

Такролимус

Регистрационный номер:

Торговое название: Такролимус

МНН или группировочное название: такролимус

Лекарственная форма: капсулы

Состав на 1 капсулу

Дозировка 0,5 мг

Активное вещество: такролимуса моногидрат 0,511 мг в пересчете на такролимус 0,5 мг.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 79,114 мг, тальк 4,375 мг, гипромеллоза 0,5 мг, кроскармеллоза натрия 0,5 мг.

Состав оболочки капсулы: желатин 23,2112 мг, вода очищенная 4,06 мг, натрия лаурилсульфат 0,0224 мг, метилпарагидроксибензоат 0,224 мг, пропилпарагидроксибензоат 0,056 мг, титана диоксид 0,42 мг, краситель бриллиантовый голубой (Е 133) 0,0064 мг.

Дозировка 1 мг

Активное вещество: такролимуса моногидрат 1,022 мг в пересчете на такролимус 1 мг.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 77,228 мг, тальк 4,75 мг, гипромеллоза 1 мг, кроскармеллоза натрия 1 мг.

Состав оболочки капсулы: желатин 23,3296 мг, вода очищенная 4,06 мг, натрия лаурилсульфат 0,0224 мг, метилпарагидроксибензоат 0,224 мг, пропилпарагидроксибензоат 0,056 мг, титана диоксид 0,3078 мг, краситель бриллиантовый голубой (Е 133) 0,0002 мг.

Дозировка 5 мг

Активное вещество: такролимуса моногидрат 5,11 мг в пересчете на такролимус 5 мг.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 66,14 мг, тальк 3,75 мг, гипромеллоза 5 мг, кроскармеллоза натрия 5 мг.

Состав оболочки капсулы: желатин 23,328 мг, вода очищенная 4,06 мг, натрия лаурилсульфат 0,0224 мг, метилпарагидроксибензоат 0,224 мг, пропилпарагидроксибензоат 0,056 мг, титана диоксид 0,3078 мг, краситель желтый «солнечный закат» (Е 110) 0,0018 мг.

Описание

Дозировка 0,5 мг: твердые, непрозрачные желатиновые капсулы № 5 светло-голубого цвета. Содержимое капсул - порошок белого или почти белого цвета.

Дозировка 1 мг: твердые, непрозрачные желатиновые капсулы № 5 светло-зелено-голубого цвета. Содержимое капсул - порошок белого или почти белого цвета.

Дозировка 5 мг: твердые, непрозрачные желатиновые капсулы № 5 светло-оранжевого цвета. Содержимое капсул - порошок белого или почти 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), отвечающим за внутриклеточную кумуляцию препарата. Комплекс FKBP12-такролимус специфически и конкурентно взаимодействуя с кальциневрином, ингибирует его, что приводит к кальций-зависимому ингибированию Т-клеточных сигнальных путей трансдукции и предотвращению транскрипции 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, и 3 и γ -интерферон), экспрессию рецептора интерлейкина-2.

Фармакокинетика

Абсорбция

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

При пероральном приеме препарата среднее время достижения максимальной концентрации (TC_{max}) такролимуса в крови составляет 1-3 часа. У некоторых пациентов такролимус абсорбируется на протяжении длительного периода, достигая относительно ровного профиля абсорбции. Биодоступность при приеме препарата внутрь составляет в среднем 20-25%. После перорального применения (0,3 мг/кг/сутки) препарата пациентами

с трансплантатом печени у большинства больных равновесные концентрации такролимуса достигались в течение 3 дней.

Наибольшая скорость и степень абсорбции такролимуса достигается 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 стабильных пациентов после трансплантации печени биодоступность снижалась при одновременном приеме капсул с пищей с умеренным содержанием жиров. Также отмечалось 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

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). Тот же показатель, рассчитываемый по цельной крови, равен в среднем 47,6 л.

