

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Такролимус-АМЕДАРТ, 0,5 мг, капсулы с пролонгированным высвобождением.

Такролимус-АМЕДАРТ, 1 мг, капсулы с пролонгированным высвобождением.

Такролимус-АМЕДАРТ, 5 мг, капсулы с пролонгированным высвобождением.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: такролимус.

Такролимус-АМЕДАРТ, 0,5 мг, капсулы с пролонгированным высвобождением

Каждая капсула с пролонгированным высвобождением содержит 0,5 мг такролимуса.

Такролимус-АМЕДАРТ, 1 мг, капсулы с пролонгированным высвобождением

Каждая капсула с пролонгированным высвобождением содержит 1 мг такролимуса.

Такролимус-АМЕДАРТ, 5 мг, капсулы с пролонгированным высвобождением

Каждая капсула с пролонгированным высвобождением содержит 5 мг такролимуса.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы с пролонгированным высвобождением.

Такролимус-АМЕДАРТ, 0,5 мг, капсулы с пролонгированным высвобождением

Твердые желатиновые капсулы № 4 белого или почти белого цвета. Содержимое капсулы – порошок белого или почти белого цвета.

Такролимус-АМЕДАРТ, 1 мг, капсулы с пролонгированным высвобождением

Твердые желатиновые капсулы № 3 белого или почти белого цвета. Содержимое капсулы – порошок белого или почти белого цвета.

Такролимус-АМЕДАРТ, 5 мг, капсулы с пролонгированным высвобождением

Твердые желатиновые капсулы № 00 белого или почти белого цвета. Содержимое капсулы – порошок белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Такролимус-АМЕДАРТ показан к применению у взрослых для:

- профилактики отторжения аллотрансплантата почки или печени;
- лечения реакции отторжения аллотрансплантата, резистентного к другим режимам иммуносупрессивной терапии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат Такролимус-АМЕДАРТ представляет собой лекарственную форму такролимуса в капсулах с пролонгированным высвобождением для приема внутрь один раз в сутки. Терапия препаратом Такролимус-АМЕДАРТ требует тщательного контроля со стороны медицинского персонала, обладающего соответствующей квалификацией и имеющего в распоряжении необходимое оборудование. Данный препарат могут назначать только врачи, имеющие опыт проведения иммуносупрессивной терапии у пациентов, перенесших трансплантацию.

Бесконтрольный перевод пациентов с одной лекарственной формы такролимуса на другую (включая переход с капсул с немедленным высвобождением на капсулы с пролонгированным высвобождением) является небезопасным. Это может привести к отторжению трансплантата или повышению частоты нежелательных реакций (НР), включая гипо- или гипериммуносупрессию, обусловленную клинически значимыми различиями в экспозиции такролимуса. Пациенту следует принимать одну из лекарственных форм такролимуса, придерживаясь соответствующей схемы ежедневного применения. Изменение лекарственной формы или схемы лечения следует осуществлять только под контролем специалиста в области трансплантологии (см. разделы 4.4 и 4.8). После перевода необходимо проводить тщательный мониторинг концентрации такролимуса в крови и корректировать дозу препарата для поддержания системной экспозиции такролимуса на адекватном уровне.

Режим дозирования

Указанные ниже начальные дозы приведены исключительно в качестве рекомендации. В начальном послеоперационном периоде препарат Такролимус-АМЕДАРТ обычно применяют в комбинации с другими иммуносупрессивными препаратами. В зависимости от выбранной схемы иммуносупрессивной терапии доза может различаться. Выбор дозы препарата Такролимус-АМЕДАРТ должен основываться преимущественно на клинической оценке риска отторжения и индивидуальной переносимости препарата, а также данных мониторинга концентрации препарата в крови (см. ниже в подпункте «Рекомендации по мониторингу терапевтической концентрации такролимуса в крови»). При появлении клинических признаков отторжения следует рассмотреть вопрос о необходимости изменения схемы иммуносупрессивной терапии.

У пациентов после пересадки почки или печени *de novo* системная экспозиция (AUC_{0-24}) такролимуса на фоне приема капсул с пролонгированным высвобождением в 1 день терапии был ниже на 30 % или 50 % соответственно, чем после приема капсул с немедленным высвобождением в эквивалентных дозах. К 4-ому дню терапии обеими лекарственными формами у пациентов после пересадки почек или печени системная экспозиция такролимуса, измеренная по минимальной концентрации (C_0), была одинаковой.

С целью обеспечения адекватной экспозиции такролимуса при лечении препаратом Такролимус-АМЕДАРТ в течение первых двух недель после трансплантации рекомендуется регулярный и тщательный мониторинг C_0 такролимуса в крови. Ввиду того, что такролимус – лекарственное средство с низким клиренсом, для достижения равновесных концентраций после коррекции дозы препарата Такролимус-АМЕДАРТ может потребоваться до нескольких дней.

Для пациентов, которые не могут принимать препарат перорально непосредственно после трансплантации, такролимус может вводиться внутривенно в дозе, составляющей примерно одну пятую рекомендованной пероральной дозы для данного показания.

Профилактика отторжения после трансплантации почки

Пероральную терапию препаратом Такролимус-АМЕДАРТ следует начинать с дозы 0,2–0,3 мг/кг 1 раз в сутки по утрам. Прием препарата следует начать в течение 24-часов после трансплантации. С течением времени после трансплантации дозы препарата Такролимус-

АМЕДАРТ обычно снижают. В некоторых случаях возможна отмена сопутствующих иммунодепрессантов, то есть переход на монотерапию препаратом Такролимус-АМЕДАРТ. Улучшение состояния пациента может изменить фармакокинетику такролимуса и потребовать дополнительной коррекции доз препарата Такролимус-АМЕДАРТ.

