МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ТАКРОСЕЛ

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Такросел.

Международное непатентованное название (МНН): такролимус.

Лекарственная форма: капсулы.

Состав

1 капсула содержит

Дозировка 0,5 мг

Содержимое капсулы: *действующее вещество*: такролимуса моногидрат 0,511 мг (что эквивалентно такролимусу 0,500 мг); *вспомогательные вещества:* гипромеллоза 0,300 мг, лактозы моногидрат 48,489 мг, кроскармеллоза натрия 0,300 мг, магния стеарат 0,400 мг.

Оболочка капсулы: *корпус:* титана диоксид (Е171) 0,600 мг, натрия лаурилсульфат 0,015 мг, сорбитана лаурат 0,015 мг, желатин 23,97 мг; *крышечка:* краситель железа оксид желтый (Е172) 0,03 мг, титана диоксид (Е171) 0,16 мг, натрия лаурилсульфат 0,01 мг, сорбитана монолаурат 0,01 мг, желатин 16,19 мг.

Дозировка 1,0 мг

Содержимое капсулы: *действующее вещество*: такролимуса моногидрат 1,022 мг (что эквивалентно такролимусу 1,000 мг); *вспомогательные вещества:* гипромеллоза 0,600 мг, лактозы моногидрат 47,378 мг, кроскармеллоза натрия 0,600 мг, магния стеарат 0,400 мг.

Оболочка капсулы: *корпус:* титана диоксид (Е171) 0,600 мг, натрия лаурилсульфат 0,015 мг, сорбитана лаурат 0,015 мг, желатин 23,97 мг;

крышечка: краситель железа оксид желтый (Е172) 0,067 мг, краситель железа оксид красный (Е172) 0,008 мг, краситель железа оксид черный (Е172) 0,008 мг, титана диоксид (Е171) 0,25 мг, натрия лаурилсульфат 0,01 мг, сорбитана монолаурат 0,01 мг, желатин 16,047 мг.

Дозировка 5,0 мг

Содержимое капсулы: *действующее вещество*: такролимуса моногидрат 5,110 мг (что эквивалентно такролимусу 5,000 мг); *вспомогательные вещества:* гипромеллоза 3,000 мг, лактозы моногидрат 236,890 мг, кроскармеллоза натрия 3,000 мг, магния стеарат 2,000 мг.

Оболочка капсулы: *корпус:* титана диоксид (Е171) 0,74 мг, натрия лаурилсульфат 0,02 мг, сорбитана лаурат 0,02 мг, желатин 29,82 мг; *крышечка:* краситель железа оксид красный (Е172) 0,08 мг, титана диоксид (Е171) 0,4 мг, натрия лаурилсульфат 0,015 мг, сорбитана монолаурат 0,015 мг, желатин 19,89 мг.

Описание

Дозировка 0,5 мг: твердые желатиновые капсулы № 4 с непрозрачным корпусом белого цвета и крышечкой светло-желтого цвета.

Дозировка 1,0 мг: твердые желатиновые капсулы № 4 с непрозрачным корпусом белого цвета и крышечкой светло-коричневого цвета.

Дозировка 5,0 мг: твердые желатиновые капсулы № 3 с непрозрачным корпусом белого цвета и крышечкой оранжевого цвета.

Содержимое капсул – порошок белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессивное средство.

Код АТХ: L04AD02

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

На молекулярном уровне эффекты такролимуса опосредуются связыванием с цитозольным белком (FKBP12), который отвечает за внутриклеточную кумуляцию препарата. Комплекс FKBP12-такролимус специфически и конкурентно связывается с кальциневрином и ингибирует его, что приводит

к кальцийзависимому ингибированию Т-клеточных сигнальных путей трансдукции, предотвращая, таким образом, транскрипцию дискретной группы лимфокинных генов.

Такролимус является высокоактивным иммунносупрессивным препаратом: подавляет формирование цитотоксических лимфоцитов, которые, в основном, отвечают за реакцию отторжения трансплантата, снижает активацию Т-клеток, зависимую от Т-хелперов пролиферацию В-клеток, а также формирование лимфокинов (таких как интерлейкины-2,-3 и гамма-интерферон), экспрессию рецептора интерлейкина-2.

