

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЕНВАРСУС

Склад:

діюча речовина: такролімус (у вигляді моногідрату);

1 таблетка містить 0,75 мг, 1 мг або 4 мг такролімусу (у вигляді моногідрату);

допоміжні речовини: гіпромелоза; лактоза, моногідрат; макрогол 6000; полоксамер 188; магнію стеарат; кислота винна (Е 334); бутилгідрокситолуол (Е 321); диметикон 350.

Лікарська форма. Таблетки пролонгованої дії.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки 0,75 мг:

овальні, від білого до майже білого кольору таблетки без оболонки, з гравіюванням «0.75» на одному боці та «TCS» на іншому боці.

таблетки 1 мг:

овальні, від білого до майже білого кольору таблетки без оболонки, з гравіюванням «1» на одному боці та «TCS» на іншому боці.

таблетки 4 мг:

овальні, від білого до майже білого кольору таблетки без оболонки, з гравіюванням «4» на одному боці та «TCS» на іншому боці.

Фармакотерапевтична група. Імуносупресанти, інгібітори кальциневрину.

Код АТХ: L04A D02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

На молекулярному рівні ефекти і внутрішньоклітинна кумуляція такролімусу зумовлені зв'язуванням з цитозольним білком (FKBP 12), який відповідає за внутрішньоклітинне

накопичення сполуки. Комплекс FKBP12-такролімус специфічно та конкурентно інгібує кальциневрин, забезпечуючи кальційзалежне блокування шляхів передачі Т-клітинних сигналів і запобігаючи транскрипції дискретної низки лімфокінних генів.

Такролімус – високоактивний імуносупресивний засіб, активність якого була доведена в експериментах *in vitro* та *in vivo*. Зокрема, такролімус чітко зменшував утворення цитотоксичних лімфоцитів, що відіграють ключову роль у реакції відторгнення трансплантата. Такролімус пригнічує утворення лімфокінів (інтерлейкін -2, -3, γ -інтерферон), активацію Т-клітин, експресію рецептора інтерлейкіну-2, а також залежну від Т-хелперів проліферацію В-клітин.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Встановлено, що в організмі людини такролімус швидко абсорбується у шлунково-кишковому тракті. Доступний такролімус, як правило, швидко всмоктується. Енварсус є лікарською формою пролонгованої дії такролімусу, що забезпечує тривалу абсорбцію такролімусу у шлунково-кишковому тракті із середнім часом досягнення максимальної концентрації (C_{max}) приблизно 2 години. Абсорбція такролімусу варіабельна, а середня біодоступність такролімусу при пероральному застосуванні становить 20–25 % (варіабельність абсорбції у дорослих пацієнтів становить 6–43 %). Біодоступність, а також швидкість і ступінь абсорбції такролімусу при одночасному прийомі з їжею знижуються. Характер жовчовиділення не впливає на абсорбцію препарату. Після досягнення рівноважної концентрації такролімусу при прийомі відзначається висока кореляція між площею під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) і мінімальним (C_0) рівнем такролімусу у крові. Тому моніторинг мінімальних (C_0) концентрацій такролімусу у крові дає можливість виявити системну експозицію препарату.

Результати аналізів *in vitro* не виявили ризику ослаблення дози *in vivo* у зв'язку з прийомом алкоголю.

Розподіл та елімінація

Розподіл такролімусу в організмі людини після внутрішньовенного введення має двофазний характер. У системному кровотоці такролімус добре зв'язується з еритроцитами. Співвідношення концентрацій у цільній крові і плазмі крові становить 20:1. Значна частка такролімусу плазми (> 98,8 %) знаходиться у зв'язаному з білками плазми крові (сироватковий альбумін, α -1-кислий глікопротеїн) стані.

Такролімус широко розподіляється в організмі. Стаціонарний об'єм розподілу з урахуванням концентрацій у плазмі крові становить приблизно 1300 л (у здорових добровольців), а за показниками на цільної крові – у середньому 47,6 л.

Такролімус – речовина з низьким кліренсом. У здорових добровольців середній загальний кліренс, розрахований за концентрацією в нерозведеній крові, склав 2,25 л/год. У дорослих пацієнтів після пересадки печінки, нирки та серця кліренс становив 4,1 л/год, 6,7 л/год та 3,9 л/год, відповідно. Низький гематокрит і гіпопротеїнемія сприяють збільшенню незв'язаної фракції такролімусу, прискорюючи кліренс такролімусу. Кортикостероїди, що застосовують при трансплантації, також можуть підвищити інтенсивність метаболізму і прискорити кліренс такролімусу.

Період напіввиведення такролімусу тривалий та мінливий. У здорових добровольців середній

період напіввиведення у цільній крові становить майже 30 годин.

Метаболізм і біотрансформація

Такролімус активно метаболізується у печінці, головним чином за допомогою цитохрому Р450-3А4. Метаболізм такролімусу інтенсивно протікає у стінці кишечника. Встановлено декілька метаболітів такролімусу. В експериментах *in vitro* було показано, що тільки один із метаболітів має імуносупресивну активність, близьку до активності такролімусу. Інші метаболіти володіють лише слабкою або нульовою імуносупресивною активністю. У системному кровотоці виявлено тільки один із метаболітів такролімусу у низьких концентраціях. Отже, фармакологічна активність такролімусу майже не залежить від метаболітів.

Виведення

Після внутрішньовенного введення та перорального прийому ¹⁴С-міченого такролімусу основна частка радіоактивності виявлялася у фекаліях. Приблизно 2 % радіоактивності реєструвалося у сечі. У сечі та фекаліях приблизно 1 % такролімусу визначався у незміненому стані. Отже, такролімус перед елімінацією практично цілком метаболізувався; основним шляхом виведення була жовч.

Клінічні характеристики.

Показання.

Попередження відторгнення алотрансплантата нирок або печінки у дорослих реципієнтів.

Лікування відторгнення алотрансплантата, резистентного до лікування іншими імуносупресивними лікарськими засобами, у дорослих пацієнтів.

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу.

