МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 003077 - 060715
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

РЕДИНЕСП®

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Рединесп®

Международное непатентованное название препарата: такролимус.

Лекарственная форма: капсулы.

Состав:

Каждая капсула 0,5 мг содержит:

Действующее вещество: такролимус 0,5 мг.

Вспомогательные вещества: гипромеллоза 0,5 мг, лактозы моногидрат 135 мг, кроскармеллоза натрия 2,5 мг, магния стеарат 1,5 мг. *Состав капсул желатиновых твердых размер № 4:* натрия лаурилсульфат 0,08%, вода 14,50%, титана диоксид (Е171) 1,4625%, краситель железа оксид красный (Е172) 0,0060%, краситель железа оксид желтый (Е172) 0,3600%, желатин 83,59%.

Каждая капсула 1,0 мг содержит:

Действующее вещество: такролимус 1,0 мг.

Вспомогательные вещества: гипромеллоза 1,0 мг, лактозы моногидрат 133,50 мг, кроскармеллоза натрия 3,0 мг, магния стеарат 1,5 мг. *Состав капсул желатиновых твердых размер № 4:* натрия лаурилсульфат 0,08%, вода 14,50%, титана диоксид (Е171) 2,1118%, желатин 83,31%.

Каждая капсула 5,0 мг содержит:

Действующее вещество: такролимус 5,0 мг.

Вспомогательные вещества: гипромеллоза 5,0 мг, лактозы моногидрат 121,5 мг, кроскармеллоза натрия 7,0 мг, магния стеарат 1,5 мг. *Состав капсул желатиновых твердых размер № 4:* натрия лаурилсульфат 0,08%, вода 14,50%, титана диоксид (Е171) 2,5350%, краситель железа оксид красный (Е172) 0,9600%, краситель железа оксид черный (Е172) 0,0240%, желатин 81,90%.

Состав красных чернил, используемых для нанесения надписи на капсуле: шеллак 10-14%, этанол 13-17%, изопропанол 18-24%, бутанол 6-11%, пропиленгликоль 2-5%, натрия гидроксид 0,05-0,1%, титана диоксид (Е171) 2-5%, повидон 8-12%, краситель красный очаровательный (Е129) 19-24%.

Состав белых чернил, используемых для нанесения надписи на капсуле: шеллак 19-25%, этанол 18-24%, изопропанол 0,5-4%, бутанол 0,5-6%, пропиленгликоль 1,5-4%, аммиака раствор концентрированный 1-2%, вода 12-16%, калия гидроксид 0,02-0,25%, титана диоксид (Е171) 28-34%.

Описание

Капсулы 0,5 мг

Твердые желатиновые капсулы размером «№4» желтого цвета с маркировкой красного цвета «RDY 525» на корпусе и «0.5MG» на крышечке. Содержимое капсулы – порошок белого или почти белого цвета.

Капсулы 1 мг

Твердые желатиновые капсулы размером «№4» белого цвета с маркировкой красного цвета «RDY 526» на корпусе и «1MG» на крышечке. Содержимое капсулы – порошок белого или почти белого цвета.

Капсулы 5 мг

Твердые желатиновые капсулы размером «№4» коричневато-розового цвета с маркировкой белого цвета «RDY 527» на корпусе и «5MG» на крышечке. Содержимое капсулы – порошок белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессивное средство - кальциневрина ингибитор.

Код АТХ: L04AD02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Такролимус связывается с цитозольным белком (FKBP12), отвечающим за внутриклеточную кумуляцию препарата. Комплекс FKBP12-такролимус специфически и конкурентно взаимодействуя с кальциневрином, ингибирует его, что приводит к кальцийзависимому ингибированию Т-клеточных сигнальных путей, трансдукции и предотвращению транскрипции дискретной группы лимфокинных генов. 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 (интерлейкины-2, и 3 и гамма-интерферон), экспрессию рецептора интерлейкина-2.

