Инструкция по применению
Такролимус-Озон Капсулы 1 мг 50 шт

Характеристики

Форма выпуска: Капсулы
Страна: Россия
Производитель: Озон
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Такролимус
Количество в упаковке: 50
Дозировка действующего вещества: 1 мг



Описание

Капсулы твердые желатиновые № 2. Корпус белого цвета, крышечка темно-голубого цвета непрозрачные.Содержимое капсул: смесь порошка и гранул белого или почти белого цвета. Допускается уплотнение содержимого капсул в комки по форме капсулы, легко разрушаемые при надавливании.

Действующее вещество

Такролимус

Состав

На одну капсулу:Активное вещество:Такролимуса моногидрат, в пересчете на такролимус 1,022 мг 1,0 мг,Вспомогательные вещества:Лактозы моногидрат (сахар молочный) 223,401 мг,Кроскармеллоза натрия 1,0 мг,Гипролоза 2,277 мг,Магния стеарат 2,3 мг,Состав корпуса капсулы:Краситель солнечный закат желтый ,Титана диоксид 2,0%,Желатин до 100%,Состав крышечки капсулы:Краситель железа оксид черный ,Индигокармин 0,0905%,Титана диоксид 2,0%,Желатин до 100%,

Форма выпуска

Капсулы

Фармакокинетика

АбсорбцияТакролимус абсорбируется из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ),

основным местом абсорбции является верхний отдел ЖКТ.При пероральном приеме препарата среднее время достижения максимальной концентрации (TCmax) такролимуса в крови составляет 1-3 часа. У некоторых пациентов такролимус абсорбируется на протяжении длительного периода достигая относительно ровного профиля абсорбции. Биодоступность при приеме препарата внутрь составляет в среднем 20-25%. После перорального применения (03 мг/кг/сутки) препарата пациентами с трансплантатом печени у большинства больных равновесные концентрации такролимуса достигались в течение 3 дней.Наибольшая скорость и степень абсорбции такролимуса достигается при приеме препарата натощак. Скорость и степень абсорбции такролимуса при одновременном приеме с пищей снижаются особенно в случае высокого содержания в пище жиров. Влияние пищи богатой углеводами на абсорбцию такролимуса менее выражено. У стабильных пациентов после трансплантации печени биодоступность снижалась при одновременном приеме капсул с пищей с умеренным содержанием жиров. Также отмечалось понижение площади под фармакокинетической кривой "концентрация-время" (AUC) (27%) максимальной концентрации (Cmax) (50%) и увеличение TCmax (173%) в цельной крови.У стабильных пациентов после трансплантации почки при приеме препарата сразу после стандартного завтрака влияние пищи на биодоступность такролимуса было менее выраженным. Отмечалось снижение AUC (на 2-12%) и Cmax (на 15-38%) и увеличение TCmax (на 38-80%).Выделение желчи не влияет на абсорбцию такролимуса.На фоне терапии препаратом при достижении равновесного состояния наблюдается высокая корреляция между AUC и минимальными концентрациями такролимуса в цельной крови. Поэтому мониторинг минимальных концентраций такролимуса в цельной крови может служить методом обеспечивающим адекватную оценку системной экспозиции такролимуса.РаспределениеРаспределение такролимуса после внутривенного введения препарата человеку имеет двухфазный характер.В системном кровотоке такролимус в значительной степени связывается с эритроцитами. Соотношение концентраций такролимуса в цельной крови и плазме примерно 20:1. В плазме крови такролимус в значительной степени связывается (> 988%) с белками в основном с сывороточным альбумином и #-1-кислым гликопротеином.Такролимус широко распределяется в организме. Равновесный объем распределения на основе плазменных концентраций составляет примерно 1300 л (здоровые добровольцы). Тот же показатель рассчитываемый по цельной крови равен в среднем 476 л.Такролимус является препаратом с низким уровнем клиренса. У здоровых добровольцев среднее значение общего клиренса оцениваемого по концентрации такролимуса в цельной крови составляет 225 л/час. У взрослых пациентов с трансплантатном печени почки и сердца значения этого параметра составили 41 л/час 67 л/час и 39 л/час соответственно. У детей с трансплантатом печени значение общего клиренса примерно в 2 раза выше чем у