Такролимус является препаратом с низким уровнем клиренса. У здоровых добровольцев среднее значение общего клиренса, оцениваемого по концентрации такролимуса в цельной крови, составляет 2,25 л/час. У взрослых пациентов с трансплантатом печени, почки и сердца значения этого параметра составили 4,1 л/час, 6,7 л/час и 3,9 л/час соответственно. У детей с трансплантатом печени значение общего клиренса примерно в 2 раза выше, чем у взрослых пациентов 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 часа. У взрослых и детей с трансплантатом печени $T_{1/2}$ в среднем составляет 11,7 часов и 12,4 часов, соответственно, по сравнению с 15,6 часами 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 ее 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 ^{14}C изотопом, большинство радиоактивно-меченного препарата выводилось кишечником. Примерно 2% выводится почками, 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 резистентного к стандартным режимам иммуносупрессивной терапии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к такролимусу или другим макролидам, дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

ПРИМЕНЕНИЕ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Результаты доклинических и клинических исследований показывают, что препарат может проникать через плаценту. Отдельные данные о применении такролимуса у трансплантированных больных 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 функцию почек).

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.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат применяется перорально.

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

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

Первоначальные дозы, представленные ниже, следует рассматривать только в качестве рекомендаций. В начальном послеоперационном периоде препарат Такролимус обычно применяют в сочетании с другими иммунодепрессантами. Доза может варьировать в зависимости от режима иммуносупрессивной терапии.

Дозу препарата необходимо корректировать в зависимости от индивидуальных потребностей пациента, с учетом результатов мониторинга концентраций препарата в крови пациента.

Рекомендуется разделить суточную дозу препарата на два приема (например, утром и вечером). Капсулы следует принимать немедленно после извлечения их из блистерной упаковки. Капсулы необходимо проглотить целиком, запивая жидкостью (предпочтительно водой). Если потребуется, содержимое капсул можно растворить в воде

и вводить через назогастральный зонд. Детям до 3-х лет препарат следует принимать, предварительно вскрыв капсулу и смешав ее содержимое с водой. Для достижения максимальной абсорбции капсулы следует принимать на пустой желудок (натощак) или, как минимум, за 1 час или через 2-3 часа после приема пищи.

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

Рекомендации по дозированию

Трансплантация печени

Профилактика отторжения

Взрослые

Пероральную терапию препаратом необходимо начинать с дозы 0,1-0,2 мг/кг/сутки, разделив эту дозу (например, утром и вечером). Применение препарата следует начать примерно через 12 часов после завершения операции.

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

Дети

Первоначальную дозу препарата для перорального применения 0,3 мг/кг/сутки следует разделить на два приема (например, утром и вечером). Если клиническое состояние пациента не позволяет ему принимать лекарства внутрь, следует начать внутривенную терапию в форме раствора для инфузий в дозе 0,05 мг/кг/сутки в виде непрерывной 24-часовой инфузии.

Поддерживающая терапия – взрослые и дети

В ходе поддерживающей терапии доза препарата обычно понижается. В некоторых случаях возможно отменить препараты сопутствующей иммуносупрессивной терапии, оставив такролимус в качестве базовой монотерапии. Улучшение состояния пациента после трансплантации может изменить фармакокинетику такролимуса, что, в свою очередь, может потребовать коррекции дозы препарата.

Лечение реакции отторжения – взрослые и дети

Для лечения реакции отторжения необходимо применение более высоких доз препарата в сочетании с дополнительной терапией глюкокортикостероидами (ГКС) и короткими курсами введения моно/поликлональных антител. Если отмечаются признаки токсичности, может потребоваться понижение дозы препарата.

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

Трансплантация почки

Профилактика отторжения

Взрослые

Пероральную терапию капсулами необходимо начинать с дозы 0,2 - 0,3 мг/кг/сутки, разделив её на два приема (например, утром и вечером). Терапию препаратом следует начать в течение 24 часов после завершения операции. Если состояние пациента не позволяет принимать препарат внутрь, необходимо начать внутривенную терапию с дозы 0,05 - 0,1 мг/кг/сутки в виде непрерывной 24-часовой инфузии.

Дети

Начальную дозу 0,3 мг/кг/сутки препарата Такролимус следует разделить на два приема (например, утром и вечером). Если клиническое состояние больного не позволяет ему принимать препарат внутрь, следует начать внутривенную терапию с дозы 0,075-0,1 мг/кг/сутки в виде внутривенной инфузии в течение 24 часов.

Поддерживающая терапия – взрослые и дети

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

Лечение реакции отторжения – взрослые и дети

Для лечения реакции отторжения необходимо повышение доз такролимуса, назначение дополнительной терапии ГКС и коротких курсов введения моно/поликлональных антител. При появлении признаков токсичности может потребоваться снижение дозы такролимуса. При переводе пациентов на терапию капсулами препарата Такролимус рекомендуются такие же начальные дозы, как при первичной иммуносупрессии. Информация о переводе пациентов с терапии циклоспорином на такролимус приводится в конце раздела «Коррекция дозы препарата у особых популяций пациентов».

