ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Envarsus 0,75 mg таблетки с удължено освобождаване
Envarsus 1 mg таблетки с удължено освобождаване
Envarsus 4 mg таблетки с удължено освобождаване

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Envarsus 0,75 mg таблетки с удължено освобождаване

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 0,75 mg такролимус (tacrolimus) (като монохидрат).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие
Всяка таблетка съдържа 41,7 mg лактоза монохидрат.

Envarsus 1 mg таблетки с удължено освобождаване

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 1 mg такролимус (tacrolimus) (като монохидрат).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие
Всяка таблетка съдържа 41,7 mg лактоза монохидрат.

Envarsus 4 mg таблетки с удължено освобождаване

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 4 mg такролимус (tacrolimus) (като монохидрат).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие
Всяка таблетка съдържа 104 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване

Envarsus 0,75 mg таблетки с удължено освобождаване

Овални, бели до почти бели, необвити таблетки, с вдлъбнато релефно означение “0.75” от едната страна и “TCS” от другата страна.

Envarsus 1 mg таблетки с удължено освобождаване

Овални, бели до почти бели, необвити таблетки, с вдлъбнато релефно означение “1” от едната страна и “TCS” от другата страна.

Envarsus 4 mg таблетки с удължено освобождаване

Овални, бели до почти бели, необвити таблетки, с вдлъбнато релефно означение “4” от едната страна и “TCS” от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Профилактика на отхвърляне на трансплантата при възрастни реципиенти на бъбречен или чернодробен алографт.

Лечение на отхвърляне на алографта, резистентно на лечение с други имуносупресивни лекарствени продукти при възрастни пациенти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Envarsus представлява перорална лекарствена форма на такролимус, приемана един път на ден. Терапията с такролимус налага внимателно мониториране от адекватно квалифициран и екипиран персонал. Този лекарствен продукт трябва да се предписва и промени в имуносупресивната терапия да се предприемат само от лекари с опит в имуносупресивната терапия и лечението на трансплантирани пациенти.

Непреднамереното, нецелево или без наблюдение преминаване от една към друга лекарствени форми на такролимус с незабавно или с удължено освобождаване не е безопасно. Това може да доведе до отхвърляне на присадката или повишена честота на нежелани лекарствени реакции, включително недостатъчна или прекалена имуносупресия вследствие на клинично значими разлики в системната експозиция на такролимус. Пациентите трябва да се поддържат на една лекарствена форма на такролимус със съответната дневна схема на дозиране; промени в лекарствената форма или в схемата трябва да се извършват само под стриктно наблюдение от специалист по трансплантациите (вж. точки 4.4 и 4.8). След преминаване към каквато и да било различна лекарствена форма, трябва да се извършва терапевтично лекарствено мониториране и да се правят корекции на дозата, за да се гарантира поддържане на системната експозиция на такролимус.

<u>Дозировка</u>

Представените по-долу препоръчителни начални дози са предвидени само за насока. Такролимус рутинно се прилага съвместно с други имуносупресивни средства в началния постоперативен период. Дозата може да е различна в зависимост от избраната имуносупресивна схема.

Дозирането на Envarsus трябва да се основава основно на клиничните оценки за отхвърляне и поносимост индивидуално за всеки пациент, подпомогнати от мониториране на нивата в кръвта (вж. по-долу в точка “Терапевтично лекарствено мониториране”). Ако има клинични признаци на отхвърляне, трябва да се обмисли промяна на имуносупресивната схема.

Тъй като такролимус е вещество с нисък клирънс, корекциите в дозовата схема могат да отнемат няколко дни до постигане на стационарно състояние.

За да се потисне отхвърляне на присадката, имуносупресията трябва да се поддържа; ето защо не може да се даде ограничение за продължителността на пероралната терапия.

Дозите на Envarsus обикновено се намаляват в периода след трансплантацията. Промени в състоянието на пациента след трансплантацията могат да изменят фармакокинетиката на такролимус и да наложат допълнителни корекции на дозата.

<u>Пропусната доза</u>
Забравена доза трябва да бъде приета колкото е възможно по-скоро в рамките на деня. Не трябва да се приема двойна доза на следващия ден.