взрослых пациентов с трансплантатом печени. Низкий гематокрит и гипопротеинемия способствуют увеличению несвязанной фракции такролимуса ускоряя клиренс такролимуса.Период полувыведения (T1/2) такролимуса продолжителен и изменчив. У здоровых добровольцев среднее значение T1/2 из цельной крови составляет примерно 43 часа. У взрослых и детей с трансплантатом печени T1/2 в среднем составляет 117 часов и 124 часов соответственно по сравнению с 156 часами у взрослых пациентов с трансплантатом почки.МетаболизмТакролимус активно метаболизируется в печени главным образом при помощи изофермента CYP3A4. Метаболизм такролимуса интенсивно протекает в стенке кишечника. Идентифицировано несколько метаболитов такролимуса. В экспериментах in vitro было показано что только один из метаболитов обладает иммуносупрессивной активностью близкой к активности такролимуса. Другие метаболиты отличались слабой иммуносупрессивной активностью или ее отсутствием. В системном кровотоке обнаружен только один из метаболитов такролимуса в низких концентрациях. Таким образом фармакологическая активность практически не зависит от метаболитов. ЭкскрецияПосле приема такролимуса меченного 14C изотопом большинство радиоактивно-меченного препарата выводилось кишечником. Примерно 2% выводится почками при этом около 1% такролимуса определялось в неизменном виде. Следовательно такролимус перед элиминацией практически полностью метаболизировался основным путем элиминации была желчь.

Показания

Профилактика отторжения аллотрансплантата печени почки или сердца.Лечение реакции отторжения аллотрансплантата резистентного к другим режимам иммуносупрессивной терапии.

Способ применения и дозы

Терапия препарата требует тщательного контроля со стороны персонала обладающего соответствующей квалификацией и имеющего в распоряжении необходимое оборудование. Назначать препарат или вносить изменения в иммуносупрессивную терапию могут только врачи имеющие опыт проведения иммуносупрессивной терапии у пациентов с пересаженными органами. 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 Такролимуса необходимо вовремя принять следующую дозу. Двойную дозу препарата принимать нельзя. Первоначальные дозы представленные ниже следует рассматривать только в качестве рекомендаций. В начальном послеоперационном периоде Такролимус 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.При появлении клинических признаков отторжения следует рассмотреть вопрос о необходимости коррекции режима иммуносупрессивной терапии.В большинстве случаев Такролимус в виде капсул назначается перорально. Детям до 3-х лет препарат следует принимать предварительно вскрыв капсулу и смешав ее содержимое с водой. При необходимости содержимое капсул можно смешать с водой и ввести через назогастральный зонд.Суточную дозу препарата разделяют на 2 приема (утром и вечером) равными дозами. Капсулы следует принимать немедленно после их извлечения из блистера.Капсулы запивают жидкостью предпочтительно водой. Для достижения максимальной абсорбции капсулы рекомендуется принимать на пустой желудок за 1 час или через 2-3 часа после приема пищи.Для профилактики отторжения трансплантата состояние иммуносупрессии необходимо поддерживать постоянно следовательно продолжительность терапии не ограничена.Трансплантация печениПрофилактика отторжения трансплантатаВзрослыеПероральную терапию капсулами Такролимус необходимо начинать с дозы 010-020 мг/кг/сутки разделив на два приема (например утром и вечером). Если состояние пациента позволяет принимать капсулы внутрь применение препарата следует начать примерно через 12 часов после завершения операции.Если состояние пациента не позволяет принимать лекарственные средства внутрь то необходимо начать внутривенную терапию в форме раствора для инфузий в дозе 001-005 мг/кг/сутки в виде непрерывной 24-часовой инфузии.ДетиНачальную дозу 030 мг/кг/сутки препарата следует разделить на два приема (например утром и вечером). Если клиническое состояние пациента не позволяет ему принимать лекарства внутрь следует начать внутривенную терапию в форме раствора для инфузий в дозе 005 мг/кг/сутки в виде непрерывной 24-часовой инфузии.Поддерживающая терапияВзрослые и детиВ посттрансплантационном периоде дозы препарата обычно снижают. В некоторых случаях можно отменить