Фармакокинетика

Абсорбция

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

Концентрации такролимуса в крови достигают пика (C_{max}) примерно через 1-3 часа. У некоторых пациентов препарат непрерывно абсорбируется в течение длительного

периода, достигая относительно ровного профиля абсорбции. Средние значения параметров абсорбции следующие:

Популяция	Дозировка (мг/кг/сутки)	C_{max} (нг/мл)	T_{Cmax} (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 препарата после приема пищи с умеренным содержанием жиров. Было отмечено также понижение площади под фармакокинетической кривой «концентрация - время» (AUC) на 27%, максимальной концентрации (C_{max}) на 50% и увеличение времени достижения максимальной концентрации (T_{Cmax}) на 173% в цельной крови. При одновременном применении препарата с пищей снижалась скорость и степень абсорбции такролимуса.

У пациентов с трансплантатом почки, принимавших такролимус сразу после стандартного завтрака, влияние на биодоступность была менее выраженной. Отмечено уменьшение AUC на 2-12% и C_{max} на 15-38%, а также увеличение T_{Cmax} на 38-80% 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 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 (>98,8%) связывается с белками, в основном с сывороточным альбумином и α_1-кислым гликопротеином.

Такролимус имеет большой объем распределения 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 ($T_{1/2}$) такролимуса продолжителен и изменчив. У здоровых добровольцев среднее значение $T_{1/2}$ 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 восемь метаболитов, среди которых только один метаболит обладает существенной иммуносупрессивной активностью.

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

Экскреция

После перорального введения ^{14}С-меченного такролимуса основная доля радиоактивности обнаруживалась в фекалиях, 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 и лечение реакции отторжения аллотрансплантата печени, почек и сердца, в том числе, резистентной к стандартным режимам иммуносупрессивной терапии.

Противопоказания

Повышенная индивидуальная чувствительность 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: Такролимус может проникать через плаценту. Имеются сообщения о преждевременных родах (< 37 недель), а также случаях спонтанно разрешившейся гиперкалиемии у новорожденных (8 из 111 (7,2%) новорожденных). Так как безопасность применения такролимуса у беременных женщин не установлена в достаточной степени, не следует применять этот препарат беременным женщинам, за исключением случаев, когда предполагаемая польза от лечения для матери 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 функцию почек).

Грудное вскармливание: такролимус проникает в грудное молоко, и поэтому женщины, получающие этот препарат, должны отменить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

Терапия препаратом Рединесп® требует тщательного контроля со стороны персонала, обладающего соответствующей квалификацией и имеющего в распоряжении необходимое оборудование. Назначать препарат Рединесп® 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 лекарственного средства для поддержания системной экспозиции такролимуса на адекватном уровне.

При пропуске приема капсул препарата Рединесп® 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 препарат Рединесп® обычно применяют в сочетании с другими иммунодепрессантами. Доза может варьировать в зависимости от режима иммуносупрессивной терапии. Выбор дозы препарата Рединесп® 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 препарат Рединесп® в форме капсул назначаются перорально; при необходимости содержимое капсул можно смешать с водой и ввести через назогастральный зонд. Детям младше 3 лет сложно проглотить капсулу, поэтому после вскрытия капсулы ее содержимое смешивают с небольшим количеством воды и дают выпить ребенку.

Суточную дозу разделяют 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 натощак, 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 – взрослые.

0,1-0,2 мг/кг/сут, дозу следует разделить на два приема (например, утром и вечером). Применение препарата следует начать через 12 часов после завершения операции.

Профилактика отторжения – дети.

0,3 мг/кг/сут, дозу следует разделить на два приема (например, утром и вечером).

Поддерживающая терапия у взрослых и детей.

Дозу обычно снижают; в некоторых случаях такролимус может быть использован в качестве базовой монотерапии (отмена сопутствующих иммуносупрессивных лекарственных средств). Улучшение состояния пациента после трансплантации может

изменить фармакокинетику такролимуса, что может потребовать коррекции дозы препарата. Детям обычно требуются дозы в 1,5-2 раза выше, чем дозы для взрослых.

Лечение реакции отторжения у взрослых и детей.

Необходимо применение более высоких доз такролимуса в сочетании с глюкокортикостероидами (ГКС) и короткими курсами моно-/поликлональных антител. В случае появления признаков 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 часа после завершения операции.

Профилактика отторжения – дети.

Первоначальную дозу препарата для перорального применения 0,3 мг/кг/сут следует разделить на 2 приема (например, утром и вечером).

Поддерживающая терапия у взрослых и детей.

