

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ТАКРОЛИМУС, 0,5 мг, капсулы

ТАКРОЛИМУС, 1 мг, капсулы

ТАКРОЛИМУС, 5 мг, капсулы

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: такролимус

ТАКРОЛИМУС, 0,5 мг, капсулы

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

ТАКРОЛИМУС, 1 мг, капсулы

Каждая капсула, содержит 1 мг такролимуса в виде такролимуса моногидрата.

ТАКРОЛИМУС, 5 мг, капсулы

Каждая капсула, содержит 5 мг такролимуса в виде такролимуса моногидрата.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы

ТАКРОЛИМУС, 0,5 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы №4, корпус капсулы непрозрачный, белого или почти белого цвета, крышечка капсулы непрозрачная желтого цвета. Содержимое капсул – порошок или уплотненная порошковая масса белого или белого с желтоватым или коричневатым оттенком цвета.

ТАКРОЛИМУС, 1 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы №4, корпус и крышечка капсулы непрозрачные, белого или почти белого цвета. Содержимое капсул – порошок или уплотненная порошковая масса белого или белого с желтоватым или коричневатым оттенком цвета.

ТАКРОЛИМУС, 5 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы №4, корпус капсулы непрозрачный, белого или почти белого цвета, крышечка капсулы непрозрачная, зеленого цвета. Содержимое капсул – порошок или уплотненная порошковая масса белого или белого с желтоватым или коричневатым оттенком цвета.

## **4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**

### **4.1. Показания к применению**

Препарат ТАКРОЛИМУС показан к применению у взрослых и детей.

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

### **4.2. Режим дозирования и способ применения**

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 нежелательных реакций, 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.

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.

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

## Режим дозирования

### Трансплантация печени

#### *Профилактика отторжения трансплантата*

##### Взрослые

Пероральную терапию капсулами такролимус необходимо начинать с дозы 0,10-0,20 мг/кг/сутки, разделив на два приема (например, утром и вечером). Если состояние пациента позволяет принимать капсулы внутрь, применение 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 дозе 0,01-0,05 мг/кг/сутки в виде непрерывной 24-часовой инфузии.

##### Дети

Начальную дозу 0,30 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 дозе 0,05 мг/кг/сутки в виде непрерывной 24-часовой инфузии.

#### *Поддерживающая терапия*

##### Взрослые и дети

В 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, в этом случае может потребоваться коррекция дозы.

#### *Лечение отторжения*

##### Взрослые и дети

Для 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 подраздела «Особые группы пациентов».

## Трансплантация почки

### *Профилактика отторжения*

#### Взрослые

Пероральную терапию капсулами необходимо начинать с дозы 0,20-0,30 мг/кг/сутки, разделив ее на два приема (например, утром и вечером). Терапию препаратом следует начать в течение 24 часов после завершения операции. Если состояние пациента не позволяет принимать препарат внутрь, необходимо начать внутривенную терапию с дозы 0,05-0,10 мг/кг/сутки в виде непрерывной 24-часовой инфузии.

#### Дети

Начальную дозу 0,30 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 0,075-0,100 мг/кг/сутки в виде внутривенной инфузии в течение 24 часов.

### Поддерживающая терапия

#### *Взрослые и дети*

В ходе поддерживающей терапии дозы препарата обычно снижают. В некоторых случаях появляется возможность отменить сопутствующие иммунодепрессанты, оставив такролимус в качестве базового компонента двойной терапии. При улучшении состояния пациента после трансплантации возможно изменение фармакокинетики такролимуса, в этом случае может потребоваться коррекция дозы.

### Лечение реакции отторжения

#### *Взрослые и дети*

Для 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 «Особые группы пациентов».

## Трансплантация сердца

### *Профилактика отторжения*

#### Взрослые

Такролимус 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 0,075 мг/кг/сутки, разделенной на два приема (например, утром и вечером), в течение 5 дней после операции, как только стабилизируется клиническое состояние больного. Если состояние пациента не позволяет принимать препарат внутрь, необходимо начать внутривенную терапию с дозы 0,01-0,02 мг/кг/сутки в виде непрерывной 24-часовой инфузии.

Существует альтернативный подход, при котором пероральный прием такролимуса начинается в течение 12 часов после трансплантации. Этот подход предназначен для пациентов без признаков нарушения функции внутренних органов (например, почек). В таком случае такролимус в начальной дозе 2-4 мг/сут комбинируется с микофенолата мофетиллом и глюкокортикостероидами или сиролимусом и глюкокортикостероидами.