Профилактика на отхвърляне на бъбречен трансплантат
Терапията с Envarsus трябва да започне в доза 0,17 mg/kg/ден, прилагани един път дневно сутрин. Приложението трябва да започне в рамките на 24 часа след завършване на хирургичната намеса.

Профилактика на отхвърляне на чернодробен трансплантат
Терапията с Envarsus трябва да започне в доза 0,11-0,13 mg/kg/ден, прилагани един път дневно сутрин. Приложението трябва да започне в рамките на 24 часа след завършване на хирургичната намеса.

Преминаване на пациенти, лекувани с Prograf или Advagraf, на лечение с Envarsus - пациенти с алографт
Envarsus **не** е взаимозаменяем с други съществуващи лекарствени продукти, съдържащи такролимус, (с незабавно или с удължено освобождаване) по отношение на равенство на дозите.
Пациенти с алографт със схема на поддържащо лечение с Prograf (с незабавно освобождаване) два пъти дневно или Advagraf (веднъж дневно), които трябва да преминат на лечение с Envarsus веднъж дневно, трябва да бъдат прехвърлени на базата на обща дневна доза 1:0,7 (mg:mg), и поддържащата доза на Envarsus, следователно, трябва да бъде с 30% по-ниска от дозата на Prograf или Advagraf.

При стабилни пациенти, преминали от лечение с продукти на такролимус с незабавно освобождаване (два пъти дневно) към Envarsus (веднъж дневно) на базата на обща дневна доза 1:0,7 (mg:mg), средната системната експозиция на такролимус (AUC_{0-24}) е подобна на тази на такролимус с незабавно освобождаване. Взаимоотношението между най-ниски нива (C_{24}) на такролимус и системната експозиция (AUC_{0-24}) за Envarsus е подобно на това за такролимус с незабавно освобождаване. Не са провеждани проучвания за преминаване на пациенти от Advagraf към Envarsus, но данните от здравите доброволци предполагат, че ще е необходимо същото ниво на преизчисляване, като това при преминаване от Prograf към Envarsus.

Когато се преминава от продукти на такролимус с незабавно освобождаване (напр. капсули Prograf) или от капсули Advagraf с удължено освобождаване към Envarsus най-ниски нива, трябва да се измерят преди преминаването и в рамките на две седмици след него. Трябва да се правят корекции на дозата, за да се гарантира поддържане на подобна системна експозиция след преминаването. Трябва да се отбележи, че за пациенти от негроидната раса може да се наложи по-висока доза, за да се постигнат целевите минимални нива.

Преминаване от циклоспорин към такролимус
Трябва да се действа с повишено внимание при преминаване на пациенти от терапия на основата на циклоспорин към терапия на основата на такролимус (вж. точки 4.4 и 4.5). Комбинирано приложение на циклоспорин и такролимус не се препоръчва. Терапия с такролимус трябва да се започва, след като се вземат предвид концентрациите на циклоспорин в кръвта и клиничното състояние на пациента. Прилагането трябва да се отложи при наличие на повишени нива на циклоспорин в кръвта. На практика терапията на основата на такролимус започва 12 до 24 часа след прекратяване на циклоспорин. Мониторирането на нивата на циклоспорин в кръвта трябва да продължи след преминаването, тъй като може да се промени клирънсът на циклоспорин.

Лечение на отхвърляне на алографт
За лечение на епизодите на отхвърляне са били използвани по-високи дози такролимус, допълнителна терапия с кортикостероиди и въвеждане на кратки курсове с моно/поликлонални антитела. Ако се забележат признаци на токсичност, например тежки нежелани реакции (вж. точка 4.8), може да се наложи дозата на Envarsus да се намали.

Лечение на отхвърляне на алографт след бъбречна или чернодробна трансплантация
За преминаване от други имуносупресори към такролимус веднъж дневно, лечението трябва да започне с началната перорална доза, препоръчителна съответно за бъбречна и чернодробна трансплантация за профилактика на отхвърляне на трансплантата.

