролимуса моногидрат – 0,51 мг, в пересчете на такролимус – 0,50 мг.

Вспомогательные вещества: лактоза – 136,27 мг, винная кислота – 0,07 мг, гипролоза – 0,05 мг, кроскармеллоза натрия – 1,00 мг, кремния диоксид коллоидный – 0,70 мг, магния стеарат – 1,40 мг.

Состав корпуса капсулы: титана диоксид – 2 %, желатин – до 100 %.

Состав крышечки капсулы: титана диоксид – 1,3333 %, краситель желтый хинолиновый – 0,9197 %, краситель солнечный закат желтый – 0,0044 %, желатин – до 100 %.

1 капсула 1 мг содержит:

Действующее вещество: такролимуса моногидрат – 1,02 мг, в пересчете на такролимус – 1,00 мг.

Вспомогательные вещества: лактоза – 133,84 мг, винная кислота – 0,14 мг, гипролоза – 0,10 мг, кроскармеллоза натрия – 2,80 мг, кремния диоксид коллоидный – 0,70 мг, магния стеарат – 1,40 мг.

Состав корпуса капсулы: титана диоксид – 2 %, желатин – до 100 %.

Состав крышечки капсулы: титана диоксид – 2 %, желатин – до 100 %.

1 капсула 5 мг содержит:

Действующее вещество: такролимуса моногидрат – 5,11 мг, в пересчете на такролимус – 5,00 мг.

Вспомогательные вещества: лактоза – 124,59 мг, винная кислота – 0,70 мг, гипролоза – 0,50 мг, кроскармеллоза натрия – 7,00 мг, кремния диоксид коллоидный – 0,70 мг, магния стеарат – 1,40 мг.

Состав корпуса капсулы: титана диоксид – 2 %, желатин – до 100 %.

Состав крышечки капсулы: титана диоксид – 1,0 %, индигокармин – 0,3 %, краситель железа оксид желтый – 1,7143 %, желатин – до 100 %.

Описание

Капсулы 0,5 мг: твердые желатиновые капсулы № 4, корпус капсулы непрозрачный, белого или почти белого цвета, крышечка капсулы непрозрачная желтого цвета. Содержимое капсул – порошок или уплотненная порошковая масса белого или белого с желтоватым или коричневатым оттенком цвета.

Капсулы 1 мг: твердые желатиновые капсулы № 4, корпус и крышечка капсулы непрозрачные, белого или почти белого цвета. Содержимое капсул – порошок или

уплотненная порошковая масса белого или белого с желтоватым или коричневатым оттенком цвета.

Капсулы 5 мг: твердые желатиновые капсулы № 4, корпус капсулы непрозрачный, белого или почти белого цвета, крышечка капсулы непрозрачная, зеленого цвета. Содержимое капсул – порошок или уплотненная порошковая масса белого или белого с желтоватым или коричневатым оттенком цвета.

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессивное средство – кальциневрина ингибитор.

Код АТХ: L04AD02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

На молекулярном уровне эффекты и внутриклеточная кумуляция такролимуса обусловлены связыванием с цитозольным белком (FKBP 12). Комплекс FKBP 12-такролимус специфически и конкурентно ингибирует кальциневрин, обеспечивая кальцийзависимое блокирование путей передачи Т-клеточных сигналов и предотвращая транскрипцию дискретного ряда лимфокинных генов.

Такролимус – высокоактивный иммунодепрессант. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* такролимус отчетливо уменьшал образование цитотоксических лимфоцитов, которые играют ключевую роль в реакции отторжения трансплантата. Такролимус подавляет образование лимфокинов (интерлейкин-2, -3, γ -интерферон), активацию Т-клеток, экспрессию рецептора интерлейкина-2, а также зависимую от Т-хелперов пролиферацию В-клеток.

Фармакокинетика

Всасывание

Установлено, что в организме человека такролимус быстро абсорбируется в желудочно-кишечном тракте. При пероральном приеме препарата Такролимус среднее время достижения максимальной концентрации в плазме крови (t_{max}) составляет 1-3 часа. У некоторых пациентов такролимус абсорбируется на протяжении длительного периода времени, обеспечивая относительно пологий профиль абсорбции. Биодоступность такролимуса при приеме внутрь составляет в среднем 20-25 %. У большинства пациентов после пересадки печени на фоне перорального применения (0,30 мг/кг/сутки) равновесные концентрации такролимуса достигались в течение 3 дней.

Наибольшая скорость и степень абсорбции такролимуса достигается при приеме натощак. Скорость и степень абсорбции такролимуса при одновременном приеме с пищей снижаются, особенно в случае высокого содержания в пище жиров.

Влияние пищи, богатой углеводами, на абсорбцию такролимуса менее выражено. У стабильных пациентов после трансплантации печени биодоступность снижалась при одновременном приеме препарата с пищей с умеренным содержанием жиров (34 % калорий). Также отмечалось снижение площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) (27 %), максимальной концентрации (C_{max}) (50 %) и увеличение t_{max} (173 %) в цельной крови.

После трансплантации почки при приеме препарата сразу после стандартного завтрака влияние пищи на биодоступность такролимуса менее выраженное. Отмечается снижение AUC (на 2-12 %) и C_{max} (на 15-38 %) и увеличение t_{max} (на 38-80 %).

Выделение желчи не влияет на абсорбцию такролимуса.

На фоне терапии препаратом Такролимус при достижении равновесного состояния наблюдается высокая корреляция между AUC и минимальными концентрациями такролимуса в цельной крови. Поэтому мониторинг минимальных концентраций такролимуса в цельной крови может служить методом, обеспечивающим адекватную оценку системного воздействия такролимуса.

