

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
16.04.2019 № 853
Реєстраційне посвідчення
 № UA/17356/01/01
UA/17356/01/02
UA/17356/01/03

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ТАКРОЛІМУС САНДОЗ®
(TACROLIMUS SANDOZ®)

Склад:

діюча речовина: tacrolimus;
 1 капсула тверда містить 0,511 мг, або 1,022 мг або 5,110 мг такролімусу моногідрату, еквівалентно такролімусу 0,5 мг, або 1 мг або 5 мг;
допоміжні речовини: гіпромелоза, лактози моногідрат, натрію кроскармелоза, етанол безводний*, магнію стеарат,
оболонка капсули: титану діоксид (E 171), натрію лаурилсульфат, сорбітану монолаурат, желатин, заліза оксид жовтий (E 172)**, заліза оксид червоний (E 172)***, заліза оксид чорний (E 172)****.
 * - не міститься в готовому продукті.
 ** - міститься тільки в капсулах з дозуванням 0,5 мг та 1 мг.
 *** - міститься тільки в капсулах з дозуванням 1 мг та 5 мг.
 **** - міститься тільки в капсулах з дозуванням 1 мг.

Лікарська форма. Капсули тверді.

Основні фізико-хімічні властивості:
 капсули по 0,5 мг: капсули розміром «4» з непрозорим корпусом білого кольору та ковпачком кольору слонов'я кістки, наповнені порошком від білого до майже білого кольору;
 капсули по 1 мг: капсули розміром «4» з непрозорим корпусом білого кольору та ковпачком світло-коричневого кольору, наповнені порошком від білого до майже білого кольору;
 капсули по 5 мг: капсули розміром «3» з непрозорим корпусом білого кольору та ковпачком оранжево-червоного кольору, наповнені порошком від білого до майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Інгібітор кальциневрину.
 Код АТХ L04A D02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.
 Такролімус є макролідом, який виробляється штамом бактерій *Streptomyces tsukubaensis*. Такролімус – це високоактивний імуносупресивний препарат, що пригнічує формування цитотоксичних лімфоцитів, які в основному відповідають за відторгнення трансплантату, знижують активацію Т-клітин, залежну від Т-хелперів проліферацію В-клітин, а також формування лімфокінів (таких як інтерлейкіни-2, -3 та γ-інтерферон), експресію рецептора інтерлейкіну-2.
 На молекулярному рівні ефекти такролімусу зумовлюються зв'язуванням з цитозольним білком (FKBP12), який відповідає за внутрішньоклітинну акумуляцію препарату. Комплекс FKBP12-такролімус специфічно та конкурентно зв'язується з кальциневрином та інгібує його, що призводить до кальційзалежного інгібування Т-клітинних сигнальних шляхів трансдукції, таким чином запобігає транскрипції дискретної групи лімфокінних генів.



*Фармакокінетика.**Абсорбція.*

Такролімус абсорбується зі шлунково-кишкового тракту.

Концентрації (C_{\max}) такролімусу в крові досягають піку приблизно через 1-3 години. У деяких пацієнтів препарат невідривно абсорбується протягом тривалого періоду, досягаючи відносно рівного профілю абсорбції.

Біодоступність такролімусу при прийомі внутрішньо становить у середньому 20-25 %.

Після перорального застосування (0,3 мг/кг/добу) препарату пацієнтам з трансплантатом печінки у більшості хворих рівноважні концентрації досягалися протягом 3 днів.

У здорових добровольців показано, що лікарські засоби Такролімус Сандоз® по 0,5 мг, 1 мг та 5 мг біоеквівалентні при застосуванні їх в еквівалентних дозах.

Швидкість та ступінь всмоктування такролімусу вища при прийомі препарату натще. При одночасному застосуванні препарату з їжею знижувалася швидкість та ступінь абсорбції такролімусу, що найбільш виражено після прийому їжі з високим вмістом жиру. Вплив їжі з високим вмістом вуглеводів менш виражений.

У пацієнтів з трансплантатом печінки у стабільному стані біодоступність знижувалася при пероральному застосуванні препарату після вживання їжі з помірним вмістом жирів. Було відзначено також зниження площі під фармакокінетичною кривою AUC (27 %), максимальної концентрації C_{\max} (50 %) та збільшення t_{\max} (173 %) у нерозведеній крові.

У дослідженні пацієнтів з трансплантатом нирок у стабільному стані при пероральному застосуванні такролімусу одразу після стандартного легкого сніданку вплив на пероральну біодоступність менш виражений. Було відзначено зниження площі під фармакокінетичною кривою AUC (2-12 %) та максимальної концентрації C_{\max} (15-38 %) та збільшення t_{\max} (38-80 %) у нерозведеній крові.

Виділення жовчі не впливає на абсорбцію.

Спостерігається сильна кореляція між AUC та мінімальними рівнями препарату у нерозведеній крові при досягненні рівноважного стану. У зв'язку з цим моніторинг мінімальних рівнів препарату у нерозведеній крові може допомогти адекватно оцінити системний вплив препарату.

Розподіл

Характер розподілу такролімусу після внутрішньовенного введення можна описати як двофазовий.

У системному кровотоці такролімус значною мірою зв'язується з еритроцитами. Співвідношення нерозведена кров/плазмова концентрація становить приблизно 20:1. У плазмі крові препарат значною мірою зв'язується (> 98,8 %) з білками, в основному із сироватковими альбуміном та α -1-кислим глікопротеїном.

Такролімус широко розподіляється в організмі. Рівноважний об'єм розподілу на основі плазматичних концентрацій становить приблизно 1300 л (здорові добровольці). Відповідний показник на основі нерозведеної крові у середньому становить 47,6 л.

Такролімус – препарат з низьким рівнем кліренсу. У здорових добровольців середнє значення загального кліренсу, який оцінюється за концентраціями препарату в нерозведеній крові, становить 2,25 л/годину. У дорослих пацієнтів з трансплантатом печінки та нирок значення цього параметра становили 4,1 л/годину та 6,7 л/годину відповідно. У дітей з трансплантатом печінки значення загального кліренсу приблизно в 2 рази є вищим, ніж у дорослих хворих із трансплантатом печінки.

Слід взяти до уваги такі фактори, які призводять до підвищеного кліренсу: низький рівень гематокриту та білка (призводять до підвищення рівня незв'язаної фракції такролімусу) чи підвищення метаболізму внаслідок прийому кортикостероїдів.

Період напіввиведення такролімусу є тривалим та змінним. У здорових добровольців середнє значення періоду напіввиведення з нерозведеної крові становить приблизно 43 години. У дорослих пацієнтів та дітей з трансплантатом печінки період напіввиведення в середньому становить 11,7 години та 12,4 години відповідно порівняно з 15,6 годинами у дорослих пацієнтів з трансплантатом нирки. У пацієнтів з трансплантатом підвищення кліренсу препарату призводить до зменшення періоду напіввиведення.