Терапевтично лекарствено мониториране

Дозировката трябва да се основава на клиничните оценки за отхвърляне и поносимост при всеки отделен пациент, подпомогнати от мониториране на най-ниски нива на такролимус в цяла кръв.

Като помощно средство за оптимизиране на дозировката са налице няколко имунологични теста за определяне на концентрациите на такролимус в цяла кръв. Сравненията на концентрациите от публикациите в литературата с индивидуалните стойности в клиничната практика трябва да се оценят с внимание и знание за използваните тестови методи. В съвременната клинична практика нивата в цялата кръв се мониторират с помощта на имунологични тестове. Взаимовръзката между най-ниски нива на такролимус и системната експозиция (AUC_{0-24}) е с добра корелация и е подобна при лекарствената форма с незабавно освобождаване и Envarsus.

Най-ниски нива на такролимус в кръвта трябва да се мониторират в периода след трансплантацията. Най-ниски нива на такролимус в кръвта трябва да се определят приблизително 24 часа след прием на доза Envarsus, непосредствено преди следващата доза. Най-ниски нива на такролимус в кръвта трябва да се мониторират стриктно и след преминаване от един на друг продукт, съдържащ такролимус, при корекции на дозата, промени в имуносупресивната схема или съвместно приложение на вещества, които могат да променят концентрациите на такролимус в цяла кръв (вж. точка 4.5). Честотата на мониториране на кръвното ниво трябва да се базира на клиничните нужди. Тъй като такролимус е вещество с нисък клирънс, след корекции в дозовата схема на Envarsus може да са нужни няколко дни до постигане на търсеното стационарно състояние.

Данните от клинични проучвания предполагат, че повечето пациенти могат да бъдат лекувани успешно, ако най-ниски нива на такролимус в кръвта се поддържат под 20 ng/ml. При интерпретиране на нивата в цяла кръв трябва да се вземе предвид клиничното състояние на пациента. В клиничната практика най-ниски нива на такролимус в цяла кръв най-общо са били в диапазона 5-20 ng/ml при пациенти с бъбречна трансплантация в ранния период след трансплантацията и 5-15 ng/ml при последващата поддържаща терапия.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст (>65 години)
Към момента няма налични данни, показващи нужда от корекция на дозата при пациенти в старческа възраст.

Чернодробно увреждане
Може да се наложи намаляване на дозата при пациенти с тежко чернодробно увреждане, за да се поддържат минимални нива на такролимус в кръвта в рамките на препоръчителния целеви диапазон.

Бъбречно увреждане
Тъй като фармакокинетиката на такролимус не се влияе от бъбречната функция (вж. точка 5.2), не се налага корекция на дозата. Въпреки това, поради нефротоксичния потенциал на такролимус, се препоръчва внимателно мониториране на бъбречната функция (включително серийни серумни концентрации на креатинин, изчисляване на креатининов клирънс и мониториране на отделената урина).

Раса
В сравнение с европеидната раса, пациентите от негроидната раса могат да имат нужда от по-високи дози такролимус за постигане на подобни минимални нива. В клинични проучвания при пациентите, преминали от Prograf два пъти дневно на Envarsus, е използвано съотношение 1:0,85 (mg:mg).

Пол
Няма данни за това, пациентите от мъжки и женски пол да имат нужда от различни дози за постигане на подобни минимални нива.

Педиатрична популация
Безопасността и ефикасността на Envarsus при деца на възраст под 18 години все още не са установени.
Липсват данни.

Начин на приложение

Envarsus представлява перорална лекарствена форма на такролимус, приемана един път на ден. Препоръчително е пероралната дневна доза Envarsus да се прилага веднъж дневно сутрин. Таблетките трябва да се поглъщат цели с течност (за предпочитане вода) непосредствено след изваждането им от блистера. Envarsus по принцип трябва да се приема на празен стомах за постигане на максимална абсорбция (вж. точка 5.2).
На пациентите трябва да се казва да не поглъщат десиканта.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
Свръхчувствителност към други макролиди.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При такролимус са наблюдавани лекарствени грешки, включително непреднамерено, нецеленасочено или без наблюдение заместване на лекарствени форми на такролимус с незабавно или с удължено освобождаване. Това е довело до сериозни нежелани реакции, включително отхвърляне на присадката, или други нежелани реакции, които биха могли да бъдат последица от твърде ниска или висока експозиция на такролимус. Пациентите трябва да се поддържат на една лекарствена форма на такролимус със съответната дневна схема на дозиране; промени в лекарствената форма или в схемата трябва да се извършват само под стриктно наблюдение от специалист по трансплантациите (вж. точки 4.2 и 4.8).

