МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Такролимус-Тева

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-000584-101016
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Такролимус-Тева

Международное непатентованное наименование (МНН): такролимус

Лекарственная форма: капсулы

Состав на 1 капсулу:

Капсулы 0,5 мг: *действующее вещество:* такролимуса моногидрат 0,51 мг (эквивалентно 0,5 мг такролимуса соответственно); *вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат 50,14 мг; кроскармеллоза натрия 10,66 мг; гипромеллоза Е5 0,48 мг; магния стеарат 0,62 мг; *состав оболочки капсулы: крышечка:* желатин 83,56 %, вода 14,50 %; натрия лаурилсульфат 0,08 %; краситель железа оксид желтый (Е 172) 0,2331 %; титана диоксид (Е 171) 1,6234 %; *корпус:* желатин 83,56 %, вода 14,50 %; натрия лаурилсульфат 0,08 %; краситель железа оксид желтый (Е 172) 0,2331 %; титана диоксид (Е 171) 1,6234 %; *состав пищевых чернил:* шеллак 24-27 %, безводный спирт 23-26 %, изопропанол 1-3 %, бутанол 1-3 %, пропиленгликоль 3-7 %, концентрированный раствор аммиака 1-2 %, краситель железа оксид черный 24-28 %, калия гидроксид 0,05 %-0,1 %, вода очищенная 15-18 %.

Капсулы 1 мг: *действующее вещество:* такролимуса моногидрат 1,02 мг (эквивалентно 1,0 мг такролимуса соответственно); *вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат 48,68 мг; кроскармеллоза натрия 11,14 мг; гипромеллоза Е5 0,96 мг; магния стеарат 0,62 мг; *состав оболочки капсулы: крышечка:* желатин q.s. до 100 %, вода 14,50±1,5 %; натрия лаурилсульфат 0,08 %; титана диоксид (Е 171) 2,1118 %; *корпус:* желатин q.s. до 100 %, вода 14,50±1,5 %; натрия лаурилсульфат 0,08 %; титана диоксид (Е 171) 2,1118 %; *состав пищевых чернил:* шеллак 24-27 %, безводный спирт 23-26 %, изопропанол 1-3 %, бутанол 1-3 %, пропиленгликоль 3-7 %, концентрированный раствор аммиака 1-2 %, краситель железа оксид черный 24-28 %, калия гидроксид 0,05 %-0,1 %, вода очищенная 15-18 %.

Капсулы 5 мг: *действующее вещество:* такролимуса моногидрат 5,11 мг (эквивалентно 5,0 мг такролимуса соответственно); *вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат 99,26 мг; кроскармеллоза натрия 24,00 мг; гипромеллоза Е5 4,80 мг; магния стеарат 1,34

мг: *состав оболочки капсулы: крышечка:* желатин 83.54 %, вода 14.50 %; натрия лаурилсульфат 0.08 %; титана диоксид (Е 171) 1.6088 %, краситель железа оксид красный (Е 172) 0.2700 %; *корпус:* желатин 83.54 %, вода 14.50 %; натрия лаурилсульфат 0.08 %; титана диоксид (Е 171) 1.6088 %; краситель железа оксид красный (Е 172) 0.2700 %; *состав пищевых чернил:* шеллак 24-27 %, безводный спирт 23-26 %, изопропанол 1-3 %, бутанол 1-3 %, пропиленгликоль 3-7 %, концентрированный раствор аммиака 1-2 %, краситель железа оксид черный 24-28 %, калия гидроксид 0.05 %-0.1 %, вода очищенная 15-18 %.

Описание

Капсулы 0,5 мг. Твердые желатиновые капсулы светло-желтого/светло-желтого цвета размера «5», на крышечке имеется надпись «TCR», а на корпусе «0.5», содержащие белый или почти белый гранулированный порошок.

Капсулы 1 мг. Твердые желатиновые капсулы белого/белого цвета размера «5», на крышечке имеется надпись «TCR», а на корпусе «1», содержащие белый или почти белый гранулированный порошок.