Метаболізм

Такролімус метаболізується у печінці, головним чином цитохромом P4503A4 і також має сильну інгібуючу дію на цитохроми P450 1A і 3A4. При проходженні через печінку метаболізація діючої речовини, ймовірно, охоплює монодеметиловання та гідроксилювання. Даних про другий прохід через печінку немає. Такролімус також метаболізується значною мірою в кишечнику.

Встановлено кілька метаболітів. При використанні моделей *in vitro* виявлено, що тільки один метаболіт (31-О-диметил-такролімус) має істотну імуносупресивну активність. Інші метаболіти володіють слабкою або нульовою активністю. У системному кровообігу наявний тільки один метаболіт у низькій концентрації. Таким чином, метаболіти не впливають на фармакологічну активність такролімусу.

Елімінація

Після перорального введення такролімусу, міченого ¹⁴C ізотопом, більшість радіоактивно-міченого препарату виводилося з фекаліями. Приблизно 2 % виводиться з сечею. Менше 1 % незміненого такролімусу було виявлено в сечі та фекаліях, що вказує на те, що такролімус практично повністю метаболізується до елімінації. Основним шляхом елімінації є жовч.

Кінетика в особливих клінічних ситуаціях

Пацієнти похилого віку: згідно з наявним на сьогоднішній день досвідом кінетичні властивості такролімусу у цих пацієнтів не змінюються.

Діти: у дітей середній загальний кліренс приблизно вдвічі перевищує такий кліренс у дорослих. У наявності є дані тільки стосовно трансплантації печінки.

Печінкова недостатність: пацієнти з печінковою недостатністю схильні до підвищення рівнів такролімусу в крові при тривалішому періоді напіввиведення та зниженому кліренсі у порівнянні з пацієнтами з нормальною функцією печінки.

Оскільки діюча речовина метаболізується насамперед у печінці, за станом пацієнтів цієї групи слід здійснювати ретельний контроль і при необхідності здійснювати відповідне коригування дози.

Ниркова недостатність: оскільки такролімус метаболізується майже повністю, дуже добре розчиняється у жирах і має молекулярну масу 822, він не піддається діалізу. Отже, для пацієнтів з нирковою недостатністю або пацієнтів, які одержують діаліз, змінювати дозу не потрібно.

Але корекція застосовуваної дози може бути необхідна пацієнтам, які страждають на ниркову недостатність, обумовлену прийомом такролімусу.

Клінічні характеристики.

Показання.

Профілактика відторгнення алогенних печінкових або ниркових трансплантатів.

Лікування реакцій відторгнення трансплантата після трансплантації печінки.

Профілактика відторгнення алогенних трансплантатів серця в комбінації з азатіоприном та стероїдами або в комбінації з мікофенолату мофетиллом і стероїдами.

Лікування відторгнення трансплантатів, які не реагують на інші види стандартної імуносупресивної терапії.

Протипоказання.

Гіперчутливість до такролімусу, інших макролідів або до будь-якої з допоміжних речовин.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Метаболічні взаємодії

Системно доступний такролімус метаболізується у печінці CYP3A4. Існують також докази шлунково-кишкового метаболізму CYP3A4 у стінці кишечника. Одночасний прийом лікарських засобів, у т.ч. рослинного походження з установленою інгібуючою або індукуючою дією на CYP3A4 може впливати на метаболізм такролімусу і, відповідно, підвищувати або зменшувати концентрації такролімусу у крові.

При одночасному застосуванні речовин, що потенційно можуть змінювати метаболізм CYP3A4, суворо рекомендується уважно стежити за рівнем такролімусу в крові, а також подовженням інтервалу QT (ЕКГ), контролювати функцію нирок та інші побічні ефекти, та відповідно, при



необхідності, перервати або змінити дозу такролімусу, для підтримки еквівалентної експозиції такролімусу (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»).

Інгібітори метаболізму

Для наступних лікарських засобів клінічно показана можливість збільшення рівня такролімусу у крові.

Сильні взаємодії спостерігалися з протигрибковими лікарськими засобами, такими як кетоконазол, флуконазол, ітраконазол і вориконазол, макролідний антибіотик еритроміцин, інгібіторами ВІЛ протеази (наприклад, ритонавір, нелфінавір, саквінавір) або інгібіторами протеази вірусу гепатиту С (наприклад, телапревір, боцепревір). Одночасне використання цих речовин може спричинити необхідність зменшувати дози такролімусу майже у всіх пацієнтів.

Слабші взаємодії спостерігалися з клотримазолом, кларитроміцином, джозаміцином, ніфедипіном, нікардипіном, дилтіаземом, верапамілом, аміодароном, даназолом, етинілестрадіолом, омепразолом і нефазодоном і лікарських засобів, що містять екстракт лимонника (*Schisandra sphenanthera*), відому як південна магнолія виноградної лози чи південна ягода з п'ятьма смаками. У дослідженнях *in vitro* наступні речовини були виділені в якості потенційних інгібіторів метаболізму такролімусу: бромокриптин, кортизон, дапсон, ерготамін, гестоден, лідокаїн, мефенітоїн, міконазол, мідазолам, нілвадипін, норетистерон, хінідин, тамоксифен, тролеандоміцин.

Грейпфрутовий сік, як повідомляється, може збільшити рівень такролімусу в крові, тому слід уникати його застосування.

Лансопрозол і циклоспорин потенційно можуть інгібувати процес CYP3A4-опосередкованого метаболізму такролімусу і тим самим збільшити показники концентрації такролімусу в крові.

Інші взаємодії, що потенційно призводять до збільшення рівня такролімусу в крові

Такролімус значною мірою зв'язується з білками плазми крові. Можливі взаємодії з іншими активними речовинами, для яких встановлено, що вони мають високу спорідненість до білків плазми (наприклад, НПЗЗ, пероральні антикоагулянти або пероральні протидіабетичні засоби). Інші потенційні взаємодії, які можуть збільшити системний вплив такролімусу, включають взаємодії з прокінетичним лікарським засобом метоклопрамідом, з циметидином і магній-алюміній-гідроксидом.

Індуктори метаболізму

На підставі клінічного досвіду було встановлено, що концентрацію такролімусу в крові можуть зменшити наступні препарати:

сильні взаємодії спостерігалися з рифампіцином, фенітоїном, лікарських засобів на основі звіробію; при цьому може бути необхідним збільшення дози такролімусу майже у всіх хворих. Клінічно значущі взаємодії спостерігалися також з фенобарбіталом. Підтримуючі дози кортикостероїдів знижують концентрацію такролімусу в крові.

