

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Такролимус ретард-Тева, 0,5 мг, капсулы с пролонгированным высвобождением

Такролимус ретард-Тева, 1 мг, капсулы с пролонгированным высвобождением

Такролимус ретард-Тева, 5 мг, капсулы с пролонгированным высвобождением

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: такролимус

Такролимус ретард-Тева, 0,5 мг, капсулы с пролонгированным высвобождением

Каждая капсула содержит 0,5 мг такролимуса (в виде моногидрата).

Такролимус ретард-Тева, 1 мг, капсулы с пролонгированным высвобождением

Каждая капсула содержит 1 мг такролимуса (в виде моногидрата).

Такролимус ретард-Тева, 5 мг, капсулы с пролонгированным высвобождением

Каждая капсула содержит 5 мг такролимуса (в виде моногидрата).

Вспомогательные вещества, наличие которых нужно учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат, краситель понсо 4R (см. раздел 4.4).

Полный список вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы с пролонгированным высвобождением

Такролимус ретард-Тева, 0,5 мг, капсулы с пролонгированным высвобождением

Твердые желатиновые капсулы № 5 с непрозрачными крышкой светло-желтого цвета и корпусом светло-оранжевого цвета. На крышке черными чернилами нанесено «TR», на корпусе черными чернилами – «0.5 mg».

Содержимое капсул белый или почти белый порошок.

Такролимус ретард-Тева, 1 мг, капсулы с пролонгированным высвобождением

Твердые желатиновые капсулы № 4 с непрозрачными крышкой белого цвета и корпусом светло-оранжевого цвета. На крышке черными чернилами нанесено «TR», на корпусе черными чернилами – «1 mg».

Содержимое капсул белый или почти белый порошок.

Такролимус ретард-Тева, 5 мг, капсулы с пролонгированным высвобождением

Твердые желатиновые капсулы № 0 с непрозрачными крышкой серо-красного цвета и корпусом светло-оранжевого цвета. На крышке черными чернилами нанесено «TR», на корпусе черными чернилами – «5 mg».

Содержимое капсул белый или почти белый порошок.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат показан к применению у взрослых для:

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат Такролимус ретард-Тева представляет собой лекарственную форму такролимуса в капсулах с пролонгированным высвобождением для приема внутрь один раз в сутки. Терапия препаратом Такролимус ретард-Тева 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 одного препарата такролимуса на другой (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, 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 (смотрите 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

Взрослые

Указанные ниже начальные дозы приведены исключительно в качестве рекомендации. В начальном послеоперационном периоде Такролимус ретард-Тева обычно применяют в комбинации с другими иммуносупрессивными препаратами. В зависимости от выбранной схемы иммуносупрессивной терапии доза может различаться. Выбор дозы препарата Такролимус ретард-Тева должен основываться преимущественно на клинической оценке риска отторжения и индивидуальной переносимости препарата, а также данных мониторинга концентрации препарата в крови (смотрите 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*, показатель системной экспозиции (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 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 ретард-Тева в течение первых двух недель после трансплантации рекомендуется регулярный и тщательный мониторинг минимальной концентрации (C_0) такролимуса в крови. Ввиду того, что такролимус - лекарственное средство с низким клиренсом, для достижения равновесных концентраций после коррекции дозы препарата Такролимус ретард-Тева может потребоваться 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 трансплантата печени

Терапию препаратом Такролимус ретард-Тева следует начинать с дозы 0,1–0,2 мг/кг 1 раз в сутки утром. Прием препарата следует начать в течение 12-18 часов после завершения хирургического вмешательства.

Во время посттрансплантационного периода дозу препарата Такролимус ретард-Тева обычно снижают. В некоторых случаях возможна отмена сопутствующей иммуносупрессивной терапии и переход на монотерапию препаратом Такролимус ретард-Тева. Улучшение состояния пациента в посттрансплантационном периоде может повлиять на изменение фармакокинетики такролимуса, что может потребовать дальнейшей коррекции дозы препарата Такролимус ретард-Тева.

