МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003661- 150419
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Грастива ®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Грастива®

Международное непатентованное или группировочное наименование: такролимус

Лекарственная форма: капсулы

Состав на одну капсулу

Действующее вещество			
Такролимус	0,5 мг	1,0 мг	5,0 мг
Вспомогательные вещества	для получения массы содержимого капсулы		
	65 мг	65 мг	140 мг
[Гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза)	0,5 мг	1,0 мг	5,0 мг
Кроскармеллоза натрия (кроскарбоксиметилцеллюлоза натрия)	0,5 мг	1,0 мг	5,0 мг
Лактозы моногидрат	62,85мг	61,35 мг	123,60 мг
Магния стеарат	0,65 мг	0,65 мг	1,4 мг
Твердые желатиновые капсулы			
[Для капсул белого цвета:			
Титана диоксид	-	2 %	-
Желатин	-	до 100 %	-
Для капсул желтого цвета:			
Титана диоксид	1,3333 %	-	-
Краситель хинолиновый желтый	0,9197 %	-	-
Краситель солнечный закат желтый	0,0044 %	-	-
Желатин	до 100 %	-	-
Для капсул темно-красного цвета:			
Титана диоксид	-	-	0,8 %
Краситель азорубин (кармуазин)	-	-	0,14 %
Краситель оксид железа красный	-	-	1 %
Краситель оксид железа желтый	-	-	0,2 %
Желатин]	-	-	до 100 %

Описание

Твердые желатиновые капсулы № 4 желтого цвета (для дозировки 0,5 мг), № 4 белого цвета (для дозировки 1 мг), № 4 темно-красного цвета (для дозировки 5 мг).

Содержимое капсул – порошок белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессивное средство - кальциневрина ингибитор

Код АТХ: L04AD02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

На молекулярном уровне эффекты такролимуса опосредуются связыванием с цитозольным белком (FKBP12), который отвечает за внутриклеточную аккумуляцию препарата. Комплекс FKBP12-такролимус специфически и конкурентно связывается с кальциневрином и ингибирует его, что приводит к кальций-зависимому ингибированию Т-клеточных сигнальных путей трансдукции, предотвращая таким образом транскрипцию дискретной группы лимфокинных генов. Такролимус является высокоактивным иммуносупрессивным препаратом: подавляет формирование цитотоксических лимфоцитов, которые, в основном, отвечают за отторжение трансплантата, снижает активацию Т-клеток, зависимую от Т-хелперов пролиферацию В-клеток, а также формирование лимфокинов (таких как интерлейкины-2, -3 и γ-интерферон), экспрессию рецептора интерлейкина-2.

Фармакокинетика

Абсорбция

Такролимус абсорбируется из желудочно-кишечного тракта; основным местом абсорбции является верхний отдел желудочно-кишечного тракта.

Концентрации (Cmax) такролимуса в крови достигают пика примерно через 1-3 часа. У некоторых пациентов препарат непрерывно абсорбируется в течение длительного периода, достигая относительного ровного профиля абсорбции. Средние значения параметров абсорбции следующие:

Популяция	Дозировка (мг/кг/сутки)	Cmax (нг/мл)	TCmax (час)	Биодоступность (%)
Трансплантат печени взрослого человека (равновесная концентрация)	0,30	74,1	3,0	21,8 (±6,3)
Трансплантат печени ребенка (равновесная концентрация)	0,30	37,0 (± 26,5)	2,1 (±1,3)	25 (± 20)
Трансплантат почки взрослого человека (равновесная концентрация)	0,30	44,3 (±21,9)	1,5	20,1 (±11,0)

После перорального применения (0,30 мг/кг/сутки) препарата пациентами с трансплантатом печени у большинства пациентов равновесные концентрации такролимуса достигались в течение 3 дней.

У пациентов с трансплантатом печени в стабильном состоянии биодоступность такролимуса понижалась при пероральном применении лекарства после приема пищи с умеренным содержанием жиров. Было отмечено также понижение площади под фармакокинетической кривой AUC (27 %), максимальной концентрации Cmax (50 %) и увеличение TCmax (173 %) в цельной крови. При одновременном применении препарата с пищей снижалась скорость и степень абсорбции такролимуса. Выделение желчи не влияет на абсорбцию такролимуса. Наблюдается сильная корреляция между AUC и минимальными уровнями препарата в цельной крови при достижении равновесного состояния, в связи с этим мониторинг минимальных уровней препарата в цельной крови может служить для адекватной оценки системного воздействия препарата.