Високі дози преднізолону або метилпреднізолону, що застосовуються для лікування гострого відторгнення, можуть збільшувати або зменшувати рівні такролімусу в крові. Карбамазепін, метамізол та ізоніазид можуть знижувати концентрації такролімусу в крові.

Вплив такролімусу на метаболізм інших лікарських засобів

Такролімус – відомий інгібітор CYP3A4, тому одночасне застосування такролімусу з лікарськими засобами, які метаболізуються з участю CYP3A4, може впливати на метаболізм таких лікарських засобів.

Період напіввиведення циклоспорину продовжується, коли одночасно застосовується такролімус. Крім того, може мати місце синергічний ефект/додатковий нефротоксичний вплив. З цих причин комбіноване введення циклоспорину і такролімусу не рекомендується, а лікарю слід проявляти обережність при призначенні такролімусу пацієнтам, які раніше отримували циклоспорин (див.розділ «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Для такролімусу було показано, що даний лікарський засіб може спричинити підвищення рівня фенітоїну в крові.

Оскільки такролімус може зменшити терапевтичний діапазон гормональних контрацептивів, що зазвичай призводить до збільшення гормональної експозиції, слід проявляти особливу увагу та обережність при прийнятті рішення про методи контрацепції.



На даний час накопичені недостатні знання про взаємодію між такролімусом і статинами. Клінічні дані свідчать про те, що фармакокінетика статинів значною мірою не змінюється при одночасному застосуванні з такролімусом.

Дослідження на тваринах показали, що такролімус може потенційно зменшити кліренс і збільшити період напіврозпаду пентобарбіталу та феназону.

Інші взаємодії, що призводять до клінічно шкідливих наслідків

Одночасне застосування такролімусу з лікарськими засобами, для яких встановлена нефротоксична або нейротоксична дія може збільшити ці ефекти (наприклад, аміноглікозиди, інгібітори гірази, ванкоміцин, сульфаметазол-триметоприм, НПЗП, ганцикловір або ацикловір). Відзначається підвищена нефротоксичність після застосування амфотерицину В та ібупрофену у поєднанні з такролімусом.

Оскільки лікування такролімусом може бути пов'язано з гіперкаліємією або може збільшити прояви вже існуючої гіперкаліємії, слід уникати підвищеного споживання калію або застосування калійзберігаючих діуретиків (наприклад, амілорид, триамтерен або спіронолактон) (див. розділ «Особливості застосування»).

Імуносупресанти можуть вплинути на відповідь на вакцинацію, тому ефект від проведення вакцинації при лікуванні такролімусом може бути менш ефективним. Слід уникати застосування ослаблених живих вакцин (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

Відзначалися помилки при застосуванні лікарського засобу, у тому числі при випадковому, ненавмисному або неконтрольованому заміщенні лікарських форм такролімусу негайного вивільнення або пролонгованої форми. Це може призвести до виникнення серйозних побічних реакцій, у тому числі відторгнення трансплантата або інших побічних реакцій, які можуть бути наслідком або недостатньої, або надмірної дії такролімусу. Пацієнтів слід підтримувати на одній лікарській формі такролімусу з відповідним щоденним режимом дозування; зміни у лікарських формах або режимах повинні відбуватися тільки під ретельним наглядом фахівця з трансплантації (див. розділ «Спосіб застосування та дози» і «Побічні реакції»).

У початковому посттрансплантаційному періоді слід проводити періодичний моніторинг наступних параметрів: артеріальний тиск, ЕКГ, неврологічний статус і стан зору, рівень глікемії натще, концентрація електролітів (особливо калію), показники печінкової і ниркової функції, гематологічні показники, коагулограма, визначення рівня білка в крові. При наявності клінічно значущих змін необхідна корекція імуносупресивної терапії.

Перевірку функції нирок слід виконувати часто, насамперед слід контролювати кількість сечі, яка виділяється в перші дні після трансплантації. При необхідності дозу слід скоригувати.

При одночасному застосуванні лікарських засобів з потенційними взаємодіями, особливо інгібіторів СYP3A4 (таких як теллапревір, боцепревір, ритонавір, кетоконазол, вориконазол, ітраконазол, телітроміцин або кларитроміцин) або індукторів СYP3A4 (такі як рифампіцин, рифабутин) – необхідно контролювати рівень такролімусу в крові, щоб підтримувати необхідні показники експозиції такролімусу. Для окремих пацієнтів може бути необхідним значне зниження дози до >90%, насамперед, при застосуванні теллапревіру.

При застосуванні такролімусу слід уникати призначення рослинних препаратів, що містять звіробій (*Hypericum perforatum*), через ризик виникнення взаємодій, що призводять до зниження рівня такролімусу в крові і зниження терапевтичного ефекту такролімусу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Слід уникати одночасного застосування циклоспорину і такролімусу, з обережністю застосовувати такролімус пацієнтам, які раніше отримували циклоспорин (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У пацієнтів у стабільному стані, яким проведено трансплантацію і які лікувалися циклоспорином та мікофенолату мофетилом (1 г двічі на добу), при переході із застосування циклоспорину на застосування такролімусу спостерігалися прибл. 30% підвищення показника AUC (площі під фармакокінетичною кривою) мікофенолової кислоти (МФК) в плазмі крові, а також прибл. 20% зниження показника AUC глюкуроніду МФК в плазмі крові (ГМФК). Показник C_{max}



(максимальної концентрації) МФК залишався без змін, в той час як показник C_{max} ГМФК знижувався приблизно на 20%. Таким чином, при переході із застосування комбінації циклоспорину та мікофенолату мофетилу на застосування комбінації такролімусу та мікофенолату мофетилу слід визначати рівень мікофенолової кислоти і при необхідності коригувати дозування мікофенолату мофетилу.

Слід уникати прийому препаратів/продуктів, що містять високу кількість калію або калійзберігаючих діуретиків (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

При одночасному застосуванні такролімусу з лікарськими засобами з відомою нефротоксичною або нейротоксичною дією може підвищуватися ризик виникнення нефротоксичних і нейротоксичних реакцій (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Вакцинація

Імуносупресанти можуть вплинути на відповідь на вакцинацію, вакцинація може бути менш ефективною при лікуванні такролімусом. Слід уникати використання живих ослаблених вакцин.

Шлунково-кишкові розлади.

У пацієнтів, які отримували такролімус, повідомлялося про шлунково-кишкові перфорації. Перфорація шлунково-кишкового тракту є медично важливим ускладненням, що може призвести до стану, що загрожує життю чи серйозного стану. Слід негайно при появі підозрюваних проявів чи симптомів призначити адекватне лікування.