### Дети

После 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 0,03-0,05 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 0,30 мг/кг/сутки и назначаться через 8-12 часов после прекращения внутривенной инфузии. Вслед за индукцией антителами пероральный прием капсул следует начинать с дозы 0,10-0,30 мг/кг/сут, разделенной на два приема (например, утром и вечером).

### Поддерживающая терапия

#### *Взрослые и дети*

В 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 отторжения

#### *Взрослые и дети*

Для 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 такролимуса исходную суточную дозу для взрослых - 0,15 мг/кг/сут, для детей - 0,2-0,3 мг/кг/сут следует разделить на два приема (например, утром и вечером).

Информации о переводе пациентов с терапии циклоспорином на такролимус приводится в конце подраздела «Особые группы пациентов».

#### Рекомендуемые дозы для лечения отторжения после аллотрансплантации других органов

Рекомендации по дозированию такролимуса 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 0,10-0,15 мг/кг/сут.

После аллотрансплантации поджелудочной железы начальная доза составляет 0,20 мг/кг/сут.

После аллотрансплантации тонкой кишки начальная доза препарата составляет 0,3 мг/кг/сут.

#### Перевод с циклоспорина на лечение такролимусом

Одновременное применение лекарственных средств циклоспорина и такролимуса может увеличить период полувыведения циклоспорина и усилить токсические эффекты. Поэтому необходимо проявлять осторожность при переводе пациентов с циклоспорина на терапию такролимусом. Лечение капсулами 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 крови

Выбор дозы такролимуса 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, 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.

#### Особые группы пациентов

##### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью может потребоваться уменьшение дозы для того, чтобы поддерживать целевую минимальную концентрацию препарата в рамках рекомендуемых величин.

##### *Пациенты с почечной недостаточностью*

Так как фармакокинетика такролимуса не меняется в зависимости от почечной функции, коррекции дозы не требуется. Однако в связи с наличием у такролимуса нефротоксического действия рекомендуется тщательно контролировать функцию почек (в том числе концентрацию креатинина в сыворотке крови, клиренс креатинина и уровень диуреза).

### *Пожилые пациенты*

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

### Дети

Для достижения сходных концентраций препарата в крови детям обычно требуются дозы, которые в 1,5-2 раза выше, чем дозы для взрослых.

### Способ применения

В большинстве случаев такролимус в виде капсул назначается перорально.

При необходимости содержимое капсул можно смешать с водой и ввести через назогастральный зонд. Детям до 3-х лет препарат следует принимать, предварительно вскрыв капсулу и смешав ее содержимое с водой.

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.

При пропуске приема капсул такролимуса необходимо вовремя принять следующую дозу. Двойную дозу препарата принимать нельзя.

### **4.3. Противопоказания**

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

### **4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

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), показатели печеночной и почечной функции, гематологические показатели, коагулограмма, уровень протеинемии. При наличии клинически значимых изменений необходима коррекция иммуносупрессивной терапии.

**В практике наблюдались ошибки в применении лекарственных средств такролимуса, включающие необоснованный, непреднамеренный или бесконтрольный перевод пациентов с одной лекарственной формы такролимуса (стандартной или пролонгированной) на другую. Это приводило к серьезным нежелательным явлениям, включая отторжение трансплантата, или другим побочным эффектам, которые могли быть следствием гипо- или**

гипериммуносупрессии, возникшей в результате клинически значимых различий в экспозиции такролимуса. Пациента следует вести на одной из лекарственных форм такролимуса с соответствующим режимом дозирования; изменение лекарственной формы или режима дозирования следует осуществлять только под контролем специалиста в области трансплантологии.

*Вещества, которые могут вступить во взаимодействие с такролимусом*

При одновременном назначении с такролимусом других препаратов, особенно сильных ингибиторов СYP3A4 (например, теллапревир, боцепревир, ритонавир, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, телитромицин или кларитромицин) или индукторов изофермента СYP3A4 (например, рифампицин, рифабутин) – концентрация в крови такролимуса должна мониторироваться с целью своевременной коррекции дозы. При совместном применении препарата с ингибиторами СYP3A4 настоятельно рекомендуется ранний и частый непрерывный мониторинг концентрации такролимуса в крови в течение первых нескольких дней совместного введения, контроль почечной функции и ЭКГ для своевременного выявления удлинения интервала QT, а также тщательное наблюдение на предмет развития других побочных эффектов. При применении лекарственных средств такролимуса следует избегать назначения растительных препаратов, содержащих зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), а также других растительных средств, которые могут вызвать снижение (изменение) концентрации такролимуса в крови и оказать неблагоприятное влияние на терапевтический эффект препарата.