За лечение на отхвърляне на алографт, резистентно на лечение с други имуносупресивни лекарствени продукти при възрастни пациенти, все още не са налични клинични проучвания за лекарствената форма с удължено освобождаване Envarsus.

За профилактика на отхвърляне на трансплантата при възрастни реципиенти на алографт сърце, бял дроб, панкреас или черва, все още не са налични клинични данни за Envarsus.

В началния период след трансплантацията трябва да се предприема рутинно мониториране на следните показатели: кръвно налягане, ЕКГ, неврологичен статус и зрителни функции, нива на кръвна захар на гладно, електролити (особено калий), чернодробни и бъбречни функционални изследвания, хематологични показатели, коагулационни показатели и определяне на плазмени протеини. Ако се наблюдават клинично значими промени, трябва да се обмисли корекция на схемата на имуносупресия.

Вещества с потенциал за взаимодействие

Инхибитори или индуктори на CYP3A4 трябва да се прилагат едновременно с такролимус само след консултация със специалист трансплантолог, поради потенциала за лекарствени взаимодействия, водещи до сериозни нежелани реакции, включително отхвърляне или токсичност (вж. точка 4.5).

Инхибитори на CYP3A4
Съпътстващата употреба с инхибитори на CYP3A4 може да повиши нивата на такролимус в кръвта, което може да доведе до сериозни нежелани реакции, включително нефротоксичност, невротоксичност и удължаване на QT интервала. Препоръчва се избягване на съпътстващата употреба на силни инхибитори на CYP3A4 (като например ритонавир, кобицистат, кетоконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол, телитромицин, кларитромицин или йозамицин) с такролимус. Ако не може да се избегне, нивата на такролимус в кръвта трябва да се мониторират често, като се започне през първите няколко дни от едновременното приложение, под наблюдението на специалист трансплантолог, за да се адаптира дозата на такролимус, ако е подходящо, за поддържане на постоянна експозиция на такролимус. Бъбречната функция, ЕКГ, включително QT интервалът и клиничното състояние на пациента също трябва да се мониторират внимателно.
Адаптирането на дозата трябва да се основава на индивидуалното състояние на всеки пациент. Може да се наложи незабавно намаляване на дозата към момента на започване на лечението (вж. точка 4.5).

По подобен начин прекратяването на прилагането на инхибитори на CYP3A4 може да повлияе върху скоростта на метаболизиране на такролимус и така да доведе до субтерапевтични нива на такролимус в кръвта, поради което се изисква внимателно мониториране и наблюдение от специалист трансплантолог.

Индуктори на CYP3A4
Съпътстващата употреба с индуктори на CYP3A4 може да намали нивата на такролимус в кръвта, като потенциално увеличи риска от отхвърляне на трансплантанта. Препоръчва се избягване на съпътстващата употреба на силни индуктори на CYP3A4 (като например рифампицин, фенитоин, карбамазепин) с такролимус. Ако не може да се избегне, нивата на такролимус в кръвта трябва да се мониторират често, като се започне през първите няколко дни от едновременното приложение, под наблюдението на специалист трансплантолог, за да се адаптира дозата, ако е необходимо, така че да се поддържа постоянна експозиция на такролимус. Функцията на присадката също трябва да се мониторира внимателно (вж. точка 4.5).

По подобен начин прекратяването на прилагането на индуктори на CYP3A4 може да повлияе върху скоростта на метаболизиране на такролимус, и така да доведе до супратерапевтични нива на такролимус в кръвта, поради което изисква внимателно мониториране и наблюдение от специалист трансплантолог.