Фармакокинетика

Абсорбция

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

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

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

(равновесная концентрация)				

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

У пациентов с трансплантатом печени в стабильном состоянии биодоступность такролимуса понижалась при пероральном применении лекарства после приема пищи с умеренным содержанием жиров. Было отмечено также понижение площади под кривой «концентрация-время» AUC (27%), максимальной концентрации Cmax (50%) и увеличение Tmax (173%) в цельной крови. При одновременном применении препарата с пищей снижалась скорость и степень абсорбции такролимуса.

Выделение желчи не влияет на абсорбцию такролимуса.

Наблюдается выраженная корреляция между AUC и минимальными концентрациями препарата в цельной крови при достижении равновесного состояния, в связи с этим мониторинг минимальных концентраций препарата в цельной крови может служить для адекватной оценки системного воздействия препарата.

Распределение

Распределение такролимуса после внутривенного введения препарата человеку имеет двухфазный характер. В системном кровотоке такролимус в значительной степени связывается с эритроцитами. Соотношение распределения в цельной крови плазменных концентраций составляет примерно 20:1. В плазме крови препарат в значительной степени связывается с белками (>98,8%), в основном, с сывороточным альбумином и α-1-кислым гликопротеином.

Такролимус широко распределяется в организме. Равновесный объем распределения на основе плазменных концентраций составляет примерно

1300 л (здоровые добровольцы). Соответствующий показатель на основе цельной крови, в среднем, составляет 47,6 л.

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

Метаболизм

При использовании *in vitro* моделей выявлены 8 метаболитов, среди которых только один метаболит обладает существенной иммунносупрессивной активностью. Такролимус в значительной степени метаболизируется печеночным микросомальным изоферментом CYP3A4.

Экскреция

После перорального применения такролимуса, меченного 14C изотопом, большинство радиоактивно-меченного препарата выводилось кишечником. Примерно 2% выводится почками. Менее 1% неизмененного такролимуса было выявлено в моче и фекалиях, что указывает на то, что такролимус почти полностью метаболизируется до элиминации. Основным путем элиминации является желчь.

Показания к применению

Предупреждение 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 при беременности и в период грудного вскармливания

Результаты доклинических и клинических исследований показывают, что препарат может проникать через плаценту. Так как безопасность применения такролимуса у беременных женщин не установлена в достаточной степени, не следует назначать этот препарат беременным женщинам, за исключением случаев, когда предполагаемая польза от лечения для матери оправдывает потенциальный риск для плода.

По результатам, полученным в ходе исследований, было показано, что такролимус выделяется с грудным молоком. Так как нельзя исключить нежелательное воздействие на новорожденных детей, женщины, принимающие такролимус, не должны кормить ребенка грудью.

Способ применения и дозы

Такросел применяется перорально. Если потребуется, содержимое капсул можно растворить в воде и вводить через назогастральный зонд.

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

Рекомендуется разделить суточную пероральную дозу препарата на два приема (например, утром и вечером). Капсулы следует принимать немедленно после извлечения их из блистерной упаковки. Капсулы необходимо проглотить, запивая жидкостью (предпочтительно водой).

Для достижения максимальной абсорбции капсулы следует принимать на пустой желудок (натощак) или, как минимум, за 1 час или 2-3 часа после приема пищи.

Не отмечено заметного влияния пищи на абсорбцию препарата у пациентов с трансплантатом почки.

Рекомендации по дозированию

Трансплантация печени

Первичная иммуносупрессия – взрослые

Пероральную терапию препаратом Такросел необходимо начинать с дозы 0,10-0,20 мг/кг/сутки, разделив эту дозу (например, утром и вечером). Применение препарата следует начать примерно через 12 часов после завершения операции.