При діареї рівні такролімусу в крові можуть значно змінюватися; при виникненні діареї необхідний додатковий ретельний моніторинг концентрацій такролімусу в крові.

Серцеві захворювання

Випадки гіпертрофії шлуночків або гіпертрофії перегородок серця, про які повідомлялося як про кардіоміопатії, відзначалися рідко. У більшості випадків гіпертрофія міокарда була зворотна, спостерігалася переважно у дітей при концентраціях такролімусу в крові, що перевищують максимальні рекомендовані рівні. До інших факторів, що підвищують ризик цього небажаного явища, відносяться: наявність попереднього захворювання серця, застосування кортикостероїдів, артеріальна гіпертензія, ниркова і печінкова дисфункція, інфекції, гіперволемія, набряки. Відповідно, пацієнтам, які мають високий ризик, особливо дітям молодшого віку та тим пацієнтам, які отримують інтенсивну імуносупресивну терапію, до і після трансплантації (через 3 місяці і потім через 9-12 місяців) необхідно контролювати, проводити ехокардіографічний та ЕКГ-контроль. Якщо виявляються аномалії, слід розглянути питання про зниження дози такролімусу або заміни препарату на інший імунодепресант.

Такролімус може подовжувати інтервал QT і спричиняти *Torsades de Pointes*. Слід дотримуватися обережності для пацієнтів з факторами ризику подовження інтервалу QT, включаючи пацієнтів з індивідуальним чи спадковим подовженням інтервалу QT, пацієнтів із застійною серцевою недостатністю, брадиаритмією, порушенням рівня електролітів. Слід дотримуватися обережності для пацієнтів з діагностованим або підозрюваним вродженим синдромом подовження інтервалу QT або набутиим подовженим інтервалом QT або для пацієнтів, які одночасно приймають лікарські засоби, що подовжують інтервал QT, включаючи порушення рівня електролітів чи відоме підвищення експозиції такролімусу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Лімфопроліферативні захворювання і злоякісні новоутворення

У пацієнтів, які лікувалися такролімусом, можливий розвиток лімфопроліферативних захворювань (ПТЛЗ), асоційованих з вірусом Епштейна-Барра (EBV) (див. розділ «Побічні ефекти»). Пацієнтам, яких перевели на лікування лікарським засобом Такролімус Сандоз®, не слід одночасно отримувати анти-лімфоцити. У серонегативних EBV-VCA дітей віком до 2 років повідомлялося про підвищений ризик розвитку лімфопроліферативних захворювань. Таким чином, у пацієнтів цієї групи, перед початком лікування такролімусом, необхідно проводити серологічне дослідження визначення EBV-VCA. Протягом лікування обережно контролювати ПЛР (полімеразну ланцюгову реакцію) вірусу Епштейн-Барра (EBV). Позитивна ПЛР EBV може персистувати місяцями і не є показником лімфопроліферативних захворювань чи лімфоми.



Як і для інших імуносупресивних лікарських засобів, у зв'язку з потенційним ризиком виникнення злоякісних новоутворень шкіри необхідно обмежувати вплив сонячного світла та ультрафіолетового випромінювання, слід носити захисний одяг і використовувати сонцезахисний крем з високим фактором захисту.

Як і для інших імуносупресивних лікарських засобів, ризик виникнення вторинного раку невідомий (див. розділ «Побічні реакції»).

Синдром оборотної постеріорної енцефалопатії.

Як повідомлялося, у пацієнтів, які отримували такролімус, розвивається синдром оборотної постеріорної енцефалопатії (PRES). Якщо у пацієнтів, які приймають такролімус, відзначаються симптоми PRES, такі як головний біль, зміни психічного стану, судоми та порушення зору, слід проводити відповідні діагностичні процедури (наприклад, МРТ). При діагностуванні синдрому PRES необхідно негайно припинити системне застосування такролімусу, провести адекватний контроль рівня артеріального тиску. Більшість пацієнтів повністю одужували після проведеного відповідного лікування.

Інфекції, включаючи опортуністичні інфекції.

У пацієнтів, які отримують імунодепресанти, у тому числі лікарський засіб Такролімус Сандоз®, існує підвищений ризик виникнення інфекцій, включаючи опортуністичні інфекції (бактеріальні, грибові, вірусні та протозойні), серед яких нефропатія, зумовлена ВК-вірусами, і прогресивна мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ), зумовлена JC-вірусами. У пацієнтів також існує підвищений ризик виникнення інфекцій з вірусним гепатитом (наприклад, виникнення або реактивація гепатиту В та С, а також гепатиту Е, які можуть стати хронічними). Ці інфекції часто пов'язані з високим загальним імуносупресивним навантаженням і можуть призводити до серйозних або летальних наслідків, що слід брати до уваги лікарям при проведенні диференціальної діагностики у пацієнтів при погіршенні функції печінки або нирок або появі неврологічних симптомів. Профілактика і лікування повинні здійснюватися відповідно до діючих клінічних рекомендацій.

Випадки істинної еритроцитарної аплазії

У пацієнтів, які отримували такролімус, повідомлялися випадки істинної еритроцитарної аплазії (ІЕА). У всіх пацієнтів повідомлялися фактори ризику ІЕА, такі як інфекція паровірусом В19, наявність основного захворювання або одночасний прийом лікарських засобів, пов'язаних з ІЕА.

Допоміжні речовини

Лікарський засіб містить лактозу, тому його не слід застосовувати пацієнтам з рідкісними спадковими захворюваннями, пов'язаними з непереносимістю галактози, недостатністю лактази Лаппа (Lapp) або мальабсорбції глюкозо-галактози.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Дані при застосуванні людям показують, що такролімус проникає через плаценту жінки. Обмежені дані реципієнтів після пересадки органів показують відсутність доказів існування підвищеного ризику виникнення побічних реакцій на перебіг і наслідок вагітності при застосуванні такролімусу порівняно з іншими імуносупресивними лікарськими засобами. Однак були зареєстровані випадки спонтанного абортів. На даний час відсутні інші відповідні епідеміологічні дані. Лікування такролімусом вагітних жінок можна допускати лише у випадках, коли відсутня безпечніша альтернатива і коли можлива користь для матері виправдовує потенційний ризик для плода. З метою виявлення потенційних побічних ефектів такролімусу рекомендується контролювати стан новонароджених, матері яких під час вагітності приймали такролімус (особливо стан нирок). Існує ризик виникнення передчасних пологів (<37 тижнів), а також існує ризик появи гіперкаліємії у новонародженого, яка, однак, самостійно нормалізується.

У дослідженнях на щурах і кролях такролімус спричиняв прояви ембріофетальної токсичності у дозах, характерних для материнської токсичності.