P-гликопротеин
Необходимо е повишено внимание, когато такролимус се прилага едновременно с лекарства, които инхибират P-гликопротеина, тъй като може да възникне повишаване на нивата на такролимус. Нивата на такролимус в цяла кръв и клиничното състояние на пациента трябва да се наблюдават внимателно. Може да се наложи коригиране на дозата такролимус (вж. точка 4.5).

Растителни продукти

Билкови препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) трябва да се избягват при приемане на такролимус поради риска от взаимодействия, които водят до намаляване на концентрациите в кръвта и на терапевтичния ефект на такролимус (вж. точка 4.5).

Други взаимодействия

Комбинираното приложение на циклоспорин и такролимус трябва да се избягва и да се действа с повишено внимание при приложение на такролимус при пациенти, получавали циклоспорин преди това (вж. точки 4.2 и 4.5).

Трябва да се избягва висок прием на калий или калий-съхраняващи диуретици (вж. точка 4.5).

Някои комбинации на такролимус с вещества, за които е известно, че имат невротоксични ефекти, могат да повишат риска от тези ефекти (вж. точка 4.5).

Ваксиниране

Имуносупресорите могат да повлияят върху отговора на ваксинации, а ваксинациите по време на лечение с такролимус може да са по-малко ефективни. Трябва да се избягва използването на живи атенюирани ваксини.

Нефротоксичност

Такролимус може да доведе до нарушение на бъбречната функция при пациенти след трансплантация. Без активна интервенция, острото бъбречно увреждане може да прогресира до хронично бъбречно увреждане. Пациенти с нарушена бъбречна функция трябва да се проследяват внимателно, тъй като дозата на такролимус може да е необходимо да се намали. Рискът от нефротоксичност може да се повиши, когато такролимус се прилага едновременно с лекарства, свързани с нефротоксичност (вж. точка 4.5). Трябва да се избягва едновременната употреба на такролимус с лекарства, за които е известно, че притежават нефротоксични ефекти. Когато едновременното приложение не може да се избегне, най-ниското ниво на такролимус в кръвта и бъбречната функция трябва да се следи внимателно и да се обмисли намаляване на дозата, ако възникне нефротоксичност.

Стомашно-чревни нарушения

При пациенти, лекувани с такролимус, е съобщавано за стомашно-чревна перфорация. Тъй като стомашно-чревната перфорация е медицински значимо събитие, което може да доведе до животозастрашаващо или сериозно заболяване, трябва да се обмисли адекватно лечение непосредствено след появата на суспектни симптоми или признаци.
Тъй като нивата на такролимус в кръвта могат значително да се променят по време на епизоди на диария, по време на такива епизоди се препоръчва извънредно мониториране на концентрациите на такролимус.

Нарушения на очите

Нарушения на очите, понякога прогресиращи до загуба на зрението, са съобщавани при пациенти, лекувани с такролимус. При някои случаи се съобщава за възстановяване при преминаване към алтернативна имуносупресия. Пациентите трябва да бъдат съветвани да съобщават за промени в зрителната острота, промени в цветното зрение, замъглено зрение или дефект в зрителното поле и в такива случаи се препоръчва незабавна оценка с насочване към офталмолог, ако е подходящо.

Тромботична микроангиопатия (Thrombotic microangiopathy TMA) (включително тромботична тромбоцитопенична пурпура (Thrombotic thrombocytopenic purpura TTP) и хемолитичен уремичен синдром (Haemolytic uraemic syndrome HUS))

Диагнозата TMA, включително тромботична тромбоцитопенична пурпура (TTP) и хемолитичен уремичен синдром (HUS), понякога водеща до бъбречна недостатъчност или летален изход,

трябва да се има предвид при пациенти с хемолитична анемия, тромбоцитопения, умора, променливи неврологични прояви, бъбречно увреждане и повишена температура. Ако се диагностицира ТМА, е необходимо незабавно лечение и трябва да се обмисли спиране на такролимус по преценка на лекуващия лекар.