У пациентов с трансплантатом почки, принимавших такролимус сразу после стандартного завтрака, влияние на биодоступность была менее выраженной. Было отмечено уменьшение AUC (2 до 12 %) и Cmax (15 до 38 %), и увеличение TCmax (38 до 80 %) в цельной крови.

Выделение желчи не влияет на абсорбцию такролимуса.

Наблюдается сильная корреляция между AUC и минимальными уровнями препарата в цельной крови при достижении равновесного состояния, в связи с этим мониторинг

минимальных уровней препарата в цельной крови может служить для адекватной оценки системного воздействия препарата.

Распределение

Распределение такролимуса после внутривенного (в/в) введения препарата человеку имеет двухфазный характер.

В системном кровотоке такролимус в значительной степени связывается с эритроцитами. Соотношение распределения в цельной крови плазменных концентраций составляет примерно 20:1. В плазме крови препарат в значительной степени связывается (> 98,8 %) с белками, в основном с сывороточным альбумином и α_1-кислым гликопротеином.

Такролимус широко распределяется в организме. Равновесный объем распределения на основе плазменных концентраций составляет примерно 1300 л (здоровые добровольцы). Соответствующий показатель на основе цельной крови, в среднем, составляет 47,6 л.

Такролимус является препаратом с низким уровнем клиренса. У здоровых добровольцев среднее значение общего клиренса, оцениваемого по концентрациям препарата в цельной крови, составило 2,25 л/час. У взрослых пациентов с трансплантатом печени и почки значения этого параметра составили 4,1 л/час и 6,7 л/час, соответственно. У детей с трансплантатом печени значение общего клиренса примерно в 2 раза выше, чем у взрослых пациентов с трансплантатом печени. Период полувыведения такролимуса продолжителен и изменчив. У здоровых добровольцев среднее значение периода полувыведения из цельной крови составляет примерно 43 часа. У взрослых пациентов и детей с трансплантатом печени период полувыведения, в среднем, составляет 11,7 часов и 12,4 часа, соответственно, по сравнению с 15,6 часами у взрослых пациентов с трансплантатом почки.

Метаболизм

При использовании in vitro моделей выявлены 8 метаболитов, среди которых только один метаболит обладает существенной иммуносупрессивной активностью.

Такролимус в значительной степени метаболизируется печеночным микросомальным цитохромом Р-4503А4 изоэнзимом (CYP3A4).

Экскреция

После перорального введения такролимуса, меченного ^{14}C изотопом, большинство радиоактивно-меченного препарата выводится с фекалиями. Примерно 2 % выводится с мочой. Менее 1 % неизмененного такролимуса было выявлено в моче и фекалиях, что указывает на то, что такролимус почти полностью метаболизируется до элиминации. Основным путем элиминации является желчь.

Показания к применению

Предупреждение реакции отторжения аллотрансплантата печени, почки или сердца.

Лечение реакции отторжения аллотрансплантата, резистентного к другим режимам иммуносупрессивной терапии.

Противопоказания

Известная гиперчувствительность к такролимусу или другим макролидам, любому из компонентов препарата.

Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Результаты исследований с участием людей показывают, что препарат 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 препарат Грастива®, следует воздержаться от кормления грудью.

Влияние на 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 лекарственных 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 препарата для поддержания системной экспозиции такролимуса на адекватном уровне.

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

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.

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

В большинстве случаев такролимус в форме капсул назначают перорально; при необходимости содержимое капсул можно смешать с водой и ввести через назогастральный зонд.

Детям до 3 лет препарат следует принимать, предварительно вскрыв капсулу и смешав ее содержимое с водой.

Суточную дозу разделяют на 2 приема (утром и вечером). Капсулы следует принимать немедленно после извлечения их из блистерной упаковки, натощак или за 1 ч до или через 2-3 ч после приема пищи.

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

Трансплантация печени

Профилактика отторжения - взрослые

Пероральную терапию такролимусом необходимо начинать с дозировки 0,1–0,2 мг/кг/сут, разделив эту дозу на 2 приема (например, утром и вечером). Применение препарата следует начать примерно через 12 ч после завершения операции.

Если состояние пациента не позволяет принимать препарат внутрь, в/в терапию необходимо начать с дозы 0,01–0,05 мг/кг/сут, вводя лекарство в виде в/в инфузии в течение 24 ч.