Гіперчутливість до інших макролідів.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Метаболічні взаємодії

Системно доступний такролімус метаболізується у печінці СYP3A4. Існують також докази шлунково-кишкового метаболізму СYP3A4 у стінці кишечника. Одночасний прийом препаратів з установленою інгібуючою або індукуючою дією на СYP3A4 може відповідно підвищувати або зменшувати концентрацію такролімусу в крові. Аналогічно, припинення прийому таких препаратів або рослинних засобів може вплинути на швидкість метаболізму такролімусу і, таким чином, на рівень такролімусу в крові.

Фармакокінетичні дослідження показали, що підвищення рівня такролімусу в крові при одночасному застосуванні з інгібіторами СYP3A4 є головним чином результатом підвищення

біодоступності такролімусу при пероральному прийомі внаслідок пригнічення метаболізму шлунково-кишкового тракту. Вплив на печінковий кліренс менш виражений.

Суворо рекомендується уважно стежити за рівнем такролімусу в крові, а також за подовженням інтервалу QT (ЕКГ), контролювати функцію нирок та інші побічні реакції, при одночасному застосуванні речовин, що потенційно можуть змінювати метаболізм CYP3A4 або іншим чином впливати на рівень такролімусу в крові, і, у разі необхідності, припинити прийом або змінити дозу такролімусу для підтримання еквівалентної експозиції такролімусу (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»). Аналогічно, слід ретельно спостерігати за пацієнтами при одночасному застосуванні такролімусу з декількома речовинами, які впливають на CYP3A4, оскільки вплив на експозицію такролімусу може бути посилений або нейтралізований.

Лікарські засоби, які впливають на такролімус, наведені нижче. Приклади взаємодій лікарських засобів не є вичерпними або повними, тому слід ознайомитися з інструкцією кожного препарату, який призначається одночасно з такролімусом, щоб отримати інформацію щодо шляхів метаболізму, шляхів взаємодії, потенційних ризиків та конкретних дій щодо одночасного застосування.

Лікарські засоби, що впливають на такролімус

Грейпфрут або грейпфрутовий сік: можуть підвищувати мінімальну концентрацію такролімусу в крові та ризик серйозних побічних реакцій (наприклад, нейротоксичності, подовження інтервалу QT) (див. розділ «Особливості застосування»). Рекомендується уникати вживання грейпфрутів або грейпфрутового соку.

Циклоспорин: може підвищувати мінімальну концентрацію такролімусу в крові. Крім того, можуть виникати синергічні/адитивні нефротоксичні ефекти. Слід уникати одночасного застосування циклоспорину та такролімусу (див. розділ «Особливості застосування»).

Препарати із відомою нефротоксичною або нейротоксичною дією (аміноглікозиди, інгібітори гірази, ванкоміцин, комбінація сульфаметоксазол/триметоприм, НПЗП, ганцикловір, ацикловір, амфотерицин В, ібупрофен, цидофовір, фоскарнет): можуть посилювати нефротоксичну або нейротоксичну дію, тому слід уникати одночасного застосування із такролімусом. Якщо це неможливо, слід контролювати функцію нирок, моніторити пацієнта щодо інших побічних ефектів та, якщо необхідно, коригувати дозу такролімусу.

Сильні інгібітори CYP3A4 (протигрибкові засоби (наприклад, кетоконазол, ітраконазол, позаконазол, вориконазол), макролідні антибіотики (наприклад, телітроміцин, тролеандоміцин, кларитроміцин, джозаміцин), інгібітори ВІЛ-протеази (наприклад, ритонавір, нелфінавір, саквінавір), інгібітори протеази вірусу гепатиту С (наприклад, телапревір, боцепревір і комбінація омбітасвіру та паритапревіру з ритонавіром, при застосуванні з дасабувіром або без нього), нефазодон, фармакокінетичний підсилювач кобіцистат та інгібітори кінази іделалісіб, церитиніб). Сильні взаємодії також спостерігалися з макролідним антибіотиком еритроміцином: можуть збільшувати мінімальну концентрацію такролімусу в крові та підвищувати ризик серйозних побічних реакцій (наприклад, нефротоксичність, нейротоксичність, подовження інтервалу QT), що вимагає ретельного контролю (див. розділ «Особливості застосування»).

Швидке та різке підвищення рівня такролімусу може спостерігатися вже протягом 1–3 днів після одночасного застосування, незважаючи на негайне зниження дози такролімусу. Загальна експозиція такролімусу може збільшитися у 5 разів. При одночасному застосуванні із

ритонавіром експозиція такролімусу може збільшуватися у 50 разів. Майже всім пацієнтам може знадобитися зниження дози, а також тимчасове припинення прийому такролімусу. Вплив на концентрацію такролімусу в крові може зберігатися протягом кількох днів після завершення одночасного застосування, тому цього рекомендується уникати. Якщо це неможливо, слід розглянути можливість відмови від дози такролімусу в день початку застосування сильного інгібітора CYP3A4 та повторно розпочати прийом такролімусу наступного дня у зменшеній дозі залежно від його концентрації в крові. Зміни дози та/або частоти застосування такролімусу слід підбирати індивідуально та коригувати за потреби на основі мінімальних концентрацій такролімусу, які слід оцінювати на початку лікування, часто контролювати протягом перших кількох днів та повторно оцінювати протягом та після завершення прийому інгібітору CYP3A4. Після цього слід керуватися концентрацією такролімусу в крові для підбору відповідної дози та частоти прийому такролімусу. Необхідно ретельно контролювати функцію нирок, показники ЕКГ на рахунок подовження інтервалу QT та виникнення інших побічних ефектів.

Помірні або слабкі інгібітори CYP3A4 (протигрибкові засоби (наприклад, флуконазол, ізавуконазол, клотримазол, міконазол), макролідні антибіотики (наприклад, азитроміцин), блокатори кальцієвих каналів (наприклад, ніфедипін, нікардипін, дилтіазем, верапаміл), аміодарон, даназол, етинілестрадіол, лансопразол, омепразол, препарати проти вірусу гепатиту С (елбасвір/гразопревір і глекапревір/пібрентасвір), летермовір проти цитомегаловірусної інфекції, а також інгібітори тирозинкінази нілотиніб, кризотиніб і іматиніб, та (китайські) трав'яні препарати лимонника, що містять екстракти *Schisandra sphenanthera*): можуть збільшувати концентрацію такролімусу в крові та підвищувати ризик серйозних побічних реакцій (наприклад, нейротоксичність, подовження інтервалу QT) (див. розділ «Особливості застосування»). Може спостерігатися швидке підвищення рівня такролімусу, тому рекомендується частий контроль мінімальних концентрацій такролімусу в крові, починаючи з перших кількох днів одночасного застосування. У разі потреби необхідно знизити дозу такролімусу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Слід ретельно контролювати функцію нирок, показники ЕКГ на рахунок подовження інтервалу QT та виникнення інших побічних ефектів.