Перевод (конверсия) пациентов, получавших лечение такролимусом в капсулах с немедленным высвобождением, на лечение препаратом Такролимус ретард-Тева

При переводе пациентов после аллотрансплантации с капсул с немедленным высвобождением два раза в сутки на препарат Такролимус ретард-Тева один раз в сутки, соотношение суточных доз в период перевода должно составлять 1:1 (мг:мг). Препарат Такролимус ретард-Тева необходимо принимать утром.

У пациентов в стабильном состоянии, переведенных с лечения такролимусом в капсулах с немедленным высвобождением (два раза в сутки) на лечение такролимусом в капсулах с пролонгированным высвобождением (один 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 ретард-Тева 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 Такролимус ретард-Тева

При переводе пациентов с циклоспорином на Такролимус ретард-Тева необходимо проявлять осторожность (см. разделы 4.4 и 4.5). Одновременное применение циклоспорином и такролимуса не рекомендуется. Лечение препаратом Такролимус ретард-Тева следует начинать после определения концентраций циклоспорином в крови и оценки клинического состояния пациента. Перевод на терапию препаратом Такролимус ретард-Тева следует отложить при наличии повышенных концентраций циклоспорином в крови. На практике терапия такролимусом назначается через 12–24 часа после прекращения приема циклоспорином. Поскольку после перевода пациента на терапию препаратом Такролимус ретард-Тева возможно замедление клиренса циклоспорином, 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 на терапии такролимусом в виде серьезных нежелательных реакций 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 ретард-Тева 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 ретард-Тева, 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 0,10–0,15 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.

Продолжительность приема препарата

Для профилактики отторжения трансплантата состояние иммуносупрессии необходимо поддерживать постоянно, таким образом, продолжительность терапии при пероральном приеме не ограничивается.

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 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 ретард-Тева, 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 ретард-Тева, 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 ретард-Тева 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.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

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

Пациенты с нарушением функции почек

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).

Расовая принадлежность

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.

Пациенты пожилого возраста

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

Дети

Безопасность и эффективность препарата Такролимус ретард-Тева 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 осуществляется сразу после их извлечения из блистера. Пациентов следует предупредить о наличии в упаковке влагопоглотителя (пакетика с силикагелем), который не предназначен для приема внутрь. Капсулы 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. Пропущенную дозу следует принять как можно быстрее, желательно в тот же день; не следует принимать двойную дозу на следующее утро.

Профилактика отторжения трансплантата почки

Терапию препаратом Такролимус ретард-Тева следует начинать с дозы 0,2–0,3 мг/кг 1 раз в сутки утром. Прием препарата следует начать в течение 24 часов после хирургического вмешательства.

Во время посттрансплантационного периода дозу препарата Такролимус ретард-Тева обычно снижают. В некоторых случаях возможна отмена сопутствующей иммуносупрессивной терапии и переход на монотерапию препаратом Такролимус ретард-Тева. Улучшение состояния пациента в посттрансплантационном периоде может повлиять на изменение фармакокинетики такролимуса, что может потребовать дальнейшей коррекции дозы препарата Такролимус ретард-Тева.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к такролимусу, другим макролидам или к любому из вспомогательных веществ, 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 формой или лекарственной формы с немедленным высвобождением. Это приводило к серьезным нежелательным

реакциям, включая отторжение трансплантата, или другим нежелательным реакциям, которые могли быть следствием снижения или повышения площади под фармакокинетической кривой (экспозиции) такролимуса. Пациенту следует принимать только одну из лекарственных форм такролимуса, придерживаясь соответствующей схемы лечения. Изменение лекарственной формы или схемы лечения следует осуществлять только под контролем специалиста в области трансплантологии (смотрите разделы 4.2 и 4.8).

Клинические данные относительно применения лекарственных форм такролимуса с пролонгированным высвобождением при резистентном к стандартным режимам иммуносупрессивной терапии отторжении у взрослых пациентов, пока отсутствуют.

Клинические данные относительно применения лекарственных форм такролимуса с пролонгированным высвобождением для профилактики отторжения трансплантированного сердца у взрослых пациентов пока отсутствуют.