Следует избегать одновременного применения циклоспорина и такролимуса, а также соблюдать осторожность при лечении такролимусом пациентов, которые ранее получали циклоспорин.

Следует избегать приема калия в большом количестве, а также применения калийсберегающих диуретиков.

Одновременное применение такролимуса с препаратами, обладающими известными нефротоксическими или нейротоксическими эффектами, может привести к усилению этих эффектов.

*Вакцинация*

Иммунодепрессанты могут влиять на ответ на вакцинацию, и вакцинация во время терапии такролимусом может быть менее эффективной. Следует избегать применения живых ослабленных вакцин.

*Нарушения со стороны сердца*

Случаи гипертрофии желудочков или гипертрофии перегородок сердца, о которых сообщалось как о кардиомиопатии, редко, но наблюдались у пациентов, принимавших

такролимус. В большинстве случаев гипертрофия миокарда была обратимой и наблюдалась при концентрациях ( $C_0$ ) такролимуса в крови, значительно превышавших максимально рекомендованные. К другим факторам, повышающим риск этого нежелательного явления, относятся: наличие предшествующего заболевания сердца, применение кортикостероидов, артериальная гипертензия, почечная и печеночная дисфункция, инфекции, гиперволемиа, отеки. Пациентам, имеющим высокий риск и получающим интенсивную иммуносупрессивную терапию, особенно 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 предполагаемым или диагностированным врожденным или приобретенным синдромом удлиненного интервала QT, а также больных, получающих препараты, удлиняющие интервал QT, вызывающие электролитные нарушения или увеличивающие концентрацию (экспозицию) такролимуса в крови. Следует также уделять внимание больным с факторами риска удлинения интервала QT, включая больных с эпизодами удлинения интервала QT в индивидуальном или семейном анамнезе, застойной сердечной недостаточностью, брадиаритмиями и электролитными нарушениями.

#### *Нарушения со стороны: желудочно-кишечного тракта*

Прободение желудочно-кишечного тракта отмечалось у больных, лечившихся 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.

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

#### *Лимфопролиферативные заболевания и злокачественные новообразования*

У пациентов, лечившихся такролимусом, возможно развитие посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний (ПТЛЗ), ассоциированных с вирусом Эпштейна-Барр. При одновременном применении такролимуса с антилимфоцитарными антителами (например, даклизумаб, базиликсимаб) риск ЛТЛЗ повышается. Дети до 2 лет, а также

дети с отрицательным тестом на капсидный антиген вируса Эпштейна-Барр относятся к группе высокого риска развития ПТЛЗ. Поэтому перед назначением такролимуса у этой группы пациентов следует провести серологическое исследование на наличие капсидного антигена вируса Эпштейна-Барр. В процессе лечения рекомендуется проводить тщательный мониторинг на вирус Эпштейна-Барр с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Положительная ПЦР на вирус Эпштейна-Барр может сохраняться в течение месяцев и сама по себе не является свидетельством ПТЛЗ или лимфомы.

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.

#### *Синдром обратимой задней энцефалопатии (PRES)*

Имеются сообщения о возникновении синдрома обратимой задней энцефалопатии на фоне терапии такролимусом. Если у пациента, принимающего такролимус, появляются симптомы, характерные для синдрома обратимой задней энцефалопатии: головная боль, психические нарушения, судороги и зрительные нарушения, необходимо провести радиологический метод исследования, например, 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 альтернативный иммунодепрессант. Пациентов следует информировать о необходимости сообщать об изменениях остроты зрения, восприятия цвета, замутнении зрения или изменении поля зрения, и в таких случаях рекомендуется незамедлительно провести соответствующее обследование офтальмологом.