Съпътстващото приложение на такролимус с инхибитор на таргета за рапамицин при бозайници (mTOR) (напр. сиролимус, еверолимус) може да повиши риска от тромботична микроангиопатия (включително тромботична тромбоцитопенична пурпура и хемолитичен уремичен синдром).

Сърдечни нарушения

В редки случаи при пациенти, лекувани с такролимус, са наблюдавани камерна хипертрофия или хипертрофия на септума, докладвани като кардиомиопатии. В повечето случаи те са били обратими и са настъпвали при минимални концентрации на такролимус в кръвта, много по-високи от препоръчителните максимални нива. Други фактори, за които е наблюдавано, че повишават риска от такива клинични нарушения, са включвали предварително съществуващо сърдечно заболяване, употреба на кортикостероиди, хипертония, бъбречна или чернодробна дисфункция, инфекции, претоварване с течности и оток. Съответно на това, пациентите с висок риск, получаващи значително имуносупресивна терапия, трябва да се мониторират с помощта на процедури, като ехокардиография или ЕКГ преди и след трансплантацията (напр. в началото на 3 месеца, а след това - на 9-12 месеца). Ако се развият отклонения, трябва да се обмисли намаляване на дозата на такролимус или промяна на лечението с друг имуносупресивен препарат. Такролимус може да удължи QT интервала, но към момента липсват съществени данни за причиняване на *Torsades de pointes*. Трябва да се отдели повишено внимание при пациенти с диагностициран синдром на вроден удължен QT интервал или подозрение за такъв.

Лимфопролиферативни и злокачествени заболявания

Съобщавано е, че пациенти, лекувани с такролимус, развиват лимфопролиферативни заболявания, свързани с вируса на Epstein-Barr (EBV) (вж. точка 4.8). Комбинация от имуносупресори, като антилимфоцитни антитела (напр. базиликсимаб, даклизумаб), прилагани едновременно, повишава риска от лимфопролиферативни заболявания, свързани с EBV. Съобщавано е, че пациенти с негативен резултат за EBV-вирусен капсиден антиген (VCA) са с повишен риск за развитие на лимфопролиферативни заболявания. Поради това, в тази група пациенти трябва да се провери серологичния статус по отношение на EBV-VCA преди започване на лечение с Envarsus. По време на лечение е препоръчително внимателно мониториране с EBV-PCR (полимеразна верижна реакция). Положителен резултат от EBV-PCR може да персистира с месеци и не е показателен *per se* за лимфопролиферативно заболяване или лимфом.

Както при други мощни имуносупресивни вещества, рискът от вторичен рак е неизвестен (вж. точка 4.8).

Както при други имуносупресивни средства, поради потенциалния риск от злокачествени кожни промени, излагането на слънчева светлина и UV светлина трябва да се ограничи чрез носене на предпазно облекло и използване на слънцезащитен крем с висок фактор на защита.

Инфекции, включително опортюнистични инфекции

Пациенти, на които са прилагани имуносупресори, включително Envarsus, са изложени на повишен риск от инфекции, включително опортюнистични инфекции (бактериални, гъбични, вирусни и протозойни), например CMV инфекция, нефропатия, причинена от BK вирус, и прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), причинена от JC вирус. Пациентите са изложени също на повишен риск от инфекции с вирус на хепатит (например реактивация и *de novo* инфекция с хепатит B и C, както и хепатит E вирус, които може да станат хронични). Тези инфекции често са свързани с високо общо имуносупресорно натоварване и могат да доведат

до сериозни заболявания или заболявания с летален изход, включително отхвърляне на присадката, които лекарите трябва да имат предвид при диференциалната диагноза при имуносупресирани пациенти с влошаваща се чернодробна или бъбречна функция или неврологични симптоми. За превенция и овладяване на инфекциите трябва да се следват съответните клинични ръководства.

Синдром на задна обратима енцефалопатия (PRES)

При пациенти, лекувани с такролимус, е съобщавано за развитие на синдром на задна обратима енцефалопатия (PRES). Ако пациенти, приемащи такролимус, се представят със симптоми, показващи PRES, като например главоболие, променен психичен статус, гърчове и зрителни нарушения, трябва да се извърши образно изследване (напр. ЯМР). Ако се диагностицира PRES, се препоръчват адекватен контрол на кръвното налягане и гърчовете, както и незабавно прекратяване на системния такролимус. Повечето пациенти се възстановяват напълно след вземането на подходящи мерки.