Распределение

В системном кровотоке такролимус хорошо связывается с эритроцитами. Соотношение концентраций такролимуса в цельной крови и плазме $\approx 20:1$. Значительная доля такролимуса в плазме ($> 98,8 \%$) связана с белками плазмы (сывороточный альбумин, α -1-кислый гликопротеин).

Такролимус широко распределяется в организме. Стационарный объем распределения с учетом концентраций в плазме составляет около 1300 л (у здоровых людей). Тот же показатель, рассчитываемый по цельной крови, равен в среднем 47,6 л.

Метаболизм

Такролимус активно метаболизируется в печени, в основном при помощи изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450. Метаболизм такролимуса интенсивно протекает в стенке кишечника. Идентифицировано несколько метаболитов такролимуса. В экспериментах *in vitro* было показано, что только один из метаболитов обладает иммуносупрессивной активностью, близкой к активности такролимуса. Другие метаболиты отличались слабой иммуносупрессивной активностью или ее отсутствием. В системном кровотоке обнаружен только один из метаболитов такролимуса в низких концентрациях. Таким образом, фармакологическая активность практически не зависит от метаболитов.

Выведение

Такролимус – вещество с низким клиренсом. У здоровых людей средний общий клиренс, рассчитанный по концентрациям в цельной крови, составляет 2,25 л/час. У взрослых пациентов после пересадки печени, почки и сердца значения клиренса составили 4,1 л/час, 6,7 л/час и 3,9 л/час, соответственно. У детей с пересаженной печенью общий клиренс примерно в 2 раза выше, чем у взрослых пациентов с пересаженной печенью. Низкий гематокрит и гипопропротеинемия способствуют увеличению несвязанной фракции такролимуса, ускоряя клиренс такролимуса. Глюкокортикостероиды, применяемые при трансплантации, также могут повысить интенсивность метаболизма и ускорить клиренс такролимуса.

Период полувыведения такролимуса длительный и изменчивый. У здоровых людей средний период полувыведения из цельной крови составляет примерно 43 часа. У взрослых и детей с пересаженной печенью период полувыведения в среднем составляет 11,7 часов и 12,4 часа, соответственно, по сравнению с 15,6 часами у взрослых пациентов с пересаженной почкой.

После приема внутрь ^{14}C -меченного такролимуса основная доля радиоактивной метки обнаруживалась в кале, примерно 2 % – в моче, при этом около 1 % такролимуса определялось в неизменном виде. Следовательно, такролимус перед элиминацией практически полностью метаболизировался, основным путем элиминации была желчь.

Показания к применению

Профилактика отторжения аллотрансплантата печени, почки или сердца.

Лечение отторжения аллотрансплантата, резистентного к другим режимам иммуносупрессивной терапии.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к такролимусу, другим макролидам или к какому-либо из вспомогательных веществ. Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Результаты клинических исследований показывают, что такролимус может проникать через плаценту. Отдельные данные о применении такролимуса у трансплантированных пациентов свидетельствуют об отсутствии более высокого риска негативного влияния препарата на течение и исходы беременности по сравнению с другими иммунодепрессантами. Имеются сообщения о спонтанных абортах. Другие эпидемиологические данные по данному вопросу отсутствуют. Так как безопасность применения такролимуса у беременных женщин не установлена в достаточной степени, препарат принимают в период беременности только в случае отсутствия более безопасной альтернативы и только в тех случаях, когда полученная польза от лечения оправдывает потенциальный риск для плода. С целью выявления потенциальных нежелательных реакций такролимуса рекомендуется контролировать состояние новорожденных, матери которых во время беременности принимали такролимус (в частности, обратить внимание на почечную функцию). У крыс и кроликов такролимус оказывал эмбриотоксическое и фетотоксическое действие в дозах, которые были токсичны для материнского организма. При использовании токсических доз такролимуса у самок крыс наблюдалось нарушение репродуктивной функции, включая роды, а у потомства – снижение веса при рождении, снижение жизнеспособности и задержка роста.

Период грудного вскармливания

Согласно клиническому опыту, такролимус проникает в грудное молоко. Так как исключить неблагоприятное воздействие такролимуса на новорожденного не представляется возможным, женщинам, принимающим такролимус, следует прекратить грудное вскармливание.

Фертильность

При проведении доклинических исследований на крысах отмечалось отрицательное влияние такролимуса на мужскую фертильность, что выражалось в уменьшении числа и подвижности сперматозоидов.

Способ применения и дозы

Терапия препаратом Такролимус требует тщательного контроля со стороны персонала, обладающего соответствующей квалификацией и имеющего в распоряжении необходимое оборудование. Назначать такролимус или вносить изменения в иммуносупрессивную терапию могут только врачи, имеющие опыт проведения иммуносупрессивной терапии у пациентов с пересаженными органами.

Бесконтрольный перевод пациентов с одного препарата такролимуса на другой (включая переход с обычных капсул на пролонгированные капсулы) является небезопасным. Это может привести к отторжению трансплантата или повышению частоты побочных эффектов, включая гипо- или гипериммуносупрессию вследствие возникновения клинически значимых различий в экспозиции такролимуса. Пациенту следует принимать одну из ле-

картвенных форм такролимуса с соблюдением рекомендованного режима дозирования. Изменение лекарственной формы или режима дозирования следует осуществлять только под контролем специалиста в области трансплантологии. После перевода необходимо проводить тщательный мониторинг концентрации такролимуса в крови и корректировать дозу лекарственного средства для поддержания системной экспозиции такролимуса на адекватном уровне.

При пропуске приема капсул такролимуса необходимо вовремя принять следующую дозу. Двойную дозу препарата принимать нельзя.