Наступні речовини, які у дослідженнях in vitro виявлялися потенційними інгібіторами метаболізму такролімусу (бромокриптин, кортизон, дапсон, ерготамін, гестоден, лідокаїн, мефенітоїн, мідазолам, нілвадипін, норетістерон, хінідин, тамоксифен): можуть підвищувати концентрацію такролімусу в крові та ризик серйозних побічних реакцій (наприклад, нейротоксичність, подовження інтервалу QT) (див. розділ «Особливості застосування»). Необхідно контролювати мінімальні концентрації такролімусу в крові та, за необхідності, зменшувати дозу такролімусу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Слід ретельно контролювати функцію нирок, показники ЕКГ на рахунок подовження інтервалу QT та виникнення інших побічних ефектів.

Сильні індуктори CYP3A4 (рифампіцин, фенітоїн, карбамазепін, апалутамід, ензалутамід, мітотан або звіробій (*Hypericum perforatum*)): можуть знижувати мінімальну концентрацію такролімусу в крові та підвищувати ризик відторгнення трансплантата (див. розділ «Особливості застосування»). Максимальний вплив на концентрацію такролімусу в крові може виявитися через 1–2 тижні після одночасного застосування, а ефект зберігатися протягом 1–2 тижні після завершення лікування, тому одночасного застосування рекомендується уникати. Якщо неможливо уникнути, пацієнтам може знадобитися збільшення дози такролімусу. Зміни дози такролімусу слід підбирати індивідуально та коригувати за потреби на основі мінімальних концентрацій такролімусу, які слід оцінювати на початку та часто контролювати протягом усього періоду лікування (починаючи протягом перших кількох днів) та повторно оцінювати протягом та після завершення застосування індукторів CYP3A4. Після цього, дозу такролімусу

може знадобитися поступово коригувати. Необхідно контролювати функцію трансплантата.

Помірні індуктори CYP3A4 (метамізол, фенobarбітал, ізоніазид, рифабутин, ефавіренц, етравірин, невірапін) і *слабкі індуктори CYP3A4* (флуклоксацилін): можуть знижувати мінімальні концентрації такролімусу в крові та підвищувати ризик відторгнення трансплантата (див. розділ «Особливості застосування»). Слід контролювати мінімальні концентрації такролімусу в крові та, якщо необхідно, збільшувати дозу такролімусу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Необхідно уважно стежити за функцією трансплантата.

Препарати із відомою високою спорідненістю до білків плазми (наприклад, НПЗП, пероральні антикоагулянти, пероральні антидіабетичні засоби): такролімус значною мірою зв'язується з білками плазми крові, тому слід враховувати можливі взаємодії з іншими діючими речовинами із відомою високою спорідненістю до білків плазми. Необхідно контролювати мінімальні концентрації такролімусу в крові та, за необхідності, коригувати дозу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Прокінетичні засоби (метоклопрамід, цизаприд, циметидин і магній-алюміній гідроксид): можуть підвищувати мінімальну концентрацію такролімусу в крові та ризик серйозних побічних реакцій (наприклад, нейротоксичність, подовження інтервалу QT): необхідно контролювати мінімальні концентрації такролімусу в крові та зменшувати дозу такролімусу, якщо необхідно (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Слід ретельно контролювати функцію нирок, показники ЕКГ на рахунок подовження інтервалу QT та виникнення інших побічних ефектів.

Підтримуючі дози кортикостероїдів: можуть знижувати мінімальну концентрацію такролімусу в крові та підвищувати ризик відторгнення трансплантата (див. розділ «Особливості застосування»). Слід контролювати мінімальні концентрації такролімусу в крові, збільшуючи дозу такролімусу, за необхідності (див. розділ «Спосіб застосування та дози»), та уважно стежити за функцією трансплантата.

Високі дози преднізолону або метилпреднізолону: можуть впливати на рівень такролімусу в крові (збільшення або зниження) при застосуванні у якості терапії гострого відторгнення. Слід контролювати мінімальну концентрацію такролімусу в крові та, за необхідності, коригувати дозу такролімусу.

Противірусна терапія прямої дії (ПТПД): може впливати на фармакокінетику такролімусу шляхом зміни функції печінки під час ПТПД, що пов'язано з кліренсом вірусу гепатиту. Може спостерігатися зниження рівня такролімусу в крові, однак потенціал інгібування CYP3A4 деяких ПТПД може протидіяти цьому ефекту або призводити до підвищення рівня такролімусу в крові. Слід контролювати мінімальні концентрації такролімусу в крові та, якщо необхідно, коригувати дозу такролімусу для забезпечення безперервної ефективності та безпеки.

Каннабідіол (інгібітор Р-глікопротеїну): були повідомлення про підвищення рівня такролімусу в крові при одночасному застосуванні такролімусу з канабідіолом. Це може бути пов'язано з пригніченням кишкового Р-глікопротеїну, що призводить до підвищення біодоступності такролімусу. Такролімус і канабідіол слід з обережністю призначати одночасно, уважно відстежуючи наявність побічних ефектів, контролювати мінімальні концентрації такролімусу в крові та, якщо необхідно, коригувати дозу такролімусу (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

Прийом високих доз калію або застосування калійзберігаючих діуретиків (наприклад,

амілорид, триамтерен або спіронолактон): може бути пов'язано з гіперкаліємією або може збільшити прояви вже існуючої гіперкаліємії. Слід бути обережним при одночасному застосуванні такролімусу з іншими засобами, які підвищують рівень калію в сироватці крові, такими як триметоприм і котримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), оскільки триметоприм, як відомо, діє як калійзберігаючий діуретик за типом амілориду, тому рекомендується ретельний моніторинг рівня калію в сироватці 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 подовжується при одночасному застосуванні із такролімусом. Крім того, може спостерігатися 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. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

Доведено, що такролімус 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.