Первичная иммуносупрессия – дети

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

Поддерживающая терапия – взрослые и дети

В ходе поддерживающей терапии доза препарата Такросел обычно понижается. В некоторых случаях возможно отменить препараты сопутствующей иммуносупрессивной терапии, оставив Такросел в качестве базовой монотерапии. Улучшение состояния пациента после трансплантации может изменить фармококинетику такролимуса, что, в свою очередь, может потребовать коррекции дозы препарата. Для достижения сходных концентраций препарата в крови детям обычно требуются дозы в 1,5-2 раза выше, чем дозы для взрослых.

Лечение реакции отторжения – взрослые и дети

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

Трансплантация почки

Первичная иммуносупрессия - взрослые

Пациентам, которым не проводится базисная терапия (направленная на стимуляцию антител) пероральную терапию препаратом Такросел необходимо начинать с дозы 0,3 мг/кг/сутки, разделив эту дозу на два приема

(например, утром и вечером). Терапию препаратом следует начать примерно в течение 24 часов после завершения операции.

Пациентам, получающим базисную терапию, рекомендуется начать пероральное применение препарата с дозы 0,20 мг/кг/сутки, разделив ее на два приема (например, утром и вечером).

Первичная иммуносупрессия - дети

До проведения операции препарат назначается детям в дозе 0,15 мг/кг/сутки. После операции необходимо назначить терапию препаратом Такросел в начальной дозе 0,3 мг/кг/сутки, разделив ее на два приема.

Поддерживающая терапия - взрослые и дети

В ходе поддерживающей терапии дозы препарата Такросел обычно понижаются. В некоторых случаях, возможно, требуется отмена препаратов сопутствующей иммуносупрессивной терапии, оставив Такросел в качестве базовой монотерапии. Улучшение состояния пациента после трансплантации может изменить фармакокинетику такролимуса и, как следствие, потребовать коррекции дозы препарата.

В основном, принцип дозирования препарата должен базироваться на результатах клинической оценки реакции отторжения и переносимости препарата у каждого пациента индивидуально. Если клинические признаки реакции отторжения очевидны, необходимо рассмотреть вопрос об изменении режима иммуносупрессивной терапии.

Для достижения сходных концентраций препарата в крови детям обычно требуются дозы (в пересчете на массу тела) в 1,5-2 раза выше, чем для взрослых.

Лечение реакции отторжения - взрослые и дети

Для лечения реакции отторжения проводилось повышение доз такролимуса, назначалась дополнительная терапия глюкокортикостероидами и короткие курсы введения моно-/поликлональных антител. При появлении признаков токсичности может потребоваться понижение дозы такролимуса.

Реакция отторжения трансплантата сердца

Первоначальная терапия реакции отторжения

Первоначальная доза препарата для перорального применения составляет 0,3 мг/кг/сутки, разделенная на два приема (например, утром и вечером).

Коррекция дозы препарата у особых популяций пациентов

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

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).

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

Перевод с терапии циклоспорином

Сопутствующее применение циклоспорина и такролимуса может увеличить период 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 начиналось через 12-24 часа после прекращения применения циклоспорина. Терапию следует начинать с первоначальной пероральной дозы, рекомендуемой для первичной имунносупрессии в конкретном аллотрансплантате (как у взрослых пациентов, так и у детей). После перевода пациента необходимо продолжать мониторинг концентраций циклоспорина в крови пациента в связи с возможностью нарушений в клиренсе циклоспорина.

Рекомендации по достижению необходимой концентрации препарата в цельной крови. В раннем периоде после операции 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 лекарства, непосредственно до применения следующей дозы. Частота мониторинга концентраций препарата в крови должна зависеть от клинических потребностей. Так как препарат Такросел 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 посттрансплатационного периода и затем периодически в ходе поддерживающей терапии. Также необходимо контролировать минимальные концентрации такролимуса в крови после изменения дозы препарата, изменения иммунносупрессивного режима или после совместного применения с препаратами, которые могут повлиять на концентрации такролимуса в цельной крови.

Результаты анализа клинических исследований позволяют предположить, что можно успешно проводить лечение большинства пациентов, если минимальные концентрации такролимуса в крови поддерживаются ниже 20 нг/мл.