препараты сопутствующей иммуносупрессивной терапии оставив Такролимус в качестве монотерапии. При улучшении состояния пациента после трансплантации возможно изменение фармакокинетики такролимуса может потребоваться коррекция дозы.Лечение отторженияВзрослые и детиДля лечения эпизодов отторжения необходимо применение более высоких доз препарата в сочетании с дополнительной терапией глюкокортикостероидами и короткими курсами введения моно /поликлональных антител. Если отмечаются признаки токсичности может потребоваться снижение дозы препарата.При переводе пациентов на терапию капсулами Такролимус рекомендуются такие же начальные дозы как при первичной иммуносупрессии. Информация о переводе пациентов с терапии циклоспорином на Такролимус приводится в конце раздела "Коррекция дозы препарата у особых популяций пациентов".Трансплантация почкиПрофилактика отторженияВзрослыеПероральную терапию капсулами необходимо начинать с дозы 020-030 мг/кг/сутки разделив её на два приема (например утром и вечером). Терапию препаратом следует начать в течение 24 часов после завершения операции. Если состояние пациента не позволяет принимать препарат внутрь необходимо начать внутривенную терапию с дозы 005-010 мг/кг/сутки в виде непрерывной 24-часовой инфузии.ДетиНачальную дозу 030 мг/кг/сутки препарата Такролимус следует разделить на два приема (например утром и вечером). Если клиническое состояние больного не позволяет ему принимать препарат внутрь следует начать внутривенную терапию с дозы 0075-0100 мг/кг/сутки в виде внутривенной инфузии в течение 24 часов.Поддерживающая терапияВзрослые и детиВ ходе поддерживающей терапии дозы препарата обычно снижают. В некоторых случаях появляется возможность отменить сопутствующие иммунодепрессанты оставив Такролимус в качестве базового компонента двойной терапии. При улучшение состояния пациента после трансплантации возможно изменение фармакокинетики такролимуса может потребоваться коррекция дозы.Лечение реакции отторженияВзрослые и детиДля лечения эпизодов отторжения необходимо применение более высоких доз препарата в сочетании с дополнительной терапией глюкокортикостероидами и короткими курсами введения моно/поликлональных антител. Если отмечаются признаки токсичности может потребоваться снижение дозы препарата.При переводе пациентов на терапию капсулами Такролимус рекомендуются такие же начальные дозы как при первичной иммуносупрессии. Информация о переводе пациентов с терапии циклоспорином на Такролимус приводится в конце раздела "Коррекция дозы препарата у особых популяций пациентов".Трансплантация сердцаПрофилактика отторженияВзрослыеТакролимус может применяться в сочетании с индукционной терапией антителами (что позволяет отсрочить начало применения препарата) или без назначения антител у клинически стабильных больных. Вслед за индукцией антителами пероральную терапию капсулами необходимо начинать с дозы 0075 мг/кг

/сутки разделенной на два приема (например утром и вечером) в течение 5 дней после операции как только стабилизируется клиническое состояние больного. Если состояние пациента не позволяет принимать препарат внутрь необходимо начать внутривенную терапию с дозы 001-002 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 глюкокортикостероидами или сиролимусом и глюкокортикостероидами.ДетиПосле трансплантации сердца у детей первичная иммуносупрессия препаратом Такролимус может осуществляться как в сочетании с индукцией антителами так и самостоятельно. В тех случаях когда индукция антителами не проводится и такролимус вводится внутривенно рекомендуемая начальная доза составляет 003-005 мг/кг/сут в виде непрерывной 24-часовой инфузии до достижения концентрации такролимуса в цельной крови 15-25 нг /мл. При первой же клинической возможности следует перевести пациента на пероральный прием препарата. Начальная пероральная доза должна составлять 030 мг/кг/сутки и назначаться через 8-12 часов после прекращения внутривенной инфузии.Вслед за индукцией антителами пероральный прием капсул следует начинать с дозы 010-030 мг/кг/сут разделенной на два приема (например утром и вечером). Поддерживающая терапияВзрослые и детиВ ходе поддерживающей терапии дозы препарата обычно снижают. Улучшение состояния пациента после трансплантации может изменить фармакокинетику такролимуса при этом возникнет потребность в коррекции дозы препарата.Лечение реакции отторженияВзрослые и детиДля лечения эпизодов отторжения необходимо применение препарата Такролимус в более высоких дозах в сочетании с дополнительной терапией глюкокортикостероидами и короткими курсами введения моно/поликлональных антител.При переводе пациентов на терапию капсулами Такролимус исходную суточную дозу для взрослых - 015 мг/кг /сут для детей - 02-03 мг/кг/сут следует разделить на два приема (например утром и вечером).Информации о переводе пациентов с терапии циклоспорином на Такролимус приводится в конце раздела "Коррекция дозы препарата у особых популяций пациентов".Рекомендуемые дозы для лечения отторжения после аллотрансплантации других органовРекомендации по дозированию препарата Такролимус для пациентов после аллотрансплантации легкого поджелудочной железы и тонкой кишки основаны на данных отдельных проспективных клинических исследований.После трансплантации легкого Такролимус используется в начальной дозе 010-015 мг/кг/сут.После аллотрансплантации поджелудочной железы начальная доза составляет 020 мг/кг/сут.После аллотрансплантации тонкой кишки начальная доза препарата составляет 03 мг/кг/сут.Коррекция дозы препарата у особых