Капсулы 5 мг. Твердые желатиновые капсулы розового/розового цвета размера «4», на крышечке имеется надпись «TCR», а на корпусе «5», содержащие белый или почти белый гранулированный порошок.

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессивное средство - кальциневрина ингибитор

Код АТХ: L04AA05

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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

Фармакокинетика

Абсорбция. Такролимус абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация (C_{max}) такролимуса в крови достигается примерно через 1-3 часа. У некоторых пациентов препарат непрерывно абсорбируется в течение длительного времени. Средняя биодоступность при приеме такролимуса внутрь составляет 20-25%. В большинстве случаев после приема препарата внутрь (0,30 мг/кг/сутки) после трансплантации печени равновесная концентрация такролимуса достигалась в течение 3 дней.

Скорость и степень абсорбции такролимуса выше при приеме натощак. При одновременном применении препарата с пищей отмечено снижение скорости и степени абсорбции, которое более выражено после приема пищи с умеренным содержанием жиров. Влияние пищи, богатой углеводами, менее выражено.

У пациентов с трансплантатом печени в стабильном состоянии биодоступность такролимуса снижалась при приеме внутрь после еды (34% калорий). Кроме того, было отмечено уменьшение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) (27%) и максимальной концентрации C_{max} (50%) и увеличение времени до достижения максимальной концентрации (t_{max}) (173%) в цельной крови.

У пациентов с трансплантатом почек в стабильном состоянии влияние приема пищи на биодоступность препарата было менее выражено. Отмечалось уменьшение AUC (2-12%) и C_{max} (15-38%) и увеличение t_{max} (38-80%) в цельной крови. Выделение желчи не влияет на абсорбцию такролимуса.

Выявлена сильная корреляция между AUC и минимальными концентрациями препарата в цельной крови при достижении равновесного состояния, в связи с чем контроль концентрации такролимуса в крови может служить для объективной оценки его системного действия.

Распределение и выведение. В организме человека распределение такролимуса после внутривенного (в/в) введения препарата имеет двухфазный характер.

Препарат в значительной степени связывается с эритроцитами, поэтому коэффициент распределения в цельной крови плазменных концентраций составляет примерно 20:1. В плазме крови такролимус хорошо связывается с белками (> 98,8%), главным образом с сывороточным альбумином и α-1-гликопротеином.

Такролимус широко распределяется в организме. Равновесный объем распределения на основе концентрации в плазме крови составляет примерно 1300 л (здоровые добровольцы), а в цельной крови - 47,6 л.

Такролимус является препаратом с низким уровнем клиренса. У здоровых добровольцев средний общий клиренс, рассчитанный на основании концентрации препарата в цельной

крови, составил 2,25 л/ч. У взрослых пациентов с трансплантатом печени, почек 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 два раза выше, чем у взрослых пациентов с трансплантатом печени. Более высокий клиренс, наблюдаемый после трансплантации, вероятно обусловлен такими факторами, как низкий гематокрит и гипопротеинемия, что приводит к увеличению свободной фракции такролимуса, или же усилением метаболизма на фоне высоких доз глюкокортикостероидов.

Период полувыведения такролимуса продолжительный и изменчивый. У здоровых добровольцев среднее значение периода полувыведения из цельной крови составляет примерно 43 часа. У взрослых пациентов и детей с трансплантатом печени период полувыведения составляет в среднем 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 участии печеночного микросомального цитохрома Р450-3А4 (изоэнзима CYP3A4). Кроме того, метаболизм такролимуса происходит в стенке кишечника. Выявлено несколько метаболитов препарата, среди которых только один обладает существенной иммуносупрессивной активностью в условиях *in vitro* эквивалентной такролимусу. Другие метаболиты обладают весьма слабой иммуносупрессивной активностью. В системном кровотоке в низких концентрациях определяется только один неактивный метаболит. Следовательно, метаболиты не играют роли в формировании фармакологической активности такролимуса.