В клинической практике во время раннего периода после проведения трансплантации минимальные концентрации препарата в цельной крови обычно колебались в пределах 5-20 нг/мл у реципиентов трансплантата печени и 10-20нг/мл у пациентов с трансплантатом почки. Следовательно, в ходе поддерживающей терапии концентрации препарата в крови должны быть 5-15 нг/мл, как у реципиентов трансплантата печени, так и трансплантата почки.

Побочное действие

Многие из нижеперечисленных побочных эффектов обратимы и/или уменьшаются при снижении дозы. При описании побочных эффектов использованы следующие критерии частоты встречаемости: очень часто (>1/10); часто (>1/100, <1/10); нечасто (>1/1000,<1/100); редко (>1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000, в том числе единичные случаи).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: *очень часто* – артериальная гипертензия; *часто* – артериальная гипотензия, тахикардия, аритмии, нарушения проводимости, тромбоэмболические и ишемические проявления, стенокардия, заболевания сосудов; *нечасто* - отклонения в параметрах ЭКГ, инфаркт, сердечная недостаточность, шок, гипертрофия миокарда, остановка сердца.

Со стороны пищеварительной системы: *очень часто* - диарея и тошнота и/или рвота; *часто* - дисфункция желудочно-кишечного тракта (например, диспепсия), изменения активности ферментов печени, боль в животе, запор, изменения массы тела и нарушение аппетита, воспаление и язвы слизистой оболочки ЖКТ, желтуха, заболевание желчных путей и желчного пузыря; *нечасто* - асцит, кишечная непроходимость (илеус), поражение ткани печени, панкреатит; *редко* - печеночная недостаточность.

Со стороны органов кроветворения: *часто* - анемия, лейкопения, тромбоцитопения, геморрагия, лейкоцитоз, нарушения свертываемости; *нечасто* - угнетение гемопоэза (в том числе панцитопения), тромботическая микроангиопатия.

Со стороны мочевыделительной системы: *очень часто* - нарушение функции почек (например, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови); *часто* - поражение ткани почек, почечная недостаточность; *нечасто* – протеинурия.

Со стороны обмена веществ: *очень часто* - гипергликемия, гиперкалиемия, сахарный диабет; *часто* - гипомагниемия, гиперлипидемия, гипофосфатемия, гипокалиемия, гиперурикемия, гипокальциемия, ацидоз, гипонатриемия, гиповолемия, другие нарушения электролитного баланса, дегидратация;

нечасто - гипопротеинурия, гиперфосфатемия, повышение концентрации амилазы, гипогликемия.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: *часто* – судороги; *нечасто* - миастения, заболевания суставов.

Со стороны центральной и периферической нервной системы: *очень часто* - тремор, головная боль, бессонница; *часто* - нарушения чувствительности (например, парестезия), спутанность сознания, депрессия, головокружения, возбуждение, нейропатия, судороги, атаксия, психоз, тревожность, нервозность, нарушение сна, нарушение сознания, эмоциональная лабильность, галлюцинации, нарушение мышления, энцефалопатия; *нечасто* – амнезия, нарушения речи, паралич, кома.

Со стороны органов чувств: *часто* - нарушения зрения, нарушения слуха; *нечасто* - заболевания глаз, катаракта, глухота; *очень редко* – слепота.

Со стороны дыхательной системы: *часто* - нарушение дыхания (одышка), плевральный выпот; *нечасто* – ателектаз легких, бронхоспазм.

Со стороны кожных покровов: *часто* - зуд, алопеция, сыпь, потливость, акне, фоточувствительность; *нечасто* – гирсутизм; *редко* - синдром Лайелла; *очень редко* - синдром Стивенса-Джонсона.

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

Прочие: *очень часто* - локализованная боль (например, артралгия); *часто* - жар, периферические отеки, астения, нарушение мочеиспускания; *нечасто* – отек гениталий и вагинит у женщин.

