МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Такролимус ШТАДА

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 002606- 121216
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер

Торговое наименование: Такролимус ШТАДА

Международное непатентованное наименование: такролимус (tacrolimus)

Лекарственная форма: капсулы

Состав на одну капсулу

Действующее вещество			
Такролимус моногидрат*	0,51 мг	1,02 мг	5,11 мг
в пересчете на такролимус	0,50 мг	1,00 мг	5,00 мг
Вспомогательные вещества			
Повидон-К30	4,00 мг	4,00 мг	4,00 мг
Кроскармеллоза натрия	25,00 мг	25,00 мг	25,00 мг
Магния стеарат	1,40 мг	1,40 мг	1,40 мг
Лактоза	до 140 мг	до 140 мг	до 140 мг
Твердые желатиновые капсулы № 3			
титана диоксид	1,3333 %	2,0000 %	0,3000 %
краситель железа оксид желтый	0,1000 %	-	-
краситель железа оксид красный	-	-	1,0000 %
желатин		до 100%	

* Количество такролимуса моногидрата рассчитывают по фактическому содержанию воды, среднюю массу корректируют с помощью лактозы.

Описание:

Дозировка 0,5 мг: твердые желатиновые капсулы № 3, корпус и крышечка – белого с кремоватым оттенком цвета.

Дозировка 1 мг: твердые желатиновые капсулы № 3, корпус и крышечка – белого цвета.

Дозировка 5 мг: твердые желатиновые капсулы № 3, корпус и крышечка – красного цвета.

Содержимое капсул – порошок белого 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 (FKBP12). Комплекс FKBP12-такролимус специфически и конкурентно связывается с кальциневрином и ингибирует его, что приводит к кальцийзависимому 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 гамма-интерферон), экспрессию рецептора интерлейкина-2.

Фармакокинетика

Абсорбция

Такролимус быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ); основным местом абсорбции является верхний отдел ЖКТ.

При пероральном приеме препарата среднее время достижения максимальной концентрации (T_{Cmax}) такролимуса в крови составляет 1–3 ч. У некоторых пациентов такролимус непрерывно абсорбируется в течение длительного периода, достигая относительно ровного профиля абсорбции. Биодоступность при приеме препарата внутрь составляет в среднем 20-25%. После перорального применения (0,3 мг/кг/сут) препарата пациентами с трансплантатом печени у большинства больных равновесные концентрации такролимуса достигались в течение 3 дней.

Наибольшие скорость и степень абсорбции такролимуса достигаются при приеме препарата 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 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 «концентрация-время» (AUC) (27%), максимальной концентрации (C_{max}) (50%) и увеличение Tc_{max} (173%) в цельной крови.

У стабильных пациентов после трансплантации почки, при приеме препарата сразу после стандартного завтрака, влияние пищи на биодоступность такролимуса было менее

выраженным. Отмечалось снижение AUC (на 2-12%) и C_{max} (на 15-38%), и увеличение Tc_{max} (на 38-80%).

Выделение желчи не влияет на абсорбцию такролимуса.

На фоне терапии препаратом 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 системной экспозиции такролимуса.

Распределение

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

В системном кровотоке такролимус в значительной степени связывается с эритроцитами. Соотношение концентраций такролимуса в цельной крови и плазме примерно 20:1. В плазме крови такролимус 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 такролимуса в цельной крови, составило 2,25 л/ч. У взрослых пациентов с трансплантатом печени, почки и сердца значения этого параметра составили 4,1 л/ч, 6,7 л/ч и 3,9 л/ч соответственно. У детей с трансплантатом печени значение общего клиренса примерно в 2 раза выше, чем у взрослых больных с трансплантатом печени. Низкий гематокрит и гипопротеинемия способствуют увеличению несвязанной фракции такролимуса, ускоряя клиренс такролимуса.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) такролимуса продолжителен и изменчив. У здоровых добровольцев среднее значение $T_{1/2}$ из цельной крови составляет примерно 43 ч. У взрослых пациентов и детей с трансплантатом печени $T_{1/2}$ в среднем составляет 11,7 и 12,4 ч соответственно по сравнению с 15,6 ч у взрослых пациентов с трансплантатом почки.

Метаболизм

Такролимус активно метаболизируется в печени, главным образом, при помощи изофермента CYP3A4. 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 её отсутствием. В системном кровотоке обнаружен только один из метаболитов такролимуса в низких концентрациях. Таким образом, фармакологическая активность практически не зависит от метаболитов.