Общие положения

Первоначальные дозы, представленные ниже, следует рассматривать только в качестве рекомендаций. В начальном послеоперационном периоде такролимус обычно применяют в сочетании с другими иммунодепрессантами. Доза может варьировать в зависимости от режима иммуносупрессивной терапии. Выбор дозы препарата Такролимус должен основываться прежде всего на клинической оценке риска отторжения и индивидуальной переносимости препарата, а также на данных мониторинга концентрации такролимуса в крови (см. ниже раздел «Рекомендации по мониторингу терапевтической концентрации такролимуса в крови»).

При появлении клинических признаков отторжения следует рассмотреть вопрос о необходимости коррекции режима иммуносупрессивной терапии.

Такролимус может применяться как перорально, так и внутривенно. В большинстве случаев такролимус в лекарственной форме капсулы назначается перорально; при необходимости содержимое капсул можно смешать с водой и ввести через назогастральный зонд.

Способ применения и дозы

Суточную дозу препарата Такролимус в форме капсул разбивают на 2 приема (утром и вечером) равными дозами. Капсулы следует принимать немедленно после их извлечения из блистера.

Капсулы запивают жидкостью, предпочтительно водой. Для достижения максимальной абсорбции капсулы рекомендуется принимать на пустой желудок за 1 час до или через 2-3 часа после приема пищи.

Продолжительность приема препарата

Для профилактики отторжения трансплантата состояние иммуносупрессии необходимо поддерживать постоянно, следовательно, продолжительность терапии не ограничена.

Трансплантация печени

Профилактика отторжения аллотрансплантата – взрослые

Пероральную терапию капсулами Такролимус необходимо начинать с дозы 0,10-0,20 мг/кг/сутки, разделив на два приема (например, утром и вечером). Если состояние пациента позволяет принимать капсулы внутрь, применение капсул Такролимус следует начать примерно через 12 часов после завершения операции.

Если состояние пациента не позволяет принимать лекарства внутрь, необходимо начать внутривенную терапию с дозы 0,01-0,05 мг/кг/сутки, вводя такролимус в виде непрерывной 24-часовой инфузии.

Профилактика отторжения аллотрансплантата – дети

Начальную дозу 0,30 мг/кг/сутки препарата Такролимус следует разделить на два приема (например, утром и вечером).

Если клиническое состояние пациента не позволяет ему принимать лекарства внутрь, следует начать внутривенную терапию препаратом Такролимус с дозы 0,05 мг/кг/сутки в виде непрерывной 24-часовой инфузии.

Поддерживающая терапия – взрослые и дети

В посттрансплантационном периоде дозы лекарственного средства Такролимус обычно снижают. В некоторых случаях можно отменить препараты сопутствующей иммуносупрессивной терапии, оставив такролимус в качестве монотерапии. Улучшение состояния пациента после трансплантации может изменить фармакокинетику такролимуса, и возникнет потребность в коррекции дозы.

Лечение отторжения – взрослые и дети

Для лечения эпизодов отторжения необходимо применение более высоких доз капсул такролимуса в сочетании с дополнительной кортикостероидной терапией и короткими курсами введения моно/поликлональных антител. Если отмечаются признаки токсичности, может потребоваться снижение дозы препарата.

При переводе пациентов на терапию капсулами такролимуса рекомендуются такие же начальные дозы, как при первичной иммуносупрессии. Информация о переводе пациентов с терапии циклоспорином на такролимус приводится в конце раздела «Коррекция дозы препарата у особых популяций пациентов».

Трансплантация почки

Профилактика отторжения аллотрансплантата – взрослые

Пероральную терапию такролимусом необходимо начинать с дозы 0,20-0,30 мг/кг/сутки, разделив её на два приема (например, утром и вечером). Терапию препаратом следует начать в течение 24 часов после завершения операции.

Если состояние пациента не позволяет принимать препарат внутрь, необходимо начать внутривенную терапию с дозы 0,05-0,10 мг/кг/сутки в виде непрерывной 24-часовой инфузии.

Профилактика отторжения аллотрансплантата – дети

Начальную дозу 0,30 мг/кг/сутки капсул такролимуса следует разделить на два приема (например, утром и вечером).

Если клиническое состояние пациента не позволяет ему принимать препарат внутрь, следует начать внутривенную терапию с дозы 0,075-0,100 мг/кг/сутки в виде внутривенной инфузии в течение 24 часов.

Поддерживающая терапия – взрослые и дети

В ходе поддерживающей терапии дозы такролимуса обычно снижают. В некоторых случаях появляется возможность отменить сопутствующие иммунодепрессанты, оставив такролимус в качестве базового компонента двойной терапии. Улучшение состояния пациента после трансплантации может изменить фармакокинетику такролимуса, при этом возникнет потребность в коррекции дозы.

Лечение реакции отторжения – взрослые и дети

Для лечения эпизодов отторжения необходимо применение более высоких доз такролимуса в сочетании с дополнительной кортикостероидной терапией и короткими курсами введения моно/поликлональных антител. Если отмечаются признаки токсичности, может потребоваться снижение дозы препарата.

При переводе пациентов на терапию капсулами такролимуса рекомендуются такие же начальные дозы, как при первичной иммуносупрессии. Информация о переводе пациентов

с терапии циклоспорином на такролимус приводится в конце раздела «Коррекция дозы препарата у особых популяций пациентов».

Трансплантация сердца

Профилактика отторжения аллотрансплантата – взрослые

Такролимус может применяться в сочетании с индукционной терапией антителами (что позволяет отсрочить начало применения такролимуса) или без назначения антител у клинически стабильных пациентов. Вслед за индукцией антителами пероральную терапию капсулами такролимуса необходимо начинать с дозы 0,075 мг/кг/сутки, разделенной на два приема (например, утром и вечером), в течение 5 дней после операции как только стабилизируется клиническое состояние пациента. Если состояние пациента не позволяет принимать препарат внутрь, необходимо начать внутривенную терапию с дозы 0,01-0,02 мг/кг/сутки в виде непрерывной 24-часовой инфузии. Существует альтернативный подход, при котором пероральный прием такролимуса начинается в течение 12 часов после трансплантации. Этот подход предназначен для пациентов без признаков нарушения функции внутренних органов (например, почек). В таком случае такролимус в начальной дозе 2-4 мг/сут комбинируется с микофенолата мофетиллом и кортикостероидами или сиролимусом и кортикостероидами.