Новообразования. Пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию, входят в группу повышенного риска злокачественных опухолей. При применении такролимуса отмечено развитие как доброкачественных, так и злокачественных опухолей, в том числе развитие лимфопролиферативных заболеваний, ассоциированных с вирусом Эпштейна-Барр, и рака кожи.

Инфекции. *У* пациентов, принимающих такролимус, как и при лечении другими иммуносупрессивными препаратами, повышен риск развития

инфекционных заболеваний (вирусных, бактериальных, грибковых, протозойных). Может ухудшиться течение ранее диагностированных инфекционных заболеваний.

В редких случаях наблюдалось развитие гипертрофии желудочка или гипертрофии межжелудочковой перегородки сердца, зарегистрированных как кардиомиопатия. В большинстве случаев эти проявления были обратимыми, развиваясь, в основном, у детей, у которых минимальные концентрации такролимуса в крови намного превышали рекомендуемые максимальные значения.

Другими факторами, повышающими риск развития таких клинических состояний, являлись: ранее существующее заболевание сердца, применение глюкокортикостероидов, артериальная гипертензия, дисфункция почек или печени, инфекции, избыток жидкости в организме и отеки.

Как и при применении других потенциальных иммуносупрессивных препаратов, у пациентов, получавших такролимус, отмечено развитие лимфопролиферативных нарушений, ассоциированных с вирусом Эпштейна-Барр. У пациентов, которых перевели на терапию данным препаратом, это может быть вызвано избыточной иммуносупрессией до начала применения данного препарата. Пациентам, которых перевели на терапию такролимусом, запрещено применение антилимфоцитарной терапии. У очень маленьких серонегативных детей (в возрасте до 2 лет) с вирусом Эпштейна-Барр отмечен повышенный риск развития лимфопролиферативных заболеваний (у этой группы пациентов до начала применения препарата необходимо серологическое определение вируса Эпштейна-Барр).

Передозировка

Клинический опыт лечения передозировки ограничен. Отмечены 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 АЛТ.

Специфический антидот к такролимусу отсутствует. Если развилась передозировка, надо принять стандартные меры купирования 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 такролимуса диализ не будет эффективен. У отдельных пациентов с очень высокими концентрациями препарата в плазме крови гемофильтрация и диафильтрация оказались эффективными, понижая токсические концентрации лекарства. В случаях развития интоксикации после перорального приема препарата может помочь промывание желудка и/или прием адсорбентов (таких как активированный уголь).

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Фармакокинетические взаимодействия

Такролимус в значительной степени метаболизируется печеночным микросомальным изоферментом CYP3A4 . Одновременный прием веществ, ингибирующих или индуцирующих изофермент CYP3A4, может влиять на метаболизм такролимуса, и, соответственно, повышать или снижать концентрацию такролимуса в плазме крови. Такролимус также оказывает значительное влияние на метаболизм с участием изофермента CYP3A4. Таким образом, совместное применение такролимуса с препаратами, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4, может повлиять на их метаболизм (например, кортизон, тестостерон).

Такролимус в значительной степени связывается с белками плазмы крови. Следует учесть возможные взаимодействия с другими лекарствами, которые обладают высокой аффинностью к белкам крови (например, НПВП, пероральные антикоагулянты или гипогликемические средства для перорального применения).

Фармакодинамические взаимодействия

Сопутствующее применение такролимуса с препаратами, обладающими нефро- или нейротоксическими эффектами, повышает риск развития нейро- и нефротоксичности (например, аминогликозиды, ингибиторы гиразы (ДНК-топоизомераза II рода), ко-тримоксазол, НПВП, ганцикловир и ацикловир).

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

При проведении вакцинации на фоне применения такролимуса следует учитывать возможное снижение эффективности вакцин, а также избегать введения живых аттенуированных вакцин.

Клинически значимые взаимодействия

Следующие взаимодействия такролимуса с препаратами сопутствующей терапии наблюдались при клиническом применении. Основной механизм взаимодействия известен. Почти у всех пациентов, принимающих ниже перечисленные препараты, помеченные звездочкой (*), и такролимус может потребоваться коррекция его дозы. Прием такролимуса и других нижеперечисленных препаратов может потребовать коррекции дозы в отдельных случаях.