Дотепер недостатньо інформації 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 антипірину.

Мікофенолова кислота

Слід дотримуватися обережності при переведенні хворих, які одержують комбіновану терапію з циклоспорином (який впливає на кишково-печінкову рециркуляцію мікофенолової кислоти), на такролімус, який не має такого ефекту, оскільки це може призвести до змін впливу мікофенолової кислоти. Препарати, які впливають на кишково-печінковий цикл мікофенолової кислоти, можуть знизити рівень у плазмі крові та ефективність мікофенолової кислоти. При переході з циклоспорину на такролімусу або навпаки може бути доцільним проведення моніторингу терапевтичного ефекту мікофенолової кислоти.

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

Особливості застосування.

Зафіксовано помилки при застосуванні лікарського засобу, у тому числі при випадковому, ненавмисному або неконтрольованому заміщенні лікарських форм такролімусу негайного або пролонгованого вивільнення. Це може призвести до виникнення серйозних побічних реакцій, у тому числі відторгнення трансплантата, або інших побічних реакцій, які можуть бути

наслідком недостатньої або надмірної дії такролімусу. Пацієнти повинні отримувати одну лікарську форму такролімусу з відповідним щоденним режимом дозування; зміни у лікарських формах або режимах повинні відбуватися тільки під ретельним наглядом фахівця з трансплантації (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»).

Такролімус не рекомендується застосовувати дітям віком менше 18 років через обмежені дані з безпеки та/або ефективності його застосування для цієї категорії пацієнтів.

У дорослих пацієнтів відсутні клінічні дані щодо застосування такролімусу пролонгованої дії при відторгненні алотрансплантата, стійкого до лікування іншими імуносупресорами.

Дотепер немає клінічних даних щодо застосування такролімусу з метою профілактики відторгнення трансплантата при пересадженні серця.

У початковий посттрансплантаційний період слід проводити регулярний моніторинг таких 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 у плазмі крові. При наявності клінічно значущих змін необхідна корекція імуносупресивної терапії.

Речовини з потенційною взаємодією

Інгібітори або індуктори CYP3A4 слід одночасно застосовувати з такролімусом лише після консультації з фахівцем з трансплантації через можливість лікарських взаємодій, які можуть призвести до серйозних побічних реакцій, включаючи відторгнення або токсичність (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами або інші види взаємодій»).

Інгібітори CYP3A4

Одночасне застосування з інгібіторами CYP3A4 може підвищити рівень такролімусу в крові, що може призвести до серйозних побічних реакцій, включаючи нефротоксичність, нейротоксичність та подовження інтервалу QT. Слід уникати одночасного застосування такролімусу з інгібіторами CYP3A4 (наприклад, ритонавір, кобіцистат, кетоконазол, ітраконазол, позаконазол, вориконазол, телітроміцин, кларитроміцин або джозаміцин). Якщо неможливо уникнути, слід часто контролювати рівень такролімусу в крові під наглядом спеціаліста з трансплантації, починаючи протягом перших кількох днів, для приведення дозування відповідно до необхідного рівня для підтримки аналогічної експозиції такролімусу.

Слід також ретельно контролювати функцію нирок, ЕКГ, включаючи інтервал QT, та клінічний стан пацієнта.

Коригування дози має залежати від індивідуальної ситуації кожного пацієнта. Може знадобитися негайне зниження дози одразу на початку лікування (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Аналогічно, припинення прийому інгібіторів CYP3A4 може вплинути на швидкість метаболізму такролімусу, що може призводити до субтерапевтичного рівня такролімусу в крові, і тому вимагає ретельного спостереження та нагляду спеціаліста з трансплантації.

Індуктори CYP3A4

Одночасне застосування з індукторами CYP3A4 може знизити рівень такролімусу в крові, потенційно підвищуючи ризик відторгнення трансплантата. Рекомендується уникати

одночасного застосування сильних індукторів CYP3A4 (таких як рифампіцин, фенітоїн, карбамазепін) з такролімусом. Якщо неможливо уникнути, слід часто контролювати рівень такролімусу в крові під наглядом спеціаліста з трансплантації, починаючи протягом перших кількох днів, для приведення дозування відповідно до необхідного рівня для підтримки аналогічної експозиції такролімусу.

Також слід ретельно контролювати функцію трансплантата (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)

Аналогічно, припинення прийому індукторів CYP3A4 може вплинути на швидкість метаболізму такролімусу, що може призводити до супратерапевтичного рівня такролімусу в крові, і тому вимагає ретельного спостереження та нагляду спеціаліста з трансплантації.

P-глікопротеїн

Слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні такролімусу з інгібіторами P-глікопротеїну, оскільки можливе підвищення рівня такролімусу. Необхідно ретельно контролювати рівень такролімусу в крові та клінічний стан пацієнта. Може знадобитися коригування дози такролімусу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Препарати рослинного походження

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

Інші взаємодії

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

Також потрібно 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, тому вакцинація може бути менш ефективною при лікуванні такролімусом. Слід уникати застосування живих ослаблених вакцин.

Нефротоксичність

Такролімус може призвести до порушення функції нирок у пацієнтів після трансплантації. Пацієнти з порушенням функції нирок повинні перебувати під ретельним наглядом, оскільки

може знадобитися зменшити дозу такролімусу. Ризик виникнення може підвищуватися при одночасному застосуванні такролімусу з лікарськими засобами, що викликають нефротоксичність (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), тому слід уникати одночасного застосування такролімусу з лікарськими засобами, які мають нефротоксичну дію. Якщо неможливо уникнути одночасного застосування, слід ретельно контролювати рівень такролімусу в крові та функцію нирок, а у разі виникнення нефротоксичності розглянути можливість зниження дози.

Шлунково-кишкові розлади

У пацієнтів, які отримували такролімус, повідомлялось про шлунково-кишкові перфорації. Перфорація шлунково-кишкового тракту є медично важливим ускладненням, що може призвести до стану, який загрожує життю. Слід негайно при появі підозрюваних симптомів або ознак призначити відповідне лікування.