популяций пациентовПациенты с печеночной недостаточностьюПациентам с тяжелой печеночной недостаточностью может потребоваться уменьшение дозы для того чтобы поддерживать целевую минимальную концентрацию препарата в рамках рекомендуемых величин.Пациенты с почечной недостаточностьюТак 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 функцию почек (в том числе концентрацию креатинина в сыворотке крови клиренс креатинина и уровень диуреза).ДетиДля достижения сходных концентраций препарата в крови детям обычно требуются дозы которые в 15-2 раза выше чем дозы для взрослых. Пожилые пациентыВ настоящее время отсутствуют свидетельства необходимости корректировать дозу препарата для пожилых пациентов.Перевод с циклоспорина на лечение препаратом ТакролимусОдновременное 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 Такролимус следует начинать после оценки концентраций циклоспорина в крови и клинического состояния пациента. Переход на Такролимус следует отложить при наличии повышенных концентраций циклоспорина в крови больного. Практика показывает что Такролимус назначают 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 кровиВыбор дозы препарата Такролимус основывается на данных клинической оценки отторжения и переносимости препарата у каждого конкретного больного. С целью оптимизации дозирования используется определение концентрации такролимуса в цельной крови с помощью иммунных методов включая полуавтоматический иммуноферментный анализ на микрочастицах (МИФА). Сравнение данных о концентрации такролимуса в крови опубликованных в литературе с индивидуальными клиническими показателями необходимо проводить с осторожностью и на основании знания и понимания используемого метода оценки.В послеоперационном периоде важно контролировать минимальные концентрации такролимуса в цельной крови. Для определения минимальных концентраций такролимуса в крови необходимо получить образцы крови через 12 часов после приема препарата непосредственно до приема следующей дозы. Частота определения концентрации такролимуса в крови должна зависеть от клинических потребностей. Так как такролимус является препаратом с низким значением клиренса после корректировки дозы время достижения равновесной минимальной концентрации такролимуса в крови может составлять несколько дней. Минимальную

концентрацию такролимуса в крови следует контролировать примерно два раза в неделю во время раннего посттрансплантационного периода и затем периодически в ходе поддерживающей терапии. Минимальную концентрацию такролимуса в крови также необходимо контролировать после изменения дозы препарата Такролимус режима иммуносупрессии или после совместного применения с лекарственными средствами оказывающими влияние на концентрацию такролимуса в цельной крови. Результаты клинических исследований свидетельствуют о том что лечение капсулами Такролимус является наиболее успешным в тех случаях когда минимальная концентрация такролимуса в крови не превышает 20 нг/мл. Интерпретируя данные о концентрации такролимуса в цельной крови важно оценивать клиническое состояние пациента.В клинической практике в ранний посттрансплантационный период минимальная концентрация такролимуса в цельной крови обычно варьирует в пределах 5-20 нг/мл после трансплантации печени и 10-20 нг/мл после трансплантации почки и сердца. В дальнейшем в ходе поддерживающей терапии после трансплантации печени почки и сердца концентрации такролимуса в крови варьируют от 5 до 15 нг/мл.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к такролимусу вспомогательным компонентам препарата макролидам.Дефицит лактазы непереносимость лактозы глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Применение при беременности и кормлении грудью

БеременностьРезультаты исследований с участием людей показывают что препарат может проникать через плаценту. Отдельные данные о применении такролимуса у трансплантированных пациентов свидетельствуют об отсутствии более высокого риска негативного влияния препарата на течение и исходы беременности по сравнению с другими иммунодепрессантами.Имеются сообщения о спонтанных абортах. Другие эпидемиологические данные по данному вопросу отсутствуют. Так как безопасность применения такролимуса у беременных женщин не установлена в достаточной степени препарат принимают в период беременности только в случае отсутствия более безопасной альтернативы и только в тех случаях когда полученная польза от лечения оправдывает потенциальный риск для плода.С целью выявления потенциальных нежелательных реакций такролимуса рекомендуется контролировать состояние новорожденных матери которых во время беременности принимали такролимус (в частности обратить внимание на почечную функцию).У крыс и кроликов такролимус оказывал эмбриотоксическое и фетотоксическое действие в дозах которые были токсичны для материнского организма. При использовании токсических доз такролимуса у самок крыс наблюдалось нарушение репродуктивной функции включая роды а у потомства снижение веса при рождении снижение жизнеспособности и задержка роста.Период грудного вскармливанияСогласно клиническому опыту такролимус проникает в грудное молоко. Так как исключить неблагоприятное воздействие такролимуса на новорожденного не представляется возможным женщинам принимающим препарат следует воздержаться от кормления грудью.ФертильностьПри проведении доклинических исследований на крысах отмечалось отрицательное влияние такролимуса на мужскую фертильность что выражалось в уменьшении числа и подвижности сперматозоидов.