Дозу обычно снижают; в некоторых случаях такролимус может быть использован в качестве базовой монотерапии (отмена сопутствующих иммуносупрессивных лекарственных средств). Улучшение состояния пациента после трансплантации может изменить фармакокинетику такролимуса, что может потребовать коррекции дозы препарата. Дозу подбирают индивидуально, в соответствии с результатами клинической оценки процесса отторжения и переносимости препарата. Если клинические признаки отторжения очевидны, необходимо рассмотреть вопрос об изменении режима иммуносупрессивной терапии.

Лечение реакции отторжения у взрослых и детей.

Необходимо применение более высоких доз такролимуса в сочетании с ГКС и короткими курсами моно-/поликлональных антител. В случае появления признаков токсичности может потребоваться снижение дозы такролимуса.

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 внутривенную инфузию с дозы 0,01-0,02 мг/кг/сут в течение 24 часов. 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 ГКС или сиролимусом и ГКС.

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 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 доза такролимуса обычно снижается. Улучшение состояния пациента после трансплантации может изменить фармакокинетику такролимуса, при этом возникает 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 терапией ГКС и короткими курсами 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 величин.

Пациенты с почечной недостаточностью.

Так как фармакокинетика такролимуса не меняется в зависимости от функции почек, не требуется корректировка дозы препарата. Однако в связи с наличием у такролимуса нефротоксического действия рекомендуется тщательно контролировать функцию почек (в том числе, 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.

Совместное 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 такролимус назначается через 12–24 часа 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 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 иммунологических методов, включая полуавтоматический иммунофермент-

ный анализ на микрочастицах (МИФА). Сопоставление результатов мониторинга концентрации такролимуса в крови опубликованных в литературе с результатами мониторинга в отдельной клинике необходимо осуществлять с учетом применяемого метода определения концентрации такролимуса в крови.

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 обычно варьирует от 5 до 15 нг/мл.

Возможные побочные действия при применении лекарственного препарата

Очень частые (>1/10 назначений); частые (1/10 – 1/100 назначений); нечастые (1/100 - 1/1000 назначений); редкие (1/1000 – 1/10 000 назначений); очень редкие (< 1/10 000 назначений); частота неизвестна (по имеющимся данным установить частоту возникновения не представляется возможным).

Нарушения со стороны сердца: часто - ишемические коронарные расстройства, тахикардия; нечасто - желудочковые аритмии и остановка сердца, сердечная недостаточность, кардиомиопатии, гипертрофия желудочков, суправентрикулярные

аритмии, учащенное сердцебиение, аномальные показатели ЭКГ, нарушения ритма и частоты сердечных сокращений и пульса; редко - перикардиальный выпот; очень редко - аномальные показатели эхокардиограммы.

Нарушения со стороны сосудов: очень часто - артериальная гипертензия; часто - кровотечение, тромбоэмболические и ишемические осложнения, нарушение периферического кровообращения, артериальная гипотензия; нечасто - инфаркт, тромбоз глубоких вен конечностей, шок.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто - диарея, тошнота; часто – симптомы нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, рвота, желудочно-кишечная и абдоминальная боль, воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, желудочно-кишечные кровотечения, желудочно-кишечные язвы и прободения, асцит, стоматит и изъязвление слизистой оболочки ротовой полости, запор, диспепсия, метеоризм, чувства вздутия и распирания в животе, жидкий стул; нечасто - острый и хронический панкреатит, перитонит, повышение активности амилазы в крови, паралитическая кишечная непроходимость (паралитический илеус), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, нарушение эвакуаторной функции желудка; редко - панкреатические псевдокисты, субилеус.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: часто - анемия, лейкопения, тромбоцитопения, лейкоцитоз, снижение или повышение уровня гемоглобина и/или гематокрита; нечасто - коагулопатии, нарушения свертывания и кровотечения, недостаточность гемопоэтической системы, отклонения в показателях коагулограммы, панцитопения, нейтропения; редко - тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, гипопротромбинемия; частота неизвестна: парциальная красноклеточная аплазия, агранулоцитоз, гемолитическая анемия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: очень часто - нарушение почечной функции; 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; редко - нефропатия, геморрагический цистит.