При діареї рівень такролімусу в крові може значно змінюватися; при виникненні діареї необхідний ретельний моніторинг концентрації такролімусу в крові.

Порушення з боку органів зору

У пацієнтів, які отримували такролімус, зафіксовано порушення з боку органів зору, що іноді прогресували до втрати зору. У окремих випадках повідомляли про вирішення питання щодо переходу на альтернативну імуносупресивну терапію. Пацієнтів слід попередити про необхідність повідомляти про зміни гостроти зору, зміни сприйняття кольорів, помутніння зору або появу дефектів поля зору; в таких випадках рекомендується негайне обстеження з направленням до офтальмолога, за необхідності.

Серцеві захворювання

Випадки гіпертрофії шлуночків або гіпертрофії перегородок серця, про які повідомлялося як про кардіоміопатію, відзначалися рідко у пацієнтів, які приймали такролімус. У більшості випадків гіпертрофія міокарда була оборотною і спостерігалася при концентраціях такролімусу в крові, що перевищували максимальні рекомендовані рівні. До інших факторів, що підвищують ризик цієї побічної дії, належать: наявність попереднього захворювання серця, застосування кортикостероїдів, артеріальна гіпертензія, ниркова або печінкова дисфункція, інфекції, гіперволемія або набряки. Пацієнтам, які мають високий ризик і отримують інтенсивну імуносупресивну терапію, до і після трансплантації (через 3 місяці і потім через 9-12 місяців) необхідно проводити ехокардіографічний або ЕКГ-контроль. Якщо виявляються аномалії, слід розглянути питання про зниження дози такролімусу або заміни препарату на інший імуносупресант.

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

Лімфопроліферативні захворювання та злоякісні новоутворення

У пацієнтів, які лікувалися такролімусом, можливий розвиток посттрансплантаційних лімфопроліферативних захворювань (ПТЛЗ), асоційованих із вірусом Епштейна-Барр (EBV) (див. розділ «Побічні реакції»). При одночасному застосуванні імуносупресорів з антилімфоцитарними антитілами (такими як базиліксимаб, даклізумаб) підвищується ризик виникнення ПТЛЗ, асоційованих із EBV. Також є відомості про підвищення ризику виникнення лімфопроліферативних розладів у пацієнтів з негативним EBV-VCA (вірусний капсидний антиген). Тому перед призначенням такролімусу цій групі слід провести серологічне дослідження на EBV-VCA. Протягом лікування рекомендується проводити ретельний моніторинг EBV за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Позитивна EBV-ПЛР може зберігатися протягом місяців і сама по собі не є свідченням ПТЛЗ або лімфоми.

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

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

Інфекції, включаючи опортуністичні інфекції

У пацієнтів, які отримували імуносупресанти, у тому числі такролімус, існує підвищений ризик виникнення опортуністичних інфекцій (бактеріальних, грибкових, вірусних та протозойних), особливо таких як нефропатія, зумовлена ВК-вірусами, і прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ), зумовлена JC-вірусами. Пацієнти також мають підвищений ризик виникнення вірусних гепатитів (наприклад, реактивація та нове інфікування гепатитами В і С, а також гепатитом Е, який може перейти у хронічну форму). 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 з ослабленим імунітетом при порушенні функції нирок або появі неврологічних симптомів. Профілактика та лікування повинні відповідати належним клінічним рекомендаціям.

Синдром задньої оборотної енцефалопатії (PRES)

Як повідомлялося, у пацієнтів, які застосовували такролімус, розвивається синдром задньої оборотної 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 і появи судом. Більшість пацієнтів повністю одужували після проведення відповідного лікування.

Випадки істинної еритроцитарної аплазії

У пацієнтів, які застосовували такролімус, зафіксовано випадки істинної еритроцитарної аплазії (IEA). У всіх пацієнтів спостерігалися фактори ризику IEA, такі як інфекція парвовірусу B19, наявність основного захворювання або одночасний прийом лікарських засобів, пов'язаних з IEA.

Особливі групи пацієнтів

Існує обмежений клінічний досвід застосування препарату пацієнтам неєвропеїдної раси і пацієнтам з підвищеним ризиком імунологічних порушень (наприклад при ретрансплантації, наявності панелі реактивних антитіл, PRA).

Пацієнтам із тяжким ураженням печінки може бути необхідне зниження дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Допоміжні речовини

Цей лікарський засіб містить лактозу. Пацієнтам із рідкісними спадковими захворюваннями, пов'язаними з непереносимістю галактози, загальною недостатністю лактази або мальабсорбції глюкози-галактози не слід застосовувати даний лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Дані при застосуванні лікарського засобу людям показують, що такролімус проникає через плаценту. Обмежені дані реципієнтів після трансплантації 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. Дотепер відсутні інші відповідні епідеміологічні дані. Лікування такролімусом вагітних жінок можна допускати лише у випадках, коли відсутня безпечніша альтернатива і коли очікувана користь для матері виправдовує потенційний ризик для плода. З метою виявлення потенційних побічних реакцій такролімусу рекомендується контролювати стан новонароджених, матері яких під час вагітності приймали такролімус (особливо стан нирок). Існує ризик виникнення передчасних пологів (< 37 тижнів) (частота 66/123 народження, тобто 53,7 %; проте, дані показували, що більшість новонароджених при народженні мали нормальну масу тіла для їх гестаційного віку), а також існує ризик появи гіперкаліємії у новонародженого (частота 8 зі 111 новонароджених, тобто 7,2 %), яка, однак, самостійно нормалізується.

У дослідженні на щурах та кролях такролімус спричиняв прояви ембріофетальної токсичності при застосуванні у дозах, які викликали токсичний вплив на материнський організм.

Фертильність

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

Період годування груддю

Дані показують, що такролімус проникає у грудне молоко. Оскільки виключити несприятливий вплив такролімусу на новонародженого неможливо, жінкам, які приймають такролімус, слід припинити годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими

механізмами.