#### *Оппортунистические инфекции*

У пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, включая такролимус, повышен риск оппортунистических инфекций (вызванных бактериями, грибами, вирусами, простейшими). Среди этих инфекций отмечается нефропатия, ассоциированная с ВК- вирусом, а также ассоциированная с JC-вирусом прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ). Пациенты также имеют повышенный риск инфекции

вирусами гепатитов (например, реактивации и инфекции *de novo* вирусами гепатита В и С, а также инфекции вирусом гепатита Е, которая может стать хронической). Такие инфекции часто связаны с глубоким подавлением иммунной системы и могут приводить к тяжелым или фатальным исходам, что необходимо принимать во внимание при проведении дифференциального диагноза у пациентов, имеющих признаки нарушения печеночной или почечной функции, или неврологические симптомы на фоне иммуносупрессивной терапии. Их профилактику и лечение следует проводить в соответствии с относящимися к этому клиническими руководствами.

#### *Парциальная красноклеточная аплазия костного мозга*

Были зарегистрированы случаи парциальной красноклеточной аплазии костного мозга (ПККА) у пациентов, получавших такролимус. У всех пациентов были отмечены факторы риска ПККА, такие как наличие парвовирус В19 инфекции, заболевания или проведение сопутствующей терапии, связанные с возможностью развития ПККА.

#### *Информация о некоторых вспомогательных веществах, входящих в состав препарата*

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует применять этот препарат.

### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

#### Метаболические взаимодействия

Такролимус, находящийся в системном кровотоке, метаболизируется печеночным цитохромом СYP3A4. При пероральном приеме такролимус также подвергается метаболизму в системе кишечного цитохрома СYP3A4.

Одновременный прием препаратов или лекарственных растений с установленным ингибирующим или индуцирующим действием на СYP3A4 может соответственно повысить или понизить концентрации такролимуса в крови. Для поддержания адекватной и постоянной экспозиции такролимуса при одновременном назначении с препаратами, способными менять активность СYP3A4 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 (с помощью электрокардиографии), почечную функцию и возможные побочные эффекты.

#### Ингибиторы метаболизма

На основании клинического опыта было установлено, что концентрацию такролимуса в крови могут существенно повышать следующие лекарственные средства: противогрибковые средства (кетоназол, флуконазол, итраконазол, вориконазол и изавуконазол), макролидные антибиотики (эритромицин и кларитромицин), ингибиторы протеазы ВИЧ (ритонавир, нелфинавир, саквинавир) или ингибиторы протеазы вируса гепатита С (например, телапревир, боцепревир, комбинация омбитасвира и паритапревира с ритонавиром, применяемая вместе с дасабувиром или без него), ати-ЦМВ препаратом летемовиром, усилителем фармакокинетики кобицистатом и ингибиторами тирозинкиназы нилотинибом и иматинибом.

При назначении этих препаратов с такролимусом может потребоваться снижение доз такролимуса почти у всех больных. Быстрое повышение концентрации такролимуса может происходить при совместном применении с ингибиторами СYP3A4. Сообщалось о случаях, когда резкое повышение концентрации такролимуса происходило очень быстро, уже в течение 1-3 дней после совместного применения с сильным ингибитором СYP3A4 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 выявления удлинения интервала QT), а также тщательное наблюдение на предмет развития других побочных эффектов.

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

В исследованиях *in vitro* было показано, что потенциальными ингибиторами метаболизма такролимуса являются следующие вещества: бромкриптин, кортизон, дапсон, эрготамин, гестоден, лидокаин, мефенитоин, миконазол, мидазолам, нилвадипин, норэтистерон, хинидин, тамоксифен, (триацетил)олеандомицин.

Рекомендуется избегать грейпфрутового сока в связи с возможностью повышения уровня такролимуса в крови. Лансопризол и циклоспорин могут потенциально ингибировать СYP3A4-опосредованный метаболизм такролимуса и повышать его концентрацию в крови.

Другие потенциальные взаимодействия, увеличивающие системную экспозицию такролимуса

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

Другие потенциальные взаимодействия, которые могут увеличивать системную экспозицию такролимуса, включают взаимодействия с прокинетиками (например, метоклопрамид и цизаприд), циметидином, магния гидроксидом и алюминия гидроксидом.

#### Индукторы метаболизма

На основании клинического опыта было установлено, что концентрацию такролимуса в крови могут существенно снизить следующие лекарственные средства: рифампицин, фенитоин, зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*). При одновременном назначении этих препаратов с такролимусом может потребоваться увеличение доз такролимуса почти у всех пациентов.

Клинически значимые взаимодействия наблюдались с фенobarбиталом.