Профилактика отторжения аллотрансплантата – дети

После трансплантации сердца у детей первичная иммуносупрессия такролимусом может осуществляться как в сочетании с индукцией антителами, так и самостоятельно. В тех случаях, когда индукция антителами не проводится и такролимус вводится внутривенно, рекомендуемая начальная доза составляет 0,03-0,05 мг/кг/сут в виде непрерывной 24-часовой инфузии до достижения концентрации такролимуса в цельной крови 15-25 нг/мл. При первой же клинической возможности следует перевести пациента на пероральный прием препарата. Исходная пероральная доза должна составлять 0,30 мг/кг/сутки и назначаться через 8-12 часов после прекращения внутривенной инфузии.

Вслед за индукцией антителами пероральный прием такролимуса следует начинать с дозы 0,10-0,30 мг/кг/сут, разделенной на два приема (например, утром и вечером).

Поддерживающая терапия – взрослые и дети

В ходе поддерживающей терапии дозы такролимуса обычно снижают. Улучшение состояния пациента после трансплантации может изменить фармакокинетику такролимуса, при этом возникнет потребность в коррекции дозы.

Лечение реакции отторжения – взрослые и дети

Для лечения эпизодов отторжения необходимо применение более высоких доз такролимуса в сочетании с дополнительной терапией кортикостероидами и короткими курсами введения моно/поликлональных антител.

При переводе пациентов на терапию капсулами такролимуса исходную суточную дозу (для взрослых – 0,15 мг/кг/сут; для детей – 0,2-0,3 мг/кг/сут) следует разделить на два приема (например, утром и вечером).

Информация о переводе пациентов с терапии циклоспорином на такролимус приводится в конце раздела «Коррекция дозы препарата у особых популяций пациентов».

Рекомендуемые дозы для лечения отторжения после аллотрансплантации других органов

Рекомендации по дозированию такролимуса для пациентов после аллотрансплантации легкого, поджелудочной железы и тонкой кишки основаны на данных отдельных про-

спективных клинических исследований. После трансплантации легкого такролимус используется в начальной дозе 0,10-0,15 мг/кг/сут, аллотрансплантации поджелудочной железы – в начальной дозе 0,2 мг/кг/сут. У пациентов после аллотрансплантации тонкой кишки начальная доза препарата составляет 0,3 мг/кг/сут.

Коррекция дозы препарата у особых популяций пациентов

Пациенты с печеночной недостаточностью

Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью может потребоваться уменьшение дозы для того, чтобы поддерживать минимальную концентрацию препарата в рамках рекомендуемых величин.

Пациенты с почечной недостаточностью

Так как фармакокинетика такролимуса не меняется в зависимости от почечной функции, коррекция дозы не требуется. Однако, в связи с наличием у такролимуса нефротоксического действия, рекомендуется тщательно контролировать почечную функцию (в том числе концентрацию креатинина в сыворотке крови, клиренс креатинина и уровень диуреза).

Дети

Для достижения сходных концентраций препарата в крови детям обычно требуются дозы, которые в 1,5-2 раза выше, чем дозы для взрослых.

Пожилые пациенты

В настоящее время отсутствуют свидетельства необходимости корректировать дозу препарата для пожилых пациентов.

Перевод с терапии циклоспорином

Одновременное применение лекарственных средств циклоспорина и такролимуса может увеличить период полувыведения циклоспорина и усилить токсические эффекты. Поэтому необходимо проявлять осторожность при переводе пациентов с циклоспорина на терапию такролимусом. Лечение капсулами такролимуса следует начинать после оценки концентраций циклоспорина в крови и клинического состояния пациента. Переход на такролимус следует отложить при наличии повышенных концентраций циклоспорина в крови пациента. На практике такролимус назначается через 12-24 часа после отмены циклоспорина. После перевода пациента необходимо продолжать мониторинг концентраций циклоспорина в крови пациента в связи с возможностью нарушения клиренса циклоспорина.

Рекомендации по мониторингу терапевтической концентрации такролимуса в крови

Выбор дозы капсул такролимуса должен основываться на данных клинической оценки отторжения и переносимости препарата у каждого конкретного пациента. С целью оптимизации дозирования используется определение концентрации такролимуса в цельной крови с помощью иммунных методов, включая полуавтоматический иммуноферментный анализ на микрочастицах (МИФА). Сравнение данных о концентрации такролимуса в крови, опубликованных в литературе, с индивидуальными клиническими показателями необходимо проводить с осторожностью и на основании знания и понимания используемого метода оценки.

В послеоперационном периоде важно контролировать минимальные концентрации такролимуса в цельной крови. При пероральном назначении капсул такролимуса для определения минимальных концентраций такролимуса в крови необходимо получить образцы крови через 12 часов после приема лекарства непосредственно до приема

следующей дозы. Частота определения концентрации такролимуса в крови должна зависеть от клинических потребностей. Так как такролимус является препаратом с низким уровнем клиренса, после корректировки дозы время достижения равновесной минимальной концентрации такролимуса в крови может составлять несколько дней. Минимальные концентрации такролимуса в крови следует контролировать примерно два раза в неделю во время раннего посттрансплантационного периода и затем периодически в ходе поддерживающей терапии. Минимальные концентрации такролимуса в крови также необходимо контролировать после изменения дозы капсул такролимуса, режима иммуносупрессии или после совместного применения с лекарственными средствами, оказывающими влияние на концентрацию такролимуса в цельной крови.

Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что лечение капсулами такролимуса является наиболее успешным в тех случаях, когда минимальные концентрации такролимуса в крови не превышают 20 нг/мл. Интерпретируя данные о концентрации такролимуса в цельной крови, важно оценивать клиническое состояние пациента.

В клинической практике в ранний посттрансплантационный период минимальные концентрации такролимуса в цельной крови обычно варьируют в пределах 5-20 нг/мл после трансплантации печени и 10-20 нг/мл после трансплантации почки и сердца. В дальнейшем, в ходе поддерживающей терапии после трансплантации печени, почки и сердца концентрации такролимуса в крови варьируют от 5 до 15 нг/мл.

Побочное действие

В связи с особенностями основного заболевания и большим количеством лекарственных средств, применяемых одновременно после трансплантации, профиль нежелательных явлений иммунодепрессантов точно установить сложно.

Многие из нежелательных реакций, представленных ниже, обратимы и/или уменьшаются при снижении дозы. Пероральный прием ассоциируется с меньшим риском нежелательных реакций по сравнению с внутривенным введением такролимуса. В рамках каждой частотной группы нежелательные явления представлены в порядке убывающей серьезности. Нежелательные явления, классифицированные по органам и системам, перечислены ниже в порядке убывающей частоты выявления: очень часто (> 1/10), часто (от > 1/100 до < 1/10), нечасто (от > 1/1000 до < 1/100), редко (от > 1/10 000 до < 1/1 000), очень редко (< 1/10 000), частота неизвестна (для установления частоты которых данных недостаточно).

Нарушения со стороны сердца:

часто: ишемические коронарные расстройства, тахикардия;

нечасто: желудочковые аритмии и остановка сердца, сердечная недостаточность, кардиомиопатии, гипертрофия желудочков, суправентрикулярные аритмии, учащенное сердцебиение, патологические показатели ЭКГ, нарушения ритма и частоты сердечных сокращений и пульса;

редко: перикардальный выпот;

очень редко: патологические изменения на эхокардиограмме, удлинение интервала QT на электрокардиограмме, нарушение ритма сердца типа «пируэт» (двунаправленная веретенообразная желудочковая тахикардия).

Нарушения со стороны сосудов:

очень часто: артериальная гипертензия;

часто: кровотечение, тромбоэмболические и ишемические осложнения, нарушение периферического кровообращения, сосудистая гипотензия;

нечасто: инфаркт, тромбоз глубоких вен конечностей, шок.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

часто: анемия, лейкопения, тромбоцитопения, лейкоцитоз, снижение или повышение уровня гемоглобина и/или гематокрита, отклонения в анализе эритроцитов;

нечасто: коагулопатии, отклонения в показателях коагулограммы, панцитопения, нейтропения;

редко: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, гипотромбинемия;

частота неизвестна: парциальная красноклеточная аплазия, агранулоцитоз, гемолитическая анемия.

Нарушения со стороны нервной системы:

очень часто: тремор, головная боль;

часто: судороги, нарушения сознания, парестезии и дизестезии, периферические невропатии, головокружение, нарушение письма, расстройства нервной системы;

нечасто: кома, кровоизлияния в центральной нервной системе и нарушения мозгового кровообращения, паралич и парез, энцефалопатия, нарушения речи и артикуляции, амнезия;

редко: повышение мышечного тонуса;

очень редко: миастения.

Нарушения со стороны органа зрения:

часто: нечеткость зрения, фотофобия, заболевания глаз, нарушения зрения;

нечасто: катаракта;

редко: слепота.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:

часто: шум (звон) в ушах;

нечасто: снижение слуха;

редко: нейросенсорная глухота;

очень редко: нарушения слуха.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

часто: одышка, легочные паренхиматозные расстройства, плевральный выпот, фарингит, кашель, заложенность носа, ринит;

нечасто: дыхательная недостаточность, расстройства со стороны дыхательных путей, астма;

редко: острый респираторный дистресс-синдром.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

очень часто: диарея, тошнота;

часто: воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, желудочно-кишечные язвы и прободения, желудочно-кишечные кровотечения, стоматит и изъязвление слизистой оболочки ротовой полости, асцит, рвота, желудочно-кишечная и абдоминальная боль, диспепсия, запоры, метеоризм, чувства вздутия и распираания в животе, жидкий стул, симптомы нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта;

нечасто: паралитическая кишечная непроходимость (паралитический илеус), перитонит, острый и хронический панкреатит, повышение уровня амилазы в крови, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, нарушение эвакуаторной функции желудка;

редко: субилеус, панкреатические псевдокисты.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

очень часто: нарушение почечной функции;

часто: почечная недостаточность, острая почечная недостаточность, олигурия, острый канальцевый некроз, токсическая нефропатия, мочевого синдром, расстройства со стороны мочевого пузыря и уретры;

нечасто: анурия, гемолитический уремический синдром;

очень редко: нефропатия, геморрагический цистит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

часто: зуд, сыпь, алопеция, акне, гипергидроз;

нечасто: дерматит, фотосенсибилизация;

редко: токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла);

очень редко: синдром Стивенса-Джонсона.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

часто: артралгия, мышечные судороги, боль в конечностях, боль в спине;

нечасто: суставные расстройства.

Нарушения со стороны эндокринной системы:

редко: гирсутизм.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

очень часто: гипергликемия, сахарный диабет, гиперкалиемия;

часто: гипомагниемия, гипофосфатемия, гипокалиемия, гипокальциемия, гипонатриемия, гиперволемиа, гиперурикемия, снижение аппетита, анорексия, метаболический ацидоз, гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, электролитные нарушения;

нечасто: обезвоживание, гипопропротеинемия, гиперфосфатемия, гипогликемия.