Профилактика отторжения - дети

Первоначальную дозу препарата для перорального применения 0,3 мг/кг/сут следует разделить на 2 приема (например, утром и вечером). Если клиническое состояние пациента не позволяет ему принимать лекарства внутрь, следует начать в/в терапию с дозы 0,05 мг/кг/сут, в виде в/в инфузии в течение 24 ч.

Поддерживающая терапия – взрослые и дети

В ходе поддерживающей терапии дозировка такролимуса обычно понижается. В некоторых случаях возможно 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 препарата.

Лечение 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 такролимуса.

Трансплантация почки

Профилактика отторжения – взрослые

Пероральную терапию такролимусом необходимо начинать с дозы 0,2-0,3 мг/кг/сут, разделив эту дозу на 2 приема (например, утром и вечером). Терапию препаратом следует начать примерно через 24 ч после завершения операции.

Если состояние пациента не позволяет принимать препарат внутрь, в/в терапию необходимо начать с дозы 0,05–0,1 мг/кг/сут, вводя лекарство в виде в/в инфузии в течение 24 ч.

Профилактика отторжения - дети

Первоначальную дозу препарата для перорального применения 0,3 мг/кг/сут следует разделить на 2 приема (например, утром и вечером). Если клиническое состояние пациента не позволяет ему принимать лекарства внутрь, следует начать в/в терапию с дозы 0,075-0,1 мг/кг/сут, в виде в/в инфузии в течение 24 ч.

Поддерживающая терапия – взрослые и дети

В ходе поддерживающей терапии дозировка такролимуса обычно понижается. В некоторых случаях возможно отменить препараты сопутствующей иммуносупрессивной терапии, оставив такролимус в качестве базового компонента двойной терапии. Улучшение состояния пациента после трансплантации может изменить фармакокинетику такролимуса, при этом возникнет потребность в коррекции дозы препарата.

Лечение реакции отторжения – взрослые и дети

Для лечения эпизодов отторжения необходимо применение более высоких доз такролимуса в сочетании с дополнительной глюкокортикостероидной терапией и короткими курсами введения моно/поликлональных антител. При появлении признаков токсичности может потребоваться понижение дозы такролимуса.

Для получения информации о переводе пациентов с терапии циклоспорином на такролимус смотрите руководство в конце данного раздела «Корректировка дозы препарата у особых популяций пациентов».

Трансплантация сердца

Профилактика отторжения — взрослые

Такролимус может применяться в сочетании с индукционной терапией антителами (что позволяет отсрочить начало применения препарата такролимус) или без назначения антител у клинически стабильных пациентов. Вслед за индукцией антителами пероральную терапию капсулами такролимуса необходимо начинать с дозы 0,075 мг/кг/сут, 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, следует начать в/в терапию с дозы 0,01-0,02 мг/кг/сут, в виде в/в инфузии в течение 24 ч. 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 препаратом микофенолата мофетил и кортикостероидами, или сиролимусом и кортикостероидами.

Профилактика отторжения - дети

После трансплантации сердца у детей первичная иммуносупрессия препаратом такролимус 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 0,3 мг/кг/сут и назначаться через 8-12 часов после прекращения внутривенной инфузии.

Вслед за индукцией антителами пероральный прием капсул такролимуса следует начинать с дозы 0,1-0,3 мг/кг/сут, разделенной на два приема (например, утром и вечером).

Поддерживающая терапия – взрослые и дети

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

Лечение реакции отторжения — взрослые и дети

Для лечения эпизодов отторжения необходимо применение более высоких доз такролимуса в сочетании с дополнительной глюкокортикостероидной терапией 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).

Корректировка дозы препарата у особых популяций пациентов

Пациенты с печеночной недостаточностью: пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью может потребоваться уменьшение дозы для того, чтобы поддерживать минимальный уровень препарата в рамках рекомендуемых градаций.

Пациенты с почечной недостаточностью: так как фармакокинетика такролимуса не меняется в зависимости от функции почек, не требуется корректировки дозы препарата. Однако в связи с наличием у такролимуса нефротоксического действия рекомендуется тщательно контролировать функцию почек (в т.ч. концентрацию креатинина в сыворотке крови, клиренса 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: сопутствующее применение 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 такролимусом следует начинать после оценки концентраций циклоспорина в крови пациента и клинического состояния пациента. Применение препарата следует отложить при наличии повышенного уровня циклоспорина в крови пациента. На практике лечение такролимусом назначается через 12–24 ч после прекращения применения циклоспорина. После перевода пациента на такролимус необходимо продолжать мониторинг уровней циклоспорина в крови пациента в связи с возможностью нарушений в клиренсе циклоспорина.