Побочные действия

Многие из нежелательных явлений представленных ниже обратимы и/или уменьшаются при снижении дозы.Нежелательные явления классифицированные по органам и системам перечислены ниже в порядке убывающей частоты выявления: очень часто (≥ 1/10) часто (от ≥ 1/100 до Нарушения со стороны сердца: часто - ишемические заболевания коронарных артерий тахикардия, нечасто - желудочковая аритмия и остановка сердца сердечная недостаточность кардиомиопатия гипертрофии желудочков суправентрикулярная аритмия учащенное сердцебиение отклонения в параметрах ЭКГ нарушение частоты и ритма сердечных сокращений, редко - экссудативный перикардит, очень редко - изменения эхокардиограммы удлинение интервала QT нарушение ритма сердца типа "пируэт" (двунаправленная веретенообразная желудочковая тахикардия).Нарушения со стороны крови и

лимфатической системы: часто - анемия лейкопения тромбоцитопения лейкоцитоз снижение или повышение уровня гемоглобина и/или гематокрита отклонения в анализе эритроцитов, нечасто - коагулопатии отклонения в показателях коагулограммы панцитопения нейтропения, редко - тромботическая тромбоцитопеническая пурпура гипопротромбинемия, неизвестно - парциальная красноклеточная аплазия агранулоцитоз гемолитическая анемия.Нарушения со стороны нервной системы: очень часто - тремор головная боль, часто - судороги нарушения сознания парестезии и дизестезии периферические нейропатии 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 зрения: часто - нечеткость зрения фотофобия заболевания глаз нарушение зрения, нечасто - катаракта, редко - слепота.Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто - шум (звон) в ушах, нечасто - снижение слуха, редко - нейросенсорная глухота, очень редко - нарушения слуха.Нарушения со стороны дыхательной системы органов грудной клетки и средостения: часто - одышка легочные паренхиматозные расстройства плевральный выпот фарингит кашель заложенность носа ринит, нечасто - дыхательная недостаточность расстройства со стороны дыхательных путей астма, редко - острый респираторный дистресс-синдром. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто - диарея тошнота, часто - воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта желудочно-кишечные язвы и прободения желудочно-кишечные кровотечения стоматит и изъязвление слизистой оболочки ротовой полости асцит рвота желудочно-кишечная и абдоминальная боль диспепсия запоры метеоризм чувства вздутия и распирания в животе жидкий стул симптомы нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, нечасто - паралитическая кишечная непроходимость (паралитический илеус) перитонит острый и хронический панкреатит повышение активности амилазы в крови гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь нарушенное эвакуаторной функции желудка, редко - субилеус панкреатические псевдокисты.Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто - повышение активности "печеночных" ферментов патологические изменения функциональных печеночных тестов нарушения функции печени холестаз и желтуха поражение клеток печени и гепатит холангит, редко - тромбоз печеночной артерии облитерирующий эндофлебит печеночных вен, очень редко - печеночная недостаточность стеноз желчных протоков. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: очень часто - нарушение почечной функции, часто - почечная недостаточность острая почечная недостаточность олигурия острый канальцевый некроз токсическая нефропатия мочевой синдром расстройства со стороны мочевого пузыря и уретры, нечасто -