Профилактика отторжения после трансплантации печени

Пероральную терапию препаратом Такролимус-АМЕДАРТ следует начинать с дозы 0,1–0,2 мг/кг 1 раз в сутки по утрам. Прием препарата Такролимус-АМЕДАРТ следует начать через 12–18 часов после трансплантации.

С течением времени после трансплантации дозы препарата Такролимус-АМЕДАРТ обычно снижают. В некоторых случаях возможна отмена сопутствующих иммунодепрессантов и переход на монотерапию препаратом Такролимус-АМЕДАРТ. Улучшение состояния пациента может изменить фармакокинетику такролимуса и потребовать дополнительной коррекции доз препарата Такролимус-АМЕДАРТ.

Перевод (конверсия) пациентов, получавших лечение такролимусом в капсулах с немедленным высвобождением, на лечение капсулами с пролонгированным высвобождением

При переводе пациентов после аллотрансплантации с капсул с немедленным высвобождением 2 раза в сутки на капсулы с пролонгированным высвобождением 1 раз в сутки, соотношение суточных доз в период перевода должно составлять 1 : 1 (мг : мг). Препарат Такролимус-АМЕДАРТ необходимо принимать утром.

У пациентов в стабильном состоянии, переведенных с лечения такролимусом в капсулах с немедленным высвобождением (2 раза в сутки) на лечение такролимусом в капсулах с пролонгированным высвобождением (1 раз в сутки), с общей суточной дозой 1 : 1 (мг : мг), системная экспозиция такролимуса (AUC_{0-24}) после приема капсул с пролонгированным высвобождением была примерно на 10 % ниже, чем после приема такролимуса в капсулах с немедленным высвобождением. Взаимосвязь между минимальными концентрациями (C_{24}) и системной экспозицией (AUC_{0-24}) такролимуса в форме капсул с пролонгированным высвобождением была такой же, как при применении капсул такролимуса с немедленным высвобождением. При переводе (конверсии) с такролимуса с немедленным высвобождением на препарат Такролимус-АМЕДАРТ следует измерять минимальные концентрации такролимуса как перед конверсией, так и в течение последующих двух недель терапии. После перевода необходимо проводить тщательный мониторинг минимальной концентрации такролимуса в крови и при необходимости корректировать дозу лекарственного средства с целью достижения системной экспозиции такролимуса на адекватном уровне.

Перевод (конверсия) с терапии циклоспорином на препарат Такролимус-АМЕДАРТ

При переводе пациентов с циклоспорина на препарат Такролимус-АМЕДАРТ необходимо проявлять осторожность (см. разделы 4.4 и 4.5). Одновременное применение циклоспорина и такролимуса не рекомендуется. Лечение препаратом Такролимус-АМЕДАРТ следует начинать после определения концентраций циклоспорина в крови и оценки клинического состояния пациента. Перевод на терапию препаратом Такролимус-АМЕДАРТ следует отложить при наличии повышенных концентраций циклоспорина в крови. На практике терапия такролимусом назначается через 12–24 после прекращения приема циклоспорина. Поскольку после перевода пациента на терапию препаратом Такролимус-АМЕДАРТ возможно замедление клиренса циклоспорина, рекомендуется контролировать его концентрацию в крови.

Лечение отторжения аллотрансплантата

С целью купирования риска отторжения трансплантата рекомендуются следующие подходы терапии: повышение дозы такролимуса в сочетании с дополнительной терапией кортикостероидами, краткие курсы терапии моно-/поликлональными антителами. При

появлении признаков токсичности во время терапии такролимусом в виде серьезных НР может потребоваться снижение дозы препарата (см. раздел 4.8).

Лечение отторжения после трансплантации печени или почек

Перевод с иной иммуносупрессивной терапии на однократный прием препарата Такролимус-АМЕДАРТ следует начинать с начальной дозы препарата, рекомендованной для профилактики реакции отторжения трансплантации печени и почек.

Лечение отторжения после трансплантации сердца

При переводе взрослых пациентов на терапию препаратом Такролимус-АМЕДАРТ, лечение следует начинать с дозы 0,15 мг/кг 1 раз в сутки утром.

Лечение отторжения после трансплантации других органов

Несмотря на отсутствие клинического опыта применения у пациентов капсул такролимуса с пролонгированным высвобождением после трансплантации легкого, поджелудочной железы или тонкой кишки, капсулы такролимуса с немедленным высвобождением применяются после трансплантации легкого в начальной дозе 0,1–0,15 мг/кг/сут, после трансплантации поджелудочной железы в начальной дозе 0,2 мг/кг/сут, после трансплантации тонкой кишки в начальной дозе – 0,3 мг/кг/сут.

Рекомендации по мониторингу терапевтической концентрации такролимуса в крови

Выбор доз такролимуса должен основываться на клинической оценке индивидуального риска отторжения и переносимости препарата, а также на данных мониторинга концентрации такролимуса в крови.

Для выбора оптимальной дозы препарата Такролимус-АМЕДАРТ существуют несколько иммунологических методов определения концентрации такролимуса в цельной крови.

Сравнение результатов мониторинга концентрации такролимуса в крови, опубликованных в литературе, с индивидуальными результатами мониторинга в клинической практике необходимо проводить с осторожностью, на основании понимания и знания применяемого метода оценки. Корреляция между минимальными концентрациями (C_0 , C_{24}) и системной экспозицией (AUC_{0-24}) такролимуса в крови при применении обоих лекарственных форм (капсул с пролонгированным высвобождением и капсул с немедленным высвобождением) одинакова.