В начальном посттрансплантационном периоде следует проводить регулярный мониторинг следующих параметров: артериальное давление, 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 изофермента CYP3A4 (телапревир, боцепревир, ритонавир, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, телитромицин или кларитромицин) или индукторов изофермента 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 риска токсичности такролимуса (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 ко-тримоксазол (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

У некоторых пациентов, принимавших такролимус, наблюдались перфорации желудочно-кишечного тракта. Так как перфорация 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.

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, гиперволемиа, 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 ретард-Тева или замены на другой иммунодепрессант. Такролимус ретард-Тева 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 ретард-Тева. 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. Рекомендуется 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). Среди них нефропатия, ассоциированная с ЦМВ-вирусом, 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 к нарушению функции почек у пациентов после трансплантации. Острая почечная недостаточность без активного вмешательства может прогрессировать до хронической почечной недостаточности. Риск нефротоксичности может увеличиваться при применении такролимуса одновременно с препаратами, имеющими нефротоксичность (см. раздел 4.5). Следует избегать одновременного применения такролимуса с препаратами, обладающими нефротоксическими эффектами. Если невозможно избежать одновременного применения, необходимо контролировать уровень такролимуса в крови и функцию почек, а также уменьшить дозу такролимуса при необходимости.

Парциальная красноклеточная аплазия

Имеются сообщения о развитии парциальной красноклеточной аплазии (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.

Синдром обратимой задней энцефалопатии PRES

Имеются сообщения о развитии синдрома обратимой задней энцефалопатии (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. 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

Капсулы препарата Такролимус ретард-Тева содержат лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Капсулы препарата Такролимус ретард-Тева, 5 мг, содержат краситель понсо 4R. Это может стать причиной аллергических реакций.

Дети

Не рекомендуется применение препарата Такролимус ретард-Тева 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, подвергается метаболизму в печени изоферментом CYP3A4. При пероральном приеме такролимус также подвергается метаболизму изоферментом CYP3A4, находящимся в стенке кишечника. Одновременный прием препаратов или лекарственных трав с установленным ингибирующим или индуцирующим действием на изофермент 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 изофермента CYP3A4 или оказывать другое влияние на фармакокинетику такролимуса, рекомендуется контролировать концентрацию такролимуса в крови и, при необходимости, скорректировать дозу или отменить препарат. Также следует контролировать интервал QT (при проведении электрокардиографии), почечную функцию и возможные побочные эффекты (см. разделы 4.2 и 4.4).

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) или ингибиторы протеазы вируса гепатита С (например, теллапревир, боцепревир, комбинация омбитасвира и паритапревира и ритонавиром, применяемая вместе с дасабувиром или без него), анти-ЦМВ препаратом летермовиром, усилителем фармакокинетики кобицистатом и ингибиторами тирозинкиназы нилотинибом и иматинибом. 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 течении 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. Рекомендуется избегать употребления грейпфрутового сока в связи с возможностью повышения концентрации такролимуса в крови. 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 средством 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 гидроокись/окись магния.

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 Такролимус ретард-Тева 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.

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 метаболизм других лекарственных средств

Такролимус ингибирует изофермент 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 кислоты 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)

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 препаратов, применяемых одновременно после трансплантации, профиль нежелательных реакций иммунодепрессантов точно установить сложно.

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

Табличное резюме нежелательных реакций

Побочные эффекты представлены в соответствии с поражением органов и систем органов в последовательности медицинского словаря нормативно-правовой деятельности (MedDRA). Частота возникновения распределялась в соответствие со следующими категориями: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных частоту возникновения оценить невозможно). Внутри каждой частотной группы нежелательные явления представлены в порядке убывания серьезности.

<i>Системно-органный класс</i>	<i>Нежелательная реакция</i>	<i>Частота</i>
<i>Инфекции и инвазии</i>	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 прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), ассоциированной с JC-вирусом, наблюдались на фоне иммуносупрессивной терапии.	
<i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования</i>	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 (EBV) — ассоциированных лимфопролиферативных заболеваний и рака кожи.	