Экскреция

После приема такролимуса, меченного 14С изотопом, большинство радиоактивно-меченного препарата выводилось кишечником. Примерно 2% выводится почками, при этом около 1% такролимуса определялось в неизмененном виде. Следовательно, такролимус перед элиминацией практически полностью метаболизировался, основным путем элиминации была желчь.

Показания к применению

Предупреждение реакции отторжения аллотрансплантата печени, почки или сердца.

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

Противопоказания

Повышенная чувствительность к такролимусу, вспомогательным компонентам препарата, макролидам. 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 назначать 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).

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 воздержаться от кормления грудью.

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

При пропуске приема капсул Такролимус ШТАДА 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 ШТАДА обычно применяют в сочетании с другими иммунодепрессантами. Доза может варьировать в зависимости от режима иммуносупрессивной терапии. Выбор дозы препарата Такролимус ШТАДА 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. Детям до 3-х лет препарат следует принимать, предварительно вскрыв капсулу и смешав ее содержимое с водой. При необходимости содержимое капсул можно смешать с водой и ввести через назогастральный зонд.

Суточную дозу разделяют на 2 приема (утром и вечером) равными дозами. Капсулы следует принимать немедленно после их извлечения из блистера. Влагопоглотитель (пакет с силикагелем), вложенный в упаковку, не съедобен.

Капсулы запивают жидкостью, предпочтительно водой. Для достижения максимальной абсорбции капсулы рекомендуется принимать натощак, 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 трансплантата

Взрослые

Пероральную терапию капсулами Такролимус ШТАДА 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, то применение препарата следует начать примерно через 12 ч после завершения операции.

Если состояние пациента не позволяет принимать лекарственные средства внутрь, то необходимо начать в/в терапию такролимусом в форме раствора для инфузий в дозе 0,01 - 0,05 мг/кг/сутки в виде непрерывной 24-часовой инфузии.

Дети

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

Если клиническое состояние пациента не позволяет принимать лекарственные средства внутрь, то необходимо начать в/в терапию такролимусом в форме раствора для инфузий в дозе 0,05 мг/кг/сутки в виде непрерывной 24-часовой инфузии.

Поддерживающая терапия

Взрослые и дети

В посттрансплантационном периоде дозы препарата Такролимус ШТАДА обычно снижают. В некоторых случаях можно отменить препараты сопутствующей иммуносупрессивной терапии, оставив Такролимус ШТАДА в качестве монотерапии. При улучшении состояния пациента после трансплантации возможно изменение фармакокинетики такролимуса, может потребоваться коррекция дозы препарата.

Лечение отторжения

Взрослые и дети

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

При переводе пациентов на терапию капсулами Такролимус ШТАДА рекомендуются такие же начальные дозы, как при первичной иммуносупрессии. Информация о переводе пациентов с терапии циклоспорином на Такролимус ШТАДА приводится ниже.

Трансплантация почки

Профилактика отторжения

Взрослые

Пероральную терапию капсулами Такролимус ШТАДА необходимо начинать с дозы 0,20 - 0,30 мг/кг/сутки, разделив на два приема (например, утром и вечером). Терапию препаратом следует начать в течение 24 ч после завершения операции. Если состояние пациента не позволяет принимать лекарственные средства внутрь, то необходимо начать в/в терапию такролимусом в форме раствора для инфузий в дозе 0,05 - 0,10 мг/кг/сутки в виде непрерывной 24-часовой инфузии.

Дети

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

Если клиническое состояние пациента не позволяет принимать лекарственные средства внутрь, то необходимо начать в/в терапию такролимусом в форме раствора для инфузий в дозе 0,075-0,100 мг/кг/сутки в виде инфузии в течение 24 ч.

Поддерживающая терапия

Взрослые и дети

В ходе поддерживающей терапии дозы препарата Такролимус ШТАДА обычно снижают. В некоторых случаях появляется возможность отменить сопутствующие иммунодепрессанты, оставив Такролимус ШТАДА в качестве базового компонента двойной терапии. При улучшении состояния пациента после трансплантации возможно изменение фармакокинетики такролимуса, может потребоваться коррекция дозы препарата.

Лечение реакции отторжения

Взрослые и дети

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

При переводе пациентов на терапию капсулами Такролимус ШТАДА рекомендуются такие же начальные дозы, как при первичной иммуносупрессии. Информация о переводе пациентов с терапии циклоспорином на Такролимус ШТАДА приводится ниже.