Фертильність.

У щурів відзначався негативний вплив такролімусу на чоловічу фертильність, відзначалися зниження кількості сперматозоїдів і їх рухливості.



Період годування груддю

Дані на людях показують, що такролімус проникає у грудне молоко. Через те, що виключити несприятливий вплив такролімусу на новонародженого неможливо, жінкам, які приймають Такролімус Сандоз® , слід припинити годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Такролімус може спричинити зорові і неврологічні розлади. Ці реакції можуть посилюватися, якщо застосовувати лікарський засіб одночасно з алкоголем.

Спосіб застосування та дози.

Терапія даним лікарським засобом вимагає ретельного контролю персоналу, що володіє відповідною кваліфікацією і має у розпорядженні відповідне обладнання. Цей лікарський засіб можуть призначати і вносити зміни у курс імуносупресивної терапії, що проводиться, тільки лікарі, які мають досвід проведення імуносупресивної терапії у пацієнтів з пересадженими органами.

Випадкова, ненавмисна або неконтрольована заміна лікарської форми препарату з негайним або тривалим вивільненням такролімусу є небезпечною. Це може призвести до відторгнення трансплантата або збільшення випадків побічних реакцій, у тому числі недостатньої або надмірної імуносупресії, у зв'язку з клінічно значущими відмінностями у системному впливі такролімусу. Пацієнти повинні дотримуватися режиму застосування однієї лікарської форми такролімусу з відповідним щоденним графіком дозування; при цьому зміни у лікарській формі або режимі застосування повинні відбуватися тільки під ретельним наглядом фахівця з трансплантації (див. розділи «Особливості застосування», «Побічні ефекти»). Після переведення на будь-яку іншу альтернативну лікарську форму необхідно контролювати концентрацію такролімусу у крові і проводити корекцію дози препарату для підтримки системної експозиції такролімусу на адекватному рівні.

Загальна інформація.

Дозування слід встановлювати у першу чергу на основі клінічної оцінки ризику відторгнення та індивідуальної переносимості лікарського засобу, при застосуванні даних моніторингу рівня такролімусу в крові (див. нижче рекомендації щодо визначення мінімальної концентрації в крові). При появі клінічних симптомів відторгнення необхідно розглянути питання щодо необхідності проведення корекції режиму імуносупресивної терапії.

Лікарський засіб можна застосовувати внутрішньовенно та перорально, дозування можна розпочинати з перорального прийому. Загалом застосування можна розпочинати з перорального прийому, якщо потрібно, вміст капсул можна розчинити у воді та вводити через назогастральний зонд.

У початковому післяопераційному періоді такролімус зазвичай слід застосовувати одночасно з іншими імуносупресивними лікарськими засобами. Дозу можна змінювати залежно від обраної імуносупресивної терапії.

Спосіб застосування.

Рекомендується розподілити добову пероральну дозу препарату на 2 прийоми (наприклад, зранку та ввечері). Капсули слід приймати одразу ж після вилучення їх з блистерної упаковки. Пацієнтів слід попередити про наявність в упаковці вологопоглинача, що не призначений для прийому. Капсули необхідно проковтнути, запиваючи рідиною (краще – водою).

Для досягнення максимальної абсорбції препарат слід приймати на порожній шлунок (натще) або як мінімум за 1 годину до або 2-3 години після прийому їжі.

Для профілактики відторгнення трансплантата стан імуносупресії необхідно підтримувати постійно; отже, тривалість терапії необмежена.

Трансплантація печінки.

Первинна імуносупресія у дорослих

Пероральну терапію слід розпочинати з початкової дози 0,3 мг/кг/добу, розділеної на дві дози (вранці і ввечері). Прийом препарату розпочинати через 12 годин після оперативного втручання.



Якщо стан пацієнта не дозволяє приймати препарат внутрішньо, вводити внутрішньовенно інфузійно протягом 24 годин у дозі 0,01-0,05 мг/кг/добу.

Первинна імуносупресія – діти.

Початкову дозу препарату для перорального застосування 0,3 мг/кг/добу слід розподілити на 2 прийоми (наприклад, зранку та ввечері). Якщо клінічний стан пацієнта не дозволяє приймати препарат внутрішньо, вводити внутрішньовенно інфузійно протягом 24 годин в дозі 0,05 мг/кг/добу.

Підтримуюча терапія – дорослі та діти.

Під час підтримуючої терапії дозування, як правило, знижується. У деяких випадках можливо відмінити препарати супутньої імуносупресивної терапії, залишивши лікарський засіб Такролімус Сандоз® у якості монотерапії. Покращання стану пацієнта після трансплантації може змінити фармакокінетику такролімусу, тому виникає необхідність у корекції дози препарату.

Як правило, у пацієнтів дитячого віку, через активніший метаболізм, слід застосовувати дози, які в 1,5-2 рази перевищують дози для дорослих, щоб досягти рівнів препарату в плазмі крові, аналогічних цим рівням у дорослих.

Лікування відторгнення – дорослі та діти.

Для лікування епізодів відторгнення необхідне застосування більш високих доз такролімусу разом із додатковою кортикостероїдною терапією та короткими курсами введення моно/поліклональних антитіл. Якщо відзначаються ознаки токсичності (див. розділ «Побічні реакції»), може виникнути необхідність у зниженні дози такролімусу.

При переведенні пацієнтів на терапію такролімусом рекомендуються ті самі початкові дози, як і при первинній імуносупресії.

При переведенні пацієнтів з терапії циклоспорином на такролімус див. інформацію нижче «Особливі популяції», «Конверсія (перехід) з циклоспорину на такролімус».

Трансплантація нирки

Первинна імуносупресія – дорослі.

У пацієнтів, яким не проводилося початкове лікування антитілами, терапію такролімусом слід розпочинати в перші 24 години після оперативного втручання шляхом перорального введення дози 0,3 мг/кг/добу, розподіленої на дві окремих дози (наприклад, зранку та ввечері).

У пацієнтів, яким проводилося початкове лікування антитілами, терапію такролімусом слід розпочинати в перші 24 години після оперативного втручання шляхом перорального введення дози 0,2 мг/кг/добу, розподіленої на дві окремих дози (наприклад, зранку та ввечері).

Якщо стан пацієнта не дозволяє приймати препарат внутрішньо, вводити внутрішньовенно інфузійно протягом 24 годин в дозі 0,05-0,1 мг/кг/добу, шляхом тривалого крапельного вливання.

Первинна імуносупресія – діти.

