МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ТАКРОСЕЛ®

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Такросел®.

Международное непатентованное название: такролимус.

Лекарственная форма: капсулы.

Состав

1 капсула содержит

Дозировка 0,5 мг

Содержимое капсулы: *действующее вещество*: такролимуса моногидрат 0,511 мг (эквивалентно 0,500 мг такролимуса); *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 – кальциневрина ингибитор.

Код АТХ: L04AD02

Фармакологические свойства

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 (C_{max}) 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)	C_{max} (нг/мл)	T_{max} (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 (равновесная концентрация)	0,3	44,3(±21,9)	1,5	20,1±(11,0)

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 C_{max} (50 %) и увеличение T_{max} (173 %) в цельной крови. При одновременном применении препарата с пищей снижалась скорость и степень абсорбции такролимуса.

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.

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

В организме человека распределение такролимуса после внутривенного введения имеет двухфазный характер. В системном кровотоке такролимус хорошо связывается с эритроцитами. Соотношение распределения

такролимуса в цельной крови и плазме составляет примерно 20:1. Значительная доля такролимуса плазмы (>98,8 %) находится в связанном с белками плазмы (сывороточный альбумин и α-1-кислый гликопротеин) состоянии.

Такролимус широко распределяется в организме. Стационарный объем распределения с учетом концентраций в плазме составляет около 1300 л (у здоровых людей). Тот же показатель, рассчитываемый по цельной крови, равен в среднем 47,6 л.

Метаболизм

Такролимус активно метаболизируется в печени, главным образом, при помощи печеночного микросомального изофермента цитохрома P450 CYP3A4. Метаболизм такролимуса также интенсивно протекает в стенке кишечника. Идентифицировано 8 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. Таким образом, фармакологическая активность препарата практически не зависит от метаболитов.

Выведение

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, почки и сердца значения этого параметра составили 4,1 л/час, 6,7 л/час и 3,9 л/ч, 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. Тогда как у взрослых пациентов с трансплантатом почки период полувыведения препарата в среднем составляет 15,6 часов.

После внутривенного и перорального введения ^{14}C-меченного такролимуса, основная доля радиоактивно-меченного препарата обнаруживалась в фекалиях. Примерно 2 % радиокативности регистрировалась в моче. В моче и фекалиях менее 1 % такролимуса определялось в неизменном виде, что свидетельствует о том, что такролимус перед элиминацией практически полностью метаболизируется. 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;
- Гиперчувствительность к другим вспомогательным веществам.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Результаты доклинических и клинических исследований показывают, что препарат может проникать через плаценту. Отдельные данные о применении такролимуса у трансплантированных больных свидетельствуют об отсутствии более выраженного риска нежелательных реакций и 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 случае отсутствия более безопасной альтернативы и толь
ко в случаях, когда предполагаемая польза от лечения для матери оправдывает потенциальный риск для плода. С целью выявления потенциальных нежелательных реакций рекомендуется контролировать состояние новорожденных, матери которых во время беременности принимали такролимус (в частности, обратить внимание на почечную функцию).

У крыс и кроликов такролимус оказывал эбриотоксическое и фетотоксическое действие в дозах, которые были токсичны для материнского организма.

Грудное вскармливание

По результатам проведенных исследований было показано, что такролимус выделяется с грудным молоком. Так как нельзя исключить нежелательное воздействие такролимуса на новорожденных детей, женщины, принимающие такролимус, должны воздержаться от кормления грудью.

Фертильность

У крыс было отмечено отрицательное влияние такролимуса на мужскую фертильность в виде снижения количества 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 Такросел® 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 Такросел® 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.

Такросел® применяется перорально. При необходимости, содержимое капсул можно смешать с водой и ввести через назогастральный зонд.

Способ применения и дозы

Суточную дозу препарата Такросел® разбивают на 2 приема (утром и вечером) равными дозами. Капсулы следует принимать немедленно после их извлечения из блистера. Влагопоглотитель, вложенный в упаковку, не съедобен. Капсулы запивают жидкостью, предпочтительно водой. Для достижения максимальной абсорбции капсулы рекомендуется принимать на пустой желудок, за 1 час 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 капсулами Такросел® 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 Такросел® следует начать примерно через 12 часов после завершения операции.