Выведение. После внутривенного введения и приема внутрь такролимуса, меченного ^{14}C изотопом, большинство радиоактивно-меченного препарата выводится через кишечник. Примерно 2% выводится почками. Менее 1% неизмененного такролимуса было обнаружено в моче и кале, следовательно, такролимус практически полностью метаболизируется до выведения из организма. Основным путем элиминации является желчь.

Показания для применения

Профилактика отторжения аллотрансплантата печени, почки или сердца.

Лечение отторжения аллотрансплантата при развитии резистентности к другим иммуносупрессивным препаратам.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к такролимусу или другим макролидам.

Повышенная чувствительность к любым компонентам препарата.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Результаты исследований с участием людей показывают, что препарат может проникать через плаценту. Отдельные данные о применении такролимуса у трансплантированных 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 почечную функцию). У крыс и кроликов такролимус оказывал эмбриотоксическое и фетотоксическое действие в дозах, которые были токсичны для материнского организма. При использовании токсических доз такролимуса у самок крыс наблюдалось нарушение репродуктивной функции, включая роды, а у потомства снижение веса при рождении, снижение жизнеспособности и задержка роста.

Период лактации

Согласно клиническому опыту, такролимус проникает в грудное молоко. Так как исключить неблагоприятное воздействие такролимуса на новорожденного не представляется возможным, женщинам, принимающим его, 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 такролимусом требует тщательного контроля со стороны персонала, обладающего соответствующей квалификацией и имеющего в распоряжении необходимое оборудование. Назначать 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 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 обычно применяют в сочетании с другими иммунодепрессантами. Доза может варьировать в зависимости от режима иммуносупрессивной терапии. Выбор дозы препарата должен основываться, прежде всего, на клинической оценке риска отторжения и индивидуальной переносимости препарата, а также на данных мониторинга концентрации такролимуса в крови (см. ниже раздел "Рекомендации по мониторингу терапевтической концентрации такролимуса в крови").

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

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

Способ применения и дозы

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

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

Продолжительность приема препарата

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

Трансплантация печени

Первичная иммуносупрессия – взрослые

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

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

Первичная иммуносупрессия – дети

Начальную дозу препарата 0,30 мг/кг/сутки следует разделить на два приема (например, утром и вечером). Если клиническое состояние больного не позволяет ему принимать лекарства внутрь, следует начать внутривенную терапию препаратом с дозы 0,05 мг/кг/сутки в виде непрерывной 24-часовой инфузии.

Поддерживающая терапия – взрослые и дети

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

Лечение отторжения – взрослые и дети

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

При переводе пациентов на терапию такролимусом 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

Первичная иммуносупрессия – взрослые

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

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

Первичная иммуносупрессия – дети

Начальную дозу такролимуса 0,30 мг/кг/сутки 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 0,075–0,100 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 такролимус в качестве базового компонента двойной терапии. Улучшение состояния пациента после трансплантации может изменить фармакокинетику такролимуса, при этом возникнет потребность в коррекции дозы.

Лечение реакции отторжения – взрослые и дети

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

При переводе пациентов на терапию такролимусом рекомендуются такие же начальные дозы, как при первичной иммуносупрессии. Информации 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 такролимусом 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 мофетилом и кортикостероидами, или сиролимусом и кортикостероидами.

Первичная иммуносупрессия – дети

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

Вслед за индукцией антителами пероральный прием препарата 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.

Лечение реакции отторжения – взрослые и дети

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

При переводе пациентов на терапию такролимусом 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».

Рекомендуемые дозы для лечения отторжения после аллотрансплантации других органов.

Рекомендации по дозированию препарата для больных после аллотрансплантации легкого, поджелудочной железы и тонкой кишки основаны на данных отдельных проспективных клинических исследований. После трансплантации легкого такролимус используется в начальной дозе 0,10–0,15 мг/кг/сут, аллотрансплантации поджелудочной железы – в начальной дозе 0,2 мг/кг/сут. У пациентов после аллотрансплантации тонкой кишки начальная доза препарата составляет 0,3 мг/кг/сут.