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, электролитные нарушения; нечасто - обезвоживание, гипопротеинемия, гиперфосфатемия, гипогликемия.

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 нервной системы: очень часто - тремор, головная боль; часто - судорожный синдром различного генеза, нарушения сознания, парестезии и дизестезии, периферические нейропатии, 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: нарушения зрения, нечеткость зрения, фотофобия; 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 психики: очень часто – бессонница; часто - тревожность, спутанность сознания и дезориентация, депрессия, подавленное настроение, эмоциональные расстройства, ночные кошмары, галлюцинации, психические расстройства; нечасто - психотические расстройства.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто - одышка, легочные паренхиматозные расстройства, плевральный выпот, плеврит, фарингит, кашель, заложенность носа, ринит; нечасто - дыхательная недостаточность, расстройства со стороны дыхательных путей, астма; редко - острый респираторный дистресс-синдром.

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 печени и желчевыводящих путей: часто - изменение активности печеночных ферментов, нарушения функции печени, холестаз 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 молочных желез: не часто - дисменорея и маточное кровотечение.

Нарушения со стороны иммунной системы: аллергические и анафилактические реакции.

Доброкачественные, злокачественные и неидентифицированные новообразования (включая кисты и полипы): пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию, имеют более высокий риск злокачественных опухолей. При применении такролимуса отмечено возникновение как доброкачественных, так и злокачественных новообразований, в том числе вирус Эпштейна-Барр (EBV) - ассоциированных лимфопролиферативных заболеваний и злокачественных новообразований кожи.

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.

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).

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, нарушение 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; очень редко - увеличение массы жировой ткани.

При пероральном применении частота развития побочных эффектов ниже, чем при внутривенном введении.

Передозировка

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

Лечение: симптоматическое; проводится промывание желудка и/или прием адсорбентов (активированный уголь). Специфического антидота нет. В связи с высоким молекулярным весом, плохой растворимостью в воде и высокой связью с эритроцитами и белками плазмы крови, ожидается, что диализ не эффективен. У отдельных пациентов (с очень высокой концентрацией препарата в плазме крови) гемофильтрация и диафильтрация оказались эффективными, снижая токсические концентрации лекарства. Клинический опыт лечения передозировки ограничен.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и (или) пищевыми продуктами

Метаболические взаимодействия

Такролимус, находящийся в системном кровотоке, подвергается метаболизму в печеночном цитохроме CYP3A4. Существует также доказательство желудочно-кишечного метаболизма такролимуса в CYP3A4 в стенке кишечника. Одновременный прием веществ, ингибирующих или индуцирующих CYP3A4, может повлиять на метаболизм такролимуса, и, соответственно, снижать или повышать концентрацию такролимуса в плазме крови.

Для поддержания адекватной и постоянной экспозиции такролимуса при одновременном применении с препаратами, способными менять активность CYP3A4 или оказывать другое влияние на фармакокинетику такролимуса, рекомендуется контролировать концентрацию такролимуса в крови и, при необходимости, корректировать дозу или отменить препарат. Также следует обращать внимание на функцию почек и возможные побочные эффекты.

Ингибиторы метаболизма

Повышение уровня такролимуса в крови было продемонстрировано клинически для следующих веществ:

- существенные взаимодействия наблюдались с противогрибковыми препаратами, такими как кетоконазол, флуконазол, итраконазол и вориконазол, антибиотиками группы макролидов (например, эритромицин), ингибиторами ВИЧ протеаз (например, ритонавир, нелфинавир, саквинавир) или ингибиторами протеаз 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

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. Исследования на животных показали, что такролимус может уменьшить клиренс и увеличить период полувыведения фенобарбитала и феназона.

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

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 в CYP3A4, может влиять на метаболизм таких препаратов.

Показано, что период полувыведения циклоспорина повышался при одновременном применении с такролимусом. Кроме того, могут развиться синергетические/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 в фенитоина в крови.

Так как такролимус может снижать клиренс стероидных контрацептивов и приводить к увеличению экспозиции гормонов, особое внимание следует уделить выбору средств контрацепции.

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.

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).

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 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 концентрация белков в плазме крови. При выявлении клинически значимых отклонений необходимо проведение коррекции иммуносупрессивной терапии.

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 его клинического эффекта.