Чиста аплазия на червените кръвни клетки

При пациенти, лекувани с такролимус, е съобщавано за случаи на чиста аплазия на червените кръвни клетки (PRCA). Всички пациенти са съобщили за рискови фактори за PRCA, например инфекция с парвовирус B19, подлежащо заболяване или съпътстващ прием на лекарствен продукт, свързан с PRCA.

Специални популации

Има ограничен опит при пациенти, които не са от европеидната раса и пациенти с повишен имунологичен риск (напр. повторна трансплантация, данни за панел реактивни антитела (PRA)).
Може да се наложи понижаване на дозата при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Помощни вещества

Envarsus съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Метаболитни взаимодействия

Системно наличният такролимус се метаболизира чрез чернодробния CYP3A4. Има данни и за гастро-интестинален метаболизъм чрез CYP3A4 в чревната стена. Съпътстващата употреба на лекарствени продукти или растителни продукти, за които е известно, че инхибират или индуцират CYP3A4, може да повлияе върху метаболизма на такролимус и така повишават или понижават нивата на такролимус в кръвта. По подобен начин прекратяването на прилагането на такива продукти или растителни продукти може да повлияе върху скоростта на метаболизиране на такролимус, а оттам и върху нивата на такролимус в кръвта.

Фармакокинетичните проучвания показват, че повишаването на нивата на такролимус в кръвта, когато се прилага едновременно с инхибитори на CYP3A4, е резултат основно от повишаването на пероралната бионаличност на такролимус, което се дължи на инхибирането на гастроинтестиналния метаболизъм. Ефектът върху чернодробния клирънс е по-слабо изразен.

Силно се препоръчва непосредствено мониториране на концентрациите на такролимус в кръвта под наблюдението на специалист трансплантолог, както и мониториране на функцията на присадката, удължаването на QT интервала (с ЕКГ), бъбречната функция и други нежелани

реакции, включително невротоксичност, когато се използват едновременно вещества, които може да променят метаболизма на CYP3A4, и да се адаптира или прекъсне дозата на такролимус, ако е подходящо, за да се поддържа сходна експозиция в кръвта (вж. точки 4.2 и 4.4). По подобен начин пациентите трябва да бъдат мониторирани внимателно, когато използват такролимус едновременно с няколко вещества, които влияят на CYP3A4, тъй като ефектите върху експозицията на такролимус може да бъдат усилени или намалени.

Лекарствените продукти, които имат ефект върху такролимус, са посочени в таблицата по-долу. Примерите за лекарствени взаимодействия нямат за цел да бъдат изчерпателни или всеобхватни и поради това трябва да се направи справка с кратката характеристика на продукта на всяко лекарство, което се прилага едновременно с такролимус, за информация, свързана с пътя на метаболизиране, пътищата на взаимодействие, потенциалните рискове и конкретните действия, които да бъдат предприети по отношение на едновременното приложение.

Лекарствени продукти, които имат ефект върху такролимус

Клас или име на лекарството/веществото	**Ефект на лекарствено взаимодействие**	**Препоръки относно едновременното приложение**
Грейпфрут или сок от грейпфрут	Може да се повишат най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и да се увеличи рискът от сериозни нежелани реакции (например невротоксичност, удължаване на QT интервала) *[вж. точка 4.4]*.	Да се избягва грейпфрут или сок от грейпфрут
Циклоспорин	Може да се повишат най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв. Освен това може да се появят синергични/адитивни нефротоксични ефекти.	Трябва да се избягва едновременната употреба на циклоспорин и такролимус [*вж. точка 4.4*].
Продукти, известни с нефротоксичните или невротоксичните си ефекти: аминогликозиди, гиразни инхибитори, ванкомицин, сулфаметоксазол + триметоприм, НСПВС, ганцикловир, ацикловир, амфотерицин Б, ибупрофен, цидофовир, фоскарнет	Може да се повишат нефротоксичните или невротоксичните ефекти на такролимус.	Трябва да се избягва едновременната употреба на такролимус с лекарства, за които е извесно, че притежават нефротоксични или невротоксични ефекти. Когато едновременното приложение не може да се избегне, трябва да се мониторира бъбречната функция и други нежелани реакции и да се адаптира дозата на такролимус, ако е необходимо.
Силни инхибитори на CYP3A4: противогъбични средства (например кетоконазол,	Може да се повишат най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и да се увеличи рискът от	Препоръчва се избягване на съпътстваща употреба. Ако не може да се избегне едновременно приложение на