Нарушения со стороны иммунной системы: у пациентов, принимавших такролимус, наблюдались аллергические и анафилактические реакции.

Инфекционные и паразитарные заболевания: на фоне терапии такролимусом, как и другими иммунодепрессантами, повышается риск локальных и генерализованных инфекционных заболеваний (вирусных, бактериальных, грибковых, протозойных). Может ухудшиться течение ранее диагностированных инфекционных заболеваний. Случаи нефропатии, ассоциированной с ВК-вирусом, а также прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), ассоциированной с JC-вирусом, наблюдались на фоне иммуносупрессивной терапии, включая терапию такролимусом.

Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций:

часто: первичная дисфункция трансплантата.

В практике наблюдались ошибки в применении препаратов такролимуса, включающие необоснованный, непреднамеренный или бесконтрольный перевод пациентов с одной лекарственной формы такролимуса (стандартной или пролонгированной) на другую, а также зарегистрированы связанные с ними случаи отторжения трансплантата (по имеющимся данным частота не может быть оценена).

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию, имеют более высокий риск возникновения злокачественных опухолей. При применении такролимуса отмечено возникновение как доброкачественных, так и злокачественных новообразований, в том

числе вирус Эпштейна-Барр (EBV) - ассоциированных лимфопролиферативных заболеваний и рака кожи.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

часто: астения, лихорадочные состояния, отеки, боль и дискомфорт, повышение активности щелочной фосфатазы в крови, увеличение массы тела, нарушения восприятия температуры тела;

нечасто: полиорганная недостаточность, гриппоподобный синдром, нарушения восприятия температуры окружающей среды, ощущение сдавливания в груди, чувство тревоги, ухудшение самочувствия, повышение активности лактатдегидрогеназы в крови, снижение массы тела;

редко: жажда, потеря равновесия (падения), ощущение скованности в грудной клетке, затруднения движения, язва;

очень редко: увеличение массы жировой ткани.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

часто: повышение уровня печеночных ферментов, нарушения функции печени, патологические изменения функциональных печеночных тестов, холестаза и желтуха, поражение клеток печени и гепатит, холангит;

редко: тромбоз печеночной артерии, облитерирующий эндофлебит печеночных вен;

очень редко: печеночная недостаточность, стеноз желчных протоков.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:

нечасто: дисменорея и маточное кровотечение.

Нарушения психики:

очень часто: бессонница;

часто: тревожность, спутанность сознания и дезориентация, депрессия, подавленное настроение, аффективные расстройства, ночные кошмары, галлюцинации, психические расстройства;

нечасто: психотические расстройства.

Передозировка

Сведения о передозировке ограничены. Сообщалось о нескольких эпизодах случайных передозировок у пациентов, принимавших лекарственные препараты такролимуса. Симптомы включали тремор, головную боль, тошноту, рвоту, инфекции, крапивницу, летаргическое состояние, повышенное содержание азота мочевины в крови, сывороточного креатинина и аланинаминотрансферазы.

В настоящее время антидотов к такролимусу не существует. В случае передозировки необходимо предпринять стандартные меры и проводить симптоматическое лечение. Учитывая высокий молекулярный вес такролимуса, плохую растворимость в воде и выраженное связывание с эритроцитами и белками плазмы крови, диализ неэффективен. У отдельных пациентов с очень высокими концентрациями такролимуса в крови были эффективны гемофильтрация или диафильтрация. В случаях пероральной передозировки могут быть эффективны промывание желудка и/или применение адсорбентов (например, активированного угля), если эти меры предпринять вскоре после приема препарата.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Метаболические взаимодействия

Такролимус, находящийся в системном кровотоке, подвергается метаболизму в печени изоферментом CYP3A4 системы цитохрома P450. При пероральном приеме такролимус

также подвергается метаболизму изоферментом CYP3A4 системы цитохрома P450, находящейся в стенке кишечника. Одновременный прием лекарственных препаратов или лекарственных растений с установленным ингибирующим или индуцирующим действием на изофермент CYP3A4 может соответственно повысить или понизить концентрации такролимуса в крови. Для поддержания адекватной и постоянной концентрации такролимуса при одновременном применении с препаратами, способными менять активность изофермента CYP3A4 или оказывать другое влияние на фармакокинетику такролимуса, рекомендуется контролировать концентрацию такролимуса в крови и, при необходимости, скорректировать дозу или отменить препарат. Также следует контролировать интервал QT (с помощью электрокардиографии), почечную функцию и возможные побочные эффекты.

Ингибиторы метаболизма

На основании клинического опыта было установлено, что концентрацию такролимуса в крови могут существенно повышать следующие лекарственные средства:

противогрибковые средства (кетоконазол, флуконазол, итраконазол, вориконазол), макролидные антибиотики (эритромицин), ингибиторы протеазы ВИЧ (ритонавир, нелфинавир, саквинавир) или ингибиторы протеазы вируса гепатита С (например, теллапревир, боцепревир). При одновременном применении этих препаратов с такролимусом может потребоваться снижение доз такролимуса почти у всех пациентов. Менее выраженное лекарственное взаимодействие наблюдалось при одновременном применении препаратов такролимуса с клотримазолом, кларитромицином, джозамицином, нифедипином, никардипином, дилтиаземом, верапамилом, амиодароном, даназолом, этинилэстрадиолом, омепразолом и нефазодоном.

В исследованиях *in vitro* было показано, что потенциальными ингибиторами метаболизма такролимуса являются следующие вещества: бромокриптин, кортизон, дапсон, эрготамин, гестоден, лидокаин, мефенитоин, миконазол, мидазолам, нилвадипин, норэтистерон, хинидин, тамоксифен, (триацетил)олеандомицин.

Рекомендуется избегать употребления грейпфрутового сока в связи с возможностью повышения концентрации такролимуса в крови. Лансопразол и циклоспорин могут потенциально ингибировать CYP3A4-опосредованный метаболизм такролимуса и повышать его концентрацию в крови.