Трансплантация сердца

Первичная иммуносупрессия

Взрослые

Такролимус может применяться в сочетании с индукционной терапией антителами (что позволяет отсрочить начало применения препарата) или без назначения антител у клинически стабильных больных. Вслед за индукцией антителами пероральную терапию капсулами 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 внутривенную терапию с дозы 0,01 - 0,02 мг/кг/сутки в виде непрерывной 24-часовой инфузии.

Существует альтернативный подход, при котором пероральный прием такролимуса начинается в течение 12 часов после трансплантации. Этот подход предназначен для пациентов без признаков нарушения функции внутренних органов (например, почек). В таком случае такролимус в начальной дозе 2-4 мг/сут комбинируется с микофенолата мофетилем и глюкокортикостероидами, или сиролимусом и глюкокортикостероидами.

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. Начальная пероральная доза должна составлять 0,30 мг/кг/сутки и назначаться через 8-12 часов после прекращения внутривенной инфузии.

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

Поддерживающая терапия

Взрослые и дети

В ходе поддерживающей терапии дозы препарата обычно снижают. 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 препарата Такролимус в более высоких дозах в сочетании с дополнительной терапией глюкокортикостероидами и короткими курсами введения моно/поликлональных антител.

При переводе пациентов на терапию капсулами препарата Такролимус 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).

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

Коррекция дозы препарата у особых популяций пациентов

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

Пациенты с почечной недостаточностью: не требуется коррекции дозы препарата, т.к. фармакокинетика такролимуса не меняется в зависимости от функции почек. 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 диурез).

Дети

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

Пожилые пациенты: в настоящее время отсутствуют свидетельства необходимости корректировать дозу препарата для пожилых пациентов.

Перевод с терапии циклоспорином

Одновременное применение циклоспорина и такролимуса может увеличить период выведения циклоспорина и усилить токсические эффекты. Поэтому необходимо проявлять осторожность при переводе пациентов с циклоспорина на терапию такролимусом. Лечение следует начинать после оценки концентраций циклоспорина в крови пациента и клинического состояния пациента. Применение препарата следует отложить при наличии повышенных концентраций циклоспорина в крови пациента. На практике лечение такролимусом начинают через 12-24 часа после прекращения применения циклоспорина.

После перевода пациента необходимо продолжать мониторинг концентраций циклоспорина в крови пациента в связи с возможностью нарушений в клиренсе циклоспорина.

Рекомендации по мониторингу терапевтической концентрации такролимуса в крови
Выбор дозы препарата Такролимус 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 следует контролировать минимальные концентрации такролимуса в цельной крови. При пероральном применении для определения минимальных концентраций препарата в крови необходимо получить образцы крови через 12 часов после приема препарата, непосредственно до применения следующей дозы. Частота мониторинга концентраций 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 концентраций препарата в крови станут очевидными. Минимальные концентрации препарата в крови следует контролировать примерно два раза в неделю во время раннего посттрансплантационного периода и затем периодически в ходе поддерживающей терапии. Также необходимо контролировать минимальные концентрации такролимуса в крови после изменения дозы препарата, изменения иммуносупрессивного режима или после совместного применения с препаратами, которые могут повлиять на концентрации такролимуса в цельной крови.

Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что лечение капсулами такролимуса 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 варьируют в пределах 5-20 нг/мл после трансплантации печени и 10-20 нг/мл после трансплантации почки и сердца. В дальнейшем, в ходе поддерживающей терапии после трансплантации печени, почки и сердца, концентрации такролимуса в крови варьируют от 5 до 15 нг/мл.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

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

Многие из нежелательных реакций, представленных ниже, обратимы и/или уменьшаются при снижении дозы. Пероральный прием ассоциируется с меньшим риском нежелательных реакций по сравнению с внутривенным введением препарата.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные реакции классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна – по имеющимся данным установить частоту возникновения не представляется возможным.

Нарушения со стороны сердца:

часто: тахикардия, ишемические коронарные расстройства;

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

редко: перикардальный выпот;

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

Нарушения со стороны сосудов:

очень часто: артериальная гипертензия;

часто: кровотечение, тромбоэмболические и ишемические осложнения, нарушения периферического кровообращения, артериальная гипотензия;

нечасто: инфаркт, тромбоз глубоких вен конечностей, шок.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

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

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

редко: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, 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 невропатии, головокружение, нарушение письма, расстройства нервной системы;

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

редко: повышение мышечного тонуса;

очень редко: миастения.