Рекомендации по достижению необходимого уровня концентрации препарата в цельной крови

Выбор дозы препарата такролимуса основывается 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 раннем периоде после операции следует контролировать минимальные уровни такролимуса в цельной крови. При пероральном применении для определения минимальных уровней препарата в крови необходимо получить образцы крови через 12 ч после приема лекарства, непосредственно до применения следующей дозы. Частота мониторинга уровня препарата в крови должна зависеть от клинических потребностей.

Так как такролимус является препаратом с низким уровнем клиренса, корректировка режима дозирования может занять несколько дней до того момента, когда изменения уровней препарата в крови станут очевидными. Минимальные уровни препарата в крови следует контролировать примерно 2 раза в неделю во время раннего посттрансплантационного периода и затем периодически в ходе поддерживающей терапии. Также необходимо контролировать минимальные уровни такролимуса в крови после изменения дозы препарата, изменения иммуносупрессивного режима или после совместного применения с препаратами, которые могут повлиять на концентрацию такролимуса в цельной крови.

Результаты анализа клинических исследований позволяют предположить, что можно успешно проводить лечение большинства пациентов, если минимальный уровень такролимуса в крови не превышает 20 нг/мл.

В клинической практике во время раннего периода после проведения трансплантации минимальный уровень препарата в цельной крови обычно колебался в пределах 5–20 нг/мл у реципиентов трансплантата печени и 10–20 нг/мл у пациентов с трансплантатом почки и сердца. В дальнейшем, в ходе поддерживающей терапии после трансплантации печени, почек и сердца, концентрация такролимуса в крови варьирует от 5 до 15 нг/мл.

Побочные действия

Многие из нежелательных лекарственных реакций, заявленных ниже, обратимы и/или уменьшаются при снижении дозировки. При пероральном применении частота развития нежелательных лекарственных реакций ниже, чем при в/в введении. Ниже перечислены реакции в нисходящем порядке, в зависимости от частоты развития:

очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000, в т.ч. единичные случаи), неизвестно (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Нарушения со стороны сердца:

часто: ишемические заболевания коронарных артерий, тахикардия;

нечасто: желудочковая аритмия и остановка сердца, сердечная недостаточность, кардиомиопатия, гипертрофии желудочков, суправентрикулярная аритмия, усиленное сердцебиение, отклонения в параметрах ЭКГ, нарушения частоты сердечных сокращений и пульса;

редко: экссудативный перикардит;

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

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, нарушения свертывания и кровотечения, недостаточность гематопоэтической системы, в т.ч. панцитопения, нейтропения;

редко: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, гипопротромбинемия;

неизвестно: парциальная красноклеточная аплазия, агранулоцитоз, гемолитическая анемия.

Нарушения со стороны нервной системы:

очень часто: тремор, головная боль;

часто: судороги, нарушения сознания, парестезии и дизестезии, периферическая нейропатия, 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;

нечасто: катаракта;

редко: слепота.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:

часто: шум в ушах;

нечасто: тугоухость;

редко: нейросенсорная глухота;

очень редко: снижение слуха.

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

часто: одышка, заболевания паренхимы легких, плевральный выпот, фарингит, кашель, заложенность носа, ринит;

нечасто: дыхательная недостаточность, заболевания 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 перфорации, желудочно-кишечные кровотечения, стоматит и изъязвления слизистой оболочки ротовой полости, асцит, рвота, желудочно-кишечные и абдоминальные боли, диспепсические расстройства, запор, метеоризм, вздутие живота, жидкий стул, симптомы нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта и распирания в животе;

нечасто: паралитическая непроходимость кишечника, перитонит, острый и хронический панкреатит, повышение активности амилазы в крови, рефлюксная болезнь, нарушение опорожнения желудка;

редко: частичная кишечная непроходимость, псевдокисты поджелудочной железы.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

очень часто: нарушение функции почек;

часто: почечная недостаточность, острая почечная недостаточность, олигурия, острый канальцевый некроз, токсическая нефропатия, мочевой 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, фоточувствительность;

редко: токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла);

очень редко: Синдром Стивенса-Джонсона.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

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

нечасто: заболевания суставов.