Коррекция дозы препарата у особых популяций пациентов

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

Пациенты с почечной недостаточностью

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

Дети

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

Пожилые пациенты

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

Перевод с циклоспорина на такролимус

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 такролимусом следует начинать после оценки концентраций циклоспорина в крови и клинического состояния пациента. Переход на такролимус следует отложить при наличии повышенных концентраций циклоспорина в крови больного. На практике такролимус назначается через 12–24 часа после отмены циклоспорина. После перевода пациента необходимо продолжать мониторинг концентраций циклоспорина в крови больного в связи с возможностью нарушения клиренса циклоспорина.

Рекомендации по мониторингу терапевтической концентрации такролимуса в крови

Выбор дозы такролимуса должен основываться 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. При пероральном назначении такролимуса для определения минимальных концентраций такролимуса в крови необходимо получить образцы крови через 12 часов после приема лекарства, непосредственно до приема следующей дозы.

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

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

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

Побочное действие

В связи с особенностями основного заболевания и большим количеством лекарственных средств, применяемых одновременно после трансплантации, профиль нежелательных 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. В рамках каждой частотной группы нежелательные явления представлены в порядке убывающей

серьезности. Нежелательные реакции, классифицированные по органам и системам, перечислены ниже в порядке убывающей частоты выявления: очень часто (≥ 1/10), часто (от ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (от ≥ 1/1000 до ≤ 1/100), редко (от ≥ 1/10 000 до < 1/1 000), очень редко (< 1/10 000), частота неизвестна (для установления частоты которых данных недостаточно).

Нарушения со стороны сердца

часто: ишемические коронарные расстройства, тахикардия;

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

редко: перикардиальный выпот;

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

Нарушения со стороны сосудов

очень часто: артериальная гипертензия;

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

нечасто: инфаркт, тромбоз глубоких вен конечностей, шок.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

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

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

редко: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, 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 органа зрения

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

нечасто: катаракта;

редко: слепота.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

часто: шум (звон) в ушах;

нечасто: снижение слуха;

редко: нейросенсорная глухота;

очень редко: нарушения слуха.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

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

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

редко: острый респираторный дистресс-синдром.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

очень часто: диарея, тошнота;

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

нечасто: паралитическая кишечная непроходимость (паралитический илеус), перитонит, острый и хронический панкреатит, повышение уровня амилазы в крови, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, нарушенное 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, 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, боль в конечностях, боль в спине;

нечасто: суставные расстройства.

Нарушения со стороны эндокринной системы

редко: гирсутизм.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

очень часто: гипергликемия, сахарный диабет, гиперкалиемия;

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

нечасто: обезвоживание, гипопротеинемия, гиперфосфатемия, гипогликемия.

Нарушения со стороны иммунной системы

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

Инфекционные и паразитарные заболевания

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

Общие расстройства и нарушения в месте введения

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

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

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

очень редко: увеличение массы жировой ткани.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

часто: повышение уровня печеночных ферментов, нарушения функции печени, патологические изменения функциональных печеночных тестов, холестаз и 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 половых органов и молочной железы

нечасто: дисменорея и маточное кровотечение.

Нарушения психики

очень часто: бессонница;

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

нечасто: психотические расстройства.

Передозировка

Данные по передозировке такролимуса весьма ограничены. Имеются лишь единичные сообщения о случайной передозировке препарата, при этом отмечались следующие симптомы: тремор, головная боль, тошнота и рвота, инфекционные осложнения,

крапивница, летаргия, повышение содержания азота мочевины крови и креатинина, а также повышение активности АЛТ.

Специфического антидота к препарату Такролимус-Тева не существует. В случае передозировки назначается общая поддерживающая и симптоматическая терапия.