В течение всего посттрансплантационного периода необходим тщательный мониторинг минимальных концентраций (C_0 , C_{24}) такролимуса в крови. Минимальные концентрации такролимуса в крови следует определять через 24 часа после приема препарата Такролимус-АМЕДАРТ, перед приемом следующей дозы. В первые две недели после трансплантации рекомендуется осуществлять более частый мониторинг минимальной концентрации такролимуса в крови и затем периодически, в ходе поддерживающей терапии. Концентрацию такролимуса в крови необходимо контролировать после перевода с капсул такролимуса с немедленным высвобождением на препарат Такролимус-АМЕДАРТ, после коррекции дозы, при изменении режима иммуносупрессивной терапии, при назначении или отмене препаратов, влияющих на метаболизм и фармакокинетику такролимуса (см. раздел 4.5). Частота мониторинга концентрации препарата в крови определяется клинической необходимостью. Ввиду того, что такролимус – лекарственное средство с низким клиренсом, для достижения равновесных концентраций после коррекции дозы препарата Такролимус-АМЕДАРТ может потребоваться нескольких дней.

Согласно данным клинических исследований в большинстве случаев лечение успешно при терапевтических концентрациях такролимуса в крови не более 20 нг/мл. При интерпретации данных о концентрации такролимуса в крови, необходимо принимать во внимание общее состояние пациента. В клинической практике в раннем посттрансплантационном периоде у

пациентов после трансплантации печени терапевтические концентрации такролимуса в крови обычно варьируют в пределах 5–20 нг/мл 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.

Продолжительность приема препарата

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

Пропуск приема препарата

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

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

В настоящее время отсутствуют данные о необходимости корректировать дозу препарата Такролимус-АМЕДАРТ для пожилых пациентов.

Пациенты с почечной недостаточностью

Так как функция почек не влияет на фармакокинетику такролимуса, необходимость в корректировке доз отсутствует. Однако в связи с нефротоксическим потенциалом такролимуса рекомендуется тщательно мониторировать функцию почек (включая определение концентрации креатинина в сыворотке крови и контроль над количеством выделенной мочи).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью для поддержания минимальных концентраций такролимуса в крови в пределах рекомендованного терапевтического диапазона может потребоваться снижение дозы препарата.

Раса

По сравнению с представителями европеоидной расы, пациенты негроидной расы могут нуждаться в более высоких дозах такролимуса для достижения аналогичных минимальных уровней концентрации препарата.

Пол

Сведения о том, что мужчинам и женщинам требуются разные дозы препарата для достижения минимальных концентраций такролимуса в крови, отсутствуют.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Такролимус-АМЕДАРТ у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Рекомендации по режиму дозирования отсутствуют в связи с ограниченным опытом применения препарата.

Способ применения

Внутрь.

Пероральную суточную дозу препарата рекомендуется принимать утром один раз в сутки. Прием капсул с пролонгированным высвобождением осуществляется сразу после их извлечения из банки. Капсулы с пролонгированным высвобождением необходимо принимать целиком, запивая жидкостью (предпочтительно водой). Для достижения максимальной абсорбции препарат рекомендуется принимать натощак: за 1 час или через 2–3 часа после приема пищи.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к такролимусу, другим макролидам или к любому из вспомогательных веществ препарата, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

В практике наблюдались ошибки, связанные со случайной, непреднамеренной или бесконтрольной заменой пролонгированной лекарственной формы или лекарственной формы немедленного высвобождения. Это приводило к серьезным нежелательным реакциям, включая отторжение трансплантата, или другим нежелательным реакциям, которые могли быть следствием снижения или повышения AUC такролимуса. Пациенту следует принимать только 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 (см. разделы 4.2 и 4.8).

Клинические данные относительно применения лекарственных форм такролимуса пролонгированного действия при резистентном к стандартным режимам иммуносупрессивной терапии отторжения у взрослых пациентов пока отсутствуют. Клинические данные относительно применения лекарственных форм такролимуса пролонгированного действия для профилактики отторжения трансплантированного сердца у взрослых пациентов пока отсутствуют.

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

При одновременном применении такролимуса и препаратов, способных к лекарственному взаимодействию (см. раздел 4.5), в частности, сильных ингибиторов CYP3A4 (телапревир, боцепревир, ритонавир, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, телитромицин или кларитромицин) или индукторов CYP3A4 (рифампицин, рифабутин), необходимо учитывать риск лекарственных взаимодействий и контролировать концентрацию такролимуса в крови для поддержания ее целевых значений. При совместном применении препарата с ингибиторами CYP3A4 настоятельно рекомендуется ранний и частый непрерывный мониторинг концентрации такролимуса в крови в течение первых нескольких дней совместного введения, а также контроль почечной функции и ЭКГ для своевременного выявления удлинения интервалов QT, а также тщательное наблюдение на предмет развития других побочных эффектов.

При применении такролимуса нужно избегать приема растительных препаратов, содержащих зверобой (*Hypericum perforatum*) или другие растительные препараты, в связи с риском лекарственных взаимодействий, которые приводят либо к снижению концентрации такролимуса в крови и уменьшению клинического эффекта такролимуса, либо к увеличению концентрации такролимуса в крови и риску повышенной токсичности (см. раздел 4.5).

Следует избегать одновременного применения циклоспорина и такролимуса, а также соблюдать осторожность при лечении такролимусом пациентов, которые ранее получали циклоспорин (см. разделы 4.2 и 4.5).

Следует избегать применения высоких доз калия, калийсберегающих диуретиков и других препаратов, повышающих уровень калия в сыворотке, таких как триметоприм и котримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол) (см. раздел 4.5).

Одновременное применение такролимуса с препаратами, обладающими нефро- или нейротоксичностью, может способствовать усилению этих эффектов (см. раздел 4.5).

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

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)

У некоторых пациентов, принимавших такролимус, наблюдались перфорации ЖКТ. Так как перфорация ЖКТ 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.