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

Первичная иммуносупрессия – дети

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

Поддерживающая терапия – взрослые и дети

В посттрансплантационном периоде дозы лекарственного средства Такросел® обычно снижают. В некоторых случаях можно отменить препараты сопутствующей иммуносупрессивной терапии, оставив Такросел® 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 капсул Такросел® 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 капсулами Такросел® рекомендуются такие же начальные дозы, как при первичной иммуносупрессии. Информация о переводе пациентов с терапии циклоспорином на Такросел® приводится в конце раздела «Коррекция дозы препарата у особых популяций пациентов».

Трансплантация почки

Первичная иммуносупрессия - взрослые

Пероральную терапию капсулами Такросел® необходимо начинать с дозы 0,20-0,30 мг/кг/сутки, разделив ее 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 такролимусом с дозы 0,05 - 0,10 мг/кг/сутки в виде непрерывной 24-часовой инфузии.

Первичная иммуносупрессия - дети

Начальную дозу 0,30 мг/кг/сутки капсул Такросел® следует разделить на два приема (например, утром и вечером). Если клиническое состояние больного не позволяет ему принимать препарат внутрь, следует начать внутривенную терапию такролимусом 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 Такросел® обычно снижают. В некоторых случаях появляется возможность отменить сопутствующие иммунодепрессанты, оставив Такросел® 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 Такросел® 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 капсулами Такросел® рекомендуются такие же начальные дозы, как при первичной иммуносупрессии. Информация о переводе пациентов с терапии циклоспорином на Такросел® приводится в конце раздела «Коррекция дозы препарата у особых популяций пациентов».

Трансплантация сердца

Первичная иммуносупрессия – взрослые

Такросел® может применяться в сочетании с индукционной терапией антителами (что позволяет отсрочить начало применения Такросел®) или без назначения антител у клинически стабильных больных. Вслед за индукцией антителами пероральную терапию капсулами Такросел® 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 такролимусом 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 иммносупрессия препаратом Такросел® 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/сутки в виде непрерывной 24-часовой инфузии до достижения концентрации такролимуса в цельной крови 15-25 нг/мл. При первой же клинической возможности следует перевести 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 капсул Такросел® следует начинать с дозы 0,10 - 0,30 мг/кг/сутки, разделенной на два приема (например, утром и вечером).

Поддерживающая терапия – взрослые и дети

В ходе поддерживающей терапии дозы препарата Такросел® 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 капсул Такросел® в сочетании с дополнительной терапией кортикостероидами и короткими курсами введения моно/поликлональных антител.

При переводе пациентов на терапию капсулами Такросел® 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).

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

Рекомендуемые дозы для лечения отторжения после аллотрансплантации других органов.

Рекомендации по дозированию препарата Такросел® для больных после аллотрансплантации легкого, поджелудочной железы и тонкой кишки

основаны на данных отдельных проспективных клинических исследований. После трансплантации легкого Такросел® 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 Такросел®

Одновременное применение лекарственных средств циклоспорина и такролимуса может увеличить период полувыведения циклоспорина и усилить токсические эффекты. Поэтому необходимо проявлять осторожность при переводе пациентов с циклоспорина на терапию такролимусом. Лечение капсулами Такросел® следует начинать после оценки концентраций циклоспорина в крови пациента и клинического состояния пациента. Переход на Такросел® следует отложить при наличии повышенных концентраций

циклоспорина в крови больного. На практике Такросел® 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 капсул Такросел® 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 капсул Такросел® для определения минимальных концентраций такролимуса в крови необходимо получить образцы крови через 12 часов после приема лекарства, непосредственно до применения следующей дозы. Частота определения концентрации такролимуса в крови должна зависеть от клинических потребностей. Так как Такросел® является препаратом с низким уровнем клиренса, после корректировки дозы время достижения равновесной минимальной концентрации такролимуса в крови может оставлять 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 капсул Такросел®, режима иммунносупрессии или после совместного применения с

лекарственными средствами, оказывающими влияние на концентрацию такролимуса в цельной крови.

Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что лечение капсулами Такросел® 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 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 нижеперечисленных нежелательных реакций обратимы и/или уменьшаются при снижении дозы. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные реакции классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100), редко (от ≥1/10000 до <1/1000), очень редко (<1/10000); частота неизвестна - по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось 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, патологические показатели ЭКГ, нарушения ритма и частоты сердечных сокращений и пульса;

редко: перикардиальный выпот;

очень редко: патологические изменения на эхокардиограмме, удлинение интервала QT на ЭКГ, 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, шок.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

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

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

редко: тромбоцитопеническая пурпура, гипопротромбинемия;

частота неизвестна: агранулоцитоз, гемолитическая анемия, парциальная красноклеточная аплазия.