Трансплантация сердца

Профилактика отторжения

Взрослые

Такролимус ШТАДА можно применять в сочетании с индукционной терапией антителами (что позволяет отсрочить начало применения препарата Такролимус ШТАДА) или без назначения антител у клинически стабильных больных. Вслед за индукцией антителами пероральную терапию капсулами Такролимус ШТАДА 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 больного.

Если состояние пациента не позволяет принимать препарат внутрь, необходимо начать в/в терапию такролимусом в форме раствора для инфузий в дозе 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 ч после трансплантации. Этот подход предназначен для пациентов без признаков нарушения функций внутренних органов (например, почек). В таком случае такролимус в начальной дозе 2-4 мг/сутки комбинируют с микофенолата мофетилом и глюкокортикостероидами, или сиролимусом и глюкокортикостероидами.

Дети

После трансплантации сердца у детей первичная иммуносупрессия препаратом Такролимус ШТАДА может осуществляться как в сочетании с индукцией антителами, так и самостоятельно. В тех случаях, когда индукция антителами не проводится и такролимус вводят в/в в форме раствора для инфузий, рекомендуемая начальная доза составляет 0,03-0,05 мг/кг/сутки 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. Начальная доза для приема внутрь должна составлять 0,30 мг/кг/сутки и назначаться через 8-12 ч после прекращения в/в инфузии.

Вслед за индукцией антителами пероральный прием капсул Такролимус ШТАДА следует начинать с дозы 0,10-0,30 мг/кг/сутки в два приема (например, утром и вечером).

Поддерживающая терапия

Взрослые и дети

В ходе поддерживающей терапии дозы препарата Такролимус ШТАДА обычно снижают. При улучшении состояния пациента после трансплантации возможно изменение фармакокинетики такролимуса, может потребоваться коррекция дозы препарата.

Лечение реакции отторжения

Взрослые и дети

Для лечения эпизодов отторжения необходимо применение препарата Такролимус ШТАДА в более высоких дозах в сочетании с дополнительной терапией глюкокортикостероидами и короткими курсами введения моно/поликлональных антител.

При переводе пациентов на терапию капсулами Такролимус ШТАДА исходную суточную дозу для **взрослых**- 0,15 мг/кг/сутки, для **детей** – 0,20-0,30 мг/кг/сутки следует разделить на два приема (например, утром и вечером).

Информация о переводе пациентов с терапии циклоспорином на Такролимус ШТАДА приводится ниже.

Рекомендуемые дозы для лечения отторжения после аллотрансплантации других органов

Рекомендации по дозированию препарата Такролимус ШТАДА для пациентов после аллотрансплантации легкого, поджелудочной железы и тонкой кишки основаны на данных отдельных проспективных клинических исследований.

После трансплантации легкого Такролимус ШТАДА применяют в начальной дозе 0,10 - 0,15 мг/кг/сутки.

После аллотрансплантации поджелудочной железы начальная доза составляет 0,20 мг/кг/сутки.

После аллотрансплантации тонкой кишки начальная доза препарата составляет 0,30 мг/кг/сутки.

Коррекция дозы препарата у особых популяций пациентов

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

Фармакокинетика такролимуса не меняется в зависимости от функции почек, поэтому **пациентам с почечной недостаточностью** коррекция дозы не требуется. Однако в связи с наличием у такролимуса нефротоксического действия, рекомендуется тщательно контролировать функцию почек (в т.ч. концентрацию креатинина в сыворотке крови, клиренс креатинина (КК) и диурез).

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

В настоящее время отсутствуют данные о необходимости корректировать дозу препарата у **пациентов пожилого возраста**.

Перевод с циклоспорина на лечение препаратом Такролимус ШТАДА

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 Такролимус ШТАДА следует начинать после оценки концентраций циклоспорина в крови и клинического состояния пациента. Переход на Такролимус ШТАДА следует отложить при наличии повышенных концентраций циклоспорина в крови больного. Практика показывает, что Такролимус ШТАДА назначают через 12-24 ч 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 препарата Такролимус ШТАДА основывается на данных клинической оценки отторжения и переносимости препарата у каждого конкретного больного. 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. Для определения минимальных концентраций такролимуса в крови необходимо получить образцы крови через 12 ч после приема препарата, непосредственно до приема следующей дозы. Частота определения концентрации такролимуса в крови должна зависеть от клинических потребностей. Такролимус ШТАДА является препаратом с низким значением клиренса, поэтому после коррекции дозы время достижения равновесной минимальной концентрации такролимуса в крови может составлять несколько дней. Минимальную концентрацию такролимуса в крови следует контролировать примерно 2 раза в неделю во время раннего посттрансплантационного периода и затем периодически в ходе поддерживающей терапии. Минимальную концентрацию такролимуса в крови также необходимо контролировать после изменения дозы препарата Такролимус ШТАДА, 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 Такролимус ШТАДА является наиболее успешным в тех случаях, когда минимальная концентрация такролимуса в крови не превышает 20 нг/мл. Интерпретируя данные о концентрации такролимуса в цельной крови, важно оценивать клиническое состояние пациента.