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

Нарушения со стороны сердца

Случаи гипертрофии желудочков или гипертрофии перегородок сердца, о которых сообщалось как о кардиомиопатии, редко, но наблюдались у пациентов, принимавших лекарственные формы такролимуса с немедленным высвобождением, а также могут встречаться у пациентов, применяющих капсулы с пролонгированным высвобождением. В большинстве случаев гипертрофия миокарда была обратимой и наблюдалась при концентрациях такролимуса в крови, значительно превышавших рекомендованные. К другим факторам, повышающим риск этого нежелательного явления, относятся: наличие предшествующего заболевания сердца, применение глюкокортикостероидов, артериальная гипертензия, нарушение функции печени и почек, инфекции, гипervолемия, отеки. Пациентам, имеющим высокий риск и получающим интенсивную иммуносупрессивную терапию, 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 препарата Такролимус-АМЕДАРТ или замены на другой иммунодепрессант. Препарат Такролимус-АМЕДАРТ может вызвать удлинение интервала QT и нарушение ритма сердца типа «пируэт» (двунаправленная веретенообразная желудочковая тахикардия). 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 нарушениями электролитного равновесия. Необходимо соблюдать осторожность при лечении пациентов с предполагаемым или диагностированным врожденным, или приобретенным синдромом удлиненного интервала QT, а также пациентов, получающих препараты, удлиняющие интервал QT, вызывающие отклонения от нормы концентрации электролитов или увеличивающие концентрацию такролимуса в крови (см. раздел 4.5).

Лимфопролиферативные заболевания и злокачественные новообразования

У пациентов, принимавших такролимус, описаны случаи развития посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний (ПТЛЗ), ассоциированных с вирусом Эпштейна-Барр (см. раздел 4.8). При одновременном применении такролимуса с антилимфоцитарными антителами (например, даклизумаб, базиликсимаб) риск ПТЛЗ повышается. Сообщалось, что пациенты с отрицательным тестом на капсидный антиген вируса Эпштейна-Барр относятся к группе высокого риска развития ПТЛЗ. Следовательно, в этой группе пациентов серологический анализ на наличие капсидного антигена вируса Эпштейна-Барр следует выполнить до начала лечения препаратом Такролимус-АМЕДАРТ. В процессе лечения рекомендуется проводить тщательный мониторинг на вирус Эпштейна-Барр с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Положительная ПЦР на вирус Эпштейна-Барр может

сохраняться в течение нескольких месяцев, и сама по себе не является свидетельством ПТЛЗ или лимфомы.

Как и в случае с другими сильнодействующими иммунодепрессантами, риск возникновения вторичного рака неизвестен (см. раздел 4.8).

Иммунодепрессивная терапия повышает риск злокачественных новообразований. Рекомендуются ограничить воздействие солнечного света и ультрафиолетового излучения, носить защитную одежду, использовать солнцезащитный крем с высоким фактором защиты.

Инфекции, в том числе оппортунистические инфекции

У пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, включая такролимус, повышен риск оппортунистических инфекций (вызванных бактериями, грибами, вирусами, простейшими), таких как ЦМВ-инфекция, нефропатия, ассоциированная с ВК-вирусом, а также ассоциированная с JC-вирусом прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ). Пациенты также подвергаются повышенному риску инфицирования вирусами гепатита (например, реактивации гепатита В и С и инфекции *de novo*, а также гепатита Е, который может стать хроническим). Такие инфекции часто связаны с глубоким подавлением иммунной системы и могут приводить к тяжелым или летальным исходам, включая отторжение трансплантата, что необходимо принимать во внимание при проведении дифференциального диагноза у пациентов, имеющих признаки нарушения функции печени, почек или неврологические симптомы на фоне иммуносупрессивной терапии. Профилактика и лечение должны осуществляться в соответствии с принятыми клиническими рекомендациями.

Нефротоксичность

Такролимус может привести как к острому, так и к хроническому нарушению функции почек у пациентов с трансплантацией из-за его вазоконстрикторного действия на почечные сосуды, токсической тубулопатии и канальцево-интерстициальных эффектов. Острая почечная недостаточность может привести к повышению уровня креатинина в сыворотке крови, гиперкалиемии, снижению секреции мочевины и гиперурикемии и обычно является обратимой. Хроническая почечная недостаточность характеризуется прогрессирующей почечной дисфункцией, повышением уровня мочевины в крови и протеинурией. Пациенты с нарушением функции почек должны находиться под тщательным наблюдением, чтобы скорректировать дозу такролимуса, и может потребоваться временное снижение или отмена. Острая почечная недостаточность без активного вмешательства может перейти в хроническую почечную недостаточность.

Одновременное применение такролимуса с другими известными нефротоксическими препаратами может привести к усилению нефротоксичности. Если требуется одновременное применение такролимуса с другими известными нефротоксическими препаратами, следует часто контролировать функцию почек и концентрацию такролимуса в крови, а также следует рассмотреть возможность корректировки дозы как такролимуса, так и/или сопутствующих препаратов в начале, на протяжении одновременного лечения и при прекращении таких сопутствующих препаратов.

Парциальная красноклеточная аплазия (ПККА)

Имеются сообщения о развитии ПККА у пациентов, принимающих такролимус. У этих пациентов были выявлены факторы риска ПККА, такие как наличие парвовирусной В19 инфекции, сопутствующего заболевания или проведения сопутствующей терапии, сопровождающихся развитием ПККА.

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) (включая гемолитико-уремический синдром (ГУС) и тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП))

ТМА могут иметь многофакторную этиологию. Факторы риска ТМА, которые могут

возникать у пациентов после трансплантации, включают, например, тяжелые инфекции, реакцию «трансплантат против хозяина» (РТПХ), несоответствие лейкоцитарного антигена человека (HLA), использование ингибиторов кальциневрина и ингибиторов мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR). Эти факторы риска могут либо по отдельности, либо в сочетании друг с другом способствовать риску ТМА.

Одновременное применение такролимуса и ингибиторов mTOR может повышать риск развития ТМА.

Синдром обратимой задней энцефалопатии (PRES)

Имеются сообщения о развитии PRES 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 (МРТ). 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.