Передопераційне лікування може бути проведене шляхом перорального прийому дози 0,15 мг/кг. Після операції, до того як можна буде перейти на пероральний прийом препарату, рекомендується проводити внутрішньовенне тривале крапельне вливання іншого препарату такролімусу в дозі 0,075-0,1 мг/кг/добу. Доза для перорального прийому складає 0,3 мг/кг/добу і розподіляється на дві окремі дози (наприклад, зранку та ввечері). Першу дозу слід прийняти перорально не пізніше ніж через 12 годин після закінчення вливання.

Підтримуюча терапія – дорослі та діти.

Під час підтримуючої терапії дозування такролімусу слід знижувати. Підтримуюча доза для кожного пацієнта встановлюється індивідуально. Як правило, її можна зменшити під час проведення підтримуючої терапії з урахуванням ризику відторгнення трансплантата і переносимості препарату.

Загалом дітям потрібна доза, яка у 1,5-2 рази перевищує дозу для дорослих, щоб досягти аналогічного рівня препарату в плазмі крові.

У деяких випадках можливо відмінити препарати супутньої імуносупресивної терапії, залишивши такролімус у якості базового компонента подвійної терапії. Покращення стану пацієнта після трансплантації може змінити фармакокінетику такролімусу, тому виникає необхідність у корекції дози препарату.



Лікування реакції відторгнення – дорослі та діти.

У пацієнтів з реакціями відторгнення трансплантата, у яких не виникає відповідь на стандартну імуносупресивну терапію (циклоспорин: див. розділ нижче) і які потребують лікування такролімусом, застосування препарату Такролімус Сандоз® розпочинають із введення початкової дози, яка рекомендується для профілактики первинних відторгнень ниркових трансплантатів.

Якщо на прийом такролімусу переводять дітей, доза для перорального прийому становить 0,3 мг/кг/добу, і її розподіляють на 2 окремі дози (наприклад, зранку та ввечері).

Трансплантація серця

Первинна імуносупресія – дорослі.

Препарат Такролімус Сандоз® можна застосовувати в комбінації з індукційною терапією антитілами (що забезпечує можливість уповільненого вивільнення такролімусу) або без індукційної терапії антитілами у пацієнтів у клінічно стабільному стані. Після індукційної терапії антитілами розпочинається лікування шляхом перорального прийому такролімусу в дозі 0,075 мг/кг/добу, що розподіляється на 2 окремих дози (наприклад, зранку та ввечері).

Лікування повинно бути розпочате не пізніше ніж через 5 днів після трансплантації, як тільки стан пацієнта стабілізується. Якщо клінічний стан пацієнта не дозволяє здійснювати пероральний прийом препарату, йому слід вводити інший препарат такролімусу внутрішньовенно, шляхом тривалого крапельного вливання протягом 24 годин в дозі 0,01-0,02 мг/кг/добу.

Опубліковано інформацію про іншу стратегію лікування, яка полягала в тому, що такролімус вводився перорально у перші 12 годин після трансплантації. Цей підхід застосовувався тільки по відношенню до пацієнтів, у яких порушень функцій органів (наприклад, ниркової недостатності) не було.

При цьому на початковому етапі перорально вводилася добова доза від 2 до 4 мг такролімусу на добу в комбінації з мікофенолату мофетилом і кортикостероїдами або в комбінації з препаратом сиролімус і кортикостероїдами.

Одночасне введення такролімусу із сиролімусом і кортикостероїдами не рекомендується пацієнтам, яким трансплантацію серця було проведено раніше.

Первинна імуносупресія – діти.

Після трансплантації серця у дітей первинну імуносупресію такролімусом можна проводити як разом з індукцією антитілами, так і самотійно.

У випадках, коли індукція антитілами не проводиться, такролімус вводиться внутрішньовенно інфузійно протягом 24 годин у дозі 0,03-0,05 мг/кг/добу до досягнення концентрації такролімусу у нерозведеній крові 15-25 нг/мл. При першій же клінічній можливості необхідно перевести пацієнта на пероральний прийом препарату у початковій дозі 0,3 мг/кг/добу, яку призначають через 8-12 годин після закінчення внутрішньовенної інфузії.

Після індукції антитілами пероральну терапію такролімусом необхідно розпочинати з дозування 0,1-0,3 мг/кг/добу, розподіливши цю дозу на 2 прийоми (наприклад, зранку та ввечері).

Підтримуюча терапія – дорослі та діти.

Під час підтримуючої терапії дози такролімусу зменшуються. Покращення стану пацієнта після трансплантації може змінити фармакокінетику такролімусу, тому виникає необхідність у корекції дози препарату.

Лікування відторгнення – дорослі та діти.

Для лікування епізодів відторгнення необхідне застосування більш високих доз такролімусу разом із додатковою кортикостероїдною терапією та короткими курсами введення моно/поліклональних антитіл.

При переведенні дорослих пацієнтів на терапію такролімусом початкову дозу препарату 0,15 мг/кг/добу слід розподілити на 2 прийоми (наприклад, зранку та ввечері).

При переведенні дітей на терапію такролімусом початкову дозу препарату 0,2-0,3 мг/кг/добу слід розподілити на два прийоми (наприклад, зранку та ввечері).

Інформація щодо переведення пацієнтів із терапії циклоспорином на лікарський засіб Такролімус Сандоз® викладена у розділах «Особливості застосування»: коригування дози препарату в особливих популяціях пацієнтів; перехід з терапії циклоспорином.



Лікування відторгнення – трансплантація інших органів.

Рекомендовані дози при трансплантації легень, підшлункової залози і кишечника базуються на обмежених даних проспективних клінічних досліджень. Для лікування пацієнтів з трансплантацією легень дозування такролімусу слід розпочинати з 0,1-0,15 мг/кг/добу, для пацієнтів з трансплантацією підшлункової залози дозування такролімусу слід розпочинати з 0,2 мг/кг/добу і при трансплантації підшлункової залози дозування слід розпочинати з дози 0,3 мг/кг/добу.

Особливі популяції

Печінкова недостатність

У пацієнтів із важкими порушеннями функції печінки для підтримки мінімального рівня такролімусу в крові у межах рекомендованого терапевтичного діапазону може знадобитися зниження дози такролімусу.

Ниркова недостатність

Оскільки функція нирок не впливає на фармакокінетику такролімусу, необхідність у корекції дози відсутня. Проте у зв'язку з нефротоксичним потенціалом такролімусу рекомендовано здійснювати ретельний моніторинг функції нирок (включаючи показники концентрації креатиніну в сироватці крові, розрахунок кліренсу креатиніну та моніторинг діурезу).

Пацієнти літнього віку

Свідчення про те, що пацієнтам літнього віку необхідні особливі дози препарату, відсутні.