Индукторы метаболизма

На основании клинического опыта было установлено, что концентрацию такролимуса в крови могут существенно снизить следующие лекарственные препараты: рифампицин, фенитоин, зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*). При их одновременном применении может потребоваться увеличение доз такролимуса почти у всех пациентов. Клинически значимые взаимодействия наблюдались с фенобарбиталом. Глюкокортикостероиды в поддерживающих дозах обычно снижают концентрацию такролимуса в крови. Высокие дозы преднизолона или метилпреднизолона, применяющиеся для лечения острого отторжения, могут увеличивать или уменьшать концентрацию такролимуса в крови.

Карбамазепин, метамизол и изониазид могут снижать концентрацию такролимуса в крови.

Влияние такролимуса на метаболизм других лекарственных средств

Такролимус ингибирует изофермент CYP3A4 и при одновременном приеме может оказать влияние на препараты, метаболизирующиеся в системе CYP3A4. Период полувыведения

циклоспорина при одновременном применении с такролимусом увеличивается. Также могут наблюдаться синергические/аддитивные нефротоксические эффекты. По этим причинам одновременный прием циклоспорина и такролимуса не рекомендуется, а при назначении такролимуса пациентам, которые ранее принимали циклоспорин, необходимо соблюдать осторожность.

Такролимус повышает концентрацию фенитоина в крови.

Так как такролимус может снижать клиренс гормональных контрацептивов, важно соблюдать осторожность при выборе средств контрацепции.

Данные о взаимодействии такролимуса со статинами ограничены. Клинические наблюдения позволяют сделать вывод о том, что при одновременном приеме с такролимусом фармакокинетика статинов не меняется.

Экспериментальные исследования на животных показали, что такролимус потенциально способен снизить клиренс и увеличить период полувыведения пентобарбитала и феназона.

Другие потенциальные взаимодействия, увеличивающие системную экспозицию такролимуса

Прокинетические средства (метоклопрамид, цизаприд). Циметидин. Гидроокись магния и алюминия.

Другие потенциально неблагоприятные лекарственные взаимодействия

Одновременное применение такролимуса с лекарственными препаратами, обладающими нефро- или нейротоксичностью (например, аминогликозиды, ингибиторы гиразы, ванкомицин, котримоксазол, нестероидные противовоспалительные препараты, ганцикловир, ацикловир) может способствовать усилению этих эффектов.

В результате совместного применения такролимуса с амфотерицином В и ибупрофеном наблюдалось усиление нефротоксичности.

Так как такролимус может способствовать развитию или усиливать гиперкалиемию, следует избегать применения высоких доз калия или калийсберегающих диуретиков (амилорид, триамтерен, спиронолактон).

Иммунодепрессанты могут изменять реакцию организма на вакцинацию: вакцинация в период лечения такролимусом может быть менее эффективной. Следует избегать применения живых ослабленных вакцин.

Связывание с белками

Такролимус активно связывается с белками плазмы крови. Следует учитывать возможное конкурентное взаимодействие такролимуса с лекарственными препаратами, обладающими высоким сродством к белкам плазмы крови (нестероидные противовоспалительные препараты, антикоагулянты для перорального применения, гипогликемические средства для перорального применения).

Несовместимость

Такролимус несовместим с поливинилхлоридом (ПВХ). Пробирки, шприцы и другое оборудование, используемое при приготовлении суспензии из капсул препарата Такролимус, не должны содержать ПВХ.

Особые указания

В начальном посттрансплантационном периоде следует проводить регулярный мониторинг следующих параметров: артериальное давление, ЭКГ, неврологический статус и состояние зрения, уровень глюкозы в крови натощак, концентрация электролитов (особенно калия), показатели печеночной и почечной функции, гематологические

показатели, коагулограмма, уровень протеинемии. При наличии клинически значимых изменений необходима коррекция иммуносупрессивной терапии.

В практике наблюдались ошибки в применении такролимуса, включающие необоснованный, непреднамеренный или бесконтрольный перевод пациентов с одной лекарственной формы такролимуса (стандартной или пролонгированной) на другую. Это приводило к серьезным нежелательным явлениям, включая отторжение трансплантата или другим побочным эффектам, которые могли быть следствием гипо- или гипериммуносупрессии, возникшей в результате клинически значимых различий в системном воздействии такролимуса. Пациента следует вести на одной из лекарственных форм такролимуса с соответствующим режимом дозирования; изменение лекарственной формы или режима дозирования следует осуществлять только под контролем специалиста в области трансплантологии.

При одновременном применении такролимуса и сильных ингибиторов изофермента CYP3A4 (например, теллапревир, боцепревир, ритонавир, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, телитромицин или кларитромицин) или индукторов изофермента CYP3A4 (например, рифампицин, рифабутин) необходимо контролировать концентрацию такролимуса в крови с целью своевременной коррекции дозы.

При применении такролимуса следует избегать назначения растительных средств, содержащих зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), а также других растительных средств, которые могут вызвать снижение (изменение) концентрации такролимуса в крови и оказать неблагоприятное влияние на терапевтический эффект препарата.

При диарее концентрация такролимуса в крови может значительно изменяться; при появлении диареи необходим тщательный мониторинг концентрации такролимуса в крови.

Следует избегать одновременного применения циклоспорина и такролимуса, а также соблюдать осторожность при лечении такролимусом пациентов, которые ранее получали циклоспорин.