Нарушения со стороны органов 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: нарушение 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 ЖКТ, желудочно-кишечные язвы и прободения, желудочно-кишечные кровотечения, стоматит и изъязвления слизистой оболочки ротовой полости, асцит, рвота, желудочно-кишечная и абдоминальная боль, диспепсия, запоры, метеоризм, чувства вздутия и расширения в животе, жидкий стул, симптомы нарушений со стороны ЖКТ;

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 почек и мочевыводящих путей:

очень часто: нарушение почечной функции;

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

нечасто: анурия, гемолитико-уремический синдром;

очень редко: нефропатия, геморрагический цистит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

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

нечасто: дерматит, фотосенсибилизация;

редко: токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла);

очень редко: синдром Стивенса-Джонсона.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

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

нечасто: суставные расстройства.

Нарушения со стороны эндокринной системы:

редко: гирсутизм.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

очень часто: гипергликемия, гиперкалиемия, сахарный диабет;

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 иммунной системы:

Аллергические реакции: у пациентов, принимающих такролимус, наблюдались аллергические и анафилактические реакции.

Инфекционные и паразитарные заболевания:

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

Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций:

часто: первичная дисфункция трансплантата.

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

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

Пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию, имеют более высокий риск злокачественных опухолей. При применении такролимуса отмечено возникновение как доброкачественных, так и злокачественных новообразований, в том числе вирус Эпштейн-Барр (EBV) – ассоциированных лимфопролиферативных заболеваний и рака кожи.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

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

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

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

очень редко: увеличение массы жировой ткани.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

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

редко: тромбоз печеночной артерии, облитерирующий эндофлебит печеночных вен;

очень редко: печеночная недостаточность, стеноз печеночных протоков.

Нарушения со стороны репродуктивной системы:

нечасто: дисменорея и маточные кровотечения.

Нарушения психики:

очень часто: бессонница;

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

нечасто: психотические расстройства.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Клинический опыт лечения передозировки ограничен. Отмечено несколько случаев передозировки, при этом наблюдались следующие *симптомы*: тремор, головная боль, тошнота, рвота, инфекции, крапивница, летаргия, повышение концентрации азота мочевины крови и гиперкреатининемия, повышение активности аланинтрансферазы (АЛТ).

Специфический антидот к такролимусу отсутствует. В случае передозировки необходимо предпринять стандартные меры и проводить симптоматическое лечение.

В связи с высоким молекулярным весом, плохой растворимостью в воде и связыванием с эритроцитами и белками плазмы крови в значительной степени, ожидается, что при передозировке такролимусом диализ не будет эффективен. У отдельных пациентов с очень высокими концентрациями препарата в плазме крови гемофильтрация и диафильтрация оказались эффективными, понижая токсические концентрации препарата. В случаях развития интоксикации после перорального приема препарата может помочь промывание желудка и/или применение адсорбентов (например, активированного угля), если эти меры будут предприняты вскоре после приема препарата.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Метаболические взаимодействия

Такролимус, находящийся в системном кровотоке, метаболизируется изоферментом CYP3A4. При пероральном приеме такролимус также подвергается метаболизму в системе кишечного цитохрома CYP3A4. Одновременный прием лекарственных средств, в т.ч. лекарственных растений, известных своим ингибирующим или индуцирующим действием на изофермент CYP3A4, может повлиять на метаболизм такролимуса и таким образом, повысить или снизить концентрацию такролимуса в крови. Для поддержания адекватной и постоянной экспозиции такролимуса при одновременном назначении с препаратами, способными менять активность CYP3A4 или оказывать другое влияние на фармакокинетику такролимуса, рекомендуется контролировать концентрацию такролимуса в крови и, при необходимости, скорректировать дозу или отменить препарат. Также следует контролировать интервал QT (с помощью электрокардиографии), почечную функцию и возможные побочные эффекты.

Ингибиторы метаболизма

Клинически доказано, что следующие вещества увеличивают концентрацию такролимуса в крови:

Выраженное взаимодействие наблюдалось с противогрибковыми препаратами (кетоконазол, флуконазол, итраконазол и вориконазол), макролидные антибиотики (эритромицин), ингибиторы протеазы ВИЧ (в т.ч. ритонавир, нелфинавир, саквинавир) или ингибиторами протеазы вируса гепатита С (телапревир, боцепревир). Одновременный прием такролимуса с данными препаратами может потребовать снижения дозы такролимуса.