анурия гемолитический уремический синдром, очень редко - нефропатия геморрагический цистит.Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто - зуд сыпь алопеция акне гипергидроз, нечасто - дерматит фотосенсибилизация, редко - токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), очень редко - синдром Стивенса-Джонсона.Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: часто - артралгия мышечные судороги боль в конечностях боль в спине, нечасто - составные расстройства.Нарушения со стороны эндокринной системы: редко - гирсутизм.Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто - гипергликемия сахарный диабет гиперкалиемия, часто - гипомагниемия гипофосфатемия гипокалиемия гипокальциемия гипонатриемия гиперволемия гиперурикемия снижение аппетита анорексия метаболический ацидоз гиперлипидемия гиперхолестеринемия гипертриглицеридемия электролитные нарушения, нечасто - обезвоживание гипопротеинемия гиперфосфатемия гипогликемия.Нарушения со стороны иммунной системы: у пациентов принимавших такролимус наблюдались аллергические и анафилактические реакции.Инфекционные и паразитарные заболевания: у пациентов получающих такролимус как и при лечении другими иммуносупрессивными препаратами повышается риск развития локальных и генерализованных инфекционных заболеваний (вирусных бактериальных грибковых протозойных). Может ухудшиться течение ранее диагностированных инфекционных заболеваний.Были зарегистрированы случаи ВК вирус-ассоциированной нефропатии а также случаи прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) ассоциированной с JC- вирусом у пациентов получающих иммунодепрессанты в том числе такролимус.Травмы интоксикации и осложнения манипуляций: часто - первичная дисфункция трансплантата.Были отмечены случаи 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 представляется возможным). Доброкачественные злокачественные и неидентифицированные новообразования (включая кисты и полипы): пациенты получающие иммуносупрессивную терапию имеют более высокий риск развития злокачественных новообразований. При применении такролимуса были зарегистрированы доброкачественные а также злокачественные новообразования в том числе вирус Эпштейна-Барр (EBV) - ассоциированные лимфопролиферативные новообразования кожи.Нарушения со стороны сосудов: очень часто - артериальная гипертензия, часто - кровотечение тромбоэмболия и ишемические расстройства нарушение периферического кровообращения артериальная гипотензия, нечасто - инфаркт миакарда тромбоз глубоких вен конечностей шок.Общие расстройства и нарушения в месте введения:

часто - астеническое состояние лихорадочные состояния отеки боль и дискомфорт повышение активности щелочной фосфатазы в крови увеличение массы тела нарушения восприятия температуры тела, нечасто - полиорганная недостаточность гриппоподобный синдром нарушения восприятия температуры окружающей среды ощущение сдавливания в груди чувство тревоги ухудшение самочувствия повышение активности лактатдегидрогеназы в крови снижение массы тела, редко - чувство жажды потеря равновесия (падения) ощущение скованности в грудной клетке затруднения движения язва, очень редко - увеличение массы жировой ткани. Нарушения со стороны половых органов и молочных желез: нечасто - дисменорея и маточное кровотечение.Нарушение психики: очень часто - бессонница, часто - симптомы тревоги спутанность сознания и дезориентация депрессия подавленное настроение аффективные расстройства ночные кошмары галлюцинации психические расстройства, нечасто - психотические расстройства.

Передозировка

Сведения о передозировке ограничены. Сообщалось о нескольких эпизодах случайных передозировок у пациентов принимавших лекарственные средства такролимуса.Симптомы включали тремор головную боль тошноту рвоту инфекции крапивницу летаргическое состояние повышение концентрации азота мочевины в крови гиперкреатинемию повышение активности аланинаминотрансферазы.В настоящее время антидотов к такролимусу не существует. В случае передозировки необходимо проводить симптоматическое лечение. Учитывая высокий молекулярный вес такролимуса плохую растворимость в воде и выраженное связывание с эритроцитами и белками плазмы диализ неэффективен. У отдельных пациентов с очень высокими концентрациями такролимуса в крови были эффективны гемофильтрация или диафильтрация. Могут быть эффективны промывание желудка и /или применение адсорбентов (например активированного угля) если эти меры предпринять вскоре после приема препарата.

Взаимодействие с другими препаратами

МетаболическиевзаимодействияТакролимус находящийся в системном кровотоке метаболизируется печеночным цитохромом CYP3A4. При пероральном приеме такролимус также подвергается метаболизму в системе кишечного цитохрома CYP3A4. Одновременный прием препаратов или лекарственных растений с установленным ингибирующим или индуцирующим действием на CYP3A4 может соответственно повысить или понизить концентрации такролимуса в крови. Для поддержания адекватной и постоянной экспозиции такролимуса при одновременном назначении с препаратами способными менять активность CYP3A4 или оказывать другое влияние