Нарушения со стороны нервной системы

очень часто: тремор, головная боль;

часто: судорожный синдром различного генеза, нарушения сознания, парестезия и дизестезия, 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;

нечасто: катаракта;

редко: слепота.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

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

нечасто: паралитическая кишечная непроходимость (паралитический илеус), острый и хронический панкреатит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, нарушенные эвакуаторной функции желудка;

редко: субилеус, панкреатические псевдокисты.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

часто: нарушения функции печени, холестаз, желтуха, поражение клеток печени и гепатит, холангит;

редко: тромбоз печеночной артерии, облитерирущий эндофлебит печеночных вен;

очень редко: печеночная недостаточность, стеноз желчных протоков.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

очень часто: нарушение функции почек;

часто: почечная недостаточность, 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 половых органов и молочной железы

нечасто: дисменорея и маточные кровотечения.

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, метаболический ацидоз, гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, электролитные нарушения;

нечасто: обезвоживание, гипопротеинемия, гиперфосфатемия, гипогликемия.

Нарушения со стороны иммунной системы

У пациентов, принимающих такролимус, были отмечены аллергические и анафилактические реакции.

Нарушения психики

очень часто: бессонница;

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

нечасто: психотические расстройства.

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 капсулами.

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. Имеются сообщения, что некоторые из таких случаев ассоциировались с отторжением трансплантата (оценить частоту встречаемости по доступным данным не представлялось возможным).

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования

Пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию, имеют более высокий риск злокачественных опухолей. При применении отмечено возникновение как доброкачественных, так и злокачественных новообразований, в том числе

вирус Эпштейна-Барр (EBV)-ассоциированных лимфопролиферативных заболеваний и рака кожи.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

часто: астения, лихорадочные состояния, отеки, боль и дискомфорт, нарушения восприятия температуры тела;

нечасто: полиорганная недостаточность, гриппоподобный синдром, нарушения восприятия температуры окружающей среды, ощущение сдавливания в груди, чувство тревоги, ухудшение самочувствия;

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

очень редко: увеличение массы жировой ткани.

Данные лабораторных и инструментальных методов исследования

часто: патологические изменения функциональных печеночных тестов, повышение активности щелочной фосфатазы в плазме крови, увеличение массы тела;

нечасто: повышение активности амилазы в плазме крови, патологические изменения на ЭКГ, нарушения частоты сердечных сокращений и пульса, снижение массы тела, повышение активности лактатдегидрогеназы в плазме крови;

очень редко: патологические изменения на эхокардиограмме, удлинение интервала QT на ЭКГ.

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 аланинаминотрансферазы 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. Поэтому для поддержания адекватной и постоянной экспозиции такролимуса рекомендуется контролировать концентрацию такролимуса в крови и, при необходимости, корректировать дозу препарата Такросел®. Также следует контролировать интервал QT (с помощью электрокардиографии), почечную функцию и возможные нежелательные реакции.

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, ванкомицин, ганцикловир и ацикловир).

Амфотерицин В, ибупрофен усиливают риск развития нефротоксичности такролимуса.

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

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 (*), может потребоваться коррекция его дозы. Прием такролимуса и других нижеперечисленных препаратов может потребовать коррекции дозы в отдельных случаях.

Препараты, ингибирующие изофермент CYP3A4 и существенно повышающие концентрацию такролимуса в крови: кетоконазол*, флуконазол*, итраконазол*, вориконазол*; макролидные антибиотики (эритромицин*); ингибиторы ВИЧ-протеаз (нелфинавир, саквинавир, ритонавир); ингибиторы протеаз гепатита С (телапревир, боцепревир).

Препараты с менее выраженным лекарственным взаимодействием: клотримазол, нифедипин, никардипин, кларитромицин, джозамицин, даназол, этинилэстрадиол, омепразол, блокаторы «медленных» кальциевых каналов (такие как дилтиазем); нефазодон, верапамил, амиодарон и (китайские) растительные препараты, содержащие экстракт лимонника конусотычинкового (*Schisandra sphenanthera*).