Менее выраженное взаимодействие наблюдалось с клотримазолом, кларитромицином, джозамицином, нифедипином, никардипином, дилтиаземом, верапамилом, амиодароном, даназолом, этинилэстрадиолом, омепразолом и нефазодоном.

In vitro следующие препараты показали себя как потенциальные ингибиторы метаболизма такролимуса: бромкриптин, кортизон, дапсон, эрготамин, гестоден, лидокаин, мефенитоин, миконазол, мидазолам, нилвадипин, норэтистерон, хинидин, тамоксифен, тролеандомицин.

Сообщалось о повышении концентрации такролимуса в крови при употреблении грейпфрутового сока, рекомендуется избегать их совместного приема.

Лансопразол и циклопорин могут потенциально ингибировать CYP3A4-опосредованный метаболизм такролимуса и повышать его концентрацию в крови.

Индукторы метаболизма

Клинически доказано, что следующие вещества снижают концентрацию такролимуса в крови:

Выраженное взаимодействие наблюдалось с рифампицином, фенитоином, зверобоем продырявленным. Одновременный прием такролимуса с данными препаратами требует увеличения дозы такролимуса. Клинически существенные взаимодействия наблюдались с фенobarбиталом. Поддерживающие дозы глюкокортикостероидов уменьшают концентрацию такролимуса в крови.

Высокие дозы преднизолона и метилпреднизолона, применяемые для лечения острого отторжения трансплантата, способствуют снижению или повышению концентрации такролимуса в крови.

Карбамазепин, метамизол натрия и изониазид снижают концентрацию такролимуса в крови.

Влияние такролимуса на метаболизм других препаратов

Такролимус является ингибитором изофермента CYP3A4, поэтому одновременный прием такролимуса с препаратами, метаболизируемыми изоферментом CYP3A4, может повлиять на метаболизм этих препаратов.

Увеличивает период полувыведения циклоспорина, при этом возможно усиление токсического действия. Не рекомендуется одновременное назначение циклоспорина и такролимуса у пациентов, ранее получавших циклоспорин. Также могут наблюдаться синергические/аддитивные нефротоксические эффекты. По этим причинам одновременный прием циклоспорина и такролимуса не рекомендуется. Рекомендуется соблюдать осторожность при переводе пациентов с циклоспорина на терапию такролимусом (необходим контроль концентрации циклоспорина в крови).

Такролимус повышает концентрацию фенитоина в плазме крови.

Так как такролимус может снизить клиренс гормональных контрацептивов, приводя таким образом к увеличению воздействия данных лекарственных средств, это следует учитывать при подборе методов 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.

Доклинические данные показывают, что такролимус может потенциально снизить клиренс и повысить период полувыведения пентобарбитала и феназона.

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

Другие взаимодействия, которые приводят к побочным эффектам

Одновременный прием такролимуса с нейро- и нефротоксическими препаратами (в т.ч. аминогликозидами, ингибиторами гиразы, ванкомицином, сульфаметоксазол + триметопримом, нестероидными противовоспалительными препаратами, ганцикловиром, ацикловиром) повышает риск развития нейро- и нефротоксичности.

Амфотерицин В, ибупрофен усиливают риск развития нефротоксичности такролимуса.

Так как такролимус может способствовать развитию или усиливать гиперкалиемию, следует избегать высоких доз калия или калийсберегающих диуретиков (в т.ч. амилоридом, триамтереном, спиронолактоном).

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

Ввиду высокой степени связывания такролимуса с белками плазмы возможно конкурентное взаимодействие с другими препаратами с высоким сродством к белкам плазмы (в т.ч. 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, не должны содержать ПВХ.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В начальном посттрансплантационном периоде следует проводить регулярный мониторинг следующих параметров: артериальное давление, ЭКГ, неврологический статус и состояние зрения, уровень глюкозы крови натощак, концентрация электролитов (в особенности калия), показатели печеночной и почечной функции, гематологические показатели, коагулограмма, концентрация белка в плазме крови. При наличии клинически значимых изменений необходима коррекция иммуносупрессивной терапии.