Учитывая высокий молекулярный вес, плохую растворимость в воде и образование прочных связей с эритроцитами и белками плазмы крови, можно предположить, что такролимус не подвергается диализу. У некоторых пациентов с очень высокой концентрацией препарата в плазме крови гемофильтрация позволила снизить его токсическую концентрацию. В случае развития интоксикации после приема препарата внутрь необходимо выполнить промывание желудка и/или назначить адсорбенты (активированный уголь) как можно скорее после приема препарата.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Метаболические взаимодействия

Такролимус, находящийся в системном кровотоке, метаболизируется печеночным цитохромом CYP3A4. При пероральном приеме такролимус также подвергается метаболизму в системе кишечного цитохрома CYP3A4.

Одновременный прием препаратов или лекарственных растений с установленным ингибирующим или индуцирующим действием на CYP3A4 может соответственно повысить или понизить концентрации 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

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

противогрибковые средства (кетоконазол, флуконазол, итраконазол, вориконазол), макролидные антибиотики (эритромицин), ингибиторы протеазы ВИЧ (ритонавир, нелфинавир, саквинавир) или ингибиторы протеазы вируса гепатита С (например, телапревир, боцепревир).

При назначении этих препаратов с такролимусом может потребоваться снижение доз такролимуса почти у всех больных. Менее выраженное лекарственное взаимодействие наблюдалось при одновременном применении препаратов такролимуса с клотримазолом,

кларитромицином, джозамицином, нифедипином, никардипином, дилтиаземом, верапамилом, амиодароном, даназолом, этинилэстрадиолом, омепразолом и нефазодоном. В исследованиях *in vitro* было показано, что потенциальными ингибиторами метаболизма такролимуса являются следующие вещества: бромокриптин, кортизон, дапсон, эрготамин, гестоден, лидокаин, мефенитоин, миконазол, мидазолам, нилвадипин, норэтистерон, хинидин, тамоксифен, (триацетил) олеандомицин.

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

Индукторы метаболизма

На основании клинического опыта было установлено, что концентрацию такролимуса в крови могут существенно снизить следующие препараты: рифампицин, фенитоин, зверобой (Hypericum perforatum). При одновременном назначении этих препаратов с такролимусом может потребоваться увеличение доз препарата почти у всех больных.

Клинически значимые взаимодействия наблюдались с фенобарбиталом.

Кортикостероиды в поддерживающих дозах обычно снижают концентрацию такролимуса в крови. Высокие дозы преднизолона или метилпреднизолона, применяющиеся для лечения острого отторжения, могут увеличивать или уменьшать уровень такролимуса в крови.

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

Влияние такролимуса на метаболизм других лекарственных средств

Такролимус ингибирует CYP3A4 и при одновременном приеме может оказать влияние на препараты, метаболизирующиеся в системе CYP3A4. Период полувыведения циклоспорина при одновременном применении с такролимусом увеличивается. Также могут наблюдаться синергические/аддитивные нефротоксические эффекты. По этим причинам одновременный прием циклоспорина и такролимуса не рекомендуется, а при назначении такролимуса пациентам, которые ранее принимали циклоспорин, необходимо соблюдать осторожность.

Такролимус повышает уровень фенитоина в крови.

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

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

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

Другие потенциальные взаимодействия, увеличивающие системную экспозицию такролимуса

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

Другие потенциально неблагоприятные лекарственные взаимодействия

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

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

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

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

Связывание с белками

Такролимус активно связывается с белками плазмы крови. Следует учитывать возможное конкурентное взаимодействие такролимуса с лекарственными средствами, обладающими высоким сродством к белкам плазмы крови (нестероидные противовоспалительные средства, пероральные антикоагулянты, пероральные противодиабетические средства).

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 в крови натощак, концентрация электролитов (особенно калия), показатели печеночной и почечной функции, гематологические показатели, коагулограмма, уровень протеинемии. При наличии клинически значимых изменений, необходима коррекция иммуносупрсссивной терапии.