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, гиперволемия, гиперурикемия, снижение аппетита, анорексия, метаболический ацидоз, гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, другие нарушения электролитов;

нечасто: обезвоживание, гипопротеинемия, гиперфосфатемия, гипогликемия.

Инфекционные и паразитарные заболевания:

У пациентов, получающих такролимус, как и при лечении другими иммуносупрессивными препаратами, повышен риск развития инфекционных заболеваний (вирусных, бактериальных, грибковых, протозойных). Может ухудшаться течение ранее диагностированных инфекционных заболеваний.

Были зарегистрированы случаи нефропатии, ассоциированной с ВК-вирусом, а также случаи прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), ассоциированной с JC-вирусом, у пациентов, получающих иммунодепрессанты, в том числе такролимус.

Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций:

часто: первичная дисфункция трансплантата.

Были отмечены случаи ошибки в применении препаратов такролимуса, включающие необоснованный, непреднамеренный или бесконтрольный перевод пациентов с одной лекарственной формы такролимуса (стандартной или пролонгированной) на другую. Имеются сообщения, что некоторые из таких случаев ассоциировались с отторжением трансплантата (оценить частоту встречаемости по доступным данным не представляется возможным).

Доброкачественные, злокачественные и неидентифицированные новообразования (включая кисты и полипы):

Пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию, подвергаются повышенному риску развития злокачественных новообразований. При применении такролимуса были зарегистрированы доброкачественные, а также злокачественные новообразования, включая вирус Эпштейна-Барр (EBV)-ассоциированные лимфопролиферативные заболевания и злокачественные новообразования кожи.

Нарушения со стороны сосудов:

очень часто: артериальная гипертензия;

часто: кровотечение, тромбоэмболия и ишемические расстройства, периферические сосудистые расстройства, артериальная гипотензия;

нечасто: инфаркт миокарда, тромбоз глубоких вен конечностей, шок.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

часто: астенические состояния, лихорадочные состояния, отеки, боль и дискомфорт, повышение активности щелочной фосфатазы в крови, увеличение массы тела, нарушение 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: чувство жажды, потеря равновесия (падения), чувство стеснения в груди, затруднения движения, язва;

очень редко: увеличение массы жировой ткани.

Нарушения со стороны иммунной системы:

У пациентов, получающих такролимус, наблюдались аллергические и анафилактические реакции.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

часто: изменение активности печеночных ферментов и нарушение функции печени, патологические изменения функциональных печеночных тестов, холестаз и желтуха, гепатоцеллюлярные повреждения и гепатит, холангит;

редко: тромбоз печеночной артерии, веноокклюзионная болезнь печени;

очень редко: печеночная недостаточность, стеноз желчных протоков.

Нарушения со стороны половых органов и молочных желез:

нечасто: дисменорея и маточное кровотечение.

Нарушения психики:

очень часто: бессонница;

общие: симптомы тревоги, спутанность сознания и дезориентация, депрессия, подавленное настроение, аффективные расстройства, ночные кошмары, галлюцинации, психические расстройства;

нечасто: психотические расстройства.

Передозировка

Симптомы: тремор, головная боль, тошнота, рвота, инфекции, крапивница, летаргия, повышение концентрации азота мочевины крови и гиперкреатининемия, повышение активности АЛТ.

Лечение: симптоматическое; после перорального приема - промывание желудка и/или прием адсорбентов (активированный уголь) если эти меры предпринять вскоре после приема препарата. Специфического антидота нет. Учитывая высокий молекулярный вес, плохую растворимость в воде и выраженное связывание с эритроцитами и белками плазмы крови, диализ неэффективен. У отдельных пациентов (с очень высокой концентрацией препарата в плазме крови) гемофильтрация или диафильтрация оказались эффективными, снижая токсические концентрации лекарства. Клинический опыт лечения передозировки ограничен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Метаболические взаимодействия

Такролимус, находящийся в системном кровотоке, подвергается метаболизму в печеночном цитохроме CYP3A4. Существует также доказательство желудочно-кишечного метаболизма CYP3A4 в стенке кишечника. Одновременный прием лекарственных или растительных препаратов, которые ингибируют или индуцируют CYP3A4, может повлиять на метаболизм такролимуса и, таким образом, снизить или повысить уровни такролимуса в крови. Поэтому рекомендуется проводить мониторинг концентрации такролимуса в крови, контролировать интервал QT (с помощью электрокардиографии), а также почечную функцию и возможные побочные эффекты, когда терапия осуществляется одновременно с препаратами, которые влияют на CYP3A4 для своевременной коррекции дозы такролимуса и поддержания его экспозиции.