В клинической практике в ранний посттрансплантационный период минимальная концентрация такролимуса в цельной крови обычно варьирует 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

Многие из нежелательных явлений, представленных ниже, обратимы и/или уменьшаются при снижении дозы. 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 заболевания коронарных артерий, тахикардия;

нечасто: желудочковая аритмия и остановка сердца, сердечная недостаточность, кардиомиопатия, гипертрофия желудочков, суправентрикулярная аритмия, учащенное сердцебиение, отклонения в параметрах ЭКГ, нарушение частоты и ритма сердечных сокращений;

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 гемоглобина и/или гематокрита, отклонения в анализе эритроцитов;

нечасто: коагулопатии, нарушения свертывания крови и кровотечения, недостаточность гематопоэтической системы, в т.ч. панцитопения, нейтропения;

редко: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, гипопротромбинемия;

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 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: 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, запор, метеоризм, чувства вздутия и распирания в животе, жидкий стул, симптомы нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта;

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

редко: субилеус, панкреатические псевдокисты.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

часто: повышение активности «печеночных» ферментов, нарушения функции печени, патологические изменения функциональных печеночных тестов, холестаз, желтуха, поражение клеток печени, гепатит, холангит;

редко: тромбоз печеночной артерии, облитерирующий эндофлебит печеночных вен;

очень редко: печеночная недостаточность, стеноз желчных протоков.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

очень часто: нарушение функции почек;

часто: почечная недостаточность, в том числе 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, фотосенсибилизация;

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, боль 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 электролитные нарушения;

нечасто: обезвоживание, гипопротеинемия, гиперфосфатемия, гипогликемия.

Инфекционные и паразитарные заболевания:

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

Были зарегистрированы случаи ВК вирус-ассоциированной нефропатии, 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 ошибок 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, нарушение периферического кровообращения, 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: жажда, потеря равновесия (падения), ощущение скованности в грудной клетке, 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 половых органов и молочных желез:

нечасто: дисменорея и маточное кровотечение

Нарушения психики:

очень часто: бессонница;

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

нечасто: психотические расстройства.

Передозировка

Сведения о передозировке ограничены. Сообщалось о нескольких эпизодах передозировки у пациентов, принимавших такролимус. Симптомы включали тремор, головную боль, тошноту, рвоту, инфекции, крапивницу, летаргическое состояние, повышение концентрации азота мочевины крови, гиперкреатининемию, повышение активности аланинаминотрансферазы.

В настоящее время антидотов к такролимусу не существует. В случае передозировки необходимо проводить симптоматическое лечение.

Учитывая высокий молекулярный вес такролимуса, плохую растворимость в воде и выраженное связывание с эритроцитами и белками плазмы, диализ неэффективен. У отдельных пациентов с очень высокими концентрациями такролимуса в крови были эффективны гемофильтрация или диафильтрация. Могут быть эффективны промывание желудка и/или применение адсорбентов (например, активированного угля), если эти меры предпринять вскоре после приема препарата.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Метаболические взаимодействия

Такролимус метаболизируется с помощью изофермента CYP3A4. Одновременный прием веществ, ингибирующих или индуцирующих изофермент CYP3A4, может повлиять на метаболизм такролимуса, и соответственно повысить или понизить концентрацию такролимуса в крови. Поэтому для поддержания адекватной и постоянной экспозиции такролимуса рекомендуется контролировать концентрацию такролимуса в крови и, при необходимости, корректировать дозу препарата Такролимус ШТАДА. 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 препараты: противогрибковые средства (кетоконазол, флуконазол, итраконазол, вориконазол), макролидные антибиотики (эритромицин), ингибиторы ВИЧ-протеаз (ритонавир, нелфинавир, саквинавир) или ингибиторы протеазы вируса гепатита С (телапревир, боцепревир). При одновременном применении с этими препаратами часто требуется снижение доз такролимуса. Менее выраженное лекарственное взаимодействие наблюдалось при одновременном применении препаратов такролимуса с клотримазолом, кларитромицином, джозамицином, нифедипином, никардипином, дилтиаземом, верапамилом, амиодароном, даназолом, этинилэстрадиолом, омепразолом и нефазодоном и средствами растительного происхождения, содержащими экстракт *Schisandra sphenanthera (*вид лимонника, произрастающий в Китае).