Нарушения со стороны органа зрения

У пациентов, получавших такролимус, описаны нарушения зрения, иногда прогрессирующие до потери зрения. Некоторые случаи купировались после перехода на другой иммунодепрессант. Пациентов следует информировать о необходимости сообщать об изменениях остроты зрения, восприятия цвета, замутнения зрения или изменения поля зрения, и в таких случаях рекомендуется незамедлительно провести соответствующее обследование офтальмологом.

Особые группы пациентов

Опыт применения исследуемой терапии ограничен у пациентов, не относящихся к европеоидной расе, у пациентов с повышенным иммунологическим риском (например, с ретрансплантацией, с наличием панельных реактивных антител (ПРА)).

У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью может потребоваться снижение дозы (см. раздел 4.2).

Вспомогательные вещества

Лактоза

Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Дети

Не рекомендуется применение препарата Такролимус-АМЕДАРТ у детей младше 18 лет вследствие отсутствия данных о безопасности и эффективности применения препарата в данной возрастной группе.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды 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 трав 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 применении с препаратами, способными менять активность CYP3A4 или оказывать другое влияние на фармакокинетику такролимуса, рекомендуется контролировать концентрацию такролимуса в крови, а также длительность интервала QT (при проведении ЭКГ) и, при необходимости, скорректировать дозу или отменить препарат Такролимус-АМЕДАРТ. Также следует обращать внимание на функцию почек и возможные побочные эффекты (см. разделы 4.2 и 4.4).

Влияние других лекарственных препаратов на такролимус

Ингибиторы CYP3A4, потенциально приводящие к повышению уровня такролимуса в крови

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

- противогрибковые средства (кетоконазол, флуконазол, итраконазол, вориконазол и изавуконазол);
- макролидные антибиотики (эритромицин и кларитромицин);
- ингибиторы протеазы ВИЧ (ритонавир, нелфинавир, саквинавир);
- ингибиторы протеазы вируса гепатита С (например, теллапревир, боцепревир, комбинация омбитасвира и паритапревира с ритонавиром, применяемая вместе с дасабувиром или без него);
- анти-ЦМВ препарат летермовир;
- усилитель фармакокинетики кобицистат
- ингибиторы тирозинкиназы нилотиниб и иматиниб.

Быстрое повышение концентрации такролимуса может происходить при совместном применении с ингибиторами CYP3A4. Сообщалось о случаях, когда резкое повышение концентрации такролимуса происходило очень быстро, уже в течение 1–3 дней после совместного применения с сильным ингибитором CYP3A4 кларитромицином, несмотря на немедленное снижение дозы такролимуса. Поэтому на ранней стадии, в течение первых нескольких дней совместного применения, настоятельно рекомендуется частый непрерывный мониторинг концентрации такролимуса в крови, а также контроль почечной функции и ЭКГ (для своевременного удлинения интервала QT), а также тщательное наблюдение на предмет развития других побочных эффектов.

Менее выраженное лекарственное взаимодействие наблюдалось при одновременном применении такролимуса с клотримазолом, джозамицином, нифедипином, никардипином, дилтиаземом, верапамилом, амиодароном, даназолом, этинилэстрадиолом, омепразолом, нефазодоном и китайскими растительными лекарственными средствами, содержащими экстракты лимонника клиновиднопыльникового (*Schisandra sphenanthera*).

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

Другие взаимодействия, потенциально приводящие к повышению уровня такролимуса в крови

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

Другие потенциальные взаимодействия, которые могут увеличить системную экспозицию такролимуса, включают взаимодействия с прокинетиками (такими как метоклопрамид и

цизаприд), циметидином и алюминия/магния гидроксидом.

Индукторы CYP3A4, потенциально приводящие к снижению уровня такролимуса в крови

На основании клинического опыта было установлено, что концентрацию такролимуса в крови могут существенно снижать следующие лекарственные средства: рифампицин, фенитоин, зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*). При их одновременном применении с такролимусом может потребоваться увеличение доз препарата Такролимус-АМЕДАРТ почти у всех пациентов. Клинически значимые взаимодействия наблюдались с фенобарбиталом. Глюкокортикостероиды в поддерживающих дозах обычно снижают концентрацию такролимуса в крови.

Высокие дозы преднизолона или метилпреднизолона, применяющиеся для лечения острого отторжения, могут увеличивать или уменьшать концентрацию такролимуса в крови. Карбамазепин, метамизол натрия, изониазид и флуклоксациллин могут снижать концентрацию такролимуса в крови.

Другие взаимодействия, потенциально приводящие к снижению уровня такролимуса в крови

Было показано, что каспофунгин снижает уровень такролимуса в крови. Механизм взаимодействия не подтвержден. Рекомендуются контролировать концентрацию такролимуса в крови и, при необходимости, скорректировать дозу.

Влияние противовирусных препаратов прямого действия

На фармакокинетику такролимуса могут влиять изменения функции печени во время терапии противовирусными препаратами прямого действия в связи с элиминацией вируса гепатита С. Требуется тщательный мониторинг и, возможно, корректировка дозы такролимуса для обеспечения эффективности и безопасности терапии.

Влияние такролимуса на другие лекарственные препараты

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. Поэтому следует избегать одновременного применения циклоспорина и такролимуса, а также соблюдать осторожность при лечении такролимусом пациентов, которые ранее получали циклоспорин (см. разделы 4.2 и 4.4).

Такролимус повышает концентрацию фенитоина в крови.

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

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

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

Микофеноловая кислота

При комбинированной терапии следует проявлять осторожность при замене циклоспорина, который нарушает кишечно-печеночную рециркуляцию микофеноловой кислоты, на такролимус, который не обладает таким действием, так как это может привести к изменению уровня системного воздействия микофеноловой кислоты. Вещества, влияющие на кишечно-печеночную рециркуляцию микофеноловой кислоты, могут снижать концентрацию в плазме крови и эффективность этого препарата. При переходе с циклоспорина на такролимус и наоборот может возникнуть необходимость мониторинга концентрации микофеноловой

кислоты в крови.