Ингибиторы метаболизма

Клинически для следующих веществ было продемонстрировано повышение уровня такролимуса в крови:

Сильные взаимодействия наблюдались с противогрибковыми препаратами, такими как кетоконазол, флуконазол, итраконазол и вориконазол, антибиотиками группы макролидов (например, эритромицин), ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавир, нелфинавир, саквинавир) или ингибиторами протеазы вируса гепатита С (телапревир, боцепревир). Одновременное применение этих препаратов может потребовать снижения дозы такролимуса почти у всех пациентов.

Более слабые взаимодействия наблюдались со следующими препаратами: клотримазол, кларитромицин, джозамицин, нифедипин, никардипин, дилтиазем, верапамил, амиодарон, даназол, этинилэстрадиол, омепразол и нефазодон.

На основе результатов исследований in vitro было продемонстрировано, что потенциальными ингибиторами метаболизма такролимуса являются следующие препараты: бромокриптин, кортизон, дапсон, эрготамин, гестоден, лидокаин, мефенитоин, миконазол, мидазолам, нилвадипин, норэтистерон, хинидин, тамоксифен, тролеандомицин.

Отмечено, что грейпфрутовый сок повышает уровень такролимуса в крови, поэтому следует избегать их совместного применения.

Лансопразол и циклоспорин могут потенциально ингибировать CYP3A4-опосредованный метаболизм такролимуса и тем самым увеличить концентрацию такролимуса в крови.

Индукторы метаболизма

Клинически для следующих веществ было продемонстрировано снижение уровня такролимуса в крови:

Сильные взаимодействия наблюдались со следующими препаратами: рифампицин, фенитоин, зверобой продырявленный. Совместное применение с этими препаратами может потребовать увеличения дозы такролимуса почти у всех пациентов.

Клинически значимые взаимодействия наблюдались также с фенобарбиталом и феназоном.

Отмечено снижение уровня такролимуса в крови при применении поддерживающих доз кортикостероидов.

Показано, что высокие дозы преднизолона или метилпреднизолона, назначаемые для лечения острого отторжения, как повышают, так и понижают уровень такролимуса в крови.

Такие препараты как карбамазепин, метамизол и изониазид также уменьшают концентрацию такролимуса в крови.

Влияние такролимуса на метаболизм других лекарственных средств

Такролимус является ингибитором CYP3A4, поэтому одновременное его применение с лекарственными средствами, которые метаболизируются CYP3A4, может влиять на метаболизм таких препаратов.

Показано, что период полувыведения циклоспорина повышался при одновременном применении с такролимусом. Кроме того, могут развиться синергические/аддитивные нефротоксические эффекты. По этим причинам не рекомендуется комбинированное применение циклоспорина и такролимуса при назначении такролимуса пациентам, которые ранее получали циклоспорин.

Отмечено, что прием такролимуса способствует повышению уровня фенитоина в крови.

Так как такролимус может снижать клиренс стероидных контрацептивов и приводить к увеличению экспозиции гормонов, особое внимание следует уделить решению о мерах защиты от беременности.

В настоящее время недостаточно сведений о взаимодействии между такролимусом и статинами. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что фармакокинетика статинов не меняется при одновременном применении с такролимусом. Исследования на животных показали, что такролимус может уменьшить клиренс и увеличить период полувыведения фенобарбитала и феназона.

Другие взаимодействия

Совместное применение такролимуса с препаратами, обладающими нефротоксическими или нейротоксическими эффектами, может повысить уровень токсичности (например, аминогликозиды, ингибиторы гиразы, ванкомицин, сульфаметоксазол + триметоприм, НПВП, ганцикловир или ацикловир).

Усиление нефротоксичности наблюдалось после приема амфотерицина В и ибупрофена в сочетании с такролимусом.

Так как лечение такролимусом может сопровождаться развитием гиперкалиемии, или может усилить ранее существующую гиперкалиемию, следует избегать избыточного приема калия или калийсберегающих диуретиков (например, амилорид, триамтерен или спиронолактон).