на фармакокинетику такролимуса рекомендуется контролировать концентрацию такролимуса в крови и при необходимости корректировать дозу или отменить препарат. Также следует контролировать интервал QT (с помощью электрокардиографии) почечную функцию и возможные побочные эффекты. Ингибиторы метаболизмаНа основании клинического опыта было установлено что концентрацию такролимуса в крови могут существенно повышать следующие препараты: противогрибковые средства (кетоконазол флуконазол итраконазол вориконазол) макролидные антибиотики (эритромицин) ингибиторы протеазы ВИЧ (ритонавир нелфинавир саквинавир) или ингибиторы протеазы вируса гепатита С (телапревир боцепревир). При одновременном применении с этими препаратами часто требуется снижение доз такролимуса. Менее выраженное лекарственное взаимодействие наблюдалось при одновременном применении препаратов такролимуса с клотримазолом кларитромицином джозамицином нифедипином никардипином дилтиаземом верапамилом амиодароном даназолом этинилэстрадиолом омепразолом и нефазодоном.В исследованиях in vitro было показано что потенциальными ингибиторами метаболизма такролимуса являются следующие вещества: бромокриптин кортизон дапсон эрготамин гестоден лидокаин мефенитоин миконазол мидазолам нилвадипин норэтистерон хинидин тамоксифен тролеандомицин.Также рекомендуется избегать грейпфрутового сока в связи с возможностью повышения уровня концентрации такролимуса в крови.Лансопразол и циклоспорин могут потенциально ингибировать CYP3A4 -опосредованный метаболизм такролимуса и повышать его концентрацию в крови.Индукторы метаболизмаНа основании клинического опыта было установлено что концентрацию такролимуса в крови могут существенно снизить следующие лекарственные средства: рифампицин фенитоин зверобой продырявленный. При одновременном применении этих лекарственных средств с такролимусом может потребоваться увеличение доз такролимуса.Клинически значимые взаимодействия наблюдались с фенобарбиталом. Глюкокортикостероиды в поддерживающих дозах обычно снижают концентрацию такролимуса в крови. Преднизолон или метилпреднизолон могут повышать или снижать концентрацию такролимуса.Карбамазепин метамизол натрия и изониазид могут снижать концентрацию такролимуса в крови.Влияние такролимуса на метаболизм других лекарственных средствТакролимус ингибирует CYP3A4 и при одновременном приеме может оказать влияние на препараты метаболизирующиеся с помощью изофермента CYP3A4. Период полувыведения циклоспорина при одновременном применении с такролимусом увеличивается. Также могут наблюдаться синергические/аддитивные нефротоксические эффекты. По этим причинам одновременный прием циклоспорина и такролимуса не рекомендуется а при назначении такролимуса пациентам которые ранее принимали циклоспорин необходимо соблюдать осторожность.Такролимус повышает уровень фенитоина в

крови.Так как такролимус может снижать клиренс гормональных контрацептивов важно соблюдать осторожность при выборе средств контрацепции.Данные о взаимодействии такролимуса со статинами ограничены. Клинические наблюдения позволяют сделать вывод о том что при одновременном приеме с такролимусом фармакокинетика статинов не меняется.Экспериментальные исследования на животных показали что такролимус потенциально способен снизить клиренс и увеличить период полувыведения пентобарбитала и феназона.Метоклопрамид цизаприд циметидин магния гидроксид и алюминия гидроксид увеличивают концентрацию такролимуса в крови.Другие взаимодействияОдновременное применение такролимуса с лекарственными средствами обладающими нефро- или нейротоксичностью (например аминогликозиды ингибиторы гиразы ванкомицин сульфаметоксазол+триметоприм нестероидные противовоспалительные препараты ганцикловир ацикловир) может способствовать усилению этих эффектов.В результате совместного применения такролимуса с амфотерицином В и ибупрофеном наблюдалось усиление развития нефротоксичности такролимуса.Так как такролимус может способствовать развитию или усиливать гиперкалиемию следует избегать применения высоких доз калия или калийсберегающих диуретиков (амилорид триамтерен спиронолактон).Иммунодепрессанты могут изменять реакцию организма на вакцинацию: вакцинация в период лечения такролимусом может быть менее эффективной. Следует избегать применения живых ослабленных вакцин.Связывание с белкамиСледует учитывать возможное конкурентное взаимодействие такролимуса с лекарственными средствами обладающими высоким сродством к белкам плазмы крови (нестероидные противовоспалительные препараты антикоагулянты для перорального применения гипогликемические средства для перорального применения).

Особые указания

В начальном посттрансплантационном периоде следует проводить регулярный мониторинг следующих параметров: артериальное давление ЭКГ неврологический статус и состояние зрения уровень глюкозы в крови натощак концентрация электролитов (особенно калия) функция печени и почек гематологические показатели коагулограмма уровень протеинемии. При наличии клинически значимых изменений необходима коррекция иммуносупрессивной терапии.В практике наблюдались ошибки в применении препарата такролимус включающие необоснованный непреднамеренный или бесконтрольный перевод пациентов с одной лекарственной формы такролимуса (стандартной или пролонгированной) на другую. Это приводило к серьезным нежелательным явлениям включая отторжение трансплантата или другим побочным эффектам которые могли быть следствием гипо- или