Другие взаимодействия, приводящие к неблагоприятным клиническим эффектам

Одновременное применение такролимуса с лекарственными препаратами, обладающими нефро- или нейротоксичностью (например, аминогликозиды, ингибиторы гиразы, ванкомицин, ко-тримоксазол, нестероидные противовоспалительные препараты, ганцикловир, ацикловир) может способствовать усилению неблагоприятных эффектов.

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

Так как такролимус может способствовать развитию или усилению гиперкалиемии, следует избегать применения высоких доз калия или калийсберегающих диуретиков (амилорид, триамтерен, спиронолактон) и других средств, повышающих уровень калия в сыворотке, таких как триметоприм и ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол) (см. раздел 4.4). При совместном приеме требуется тщательный мониторинг уровня калия в сыворотке крови.

Иммунодепрессанты могут изменять реакцию организма на вакцинацию: вакцинация в период лечения такролимусом может быть менее эффективной. Следует избегать применения живых ослабленных вакцин (см. раздел 4.4).

Влияние пищи на такролимус

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Результаты доклинических и клинических исследований показывают, что такролимус может проникать через плаценту. Отдельные данные о применении такролимуса у трансплантированных пациентов свидетельствуют об отсутствии более высокого риска нежелательных реакций и негативного влияния на течение и исходы беременности по сравнению с другими иммунодепрессантами. Имеются сообщения о спонтанных абортах. Другие значимые эпидемиологические данные по данному вопросу отсутствуют.

Такролимус в период беременности можно принимать только в случае отсутствия более безопасной альтернативы и только в тех случаях, когда полученная польза от лечения оправдывает потенциальный риск для плода (т.к. безопасность применения такролимуса у беременных женщин в достаточной степени не установлена). 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). Выявлен риск преждевременных родов (< 37 недель) (частота 66 на 123 новорожденных, 53,7 %). Однако, большинство новорожденных имели нормальную массу тела при рождении для их гестационного возраста, а также риск гиперкалиемии новорожденных (частота 8 случаев на 111 новорожденных, 7,2 %), которая в последующем разрешалась спонтанно.

У крыс и кроликов такролимус оказывал эмбриотоксическое и фетотоксическое действие в дозах, которые были токсичны для материнского организма (см. раздел 5.3).

Лактация

Результаты клинических исследований показывают, что такролимус проникает в грудное молоко. Так как исключить неблагоприятное воздействие такролимуса на новорожденного не представляется возможным, женщинам, принимающим такролимус, следует прекратить грудное вскармливание.

Фертильность

При проведении доклинических исследований на крысах отмечалось отрицательное влияние такролимуса на фертильность у самцов, что выражалось в уменьшении числа и подвижности сперматозоидов (см. раздел 5.3).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Такролимус может вызывать зрительные и неврологические расстройства. Этот эффект усиливается, если такролимус принимают в сочетании с алкоголем. Исследований влияния такролимуса на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводилось. При управлении транспортными средствами и работе с потенциально опасными механизмами следует соблюдать осторожность.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

Наиболее частые НР (встречающиеся у >10 % пациентов): тремор, почечная недостаточность, гипергликемия, сахарный диабет, гиперкалиемия, инфекции, гипертония и бессонница.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, связанные или предположительно связанные с применением такролимуса, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и абсолютной частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии		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 ЦМВ-инфекций, нефропатии, ассоциированной с ВК-вирусом, а также ПМЛ, ассоциированной с JC-вирусом, наблюдались на фоне иммуносупрессивной терапии.
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)		Пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию, имеют более высокий риск возникновения 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.
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Часто	Анемия Тромбоцитопения Лейкопения

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
		Отклонения в анализе эритроцитов Лейкоцитоз
	Нечасто	Коагулопатии Панцитопения Нейтропения Отклонения в показателях коагулограммы Тромботическая микроангиопатия
	Редко	Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура Гипопротромбинемия
	Частота неизвестна	Парциальная красноклеточная аплазия Агранулоцитоз Гемолитическая анемия Фебрильная нейтропения
Нарушения со стороны иммунной системы	У пациентов, принимавших такролимус, наблюдались аллергические и анафилактические реакции.	
Эндокринные нарушения	Редко	Гирсутизм
Нарушения метаболизма и питания	Очень часто	Сахарный диабет Гипергликемия Гиперкалиемия
	Часто	Метаболический ацидоз Электролитные нарушения Гипонатриемия Гиперволемия Гиперурикемия Гипомагниемия Гипокалиемия Гипокальциемия Снижение аппетита Гиперхолестеринемия Гиперлипидемия Гипертриглицеридемия Гипофосфатемия
	Нечасто	Обезвоживание, Гипогликемия Гипопротеинемия Гиперфосфатемия
Психические нарушения	Очень часто	Бессонница
	Часто	Спутанность сознания и дезориентация Депрессия Тревожность Галлюцинации Психические расстройства Подавленное настроение Аффективные расстройства Ночные кошмары
	Нечасто	Психотические расстройства
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль Тремор
	Часто	Расстройства нервной системы