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

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

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

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

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

Случаи гипертрофии желудочков или гипертрофии межжелудочковой перегородки, о которых сообщалось как о кардиомиопатии, редко, но наблюдались у пациентов, принимавших такролимус. В большинстве случаев гипертрофия миокарда была обратима, наблюдалась в первую очередь у детей при концентрациях (C_0) такролимуса в крови, превышающих рекомендованные. К другим факторам, повышающим риск этого нежелательного явления, относятся: наличие предшествующего заболевания сердца, применение кортикостероидов, артериальная гипертензия, почечная и печеночная дисфункция, инфекции, гиперволемиа, 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 препаратов, содержащих такролимус, или замены их на другой иммуносупрессант.

Такролимус может вызывать удлинение интервала QT и нарушение ритма сердца типа «пируэт» (двунаправленная веретенообразная желудочковая тахикардия). Необходимо соблюдать осторожность при лечении больных с предполагаемым или диагностированным врожденным или приобретенным синдромом удлиненного интервала QT, а также больных, получающих препараты, удлиняющие интервал QT, вызывающие электролитные нарушения или увеличивающие концентрацию (экспозицию) такролимуса 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 (ВЭБ). При одновременном применении такролимуса с антилимфоцитарными антителами (например, даклизумаб, базиликсимаб) риск ПТЛЗ повышается. Дети до 2 лет,

а также дети с отрицательным тестом на капсидный антиген вируса Эпштейна-Барр относятся к группе высокого риска развития ПТЛЗ. Поэтому перед назначением препарата Такролимус у этой группы пациентов следует провести серологическое исследование на наличие капсидного антигена вируса Эпштейна-Барр. В процессе лечения рекомендуется проводить тщательный мониторинг на вирус Эпштейна-Барр с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Положительная ПЦР на вирус Эпштейна-Барр может сохраняться в течение месяцев и сама по себе не является свидетельством ПТЛЗ или лимфомы.

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

Были зарегистрированы случаи парциальной красноклеточной аплазии костного мозга (ПККА) у пациентов, 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 новообразований кожи. Рекомендуется ограничивать инсоляцию и ультрафиолетовое облучение, носить соответствующую одежду, пользоваться солнцезащитными средствами с высоким фактором защиты.

Риск развития вторичного рака неизвестен.

Такролимус не совместим с поливинилхлоридом. Если содержимое капсул необходимо вводить через назогастральный зонд, последний не должен содержать поливинилхлорид.

Отмечено, что грейпфрутовый сок повышает концентрацию такролимуса в крови за счет ингибирования активности CYP3A4.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМ СРЕДСТВОМ/МЕХАНИЗМАМИ

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

ФОРМА ВЫПУСКА

Капсулы, 0,5 мг; 1 мг или 5 мг.

По 10 капсул в блистер из алюминиевой фольги и фольги алюминиевой ламинированной. По 1, 2 или 3 блистера с инструкцией по применению в пачку картонную.

По 100 или 500 таблеток в полиэтиленовый пакет. По 1 пакету в банку из ПЭВП с силикагелем, запаянную алюминиевой фольгой с полиэтиленовым покрытием, с навинчиваемой крышкой. На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей или из полимерных материалов, самоклеющуюся. По 1, 6, 12 или 24 банки вместе с соответствующим количеством инструкций по применению помещают в групповую упаковку – коробку из гофрированного картона (для стационаров).

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

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

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

2 года. Не использовать по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

НАИМЕНОВАНИЕ ЮРИДИЧЕСКОГО ЛИЦА, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ/ ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:

Лок-Бета Фармасьютикалз (И) Пвт. Лтд., Индия

Юридический адрес: 324, Карпорат Центр, Нирмал Лаифстайл, Л.Б.Ш. Марг, Мулунд (з), Мумбай 400080, Индия.

Адрес места производства: участок № 65, 66, 67, Фаза-II, Атгаон Индустриал Комплекс, Атгаон, Тал-Шахапур, г. Тхане 421601, Штат Махараштра, Индия.

ДЛЯ НАПРАВЛЕНИЯ ПРЕТЕНЗИЙ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ:

Представительство Лок-Бета Фармасьютикалз (И) Pvt. Ltd.

119119, Россия, г. Москва, Ленинский проспект, д. 42, к. 2, офис 2137,

тел.: +7-(495)-930-48-51.

Глава Представительства

Лок-Бета Фармасьютикалз (И) Pvt. Ltd.



Джайант Каушик