Кортикостероиды в поддерживающих дозах обычно снижают концентрацию такролимуса в крови. Высокие дозы преднизолона или метилпреднизолона, применяющиеся для лечения острого отторжения, могут увеличивать или уменьшать уровень такролимуса в крови. Карбамазепин, метамизол натрия и изониазид 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 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. 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, 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 потенциально неблагоприятные лекарственные взаимодействия

Одновременное применение такролимуса с лекарственными средствами, обладающими нефро- или нейротоксичностью (например, аминогликозиды, ингибиторы гиразы, ванкомицин, котримоксазол, нестероидные противовоспалительные средства, ганцикловир, ацикловир), может способствовать усилению этих эффектов.

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

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.

#### Несовместимость

Такролимус несовместим с поливинилхлоридом (ПВХ).

Пробирки, шприцы и другое оборудование, используемое при приготовлении суспензии из капсул препарата ТАКРОЛИМУС, не должны содержать ПВХ.

## **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

### Беременность

Результаты 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.

Существует риск преждевременных родов (на сроке < 37 недель), а также гиперкалиемии у новорожденного, которая самопроизвольно нормализуется.

### Лактация

Согласно 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.

### Фертильность

При проведении доклинических исследований на крысах отмечалось отрицательное влияние такролимуса на мужскую фертильность, что выражалось в уменьшении числа и подвижности сперматозоидов.

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

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.

#### 4.8. Нежелательные реакции

##### Резюме профиля безопасности

В связи с особенностями основного заболевания и большим количеством лекарственных средств, применяемых одновременно после трансплантации, профиль нежелательных реакций иммунодепрессантов установить сложно. Многие из нежелательных реакций, представленных ниже, обратимы и/или уменьшаются при снижении дозы. Пероральный прием ассоциируется с меньшим риском нежелательных реакций по сравнению с внутривенным введением препарата.

##### Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции приведены в соответствии с системно-органный классификацией и с распределением по частоте возникновения. В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения их серьезности.

Частота нежелательных реакций определена следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$  случаев), часто ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$  случаев), нечасто ( $\geq 1/1000$  и  $< 1/100$  случаев), редко ( $\geq 1/10000$  и  $< 1/1000$  случаев), очень редко ( $< 1/10000$  случаев) и частота неизвестна (невозможно оценить частоту исходя из доступных данных).

##### *Инфекционные и паразитарные заболевания*

На фоне терапии такролимусом, как и другими иммунодепрессантами, повышается риск локальных и генерализованных инфекционных заболеваний (вирусных, бактериальных, грибковых, протозойных). Может ухудшиться течение ранее диагностированных инфекционных заболеваний. Случаи нефропатии, ассоциированной с ВК-вирусом, а также прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), ассоциированной с JC-вирусом, наблюдались на фоне иммуносупрессивной терапии, включая терапию такролимусом.

##### *Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)*

Пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию, имеют более высокий риск злокачественных опухолей. При применении такролимуса отмечено возникновение как доброкачественных, так и злокачественных новообразований, в том числе вирус Эпштейна-Барр - ассоциированных лимфопролиферативных заболеваний и рака кожи.

Системно-органный класс	Категория частоты	Нежелательная реакция
-------------------------	-------------------	-----------------------

<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	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, тромботическая микроангиопатия
	частота неизвестна	парциальная красноклеточная аплазия, агранулоцитоз, гемолитическая анемия, фебрильная нейтропения
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	частота неизвестна	аллергические и анафилактические реакции
<i>Эндокринные нарушения</i>	редко	гирсутизм
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	очень часто	гипергликемия, сахарный диабет, гиперкалиемия
	часто	гипомагниемия, гипофосфатемия, гипокалиемия, гипокальциемия, гипонатриемия, гиперволемия, гиперурикемия, снижение аппетита, метаболический ацидоз, гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, электролитные нарушения
	нечасто	обезвоживание, гипопротеинемия, гиперфосфатемия, гипогликемия
<i>Психические нарушения</i>	очень часто	бессонница

	часто	тревожность, спутанность сознания и дезориентация, депрессия, подавленное настроение, аффективные расстройства, ночные кошмары, галлюцинации, психические расстройства
	нечасто	психотические расстройства
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	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
	частота неизвестна	синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES)
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	часто	нечеткость зрения, фотофобия, заболевания глаз, нарушение зрения
	нечасто	катаракта
	редко	слепота
	частота неизвестна	нейропатия зрительного нерва
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>	часто	шум (звон) в ушах
	нечасто	снижение слуха
	редко	нейросенсорная глухота
	очень редко	нарушение слуха