гипериммуносупрессии возникшей в результате клинически значимых различий в экспозиции такролимуса. Пациенты должны находиться на терапии одной лекарственной формой такролимуса с соответствующим ежедневным режимом дозирования, изменение лекарственной формы или режима дозирования следует осуществлять только под пристальным наблюдением специалиста в области трансплантологии.В случае одновременного применения с препаратами являющимися ингибиторами CYP3A4 (например телапревир боцепревир ритонавир кетоконазол вориконазол итраконазол телитромицин или кларитромицин) или индукторами CYP3A4 (например рифампицин рифабутин) - концентрация в крови такролимуса должна мониторироваться с целью своевременной коррекции дозы.Следует избегать применения препаратов растительного происхождения содержащих зверобой (Зверобой продырявленный) или других растительных препаратов при лечении такролимусом из-за риска их возможного взаимодействий которое приводит к снижению в крови концентрации такролимуса и снижению клинического эффекта такролимуса.При диарее концентрации такролимуса в крови могут значительно изменяться, при появлении диареи необходим тщательный мониторинг концентраций такролимуса в крови.Следует избегать совместного применения циклоспорина и такролимуса а также соблюдать осторожность при назначении такролимуса пациентам которые ранее получали циклоспорин.Случаи гипертрофии желудочков или гипертрофии перегородок сердца о которых сообщалось как о кардиомиопатии наблюдались у пациентов принимавших такролимус. В большинстве случаев гипертрофия миокарда была обратимой и наблюдалась при концентрациях (С0) такролимуса в крови значительно превышавших максимально рекомендованные. К другим факторам повышающим риск этого нежелательного явления относятся: наличие предшествующего заболевания сердца применение глюкокортикостероидов артериальная гипертензия нарушение функции почек и печени 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 иммунодепрессант.Такролимус может вызвать удлинение интервала QT и нарушение ритма сердца типа "пируэт" (двунаправленная веретенообразная желудочковая тахикардия). Необходимо соблюдать осторожность при лечении пациентов с диагностированным или предполагаемым врожденным или приобретенным синдромом удлиненного интервала QT а также пациентов получающих препараты удлиняющие интервал QT вызывающие электролитные нарушения или увеличивающие концентрацию (экспозицию) такролимуса в крови. 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.Прободение желудочно-кишечного тракта отмечалось у пациентов получавших терапию такролимусом. Так как прободение желудочно-кишечного тракта представляет собой значимое с медицинской точки зрения событие которое может привести к серьезному или жизнеугрожающему состоянию после возникновения признаков или симптомов прободения необходимо незамедлительно начать лечебные мероприятия.У пациентов лечившихся такролимусом возможно развитие посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний (ПТЛЗ) ассоциированных с вирусом Эпштейна-Барр. При одновременном применении такролимуса с антилимфоцитарными антителами риск ПТЛЗ повышается. Также имеются сведения о повышении риска ПТЛЗ у пациентов с выявленным капсидным антигеном вируса Эпштейна-Барр. Вирус Эпштейна-Барр-негативные дети дети младшего возраста (У пациентов получающих иммуносупрессивную терапию включая такролимус повышен риск оппортунистических инфекций (вызванных бактериями грибами вирусами и 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 и фатальным исходам что необходимо принимать во внимание при проведении дифференциального диагноза у пациентов имеющих признаки нарушения почечной функции или неврологические симптомы на фоне иммуносупрессивной терапии.Были зарегистрированы случаи парциальной красноклеточной аплазии костного мозга (ПККА) у пациентов получавших такролимус. У всех пациентов были отмечены факторы риска для ПККА такие как наличие парвовирус B19 инфекции заболевания или проведение сопутствующей терапии связанные с возможностью развития ПККА.Иммуносупрессивная терапия повышает риск злокачественных новообразований в частности злокачественных заболеваний кожи. Рекомендуется ограничивать инсоляцию и ультрафиолетовое облучение носить соответствующую одежду пользоваться солнцезащитными средствами с высоким фактором защиты.Риск развития вторичного рака неизвестен.Рекомендуется избегать употребления грейпфрутового сока в связи с возможностью повышения концентрации такролимуса в крови.Такролимус несовместим с поливинилхлоридом (ПВХ). Пробирки шприцы и другое оборудование используемое при приготовлении суспензии из капсул препарата не должны содержать ПВХ.Влияние на способность управлять трансп. ср. и мех.:При управлении транспортными средствами и работе с потенциально опасными механизмами следует соблюдать осторожность. Такролимус

может вызвать зрительные и неврологические нарушения. Пациенты у которых развились такие нарушения не должны водить автомобиль или работать с механизмами.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.Хранить в недоступном для детей месте.