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

Следует избегать одновременного применения циклоспорина и такролимуса, а также соблюдать осторожность при лечении такролимусом пациентов, которые ранее получали циклоспорин (см. раздел «Перевод с терапии циклоспорином»).

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 ГКС, гипертонию, почечную или печеночную дисфункцию, инфекции, гиперволемию 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 тахикардии типа «пируэт». Следует соблюдать осторожность у пациентов с диагностированным или предполагаемым врожденным синдром удлиненного QT.

У пациентов, получавших такролимус, возможно развитие посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний (ПТЛЗ), ассоциированных с вирусом Эпштейна-Барр. При одновременном применении такролимуса с антилимфоцитарными антителами риск ПТЛЗ повышается. Также имеются сведения о повышении риска ПТЛЗ у пациентов с выявленным носительством капсидного антигена 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 исследование на носительство наличие капсидного антигена вируса Эпштейна-Барр; антигенный статус должен быть установлен до начала лечения такролимусом. Во время лечения рекомендуется тщательный мониторинг на вирус Эпштейна-Барр. Положительная ПЦР на вирус Эпштейна-Барр может сохраняться в течение нескольких 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.

У пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, в том числе такролимус, повышен риск оппортунистических инфекций (вызванных бактериями, грибами, вирусами, простейшими). Среди этих инфекций отмечается нефропатия, ассоциированная с BK-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 фатальным исходам, что необходимо принимать во внимание при проведении дифференциального диагноза у пациентов, имеющих признаки нарушения функции почек или неврологические симптомы на фоне иммуносупрессивной терапии.

Случаи парциальной красноклеточной аплазии костного мозга (ПККА) отмечались у пациентов, принимавших такролимус. Во всех случаях сообщалось о наличии таких факторов риска ПККА как инфекция, вызванная парвовирусом B19, способствующее ПККА заболевание или одновременный прием препаратов, ассоциирующихся с ПККА.

Вследствие потенциального риска развития злокачественных заболеваний кожи в период лечения следует ограничить воздействие солнечных лучей и УФ-излучения, защищая кожу одеждой и используя кремы с высоким фактором защиты.

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

Такролимус не совместим с поливинилхлоридом (ПВХ). Пробирки, шприцы, назогастральные зонды и другое оборудование, используемое при приготовлении и введении суспензии из содержимого капсул, не должны содержать ПВХ.

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.

В период лечения пациент должен воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций (в том числе, вождение автомобиля).

Форма выпуска

Капсулы 0,5 мг и 1 мг: по 10 капсул в блистере из (ПА/Al/ПВХ) фольги/алюминиевой фольги, ламинированной бумагой, или по 10 капсул в блистере из (ПА/Al/ПЭ с влагопоглотителем/ПЭВП) фольги/(ПЭ/Al) фольги. По 5 или 10 блистеров в пачку картонную вместе с инструкцией по применению.

Капсулы 5 мг: по 10 капсул в блистере из (ПА/Al/ПВХ) фольги/алюминиевой фольги, ламинированной бумагой, или по 10 капсул в блистере из (ПА/Al/ПЭ с влагопоглотителем/ПЭВП) фольги/(ПЭ/Al) фольги. По 5 блистеров в пачку картонную вместе с инструкцией по применению.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

Отпускают по рецепту.

Производитель

Д-р Редди'с Лабораторис Лтд., Индия.

Dr. Reddy's Laboratories Ltd, India

Адрес места производства

Survey No. 41, Bachupally Village, Qutubullapur Mandal, Ranga Reddy District, Andhra Pradesh, India.

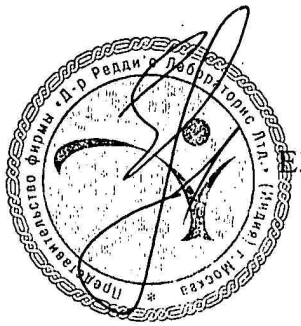
Организация, уполномоченная принимать сведения о рекламациях, нежелательных лекарственных реакциях и предоставлять потребителям дополнительные данные о препарате:

Представительство фирмы «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.»:

115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр.1

тел: +7 (495) 795-39-39

факс: +7 (495) 795-39-08

Медицинский директор  Ю. Пышакова