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, (триацетил)олеандомицин, норэтистерон.

Рекомендуется избегать употребления 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.

Другие потенциальные взаимодействия, увеличивающие системную экспозицию такролимуса: прокинетические средства (метоклопрамид, цизаприд), циметидин, гидроокись магния и алюминия.

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

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

Влияние такролимуса на метаболизм других лекарственных средств

Такролимус 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 повышал концентрацию фенитоина в крови.

Показано, что период полувыведения циклоспорина повышался при одновременном применении с такролимусом. Кроме того, могут развиться синергетические/аддитивные нефротоксичные эффекты. По этим причинам не рекомендуется комбинированное применение циклоспорина и такролимуса, а

при назначении пациентам, которые ранее получали циклоспорин, необходимо соблюдать осторожность.

Так как такролимус может влиять на метаболизм стероидных контрацептивов, особое внимание следует уделить 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 феназола.

Препараты, индуцирующие изофермент CYP3A: карбамазепин, метамизол натрия и изониазид.

Особые указания

В начальном посттрансплантационном периоде следует проводить регулярный мониторинг следующих параметров: артериальное давление, ЭКГ, неврологический статус и состояние зрения, уровень гликемии натощак, концентрация электролитов (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 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 нежелательным реакциям, 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 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 плазме крови и оказать неблагоприятное влияние на клинический эффект препарата, а также повышать концентрацию такролимуса в плазме крови, повышая его токсичность.

При диарее концентрация такролимуса в крови может значительно измениться; при появлении диареи необходим тщательный мониторинг концентрации такролимуса в крови.

Необходимо проводить мониторинг концентрации такролимуса в крови с целью своевременной коррекции дозы при одновременном применении такролимуса с препаратами, являющимися сильными ингибиторами CYP3A4, (например, телапревир, боцепревир ритонавир, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, телитромицин, кларитромицин) или индукторами CYP3A4 (например, рифампицин, рифабутин).

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, гиперволемия, отеки. Пациентам,

имеющим высокий риск и получающим интенсивную иммуносупрессивную терапию, в особенности детям, до и после трансплантации (через 3 и 9-12 месяцев) необходимо проводить эхокардиографический и ЭКГ контроль. Если выявляются аномалии, следует рассмотреть вопрос о снижении дозы лекарственных средств, содержащих такролимус или замены их на другой иммуносупрессант.

У пациентов, получающих лечение такролимусом, сообщалось о случаях развития желудочно-кишечных прободений, которые могут привести к опасным для жизни или тяжелым состояниям. При возникновении симптомов, указывающих на желудочно-кишечное прободение, следует назначить адекватное лечение.

Такролимус может вызывать удлинение интервала QT, возможно развитие нарушений ритма сердца типа «пируэт» (двунаправленная веретенообразная желудочковая тахикардия). При лечении пациентов с диагностированным врожденным синдромом удлиненного интервала QT, с предполагаемым или приобретенным синдромом удлиненного интервала QT, пациентов, получающих препараты, удлиняющие интервал QT, вызывающие электролитные нарушения или увеличивающие концентрацию (экспозицию) такролимуса крови, следует соблюдать особую осторожность. Следует также уделять внимание пациентам с факторами риска удлинения интервала QT, включая пациентов с эпизодами удлинения интервала QT в индивидуальном или семейном анамнезе, застойной сердечной недостаточностью, брадиаритмиями и электролитными нарушениями.

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 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 являться 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 магнитно-резонансную томографию. При подтверждении диагноза нужно осуществлять адекватный контроль над артериальным давлением и судорогами, а также немедленно прекратить системное введение такролимуса. В случае указанных мер данное состояние полностью обратимо у большинства пациентов.

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 изофермента CYP3A4.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, 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

По 10 капсул в блистер из ПВХ/ПЭ/ПВДХ/алюминия. По 5, 6, 9 или 10 блистеров помещают в пакет (алюминий/алюминий), содержащий влагопоглотитель с надписью: «Не есть!». По 1 пакету вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают 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

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

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

Претензии потребителей направлять в ЗАО «Сандоз»:

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3;

телефон: (495) 660-75-09; факс: (495) 660-75-10.

Менеджер отдела регулирования обращения лекарственных средств ООО «Новартис Фарма» Стародубова М.В.