Такролімус може спричинити зорові та неврологічні розлади, особливо у поєднанні такролімусу з алкоголем. Відсутні дослідження впливу такролімусу на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Енварсус – лікарська форма такролімусу, яка застосовується перорально 1 раз на добу. Терапія такролімусом 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 та лікування пацієнтів з пересадженими органами.

Різні пероральні форми такролімусу не слід замінювати без клінічного нагляду.

Випадкова, ненавмисна або неконтрольована заміна пероральних лікарських форм препарату з різним вивільненням є небезпечною. Це може привести 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 лікарської форми або режиму застосування повинні відбуватися тільки під ретельним наглядом фахівця з трансплантації (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). Після переведення на будь-яку альтернативну лікарську форму необхідно контролювати концентрацію такролімусу у крові і проводити корекцію дози препарату для підтримки системної експозиції такролімусу на адекватному рівні.

Спосіб застосування

Рекомендовані початкові дози, представлені нижче, є орієнтовними. У початковий післяопераційний період такролімус зазвичай слід застосовувати одночасно з іншими імуносупресивними препаратами. Дозу можна змінювати залежно від обраної імуносупресивної терапії.

Дозування потрібно встановлювати насамперед на основі клінічної оцінки ризику відторгнення та індивідуальної переносимості лікарського засобу, а також зважаючи на дані моніторингу рівня такролімусу в крові (див. нижче «Терапевтичний моніторинг лікарського засобу»). При появі клінічних ознак відторгнення слід розглянути питання необхідності проведення корекції режиму імуносупресивної терапії.

Оскільки такролімус є речовиною з низьким кліренсом, коригування режиму дозування препарату Енварсус може зайняти кілька днів до досягнення рівноважної концентрації.

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

Пропущена доза

Пропущену дозу необхідно прийняти якомога швидше у той самий день. Не слід приймати подвійну дозу наступного дня.

Профілактика відторгнення трансплантата нирки

Терапію препаратом Енварсус слід розпочинати з дози 0,17 мг/кг/добу один раз на добу вранці. Прийом препарату слід розпочинати через 24 години після оперативного втручання.

У післяопераційний період дози препарату Енварсус, як правило, знижують. Післяопераційні зміни стану пацієнта можуть змінити фармакокінетику такролімусу і зумовити необхідність подальших коригувань дози.

Профілактика відторгнення трансплантата печінки

Терапію препаратом Енварсус слід розпочинати з дози 0,11–0,13 мг/кг/добу один раз на добу вранці. Прийом препарату слід розпочинати через 24 години після оперативного втручання.

У післяопераційний період дози препарату Енварсус, як правило, знижують. Післяопераційні зміни стану пацієнта можуть змінити фармакокінетику такролімусу і зумовити необхідність подальших коригувань дози.

Конверсія пацієнтів, які приймали Програф або Адваграф на Енварсус

Енварсус **не є** взаємозамінним іншими наявними препаратами, що містять такролімус (негайного вивільнення або пролонгованої дії), в однакових дозах.

Переведення пацієнтів після трансплантації алотрансплантата, з препарату Програф (негайного вивільнення) 2 рази на добу або Адваграф (1 раз на добу) на Енварсус один раз на добу, вимагає змін у співвідношенні загальної добової дози 1:0,7 (мг:мг), а отже підтримуюча доза препарату Енварсус повинна бути на 30 % меншою від доз препаратів Програф або Адваграф. Лікарський засіб Енварсус слід застосовувати вранці.

У стабільних пацієнтів, конвертованих із препаратів, що містять такролімус негайного вивільнення (2 рази на добу) на Енварсус (1 раз на добу) у співвідношенні 1:0,7 (мг:мг) загальної добової дози, середня системна експозиція такролімусу (AUC_{0-24}) була схожа з лікарською формою такролімусу негайного вивільнення. Співвідношення між мінімальними рівнями такролімусу (C_{24}) і системною експозицією (AUC_{0-24}) при прийомі препарату Енварсус були схожі з такролімусом негайного вивільнення. Досліджень на пацієнтах, переведених з препарату Адваграф на Енварсус не проводилось; проте, дані, отримані для здорових добровольців, показали однакову швидкість конверсії, що і при конверсії з препарату Програф на Енварсус.

При переході з препаратів, що містять такролімус негайного вивільнення (наприклад Програф, капсули) або з препарату Адваграф, капсули пролонгованої дії, на Енварсус, мінімальні рівні слід вимірювати до конверсії та протягом 2 тижнів після конверсії. Дозу слід коригувати для підтримки однакової системної експозиції після переходу. Слід зазначити, що чорношкірим пацієнтам може знадобитися більш висока доза для досягнення цільових мінімальних рівнів.

Перехід з циклоспорину на такролімус

Слід дотримуватися обережності при переведенні пацієнтів з базової терапії циклоспорином на базову терапію такролімусом (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Не рекомендується одночасне застосування циклоспорину та такролімусу. Терапію Енварсусом необхідно розпочинати після визначення концентрації циклоспорину в крові та аналізу клінічного стану пацієнта. Перехід слід відкласти при наявності підвищеного рівня циклоспорину в крові. На практиці терапія такролімусом

починається через 12-24 години після припинення застосування циклоспорину. Після переходу рекомендується контролювати рівень циклоспорину в крові, оскільки можливий вплив на кліренс циклоспорину в крові.

Лікування відторгнення алотрансплантата

З метою купірування відторгнення трансплантата рекомендуються такі підходи: підвищення дози такролімусу, посилення терапії кортикостероїдами, короткі курси терапії моно-/поліклональними антитілами. При виникненні ознак токсичності такролімусу, наприклад тяжких побічних реакцій (див. розділ «Побічні реакції»), може знадобитися зменшення дози такролімусу.

Лікування відторгнення алотрансплантата нирки або печінки

Для переходу від інших імуносупресивних засобів на такролімус 1 раз на добу, лікування слід розпочинати з початкових пероральних доз, що рекомендуються для профілактики відторгнення трансплантата при трансплантації нирки або печінки відповідно.

Терапевтичний моніторинг лікарського засобу

Вибір дози має базуватися на результатах клінічної оцінки ризику відторгнення та переносимості препарату кожним індивідуальним пацієнтом за допомогою моніторингу рівнів такролімусу в нерозведеній крові.