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, тролеандомицин.

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

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 средства: рифампицин, фенитоин, зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*). При одновременном применении этих лекарственных средств с такролимусом может потребоваться увеличение доз такролимуса.

Клинически значимые взаимодействия наблюдались с фенобарбиталом.

Глюкокортикостероиды в поддерживающих дозах обычно снижают концентрацию такролимуса в крови. Преднизолон или метилпреднизолон могут повышать или снижать концентрацию такролимуса. Карбамазепин, метамизол натрия 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 с помощью изофермента 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.

Метоклопрамид, цизаприд, циметидин, магния гидроксид и алюминия гидроксид увеличивают концентрацию такролимуса в крови.

Другие взаимодействия

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

Амфотерицин В, ибупрофен усиливают риск развития нефротоксичности такролимуса.

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

Следует учитывать возможное конкурентное взаимодействие такролимуса с лекарственными средствами, 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 ШТАДА, 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 гликемии натощак, концентрация электролитов (особенно калия), функция печени и почек, гематологические показатели, коагулограмма, уровень протеинемии. При наличии клинически значимых изменений, необходима коррекция 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.

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

Следует избегать совместного 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, 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 почек и печени, 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 лекарственных средств, содержащих такролимус или замены их на другой иммунодепрессант.

Применение такролимуса может приводить к удлинению интервала QT и развитию нарушения ритма сердца типа «пируэт» (двунаправленная веретенообразная желудочковая тахикардия). Необходимо соблюдать осторожность при лечении больных с диагностированным или предполагаемым врожденным или приобретенным синдромом удлиненного интервала QT, а также больных, получающих препараты, удлиняющие интервал QT, вызывающие электролитные нарушения или увеличивающие концентрацию (экспозицию) такролимуса в крови. Следует также уделять внимание больным с факторами риска удлинения интервала QT, включая больных с эпизодами удлинения интервала QT в индивидуальном или семейном анамнезе, застойной сердечной недостаточностью, брадиаритмиями и электролитными нарушениями.

Прободение желудочно-кишечного тракта отмечалось у больных, получавших терапию такролимусом. 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, лечившихся такролимусом, возможно 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. 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 ШТАДА 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 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, магнитно-резонансная томография). Если синдром ЗОЭ подтвержден, рекомендуется проведение адекватного контроля над артериальным давлением и судорогами, а также 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 BK-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.

Иммуносупрессивная терапия повышает риск злокачественных новообразований, в частности, злокачественных заболеваний кожи. Рекомендуется ограничивать инсоляцию и ультрафиолетовое облучение, носить соответствующую одежду, пользоваться солнцезащитными средствами с высоким фактором защиты.

Риск развития вторичного рака неизвестен.

Рекомендуется избегать употребления грейпфрутового сока в связи с возможностью повышения концентрации такролимуса в крови.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с потенциально опасными механизмами.

Такролимус ШТАДА может вызвать зрительные и неврологические нарушения. Пациенты, у которых развились такие нарушения, не должны водить автомобиль или работать с механизмами.

Форма выпуска

Капсулы по 0,5 мг, 1 мг, 5 мг.

По 10 капсул в контурной ячейковой упаковке (блистере) из пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой. 5 блистеров и пакетик с гранулированным силикагелем в пакете из фольги алюминиевой. Пакет из фольги алюминиевой вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

1 год после вскрытия пакета из фольги алюминиевой.

Не использовать препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение/ Выпускающий контроль качества

ШТАДА Арцнаймиттель АГ,

Штадаштрассе 2-18

D-61118 Бад Фильбель, Германия

Тел.: (+49) 6101-60 30; факс: (+49) 6101-60 32 59

Производитель:

Лабораториос Синфа, С.А.

Авд. Ронсесвальес с/н, Ольоки (Наварра), Испания

Упаковка:

Лабораториос Синфа, С.А.

Авд. Ронсесвальес с/н, Ольоки (Наварра), Испания

или

Лабораториос Синфа, С.А.

Олас Чипи, 10. Полигоно Арета, Уарте (Наварра), Испания

Организация, принимающая претензии

АО «Нижфарм», Россия

603950, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, д. 7

Тел.: (831) 278-80-88, факс: (831) 430-72-28

E-mail: med@stada.ru

По доверенности АО «Нижфарм» О.Э. Петрушина