Конверсія (перехід) з циклоспорину на такролімус

Слід дотримуватися обережності при переведенні пацієнтів з базової терапії циклоспорином на лікарські засоби з базовою терапією такролімусом (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Терапію такролімусом необхідно розпочинати після визначення концентрації циклоспорину у плазмі крові та аналізу клінічного стану пацієнта. Конверсію слід відкласти при наявності підвищеного рівня циклоспорину в крові. На практиці терапія такролімусом розпочинається через 12-24 години після припинення застосування циклоспорину. Після переходу рекомендується контролювати рівень циклоспорину в крові, оскільки можливий вплив на кліренс циклоспорину в крові.

Рекомендації щодо досягнення необхідного рівня концентрації препарату у нерозведеній крові.

Вибір дози препарату має базуватися на результатах клінічної оцінки процесу відторгнення та переносимості препарату кожним пацієнтом індивідуально.

З метою оптимізації дозування препарату використовується визначення концентрації такролімусу у нерозведеній крові за допомогою імуних методів, включаючи напівавтоматичний імуноферментний аналіз на мікрочастинках (МІФА). Порівняння даних щодо концентрації такролімусу в крові, які опубліковані в літературі, з індивідуальними клінічними показниками необхідно проводити з обережністю і на підставі знань та розуміння методу оцінки, що застосовувався. У сучасній медичній практиці для визначення концентрації такролімусу у нерозведеній крові використовують імунні методи.

У ранньому періоді після операції слід контролювати мінімальні рівні такролімусу в нерозведеній крові. При пероральному прийомі мінімальні рівні такролімусу в нерозведеній крові слід контролювати кожні 12 годин безпосередньо перед прийомом наступної дози. Частота моніторингу рівня препарату в крові має залежати від клінічних потреб. Оскільки лікарський засіб Такролімус Сандоз® є препаратом з низьким рівнем кліренсу, коригування режиму дозування може зайняти кілька днів до того моменту, коли зміни рівнів препарату в крові стануть очевидними. Мінімальні рівні препарату в крові слід контролювати приблизно 2 рази на тиждень протягом раннього посттрансплантаційного періоду, і потім періодично під час підтримуючої терапії. Також необхідно контролювати мінімальні рівні такролімусу в крові після зміни дози препарату, зміни імуносупресивного режиму або після сумісного застосування з препаратами, що можуть вплинути на концентрації такролімусу в нерозведеній крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Результати аналізу клінічних випробувань дають змогу припустити, що можна успішно проводити лікування більшості пацієнтів, якщо мінімальні рівні такролімусу в крові підтримуються нижче



20 нг/мл. Інтерпретуючи дані щодо концентрації препарату у нерозведеній крові, важливо оцінювати клінічний стан пацієнта.

У клінічній практиці протягом раннього періоду після проведення трансплантації мінімальні рівні препарату в нерозведеній крові зазвичай коливалися у межах 5-20 нг/мл після трансплантації печінки та 10-20 нг/мл після трансплантації нирки і серця. Надалі, під час підтримуючої терапії після трансплантації печінки, нирки і серця концентрації препарату у крові варіюють від 5 до 15 нг/мл. Найважливішими факторами, визначальними для дози, є клінічні ознаки відторгнення трансплантата й індивідуальна переносимість у кожного окремого пацієнта.

Діти.

Загалом для досягнення подібних рівнів препарату в крові дітям, як правило, потрібні дозування у 1,5-2 рази вищі, ніж дорослим.

Передозування.

Відомості про передозування обмежені. Повідомлялося про кілька епізодів випадкових передозувань у пацієнтів, які приймали такролімус. Симптоми включали тремор, головний біль, нудоту, блювання, інфекції, кропив'янку, летаргічний стан, підвищений вміст азоту сечовини у крові, сироваткового креатиніну та аланінамінотрансферази.

На даний час не існує специфічних антидотів до такролімусу. У разі передозування необхідно вжити стандартні підтримуючі заходи і проводити симптоматичне лікування.

З огляду на високу молекулярну масу такролімусу, погану розчинність у воді і виражене зв'язування з еритроцитами і білками плазми крові діаліз неефективний. В окремих пацієнтів з дуже високими концентраціями такролімусу в крові були ефективні гемодіалізація або діалізація. У разі перорального передозування можуть бути ефективні промивання шлунка та/або застосування адсорбентів (наприклад, активованого вугілля), якщо ці заходи розпочати одразу після прийому препарату.

Побічні реакції.

У зв'язку з особливостями основного захворювання і великою кількістю лікарських препаратів, які одночасно застосовують після трансплантації, профіль побічних ефектів імуносупресантів точно встановити складно.

Більшість побічних реакцій, описаних нижче оборотні та/або зникають при зниженні дози.

При пероральному застосуванні відзначається менша кількість випадків побічних реакцій порівняно з внутрішньовенним застосуванням.

Частота побічних реакцій визначається наступним чином: дуже часті ($\geq 1/10$); часті ($\geq 1/100$ до $<1/10$); нечасті ($\geq 1/1000$ до $<1/100$); поодинокі ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$), рідкісні ($<1/10000$), частота невідома (неможливо оцінити через недостатність даних). У рамках кожної частотної групи побічні ефекти зазначені у порядку зменшення серйозності.

Інфекції та інвазії

На тлі терапії такролімусом, як і іншими сильнодіючими імуносупресантами, у пацієнтів часто існує підвищений ризик розвитку інфекцій (вірусних, бактеріальних, грибкових, протозойних). Може погіршитися перебіг уже існуючих інфекцій. Можуть виникати прояви як місцевих, так і генералізованих інфекцій.

У пацієнтів, які отримують імуносупресанти, у тому числі такролімус, повідомлялося про нефропатію, асоційовану з ВК вірусом, а також випадки прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ), асоційованої з JC вірусом.

Новоутворення (доброякісні, злоякісні та неуточнені)

У пацієнтів, які отримують імуносупресивну терапію, існує підвищений ризик розвитку злоякісних новоутворень. При застосуванні такролімусу повідомлялося як про доброякісні, так і про злоякісні новоутворення, у тому числі вірус Епштейна-Барра (EBV) – асоційовані лімфопроліферативні захворювання та злоякісні новоутворення шкіри.



З боку крові та лімфатичної системи

Часті: анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, лейкоцитоз, відхилення у показниках аналізу еритроцитів, порушення згортання крові.

Нечасті: коагулопатії, зміни показників коагуляції і кровотечі, панцитопенія, нейтропенія.

Поодинокі: тромбоцитарна тромбоцитопенічна пурпура, гіпопротромбінемія, підвищений гематокрит, відхилення показників гемоглобіну від норми.

Частота невідома: істинна еритроцитарна аплазія, агранулоцитоз, гемолітична анемія.

З боку імунної системи

У пацієнтів, які отримували такролімус, відзначалися алергічні та анафілактоїдні реакції (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку ендокринної системи

Поодинокі: гірсутизм.