Иммуносупрессанты могут изменять реакцию организма на вакцинацию. Проведение вакцинации во время лечения такролимусом может быть менее эффективным. Следует избегать введения живых ослабленных вакцин.

Такролимус несовместим с поливинилхлоридом (ПВХ). Если содержимое капсул необходимо вводить через назогастральный зонд, последний не должен содержать поливинилхлорид (см. раздел «Особые указания»).

Связывание с белками

Такролимус в значительной степени связывается с белками плазмы крови. Следует учесть возможное взаимодействие с другими лекарствами, которые обладают высокой аффинностью к белкам крови (например НПВП, пероральные антикоагулянты или пероральные противодиабетические препараты).

Особые указания

В начальном посттрансплантационном периоде необходимо осуществлять регулярный мониторинг следующих параметров: артериальное давление, ЭКГ, неврологический статус и состояние зрения, концентрация глюкозы в крови натощак, концентрации электролитов (особенно калия), показатели функции печени и почек, параметры клинического анализа крови, коагулограмма и определение белков в плазме крови. При выявлении клинически значимых отклонений необходимо проведение коррекции иммуносупрессивной терапии.

В практике наблюдались ошибки в применении препарата такролимус, включающие необоснованный, непреднамеренный или бесконтрольный перевод пациентов с одной лекарственной формы такролимуса (стандартной или пролонгированной) на другую. Это приводило к серьезным нежелательным явлениям, в том числе к отторжению

трансплантата, или другим побочным эффектам, которые могли быть следствием гипо- или гипериммуносупрессии, возникшей в результате клинически значимых различий в экспозиции такролимуса. Пациенты должны находиться на терапии одной лекарственной формой такролимуса с соответствующим ежедневным режимом дозирования; изменение лекарственной формы или режима дозирования следует осуществлять только под пристальным наблюдением специалиста в области трансплантологии.

В случае одновременного применения с препаратами, являющимися ингибиторами CYP3A4 (например, телапревир, боцепревир, ритонавир, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, телитромицин или кларитромицин) или индукторами CYP3A4 (например, рифампицин, рифабутин) - концентрация в крови такролимуса должна мониторироваться с целью своевременной коррекции дозы.

Следует избегать применения препаратов растительного происхождения, содержащих зверобой (Зверобой продырявленный) или других растительных препаратов при лечении такролимусом из-за риска их возможного взаимодействия, которое приводит к снижению в крови концентрации такролимуса и снижению клинического эффекта такролимуса.

Поскольку концентрация такролимуса в крови может существенно меняться при возникновении диареи, в этом случае необходим дополнительный мониторинг концентрации такролимуса.

Следует избегать совместного применения циклоспорина и такролимуса при назначении такролимуса пациентам, которые ранее получали циклоспорин.

В редких случаях наблюдалась гипертрофия желудочка или гипертрофия перегородки сердца, о которых сообщалось как о кардиомиопатии. Большинство случаев были обратимы и наблюдались в первую очередь у детей со значительным превышением максимально рекомендуемого уровня концентрации такролимуса в крови. Были выявлены другие факторы возрастания риска этих клинических состояний, включая ранее существующее заболевание сердца, использование кортикостероидов, гипертонию, почечную или печеночную дисфункцию, инфекции, перегрузку жидкостью и отек. Таким образом, пациентам высокого риска, особенно детям раннего возраста и тем, кому проводится интенсивная иммуносупрессия, должны быть проведены обследования, такие как эхокардиография и ЭКГ до и после трансплантации (например, за 3 месяца до, а затем через 9-12 месяцев после). При выявлении отклонений должен быть рассмотрен вопрос о снижении дозы такролимуса или его замене на другую иммуносупрессивную терапию. Применение такролимуса может приводить к удлинению интервала QT, но в то же время нет данных за развитие «пируэтной тахикардии» (torsades de pointes). Следует соблюдать осторожность у пациентов с предполагаемым или приобретенным синдромом