<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	анемия, тромбоцитопения, лейкопения, часто	
	отклонения в анализе эритроцитов, лейкоцитоз	
	коагулопатии, панцитопения, нейтропения, отклонения в показателях коагулограммы	нечасто
	тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, гипопротромбинемия, тромботическая микроангиопатия	редко
	парциальная красноклеточная аплазия, агранулоцитоз, гемолитическая анемия, фебрильная нейтропения	частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	у пациентов, принимавших такролимус, наблюдались аллергические и анафилактикоидные реакции	
<i>Нарушения со стороны эндокринной системы</i>	гирсутизм	редко
<i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</i>	сахарный диабет, гипергликемия, гиперкалиемия	очень часто
	метаболический ацидоз, электролитные нарушения, гипонатриемия, гиперволемиа, гиперурикемия, гипомагниемия, гипокалиемия, гипокальциемия, снижение аппетита, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия, гипертриглицеридемия, гипофосфатемия	часто
	обезвоживание, гипогликемия, гипопротеинемия, гиперфосфатемия	нечасто
<i>Психические расстройства</i>	бессонница	очень часто
	спутанность сознания и дезориентация, депрессия, тревожность, галлюцинации, психические расстройства, подавленное настроение, аффективные расстройства, ночные кошмары	часто
	психотические расстройства	нечасто
	головная боль тремор	очень часто

<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	расстройства нервной системы, судороги,	часто
	нарушения сознания, периферические нейропатии, головокружение, парестезии и дизестезии, нарушение письма	
	энцефалопатия, кровоизлияния в центральной нервной системе и нарушения мозгового кровообращения, кома, нарушения речи и артикуляции, паралич и парез, амнезия	нечасто
	повышение мышечного тонуса	редко
	миастения	очень редко
	синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES)	частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	нарушения зрения нечеткость зрения светобоязнь	часто
	катаракта	нечасто
	слепота	редко
	нейропатия зрительного нерва	частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны органа слуха и равновесия</i>	шум (звон) в ушах	часто
	снижения слуха	нечасто
	нейросенсорная тугоухость	редко
	нарушения слуха	очень редко
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	ишемические коронарные расстройства тахикардия	часто
	сердечная недостаточность, желудочковые аритмии и остановка сердца, суправентрикулярная аритмия, кардиомиопатия, гипертрофия желудочков, учащенное сердцебиение	нечасто
	перикардialный выпот	редко
	желудочная тахикардия типа «пируэт» (двунаправленная веретенообразная желудочковая тахикардия)	очень редко

<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	артериальная гипертензия	очень часто
	тромбоэмболические и ишемические осложнения, сосудистая гипотензия, кровотечение, нарушение периферического кровообращения	часто
	тромбоз глубоких вен конечностей, шок, инфаркт	нечасто
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	легочные паренхиматозные расстройства, одышка, плевральный выпот, кашель, фарингит, заложенность носа	часто
	дыхательная недостаточность, расстройства со стороны дыхательных путей, астма	нечасто
	острый респираторный дистресс-синдром	редко
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	диарея, тошнота	очень часто
	симптомы нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, рвота, желудочно-кишечная и абдоминальная боль, воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, желудочно-кишечные кровотечения, желудочно-кишечные язвы и прободения, асцит, стоматит и изъязвление слизистой оболочки ротовой полости, запор, диспепсия, метеоризм, чувства вздутия и распирания в животе, жидкий стул	часто
	острый и хронический панкреатит, паралитическая кишечная непроходимость (паралитический илеус), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, нарушение эвакуаторной функции желудка	нечасто
	панкреатические псевдокисты, частичная кишечная непроходимость	редко

<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	нарушения со стороны желчных путей, поражение клеток печени и гепатит, холестаза и желтуха	часто
	облитерирующий эндофлебит печеночных вен, тромбоз печеночной артерии	редко
	печеночная недостаточность	очень редко
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	зуд, сыпь, алоpecia, акне, гипергидроз	часто
	дерматит, фотосенсибилизация	нечасто
	токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла)	редко
	синдром Стивенса – Джонсона	очень редко
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	артралгия, боль в спине, мышечные судороги, боль в конечностях	часто
	суставные расстройства	нечасто
	снижение подвижности	редко
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	нарушение функции почек	очень 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	часто
	гемолитический-уремический синдром, анурия	нечасто
	нефропатия геморрагический цистит	очень редко
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>	дисменорея и маточное кровотечение	нечасто
<i>Общие нарушения и расстройства в месте введения</i>	лихорадочные состояния, боль и дискомфорт, астения, отеки, нарушения восприятия температуры тела	часто