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
		Судороги Нарушения сознания Периферические нейропатии Головокружение Парестезии и дизестезии Нарушение письма
	Нечасто	Энцефалопатия Кровоизлияния в центральной нервной системе и нарушения мозгового кровообращения Кома Нарушения речи и артикуляции Паралич и парез Амнезия
	Редко	Повышение мышечного тонуса
	Очень редко	Миастения
	Частота неизвестна	Синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES)
Нарушения со стороны органа зрения	Часто	Нарушения зрения Нечеткость зрения Светобоязнь
	Нечасто	Катаракта
	Редко	Слепота
	Частота неизвестна	Нейропатия зрительного нерва
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Часто	Шум (звон) в ушах
	Нечасто	Снижения слуха
	Редко	Нейросенсорная тугоухость
	Очень редко	Нарушения слуха
Нарушения со стороны сердца	Часто	Ишемические коронарные расстройства Тахикардия
	Нечасто	Сердечная недостаточность Желудочковые аритмии и остановка сердца Суправентрикулярные аритмии Кардиомиопатии Гипертрофия желудочков Учащенное сердцебиение
	Редко	Перикардальный выпот
	Очень редко	Желудочная тахикардия типа «пируэт»
Нарушения со стороны сосудов	Очень часто	Артериальная гипертензия
	Часто	Тромбоэмболические и ишемические осложнения Сосудистая гипотензия Кровотечение Нарушение периферического кровообращения
	Нечасто	Тромбоз глубоких вен конечностей Шок Инфаркт

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Легочные паренхиматозные расстройства Одышка Плевральный выпот Кашель Фарингит Заложенность носа
	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	Симптомы нарушений со стороны ЖКТ Рвота Желудочно-кишечная и абдоминальная боль Воспалительные заболевания ЖКТ Желудочно-кишечные кровотечения Желудочно-кишечные язвы и прободения Асцит Стоматит и изъязвление слизистой оболочки ротовой полости Запор Диспепсия Метеоризм Чувства вздутия и распираания в животе Жидкий стул
	Нечасто	Острый и хронический панкреатит Паралитическая кишечная непроходимость (паралитический илеус) Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь Нарушение эвакуаторной функции желудка
	Редко	Панкреатические псевдокисты Частичная кишечная непроходимость
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Часто	Нарушения со стороны желчных путей Поражение клеток печени Гепатит Холестаз Желтуха
	Редко	Облитерирующий эндофлебит печеночных вен Тромбоз печеночной артерии
	Очень редко	Печеночная недостаточность
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Зуд Сыпь Алопеция Акне Гипергидроз
	Нечасто	Дерматит

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
		Фотосенсибилизация
	Редко	Токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла)
	Очень редко	Синдром Стивенса-Джонсона
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Часто	Артралгия Боль в спине Мышечные судороги Боль в конечностях
	Нечасто	Суставные расстройства
	Редко	Снижение подвижности
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Очень часто	Нарушение функции почек
	Часто	Почечная недостаточность Острая почечная недостаточность Токсическая нефропатия Острый канальцевый некроз Отклонение от нормы показателей анализа мочи Олигурия Расстройства со стороны мочевого пузыря и уретры
	Нечасто	Гемолитический-уремический синдром Анурия
	Очень редко	Нефропатия Геморрагический цистит
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Нечасто	Дисменорея и маточное кровотечение
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Лихорадочные состояния Боль и дискомфорт Астения Отеки Нарушения восприятия температуры тела
	Нечасто	Гриппоподобный синдром Чувство тревоги Плохое самочувствие Полиорганная недостаточность Ощущение сдавливания в груди Нарушения восприятия температуры окружающей среды
	Редко	Потеря равновесия (падения) Язва Ощущение скованности в грудной клетке Жажда
	Очень редко	Увеличение массы жировой ткани
Лабораторные и инструментальные данные	Очень часто	Отклонение от нормы показателей функции печени
	Часто	Повышение активности щелочной фосфатазы в крови Увеличение веса
	Нечасто	Повышение активности амилазы

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
		Отклонение от нормы результатов ЭКГ Отклонение от нормы частоты сердечных сокращений и частоты пульса Снижение массы тела Повышение активности лактатдегидрогеназы в крови
	Очень редко	Отклонение от нормы показателей эхокардиографии Удлинение интервала QT на электрокардиограмме
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Часто	Первичная дисфункция трансплантата
	Частота неизвестна	Были отмечены ошибки в назначении и выдаче препаратов такролимуса, включая случайную, необоснованную или бесконтрольную замену одной лекарственной формы такролимуса на другую; зарегистрированы связанные с ними случаи отторжения трансплантата

Описание отдельных нежелательных реакций

Боль в конечностях была описана в нескольких опубликованных случаях в рамках болевого синдрома, индуцированного ингибиторами кальциневрина (CIPS). Данный синдром, как правило, проявляется двухсторонней симметричной выраженной восходящей болью в нижних конечностях и может быть обусловлен сверхтерапевтическими концентрациями такролимуса. Данный синдром может быть устранен за счет снижения доз такролимуса. В некоторых случаях потребовался переход на другие иммунодепрессанты.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Сведения о передозировке ограничены. Сообщалось о нескольких эпизодах случайных передозировок у пациентов, принимавших такролимус. Симптомы включали тремор, головную боль, тошноту, рвоту, инфекции, крапивницу, летаргическое состояние, повышенное содержание азота, мочевины в крови, сывороточного креатинина и аланинаминотрансферазы.

Лечение

В настоящее время антитоксиков к такролимусу не существует. В случае передозировки необходимо предпринять стандартные меры и проводить симптоматическое лечение.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты; ингибиторы кальциневрина.

Код АТХ: L04AD02.

Механизм действия

На молекулярном уровне эффекты и внутриклеточная кумуляция такролимуса обусловлены связыванием с цитозольным белком (FKBP 12). Комплекс FKBP 12-такролимус специфически и конкурентно связывает, и ингибирует кальциневрин, обеспечивая кальцийзависимое блокирование путей передачи Т-клеточных сигналов и предотвращая транскрипцию дискретного ряда лимфокинных генов.