Для вибору оптимальної дози слід використовувати кілька методів визначення концентрації такролімусу в цільній крові. Порівняння результатів моніторингу, опублікованих у літературі, з результатами моніторингу в окремій клініці необхідно здійснювати з урахуванням застосовуваного методу визначення концентрації такролімусу в крові. У сучасній клінічній практиці рівні такролімусу в крові контролюються переважно за допомогою методів імуноаналізу. Кореляція між мінімальним рівнем концентрації (C_{24}) і системною експозицією (AUC_{0-24}) такролімусу в крові не відрізняються між лікарськими формами з негайним і пролонгованим вивільненням.

У посттрансплантаційний період слід контролювати мінімальний рівень такролімусу в крові. Мінімальний рівень такролімусу в крові потрібно визначати приблизно через 24 години після початку прийому дози препарату перед прийомом наступної дози. У перші два тижні після трансплантації рекомендується частіший контроль мінімального рівня такролімусу, а потім, у період підтримуючої терапії, – періодичний моніторинг. Терапевтичний мінімальний рівень такролімусу в крові слід особливо ретельно контролювати після переходу з препаратів з негайним вивільненням на препарати пролонгованого вивільнення, зміни дози, зміни імуносупресивного режиму або після сумісного застосування з лікарськими засобами, що можуть вплинути на концентрації такролімусу в нерозведеній крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Частота моніторингу рівня лікарського засобу визначається клінічною необхідністю. Оскільки такролімус є речовиною з низьким кліренсом, для досягнення рівноважних концентрацій такролімусу в крові після корекції дози препарату Енварсус може знадобитися кілька днів.

Згідно з даними клінічних досліджень, у більшості випадків лікування пацієнтів є успішним при мінімальних рівнях такролімусу в крові нижче 20 нг/мл. При інтерпретації даних щодо концентрації препарату у нерозведеній крові необхідно враховувати клінічний стан пацієнта. У клінічній практиці протягом раннього періоду після трансплантації мінімальні рівні препарату в нерозведеній крові зазвичай коливалися у межах 5–20 нг/мл у пацієнтів після трансплантації

нирки та 5-15 нг/мл під час подальшої підтримуючої терапії.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку (> 65 років)

На даний момент немає доказів того, що пацієнтам літнього віку потрібне коригування дози.

Печінкова недостатність

У пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю може бути необхідним зниження дози для підтримки мінімального рівня такролімусу в крові у межах рекомендованого терапевтичного діапазону.

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 концентрацію креатиніну в сироватці крові, розрахунок кліренсу креатиніну та моніторинг діурезу).

Раса

Пацієнтам негроїдної раси для досягнення аналогічних мінімальних концентрацій такролімусу у плазмі крові можуть знадобитися більш високі дози такролімусу порівняно з європеїдною расою. У рамках клінічних досліджень пацієнтів переводили з прийому препарату Програф, два рази на добу, на Енварсус, у співвідношенні 1:0,85 (мг:мг).

Стать

Відсутні докази, що пацієнтам чоловічої і жіночої статі необхідні різні дози препарату для досягнення аналогічних мінімальних концентрацій у плазмі крові.

Метод застосування

Енварсус є лікарською формою такролімусу для перорального застосування 1 раз на добу. Добову дозу препарату Енварсус для перорального застосування слід приймати 1 раз на добу.

Пацієнтів необхідно попередити про наявність в упаковці вологопоглинача, що не призначений для застосування. Таблетки слід приймати цілими, запиваючи рідиною (бажано водою), відразу після вилучення із блістера. Лікарський засіб Енварсус слід приймати натще для досягнення максимальної абсорбції

Пацієнтів слід попередити не ковтати водопоглинач.

Діти.

Безпека і ефективність препарату Енварсус дітям дотепер не встановлена. Доступні обмежені дані, але на їх основі не можуть бути зроблені ніякі рекомендації щодо дозування.

Передозування.

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

Дотепер не існує специфічних антидотів до такролімусу. У разі передозування необхідно вжити стандартних підтримуючих заходів 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. У окремих пацієнтів із дуже високою концентрацією препарату в плазмі крові були ефективні гемофільтрація або діалізація для зменшення токсичних концентрацій. У разі перорального передозування можуть бути ефективні промивання шлунка і/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 засобів, які одночасно застосовують після трансплантації, профіль побічних реакцій імуносупресантів точно встановити складно.

Найчастішими побічними реакціями на такролімус (відзначалися у > 10 % пацієнтів) є тремор, ниркова недостатність, гіперглікемічні стани, цукровий діабет, гіперкаліємія, інфекції, артеріальна гіпертензія та безсоння.

Частота побічних реакцій визначається наступним чином: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); частота невідома (неможливо оцінити на підставі наявних даних). У рамках кожної частотної групи побічні реакції 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). Перебіг уже існуючих інфекцій може погіршитися. Можуть виникати прояви як місцевих, так і генералізованих інфекцій.

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

Новоутворення доброякісні, злоякісні та неуточнені (включаючи кістки та поліпи)

У пацієнтів, які отримують імуносупресивну терапію, існує підвищений ризик розвитку злоякісних новоутворень. При застосуванні такролімусу повідомлялося як про доброякісні, так і про злоякісні новоутворення, включаючи лімфопроліферативні захворювання, асоційовані з вірусом Епштейна-Барр, та злоякісні новоутворення шкіри.

З боку імунної системи

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

З боку крові та лімфатичної системи

Часто: анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія, відхилення у показниках еритроцитів, лейкоцитоз.

Нечасто: коагулопатія, панцитопенія, нейтропенія, зміни показників коагуляції та кровотечі.

Рідко: тромбоцитарна тромбоцитопенічна пурпура, гіпопротромбінемія, тромботична мікроангіопатія.

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

З боку ендокринної системи

Рідко: гірсутизм.

З боку метаболізму та харчування

Дуже часто: цукровий діабет, гіперглікемічні стани, гіперкаліємія.