Случаи гипертрофии желудочков или гипертрофии перегородок сердца, о которых сообщалось как о кардиомиопатии, редко, но наблюдались у пациентов, принимавших такролимус. В большинстве случаев гипертрофия миокарда была обратимой и наблюдалась при концентрациях (C_0) такролимуса в крови, значительно превышавших максимально рекомендованные. К другим факторам, повышающим риск этого нежелательного явления, относятся: наличие предшествующего заболевания сердца, применение глюкокортикостероидов, артериальная гипертензия, нарушение функции печени и почек, инфекции, гиперволемия, отеки. Пациентам, имеющим высокий риск и получающим интенсивную иммуносупрессивную терапию, в особенности детям, до и после трансплантации (через 3 и 9-12 месяцев) необходимо проводить эхокардиографический и ЭКГ контроль. Если выявляются аномалии, следует рассмотреть вопрос о снижении дозы такролимуса или замены на другой иммунодепрессант.

Такролимус может вызвать удлинение интервала QT и нарушение ритма сердца типа «пируэт» (двунаправленная веретенообразная желудочковая тахикардия). Необходимо соблюдать осторожность при лечении пациентов с предполагаемым или диагностированным врожденным или приобретенным синдромом удлиненного интервала QT, а также пациентов, получающих препараты, удлиняющие интервал QT, вызывающие электролитные нарушения или увеличивающие концентрацию такролимуса в крови.

Следует также уделять внимание пациентам с факторами риска удлинения интервала QT, включая пациентов с эпизодами удлинения интервала QT в индивидуальном или семейном анамнезе, застойной сердечной недостаточностью, брадиаритмиями и электролитными нарушениями.

У пациентов, принимавших такролимус, отмечалось прободение желудочно-кишечного тракта. Так как прободение желудочно-кишечного тракта представляет собой значимое с медицинской точки зрения событие, которое может привести к серьезному или жизнеугрожающему состоянию, после возникновения признаков или симптомов прободения необходимо незамедлительно начать лечебные мероприятия.

У пациентов, принимавших такролимус, возможно развитие посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний (ПТЛЗ), ассоциированных с вирусом Эпштейна-Барр. При одновременном применении такролимуса с антилимфоцитарными антителами (например, даклизумаб, базиликсимаб) риск ПТЛЗ повышается. Дети до 2 лет, а также дети с отрицательным тестом на капсидный антиген вируса Эпштейна-Барр относятся к группе высокого риска развития ПТЛЗ. Поэтому перед назначением препарата Такролимус у этой группы пациентов следует провести серологическое исследование на наличие капсидного антигена вируса Эпштейна-Барр. В процессе лечения рекомендуется проводить тщательный мониторинг на вирус Эпштейна-Барр с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Положительная ПЦР на вирус Эпштейна-Барр может сохраняться в течение месяцев и сама по себе не является свидетельством ПТЛЗ или лимфомы.

Имеются сообщения о возникновении синдрома обратимой задней энцефалопатии на фоне терапии такролимусом. Если у пациента, принимающего такролимус, появляются симптомы, характерные для синдрома обратимой задней энцефалопатии: головная боль, психические нарушения, судороги и зрительные нарушения, необходимо провести радиологический метод исследования, например, магнитно-резонансную томографию. При подтверждении диагноза нужно осуществлять адекватный контроль над артериальным давлением и судорогами, а также немедленно прекратить системное введение такролимуса. В случае принятия указанных мер данное состояние полностью обратимо у большинства пациентов.

У пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, включая такролимус, повышен риск оппортунистических инфекций (вызванных бактериями, грибами, вирусами, простейшими). Среди этих инфекций отмечается нефропатия, ассоциированная с ВК-вирусом, а также ассоциированная с JC-вирусом прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ). Такие инфекции часто связаны с глубоким подавлением иммунной системы и могут приводить к тяжелым или летальным исходам, что необходимо принимать во внимание при проведении дифференциального диагноза у пациентов, имеющих признаки нарушения почечной функции или неврологические симптомы на фоне иммуносупрессивной терапии.

Были зарегистрированы случаи парциальной красноклеточной аплазии костного мозга (ПККА) у пациентов, принимавших такролимус. У всех пациентов были отмечены факторы риска ПККА, такие как наличие парвовирус В19 инфекции, заболевания или проведение сопутствующей терапии, связанные с возможностью развития ПККА.

Иммуносупрессивная терапия повышает риск возникновения злокачественных новообразований, в частности, злокачественных новообразований кожи. Рекомендуется ограничивать инсоляцию и ультрафиолетовое облучение, носить соответствующую

одежду, пользоваться солнцезащитными средствами с высоким фактором защиты. Риск развития вторичного рака неизвестен.

Капсулы препарата Такролимус содержат лактозу, поэтому следует соблюдать особую осторожность при назначении препарата пациентам с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

При управлении транспортными средствами и работе с потенциально опасными механизмами следует соблюдать осторожность. Такролимус может вызывать зрительные и неврологические расстройства, особенно в сочетании с алкоголем.

Форма выпуска

Капсулы 0,5 мг; 1,0 мг; 5,0 мг.

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку или по 60 капсул во флакон или банку, закупоренные крышкой с контролем первого вскрытия или без него.

По 1 флакону или банке или по 1, 3, 5, 6, 8 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать препарат по истечении срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

ООО «НАНОФАРМА ДЕВЕЛОПМЕНТ», Россия

420095, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Восстания, д. 102в.

Производитель

ООО «НАНОФАРМА ДЕВЕЛОПМЕНТ», Россия

Республика Татарстан, г. Казань, ул. Восстания, д. 102в.

или

ООО «Изварино Фарма», Россия

108817, г. Москва, поселение Внуковское, Внуковское шоссе 5-й км, домовладение 1, стр. 1.

Претензии потребителей направлять по адресу:

ООО «Изварино Фарма», Россия

108817, г. Москва, поселение Внуковское, Внуковское шоссе 5-й км, домовладение 1, стр. 1.

Тел.: +7 (495) 232-56-55

Факс: +7 (495) 232-56-54