Такролимус – высокоактивный иммунодепрессант. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* такролимус отчетливо уменьшал образование цитотоксических лимфоцитов, которые играют ключевую роль в реакции отторжения трансплантата. Такролимус подавляет активацию Т-клеток и зависимую от Т-хелперов пролиферацию В-клеток, а также образование лимфокинов (интерлейкин-2, -3, γ -интерферон) и экспрессию рецептора интерлейкина-2.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Установлено, что в организме человека такролимус быстро абсорбируется в желудочно-кишечном тракте. Препарат Такролимус-АМЕДАРТ, капсулы с пролонгированным высвобождением – лекарственная форма, обеспечивающая продолжительную абсорбцию такролимуса в ЖКТ. После приема препарата среднее время достижения максимальной концентрации в крови (C_{max}) составляет около 2 часов (t_{max}).

Абсорбция такролимуса переменная и его средняя биодоступность после приема внутрь (капсулы с немедленным высвобождением) находится в диапазоне 20–25 % (индивидуальный диапазон для взрослых пациентов составляет 6–43 %). Биодоступность такролимуса в лекарственной форме капсул с пролонгированным высвобождением уменьшается при приеме препарата после еды. Характер желчевыделения не влияет на абсорбцию такролимуса.

После достижения равновесной концентрации такролимуса при приеме капсул с пролонгированным высвобождением существует высокая корреляция между системной экспозицией (AUC_{0-24}) и минимальными концентрациями препарата в крови в равновесном состоянии.

Таким образом, мониторинг минимальной концентрации препарата в крови позволяет анализировать системную экспозицию такролимуса.

Распределение

В организме человека распределение такролимуса после внутривенной инфузии имеет двухфазный характер.

В системном кровотоке такролимус активно связывается с эритроцитами, соотношение концентраций препарата в крови и в плазме приблизительно 20 : 1. В плазме крови препарат в значительной степени (>98,8 %) связывается с белками, в основном с сывороточным альбумином и α -1-кислым гликопротеином.

Такролимус широко распределяется в тканях организма. Объем распределения в равновесном состоянии, основанный на концентрации в плазме, составляет приблизительно 1300 л (у здоровых добровольцев). Тот же показатель, рассчитанный по цельной крови в среднем составлял 47,6 л.

Биотрансформация

Такролимус активно метаболизируется в печени, в основном при помощи цитохрома P450-3A4 (CYP3A4) и цитохрома P450-3A5 (CYP3A5). Метаболизм такролимуса также активно происходит в стенке кишечника. Идентифицировано несколько метаболитов такролимуса. В экспериментах *in vitro* было показано, что только один из метаболитов обладает иммуносупрессивной активностью, близкой к активности такролимуса. Другие метаболиты отличались слабой иммуносупрессивной активностью или ее отсутствием. В системном кровотоке обнаружен только один из метаболитов такролимуса в низких концентрациях. Таким образом, фармакологическая активность такролимуса практически не зависит от метаболитов.

Элиминация

Такролимус – лекарственное средство с низким клиренсом. У здоровых добровольцев средний общий клиренс, рассчитанный по концентрациям в цельной крови, составляет 2,25 л/час. У взрослых пациентов после трансплантации печени, почки и сердца значения клиренса составили 4,1 л/час, 6,7 л/час и 3,9 л/час, соответственно. Такие факторы, как низкий гематокрит и гипопроотеинемия, способствуют увеличению несвязанной фракции такролимуса, ускоряя клиренс такролимуса. Глюкокортикостероиды, применяемые при трансплантации, также могут повысить интенсивность метаболизма и ускорить клиренс такролимуса.

Период полувыведения такролимуса длительный и изменчивый. У здоровых добровольцев средний период полувыведения из цельной крови составляет примерно 43 часа.

После внутривенного и перорального введения ^{14}C -меченного такролимуса основная доля радиоактивной метки обнаруживалась в кале. Приблизительно 2 % радиоактивной метки выводилось с мочой. Менее 1 % неизмененного такролимуса было обнаружено в моче и кале, что указывает на то, что такролимус почти полностью метаболизируется до элиминации. Основным путем выведения является желчь.

5.3. Данные доклинической безопасности

В исследованиях токсичности у крыс и бабуинов основными пострадавшими органами были почки и поджелудочная железа. У крыс такролимус оказывал токсическое воздействие на нервную систему и органы зрения. После внутривенного введения такролимуса у кроликов наблюдались обратимые кардиотоксические эффекты.

Когда такролимус вводили внутривенно в виде быстрой инфузии/болюсной инъекции в дозе от 0,1 до 1 мг/кг, у некоторых видов животных наблюдалось удлинение интервала QT. Пиковые концентрации в крови, достигнутые с этими дозами, были выше 150 нг/мл, что более чем в 6 раз превышает средние пиковые концентрации, наблюдаемые при использовании

капсул такролимуса с пролонгированным высвобождением при клинической трансплантации. 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.

При проведении доклинических исследований у крыс отмечалось отрицательное влияние такролимуса на фертильность у самцов, что выражалось в уменьшении числа подвижности сперматозоидов.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Содержимое капсулы

Гипромеллоза
Этилцеллюлоза
Лактозы моногидрат
Магния стеарат

Твердая непрозрачная белая желатиновая капсула

Желатин
Титана диоксид (E171)

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (банка с осушителем) для защиты от света.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 50 капсул в банке из полиэтилена высокой плотности с завинчивающейся крышкой из полипропилена или полиэтилена высокой плотности с осушителем, защитой от детей и контролем первого вскрытия.

По 1 банке вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Ввиду иммунодепрессивного действия такролимуса во время использования следует избегать вдыхания порошка или гранул, содержащихся в препаратах такролимуса, или их прямого контакта с кожей или слизистыми оболочками. Если подобный контакт произошел, промыть кожу и глаза.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «АМЕДАРТ»

109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, к. 24, этаж 2, ком. 11.1

+7(495) 741-46-65

info@amedart.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Российская Федерация

ООО «АМЕДАРТ»

109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, к. 24, этаж 2, ком. 11.1

+7(495) 741-46-65

info@amedart.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Такролимус-АМЕДАРТ доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) <https://lk.regmed.ru/>.