Часто: метаболічний ацидоз, інші порушення електролітного балансу, гіпонатріємія, затримка рідини, гіперурикемія, гіпомагніємія, гіпокаліємія, гіпокальціємія, зниження апетиту, гіперхолестеринемія, гіперліпідемія, гіпертригліцеридемія, гіпофосфатемія.

Нечасто: зневоднення, гіпоглікемія, гіпопротеїнемія, гіперфосфатемія.

З боку психіки

Дуже часто: безсоння.

Часто: сплутаність свідомості та дезорієнтація, депресія, симптоми тривожності, галюцинації, психічні розлади, пригнічений настрій, розлади та порушення настрою, нічні жахи.

Нечасто: психотичний розлад.

З боку нервової системи

Дуже часто: головний біль, тремор.

Часто: розлади нервової системи, судоми, порушення свідомості, периферична нейропатія, запаморочення, парестезія та дизестезія, порушення почерку.

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

Рідко: артеріальна гіпертензія.

Дуже рідко: міастенія.

Частота невідома: синдром задньої оборотної енцефалопатії (PRES).

З боку органів зору

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

Нечасто: катаракта.

Рідко: сліпота.

Частота невідома: оптична нейропатія.

З боку органів слуху і рівноваги

Часто: шум у вухах.

Нечасто: зниження слуху.

Рідко: нейросенсорна глухота.

Дуже рідко: порушення слуху.

З боку серцевої системи

Часто: ішемічні коронарні розлади, тахікардія.

Нечасто: серцева недостатність, шлуночкова аритмія та зупинка серця, суправентрикулярна аритмія, кардіоміопатія, гіпертрофія шлуночків, прискорене серцевиття.

Рідко: перикардит.

Дуже рідко: аритмія типу *Torsades de Pointes*.

З боку судинної системи

Дуже часто: артеріальна гіпертензія.

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

Нечасто: венозний тромбоз глибоких вен кінцівок, шок, інфаркт.

З боку дихальної системи, торакальні порушення та порушення середостіння

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

Нечасто: дихальна недостатність, розлади з боку дихальних шляхів, астма.

Рідко: гострий респіраторний дистрес-синдром.

З боку шлунково-кишкового тракту

Дуже часто: діарея, нудота.

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

Нечасто: гострий та хронічний панкреатит, паралітична кишкова непрохідність, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, порушення евакуаторної функції шлунка.

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

З боку гепатобіліарної системи

Часто: порушення з боку жовчних протоків, гепатоцелюлярні ураження та гепатит, холестаз та жовтяниця.

Рідко: венооклюзивні захворювання печінки, тромбоз печінкової артерії.

Дуже рідко: печінкова недостатність.

З боку шкіри та підшкірної тканини

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

Нечасто: дерматит, світлочутливість.

Рідко: токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла).

Дуже рідко: синдром Стівенса-Джонсона.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини

Часто: біль у суглобах, біль у спині, судом м'язів, біль у кінцівках.

Нечасто: розлади суглобів.

Рідко: зниження рухливості.

З боку нирок та сечовивідних шляхів

Дуже часто: ниркова недостатність.

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

Нечасто: гемолітичний уремичний синдром, анурія.

Дуже рідко: нефропатія, геморагічний цистит.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз

Нечасто: дисменорея та маткова кровотеча.

Загальні розлади та реакції у місці введення препарату

Часто: гарячкові стани, біль та дискомфорт, астеничні стани, набряки, порушення терморегуляції.

Нечасто: грипоподібний синдром, відчуття тривоги, погіршення самопочуття, поліорганна недостатність, відчуття тиску у грудях, порушення сприйняття температури навколишнього середовища.

Рідко: падіння, виразки, стискаючий біль у грудній клітці, спрага.

Дуже рідко: збільшення маси жирової тканини.

Лабораторні дослідження

Дуже часто: зміни показників функції печінки.

Часто: підвищення рівня лужної фосфатази в крові, збільшення маси тіла.

Нечасто: підвищений рівень амілази в крові, патологічні показники на ЕКГ, порушення ритму і частоти серцевих скорочень та пульсу, зниження маси тіла, підвищення рівня лактатдегідрогенази в крові.

Дуже рідко: зміни на ехокардіограмі, подовження інтервалу QT на ЕКГ.

Травми, отруєння та процедурні ускладнення

Часто: первинна дисфункція трансплантата.

Повідомлялося про помилки у лікуванні, у тому числі випадкова, ненавмисна або неконтрольована заміна препаратів такролімусу негайного або пролонгованого вивільнення. Зафіксовано випадки відторгнення трансплантата.

Опис обраних побічних реакцій

Біль у кінцівках описується у низці опублікованих звітів про випадки захворювання як частину індукованого інгібіторами кальциневрину больового синдрому (КІБС). Цей біль зазвичай є двобічний, симетричний, важкий, висхідний біль у нижніх кінцівках і може бути пов'язаний з високим терапевтичним рівнем такролімусу. Синдром може відреагувати на зменшення дози такролімусу. У деяких випадках було необхідно перейти на альтернативну імуносупресію.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу. Це дозволяє постійно контролювати співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Просимо медичних працівників повідомляти про будь-які можливі побічні реакції через національну систему звітності.

Термін придатності.

30 місяців.

Після відкриття пакета з алюмінієвої фольги зберігати 45 днів.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальному пакеті з алюмінієвої фольги для захисту від світла при температурі не вище 25 °C. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Не застосовується.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери разом із вологопоглиначем у пакеті з алюмінієвої фольги; по 1, 2 або 3 пакети у картонній коробці разом з інструкцією для медичного застосування.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Роттендорф Фарма ГмбХ/Rottendorf Pharma GmbH.

К'езі Фармацеутиці С.п.А./Chiesi Farmaceutici S.p.A..

К'езі Фармас'ютікелз ГмбХ/Chiesi Pharmaceuticals GmbH.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Остенфельдер Штрассе 51-61, 59320 Еннігерло, Німеччин/ Ostenfelder Strasse 51-61, 59320 Ennigerloh, Germany.

Віа Сан Леонардо 96, 43122, Парма, Італія/Via San Leonardo 96 - 43122, Parma, Italy.

вул. Гонзагагасе 16/16, 1010 Відень, Австрія/Gonzagagasse 16/16, 1010 Wien, Austria.