	гриппоподобный синдром, чувство нечасто	
	тревоги, плохое самочувствие, полиорганная недостаточность, ощущение сдавливания в груди, нарушения восприятия температуры окружающей среды	
	потеря равновесия (падения), язва, ощущение скованности в грудной клетке, жажда	редко
Лабораторные и инструментальные данные	увеличение массы жировой ткани	очень редко
	отклонение от нормы показателей функции печени	очень часто
	повышение активности щелочной фосфатазы в крови, увеличение веса	часто
	повышение активности амилазы, отклонение от нормы результатов ЭКГ, отклонение от нормы частоты сердечных сокращений и частоты пульса, снижение массы тела, повышение активности лактатдегидрогеназы в крови	нечасто
Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций	отклонение от нормы показателей эхокардиографии, удлинение интервала QT на электрокардиограмме	очень редко
	первичная дисфункция трансплантата	часто
	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	частота неизвестна

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

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30

Факс: +7 (495) 698-15-73

Эл.почта: info@roszdravnadzor.gov.ru

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Беларусь

220037 г. Минск, Товарищеский пер. 2а

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» (ЦЭИЗ)

Телефон: +375-17-231-85-14

Факс: +375-17-252-53-58

Эл.почта: rcpl@rceth.by

<https://www.rceth.by/>

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 антитоксинов 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 гемофильтрация или диафильтрация. 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: 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 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 ретард-Тева, капсулы с пролонгированным высвобождением — лекарственная форма, обеспечивающая продолжительную абсорбцию такролимуса в желудочно-кишечном тракте. После приема препарата среднее время достижения максимальной концентрации в крови (C_{max}) составляет около 2 часов (t_{max}).

Абсорбция такролимуса вариабельна 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 капсулах 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 людей). Тот же показатель, рассчитанный по цельной крови в среднем составлял 47,6 л.

Биотрансформация

Такролимус активно метаболизируется в печени, в основном при помощи изофермента CYP3A4 цитохрома P450. 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 людей 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 гипопроteinемия, 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 людей 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 фекалиях, 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 1,0 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 и подвижности сперматозоидов.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Этилцеллюлоза

Гипромеллоза

Лактозы моногидрат 450 М

Лактозы моногидрат 100 М

Магния стеарат

Желатин

Титана диоксид (E171)

Понсо 4R (E124) (для дозировки 5 мг)

Железа оксид желтый (E172)

Железа оксид красный (E172)

Железа оксид черный (E172) (для дозировки 5 мг)

Печатные чернила (шеллак, этанол безводный, изопропиловый спирт, бутиловый спирт, пропиленгликоль, аммиак водный раствор концентрированный, железа оксид черный, натрия гидроксид, вода очищенная)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

После первого вскрытия алюминиевого пакета – 12 месяцев.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 25 °С, в оригинальной упаковке (блистер).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 капсул в блистер из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги (с перфорацией или без нее).

По 3, 5, 6 или 10 блистеров в запаянном алюминиевом пакете с вложенным внутрь пакетиком с силикагелем.

По 1 запаянному алюминиевому пакету с листком-вкладышем в пачку картонную, на которую дополнительно могут быть нанесены защитные наклейки.

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

Особые требования отсутствуют

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд.,

124 Двора А-Невиа Ст., Тель-Авив 6944020, Израиль

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Тева»

115054, Москва, ул. Валовая, 35,

Тел. +7 (495) 644 22 34,

Факс +7 (495) 644 22 35

info@teva.ru

Республика Беларусь

Представительство ООО Actavis International Limited (Республика Мальта) в Республике Беларусь

220030 Республика Беларусь, г. Минск, ул. Свердлова, д. 2, 2-ой этаж, офисы 132, 135.

Тел. +375 17 388 68 17

Info.Belarus@tevapharm.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУ №ЛП-№(001347)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПРЕВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 27.10.2022

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Такролимус ретард-Тева доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>