<i>Нарушения со стороны сердца</i>	часто	ишемические коронарные расстройства, тахикардия
	нечасто	желудочковые аритмии и остановка сердца, сердечная недостаточность, кардиомиопатии, гипертрофия желудочков, суправентрикулярные аритмии, нарушения ритма и частоты сердечных сокращений и пульса
	редко	перикардальный выпот
	очень редко	желудочковая тахикардия типа «пируэт» (двунаправленная веретенообразная желудочковая тахикардия)
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	очень часто	артериальная гипертензия
	часто	кровотечение, тромбоэмболические и ишемические осложнения, нарушение периферического кровообращения, сосудистая гипотензия
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	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
<i>Желудочно-кишечные</i>	очень часто	диарея, тошнота

<i>нарушения</i>	часто	<p>воспалительные заболевания</p> <p>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 распираания в животе, жидкий стул, симптомы нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта</p>
	нечасто	<p>паралитическая кишечная непроходимость (паралитический илеус), перитонит, острый и хронический панкреатит, повышение активности амилазы в крови, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, нарушение эвакуаторной функции желудка</p>
	редко	<p>частичная кишечная непроходимость, панкреатические псевдокисты</p>
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	часто	<p>повышение активности «печеночных» ферментов, патологические изменения функциональных печеночных тестов, нарушения функции печени, холестаз и желтуха, поражение клеток печени и гепатит, холангит</p>
	редко	<p>тромбоз печеночной артерии, облитерирующий эндофлебит</p>

		печеночных вен
	очень редко	печеночная недостаточность, стеноз печеночных протоков
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	часто	зуд, сыпь, алопеция, акне, гипергидроз
	нечасто	дерматит, фотосенсибилизация
	редко	токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла)
	очень редко	синдром Стивенса-Джонсона
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	часто	артралгия, мышечные судороги, боль в конечностях, боль в спине
	нечасто	суставные расстройства
	редко	снижение подвижности
<i>Нарушения со стороны почек и путей мочевого пузыря</i>	очень часто	нарушение почечной функции
	часто	почечная недостаточность, острая почечная недостаточность, олигурия, острый канальцевый некроз, токсическая нефропатия, мочевого пузыря, расстройства со стороны мочевого пузыря и уретры
	нечасто	анурия, гемолитический уремический синдром
	очень редко	нефропатия, геморрагический цистит
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>	нечасто	дисменорея и маточное кровотечение
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	часто	астения, лихорадочные состояния, отеки, боль и дискомфорт, нарушения восприятия температуры тела

	нечасто	полиорганная недостаточность, гриппоподобный синдром, нарушения восприятия температуры окружающей среды, ощущение сдавливания в груди, чувство тревоги, ухудшение самочувствия, повышение активности лактатдегидрогеназы в крови, снижение массы тела
	редко	жажда, потеря равновесия (падения), ощущение скованности в грудной клетке, затруднения движения, язва
	очень редко	увеличение массы жировой ткани
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	часто	отклонения от нормы показателей функции печени, повышение активности щелочной фосфатазы в крови, увеличение веса
	нечасто	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
	очень редко	отклонение от нормы показателей эхокардиографии, удлинение интервала QT на электрокардиограмме
<i>Травмы, интоксикации и осложнения процедур</i>	часто	первичная дисфункция трансплантата

*В практике наблюдались ошибки в применении препаратов такролимуса, включающее необоснованный, непреднамеренный или бесконтрольный перевод пациентов с одной лекарственной формы такролимуса (стандартной или пролонгированной) на другую, а*

также зарегистрированы связанные с ними случаи отторжения трансплантата (по имеющимся данным частота не может быть оценена).

#### 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*

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Тел.: +7 (800) 550-99-03

Эл. почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

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

### **4.9. Передозировка**

#### Симптомы

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, повышение сывороточного креатинина, повышение активности аланинаминотрансферазы.

#### Лечение

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.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессивное средство – кальциневрина ингибитор.

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 ингибирует кальциневрин, обеспечивая кальцийзависимое блокирование путей передачи Т-клеточных сигналов и предотвращая транскрипцию дискретного ряда лимфокинных генов.