Препараты, ингибирующие изофермент CYP3A4 и повышающие концентрацию такролимуса в крови: кетоконазол*, флюконазол*, интраконазол*, клотримазол, вориконазол*; нифедипин, никардипин; эритромицин*, кларитромицин, джозамицин; ингибиторы ВИЧ-протеаз; даназол, этинилэстрадиол; омепразол; блокаторы медленных кальциевых каналов (такие как дилтиазем); нефазодон.

Препараты, ингибирующие изофермент CYP3A4 и понижащие концентрацию такролимуса в крови: рифампицин*; фенитоин*; фенобарбитал; зверобой продырявленный.

Такролимус повышал концентрацию фенитоина в крови.

Метилпреднизолон может повышать или снижать концентрацию такролимуса. Амфотерицин В, ибупрофен усиливают риск развития нефротоксичности такролимуса. Показано, что период полувыведения циклоспорина повышался при одновременном применении с такролимусом. Кроме того, могут развиться синергетические/аддитивные эффекты. По этим причинам не рекомендуется комбинированное применение циклоспорина и такролимуса при назначении пациентам, которые ранее получали циклоспорин.

Потенциальные взаимодействия

Вещества, ингибирующие систему цитохрома Р-450 3А. На основе результатов исследований *in vitro* следующие вещества можно рассматривать как потенциальные ингибиторы метаболизма такролимуса: бромокриптин, кортизон, дапсон, эрготамин, гестоден, лидокаин, мефенитоин, миконазол, мидазолам, нилвадипин, порэтидрон, хинидин, тамоксифкен, олеандомицин, верапамил.

Вещества, индуцирующие систему цитохрома Р-450 3А: карбамазепин, метамизол натрия и изониазид.

Ингибирование такролимусом метаболизма, опосредованного системой цитохрома Р-450 3А, других веществ. Так как такролимус может влиять на метаболизм стероидных контрацептивов, особое внимание следует уделить контрацепции.

Особые указания

В ходе начального периода после проведения трансплантации необходимо осуществить рутинный мониторинг следующих параметров: артериальное давление, ЭКГ, неврологический и офтальмологический статус, концентрация глюкозы в крови (натощак), определение электролитов (особенно калия), функции печени и почек, параметры клинического анализа крови, показатели коагуляции и определения белков плазме крови.

Как и при применении других иммунносупрессивных препаратов, вследствие потенциального риска развития злокачественных заболеваний кожи, следует

ограничить воздействие солнечных лучей и ультрафиолетового излучения, защищая кожу одеждой и используя кремы с высоким фактором защиты.

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 изофермента CYP3A4.

Влияние на способность к управлению автомобилем и работе с механизмами

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

Вызываемые препаратом нарушения могут усиливаться при одновременном его применении с алкоголем.

Форма выпуска

Капсулы 0,5 мг, 1,0 мг и 5,0 мг. По 10 капсул в блистер из ПВХ/ПЭ/ПВДХ/ алюминия. По 5, 6, 9 или 10 блистеров в пакет (алюминий/алюминий), содержащий силикагель с надписями: «Силикагель», «Не есть!». По 1 пакету вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Специальные меры предосторожности при уничтожении неиспользованного препарата

Нет необходимости в специальных мерах предосторожности при уничтожении неиспользованного препарата.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель

Владелец РУ: Новартис Фарма АГ, Лихтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцария.

Произведено:

Сандоз Прайвит Лимитед, Объекты №8 А/2 и 8-В, Промышленная зона ТТС, Калве Блок, Виллидж Дигхе, Нави Мумбаи - 400 708, Индия.

Претензии потребителей направлять в ЗАО «Сандоз»

123317, Москва, Пресненская наб., д.8, стр.1

Телефон: (495) 660-75-09

Факс: (495) 660-75-10

Руководитель группы
по регистрации новых продуктов Оболочкова А.Е.