З боку метаболізму та харчування

Дуже часті: гіперглікемічні стани, непереносимість глюкози, цукровий діабет, гіперкаліємія.

Часті: гіпомагніємія, гіпофосфатемія, гіпокаліємія, гіпокальціємія, гіпонатріємія, затримка рідини, гіперурикемія, зниження апетиту, анорексія, метаболічний ацидоз, гіперліпідемія, гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія, інші порушення електролітів, збільшення ваги.

Нечасті: зневоднення, гіпопротеїнемія, гіперфосфатемія, гіпоглікемія, втрата ваги.

Рідкісні: збільшення жирової тканини.

З боку психіки

Дуже часті: безсоння.

Часті: симптоми тривожності, сплутаність свідомості і дезорієнтація, депресія, пригнічений настрій, розлади та порушення настрою, нічні кошмари, галюцинації, психічні розлади.

Нечасті: психотичний розлад.

З боку нервової системи

Дуже часті: тремор, головний біль.

Часті: епілептичні напади, судоми, порушення свідомості, парестезії та дизестезії, периферичні нейропатії, запаморочення, порушення почерку, розлади нервової системи.

Нечасті: кома, крововиливи у центральній нервовій системі і порушення мозкового кровообігу, паралічі і парези, енцефалопатія, порушення мовлення та артикуляції, амнезія.

Поодинокі: гіпертонія.

Рідкісні: міастенія.

З боку органів зору

Часті: затуманення зору, світлобоязнь, розлади з боку очей.

Нечасті: катаракта.

Поодинокі: сліпота.

З боку органів слуху і рівноваги

Часті: шум у вухах.

Нечасті: зниження слуху.

Поодинокі: нейросенсорна глухота.

Рідкісні: порушення слуху.

Кардіальні розлади

Часті: ішемічні коронарні розлади, тахікардія.

Нечасті: шлуночкові аритмії та зупинка серця, серцева недостатність, кардіоміопатії, гіпертрофія шлуночків, суправентрикулярні аритмії, прискорене серцебиття, патологічні показники на ЕКГ, порушення ритму і частоти серцевих скорочень та пульсу, інфаркт міокарда, шок.

Поодинокі: перикардит.

Рідкісні: патологічні показники ехокардіографії, подовження інтервалу QT на електрокардіограмі, аритмія типу *Torsades de Pointes*.

З боку судинної системи

Дуже часті: артеріальна гіпертензія.

Часті: кровотечі, тромбоемболічні та ішемічні ускладнення, периферичні судинні розлади, судинні гіпотензивні розлади.



Нечасті: венозний тромбоз глибоких вен кінцівок, тромботична мікроангіопатія.

З боку системи дихання, торакальні порушення та порушення середостіння

Часті: задишка, легеневі паренхіматозні розлади, плевральний випіт, фарингіт, кашель, закладеність носа і риніт.

Нечасті: дихальна недостатність, розлади з боку дихальних шляхів, інфільтрати легень, ателектаз, відчуття здавлювання й стискання у грудній клітці, бронхіальна астма.

Поодинокі: гострий респіраторний дистрес-синдром.

З боку шлунково-кишкового тракту

Дуже часті: діарея, нудота.

Часті: запальні захворювання шлунково-кишкового тракту, шлунково-кишкові виразки та перфорації, шлунково-кишкові кровотечі, стоматит і виразки, асцит, блювання, шлунково-кишковий та абдомінальний біль, диспептичні прояви і симптоми, запор, метеоризм, відчуття здуття і розтягнення у животі, рідкі випорожнення, шлунково-кишкові прояви і симптоми.

Нечасті: паралітична кишкова непрохідність, перитоніт, гострий і хронічний панкреатит, підвищений рівень амілази в крові, гастроєзофагальна рефлюксна хвороба, порушення евакуаторної функції шлунка.

Поодинокі: часткова непрохідність кишечника (субілеус), псевдокісти підшлункової залози.

З боку гепатобіліарної системи

Часті: порушення функції печінки та печінкових ферментів, холестаза та жовтяниця, гепатоцелюлярні ураження та гепатит, холангіт.

Поодинокі: тромбоз печінкової артерії, венооклюзивні захворювання печінки.

Рідкісні: печінкова недостатність, стеноз жовчовивідної протоки.

З боку шкіри та підшкірної тканини

Часті: свербіж, висипання, алопеція, акне, гіпергідроз.

Нечасті: дерматит, світлочутливість.

Поодинокі: токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайелла), виразка.

Рідкісні: синдром Стівенса-Джонсона.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини

Часті: біль у суглобах, судоми м'язів, біль у кінцівках, біль у спині.

Нечасті: розлади суглобів.

З боку нирок і сечових органів

Дуже часті: ниркова недостатність.

Часті: ниркова недостатність, гостра ниркова недостатність, олігурія, тубулярний некроз, токсична нефропатія, порушення показників сечі, розлади з боку сечового міхура та уретри.

Нечасті: анурія, гемолітичний уремійний синдром.

Рідкісні: нефропатія, геморагічний цистит.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз

Нечасті: дисменорея і маткова кровотеча.

Загальні розлади та ускладнення у місці введення препарату

Часті: астеничні стани, гарячкові стани, набряки, біль та дискомфорт, підвищення рівня лужної фосфатази у крові, збільшення маси тіла, порушення терморегуляції.

Нечасті: поліорганна недостатність, грипоподібний синдром, порушення сприйняття температури навколишнього середовища, відчуття тиску у грудях, відчуття тривожності, погіршення самопочуття, підвищення рівня лактатдегідрогенази в крові, зниження маси тіла.

Поодинокі: спрага, падіння, стискаючий біль у грудній клітині, зниження рухливості, виразки.

Рідкісні: збільшення маси жирової тканини.

Травми, отруєння та процедурні ускладнення

Часті: первинна дисфункція трансплантата.

Повідомлялося про помилки у лікуванні, у тому числі випадки випадкового, ненавмисного або неконтрольованого заміщення препаратів такролімусу негайного або пролонгованого вивільнення.

Повідомлялося про випадки відторгнення трансплантата (частота не може бути оцінена на основі наявних даних).



Термін придатності. 2 роки.

Після розкриття первинної упаковки (запаяного алюмінієвого пакету) – 12 місяців.

Умови зберігання.

Зберігати при кімнатній температурі (15-25 °С) в захищеному від вологи та недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 капсул у блистері; по 5 блистерів разом з пакетиком з молекулярним ситом в пакеті; 1 пакет в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Лек Фармацевтична компанія д.д.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Веровшкова 57, Любляна 1526, Словенія.

Дата останнього перегляду.