Такролимус – высокоактивный иммунодепрессант. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* такролимус отчетливо уменьшал образование цитотоксических лимфоцитов, которые играют ключевую роль в реакции отторжения трансплантата. Такролимус подавляет формирование цитотоксических лимфоцитов, которые отвечают в основном за отторжение трансплантата, снижает активацию Т-клеток, зависящую от Т-хелперов пролиферацию В-клеток, а также формирование лимфокинов (интерлейкин-2, -3,  $\gamma$ -интерферон), экспрессию рецептора интерлейкина-2.

### 5.2. Фармакокинетические свойства

#### Абсорбция

Такролимус абсорбируется из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

При пероральном приеме препарата среднее время достижения максимальной концентрации ( $T_{C_{max}}$ ) 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 (0,3 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 ( $C_{\max}$ ) (50 %) и увеличение  $TC_{\max}$  (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  $C_{\max}$  (на 15-38 %) и увеличение  $TC_{\max}$  (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.

В исследованиях с участием здоровых добровольцев была показана биоэквивалентность капсул такролимуса 0,5 мг, 1,0 мг и 5,0 мг при приеме в равных дозах.

#### *Распределение*

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 (> 98,8 %) с белками, в основном с сывороточным альбумином и  $\alpha$ -1-кислым гликопротеинам.

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 47,6 л.

Такролимус является препаратом с низким уровнем клиренса. У здоровых добровольцев среднее значение общего клиренса, оцениваемого по концентрации такролимуса в цельной крови, составляет 2,25 л/час. У взрослых пациентов с трансплантантом печени, почки и сердца значения этого параметра составили 4,1, 6,7 и 3,9 л/час соответственно. У детей с трансплантантом печени значение общего клиренса примерно в 2 раза выше, чем у взрослых пациентов с трансплантантом печени. Низкий гематокрит и гипопропротеинемия способствуют увеличению несвязанной фракции такролимуса, ускоряя клиренс такролимуса.

Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) такролимуса продолжителен и изменчив. У здоровых добровольцев среднее значение  $T_{1/2}$  из цельной крови составляет примерно 43 часа. У взрослых и детей с трансплантатом печени  $T_{1/2}$  в среднем составляет 11,7 и 12,4 часов, соответственно, по сравнению с 15,6 часами у взрослых пациентов с трансплантатом почки.

### Биотрансформация

Такролимус активно метаболизируется в печени, в основном 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.

### Элиминация

После приема такролимуса, меченого  $^{14}\text{C}$  изотопом, большинство радиоактивно-меченого 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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

*Содержимое капсулы:*

Лактоза

Винная кислота

Гипролоза

Кроскармеллоза натрия

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Для дозировки 0,5 мг:

*Корпус капсулы:*

Титана диоксид

Желатин

*Крышка капсулы:*

Титана диоксид

Краситель хинолиновый желтый

Краситель солнечный закат желтый

Желатин

Для дозировки 1 мг:

*Корпус капсулы:*

Титана диоксид

Желатин

*Крышка капсулы:*

Титана диоксид

Желатин

Для дозировки 5 мг:

*Корпус капсулы:*

Титана диоксид

Желатин

*Крышка капсулы:*

Титана диоксид

Индигокармин

Краситель железа оксид желтый

Желатин

## **6.2. Несовместимость**

Такролимус несовместим с поливинилхлоридом (ПВХ). Пробирки, шприцы и другое оборудование, используемое при приготовлении суспензии из капсул препарата, не должны содержать ПВХ.

## **6.3. Срок годности (срок хранения)**

2 года.

## **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

## **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки OPA/Al/PVC и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 3, 5, 6, 8 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем (инструкцией по применению) в пачку из картона коробочного.

**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**

*Российская Федерация*

ООО «НАНОФАРМА ДЕВЕЛОПМЕНТ»

Юридический адрес: Республика Татарстан, 420095, г. Казань, ул. Восстания, д. 102в.

Тел.: +7 (843) 212-54-99

Адрес электронной почты: [info@nano-pharma.ru](mailto:info@nano-pharma.ru)

### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

*Российская Федерация*

ООО «Изварино Фарма»

108817, г. Москва, поселение Внуковское, Внуковское шоссе 5-й км, домовладение 1, стр. 1.

Тел.: +7 (495) 232-56-55

Факс: +7 (495) 232-56-54

Адрес электронной почты: [info@izvarino-pharma.ru](mailto:info@izvarino-pharma.ru)

## **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

## **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

## **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

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