В практике наблюдались ошибки в применении лекарственных средств такролимуса, включающие необоснованный, непреднамеренный или бесконтрольный перевод пациентов с одной лекарственной формы такролимуса (стандартной или пролонгированной) на другую. Это приводило к серьезным нежелательным явлениям, включая отторжение трансплантата или другим побочным эффектам, которые могли быть следствием гипо- или гипериммуносупрессии, возникшей в результате клинически значимых различий в 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.

При одновременном назначении с такролимусом других препаратов, особенно сильных ингибиторов CYP3A4 (например, телапревир, боцепревир, ритонавир, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, телитромицин или кларитромицин) или индукторов изофермента CYP3A4 (например, рифампицин, рифабутин) – концентрация в крови такролимуса должна мониторироваться с целью своевременной коррекции дозы.

При применении лекарственных средств 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 терапевтический эффект препарата. При диарее концентрации такролимуса в крови могут значительно изменяться; 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 перегородок сердца, о которых сообщалось как о кардиомиопатии, редко, но наблюдались у пациентов, принимавших такролимус. В большинстве случаев гипертрофия миокарда была обратимой и наблюдалась при концентрациях (C_0) такролимуса в крови, значительно превышавших максимально рекомендованные. К другим факторам, повышающим риск этого нежелательного явления, относятся: наличие предшествующего заболевания сердца, применение кортикостероидов, артериальная гипертензия, почечная и печеночная дисфункция, 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 такролимуса на другой иммунодепрессант.

Такролимус может вызвать удлинение интервала QT и нарушение ритма сердца типа "пируэт" (двунаправленная веретенообразная желудочковая тахикардия). Необходимо соблюдать осторожность при лечении пациентов с предполагаемым или диагностированным врожденным или приобретенным синдромом удлиненного интервала QT, а также 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, лечившихся 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. 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 у этой группы пациентов следует провести серологическое исследование на наличие капсидного антигена вируса Эпштейна-Барр. В процессе лечения рекомендуется проводить тщательный мониторинг на вирус Эпштейна-Барр с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Положительная ПЦР на вирус Эпштейна-Барр может сохраняться в течение месяцев и сама по себе не является свидетельством ПТЛЗ или лимфомы.

Имеются сообщения о возникновении синдрома обратимой задней энцефалопатии на фоне терапии такролимусом. Если у пациента, принимающего такролимус, появляются симптомы, характерные для синдрома обратимой задней энцефалопатии: головная боль, психические нарушения, судороги и зрительные нарушения, необходимо провести радиологический метод исследования, например, магнитно-резонансную томографию. При подтверждении диагноза нужно осуществлять адекватный контроль над

артериальным давлением и судорогами, а также немедленно прекратить системное введение такролимуса. В случае принятия указанных мер данное состояние полностью обратимо у большинства пациентов.

У пациентов, получающих иммуносупрессивпую терапию, включая таколимус, 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 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 ПККА, такие как наличие парвовирус В19 инфекции, заболевания или проведение сопутствующей терапии, связанные с возможностью развития ППКА.

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.

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Такролимус может вызывать зрительные и неврологические расстройства, которые усиливаются при совместном приеме с алкоголем. Пациенты, у которых развились такие нарушения, не должны управлять транспортными средствами и механизмами.

Форма выпуска

Капсулы, 0,5 мг; 1,0 мг и 5,0 мг. По 10 капсул в блистере из Ал/Ал. По 3, 5, 6 и 10 блистеров в пачку картонную вместе с инструкцией по медицинскому применению.

Срок годности

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

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель: Интас Фармасьютикалс Лтд.,

Производственный участок №№ 457, 458 Поселение Матода Бавла Роуд, Тал. Сананд, Округ Ахмедабад - 382210, Гуджарат, Индия

Юридическое лицо, на имя которого выдано РУ:

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль

Организация, принимающая претензии потребителей:

ООО «Тева», 115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35

Тел.: (495) 644-22-34, факс: (495) 644-22-35/36

Специалист по регистрации С.В. Чубарева