удлиненного интервала QT, получающих препараты, удлиняющие интервал QT, вызывающие электролитные нарушения или увеличивающие концентрацию (экспозицию) такролимуса 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, получавших такролимус, возможно прободение желудочно-кишечного тракта; развитие посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний (ПТЛЗ), ассоциированных с вирусом Эпштейна-Барр. При одновременном применении такролимуса с антилимфоцитарными антителами (например, даклизумаб, базиликсимаб) риск ПТЛЗ повышается. Также имеются сведения о повышении риска ПТЛЗ у пациентов с выявленным капсидным антигеном вируса Эпштейна-Барр. Вирус Эпштейна-Барр - негативные дети, дети младшего возраста (<2 лет) имеют повышенный риск развития лимфопролиферативных заболеваний. Таким образом, в этой группе пациентов следует провести серологическое обследование на наличие капсидного антигена вируса Эпштейна-Барр, серологический статус должен быть установлен до начала лечения такролимусом. Во время лечения рекомендуется тщательный мониторинг на вирус Эпштейна-Барр. Положительная полимеразная цепная реакция (ПЦР) на вирус Эпштейна-Барр может сохраняться в течение месяцев и сама по себе не является свидетельством ПТЛЗ или лимфомы.

У пациентов, получавших такролимус, отмечалось развитие синдрома задней обратимой энцефалопатии (ЗОЭ). Если у пациентов, принимающих такролимус, выявляются симптомы, указывающие на синдром ЗОЭ, такие как головная боль, изменение психического состояния, судороги и нарушение зрения, должны быть проведены радиологические исследования (например, МРТ). Если синдром ЗОЭ подтвержден, рекомендуется проведение контроля артериального давления и немедленное прекращение применения такролимуса. Большинство пациентов полностью восстанавливаются после соответствующих мер.

Пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию, в том числе такролимус, имеют повышенный риск оппортунистических инфекций (бактериальных, грибковых, вирусных и протозойных). Среди этих инфекций отмечается нефропатия, ассоциированная с ВК-вирусом, а также ассоциированная с JC-вирусом прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ). Эти инфекции часто связаны с глубоким подавлением иммунной системы и могут приводить к тяжелым и фатальным 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, получавших такролимус.

У всех пациентов были отмечены факторы риска для ПККА, такие как наличие парвовирус В19 инфекции, заболевания или проведение сопутствующей терапии, связанные с возможностью развития ПККА.

Как и при применении других иммуносупрессивных препаратов, вследствие потенциального риска развития злокачественных изменений на коже следует ограничить воздействие солнечных лучей и УФ излучения, защищая кожу одеждой и используя кремы с высоким фактором защиты.

Как и у других иммуносупрессивных препаратов, вероятность риска развития вторичного рака неизвестна.

Такролимус несовместим с поливинилхлоридом (ПВХ). Если содержимое капсул необходимо вводить через назогастральный зонд, последний не должен содержать поливинилхлорид.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Такролимус может вызвать визуальные и неврологические нарушения. Пациенты, у которых развились такие нарушения, не должны водить автомобиль или работать с механизмами. Это воздействие может усиливаться при одновременном приеме такролимуса с алкоголем.

Форма выпуска

Капсулы 0,5 мг, 1 мг и 5 мг.

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

1, 2, 3, 5, 10 контурных ячейковых упаковок по 10 капсул помещают в запаянный алюминиевый пакет из ПА/АЛ/ПВХ вместе с пакетиком, содержащим влагопоглотитель, с надписью «Не употреблять внутрь».

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из ПА/АЛ/ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 50 капсул помещают во флаконы полиэтиленовые, с крышками полипропиленовыми с контролем первого вскрытия со вставкой из силикагеля.

Каждый флакон или запаянный алюминиевый пакет, или 1, 2, 3, 5, 10 контурных

ячейковых упаковок из ПА/АЛ/ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной по 10 капсул вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Срок годности

Для капсул дозировкой 0,5 мг - 2 года.

Для капсул дозировками 1 мг и 5 мг – 3 года.

После вскрытия первичной упаковки (запаянного алюминиевого пакета) – 1 год.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

АО «ВЕРОФАРМ»

Юридический адрес: Россия, 107023, г. Москва, Барабанный пер., д. 3.

Производитель/организация, принимающая претензии потребителей

АО «ВЕРОФАРМ»

Юридический адрес: Россия, 107023, г. Москва, Барабанный пер., д. 3.

Адрес производства и принятия претензий: Россия, 308013, г. Белгород, ул. Рабочая, д.14.

Тел.: (4722) 21-32-26; факс: (4722) 21-34-71

Начальник Управления по клиническим исследованиям и регуляторной деятельности АО «ВЕРОФАРМ» Н.В. Соломахина