Клас или име на лекарството/веществото	Ефект на лекарствено взаимодействие	Препоръки относно едновременното приложение
итраконазол, позаконазол, вориконазол), макролидни антибиотици (например телитромицин, тролеандомицин, кларитромицин, йозамицин), HIV протеазни инхибитори (например ритонавир, нелфинавир, саквинавир), HCV протеазни инхибитори (например телапревир, боцепревир и комбинацията от омбитасвир и паритапревир с ритонавир, използвана със и без дазабувир), нефазодон, фармакокинетичният енхансер кобицистат и инхибиторите на киназата иделализиб и церитиниб Наблюдавани са също силни взаимодействия с макролидния антибиотик еритромицин	сериозни нежелани реакции (например нефротоксичност, невротоксичност, удължаване на QT интервала), което изисква внимателно мониториране *[вж. точка 4.4]*. Може да възникнат бързи и резки повишения на нивата на такролимус още в рамките на 1 – 3 дни след едновременното приложение въпреки незабавното намаляване на дозата такролимус. Общата експозиция на такролимус може да се увеличи >5 пъти. Когато се прилагат едновременно комбинации с ритонавир, експозицията на такролимус може да се повиши >50 пъти. При почти всички пациенти може да е необходимо намаляване на дозата такролимус и може да се наложи също временно прекъсване на приема на такролимус. Ефектът върху концентрациията на такролимус в кръвта може да остане няколко дни след приключване на едновременното приложение.	силен инхибитор на CYP3A4, обмислете възможността за пропускане на дозата такролимус в деня, в който е започнат приемът на силен инхибитор на CYP3A4. Започнете отново приема на такролимус на следващия ден с намалена доза въз основа на концентрациите на такролимус в кръвта. Промените на дозата такролимус и/или на честотата на прилагане трябва да се индивидуализират и адаптират според нуждата въз основа на най-ниските концентрации на такролимус, които трябва да се оценят към момента на инициране, да се мониторират често през цялото време (като се започне през първите няколко дни) и да се оценят повторно при и след завършване на прилагането на инхибитора на CYP3A4. При завършване на прилагането съответната доза и честота на прилагане на такролимус трябва да се определи въз основа на концентрациите на такролимус в кръвта. Внимателно мониториране на бъбречната функция, ЕКГ за удължаване на QT интервала и други нежелани реакции.
Умерени или слаби инхибитори на CYP3A4: противогъбични средства (например флуконазол, изавуконазол, клотримазол, миконазол), макролидни антибиотици (например азитромицин), блокери на калциевите канали (например нифедипин, никардипин, дилтиазем, верапамил), амиодарон, даназол, етинилестрадиол,	Може да се повишат най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и да се увеличи рискът от сериозни нежелани реакции (например невротоксичност, удължаване на QT интервала) *[вж. точка 4.4]*. Може да възникне бързо повишаване на нивото на такролимус.	Често мониториране на най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв, като се започне през първите няколко дни от едновременното приложение. Намаляване на дозата на такролимус, ако е необходимо *[вж. точка 4.2]*. Внимателно мониториране на бъбречната функция, ЕКГ за удължаване на QT интервала и други нежелани реакции.

Клас или име на лекарството/веществото	**Ефект на лекарствено взаимодействие**	**Препоръки относно едновременното приложение**
ланзопразол, омепразол, елбасвир/гразопревир и глекапревир/пибрентасвир, противовирусни срещу HCV, летермовир срещу CMV и тирозин киназните инхибитори нилотиниб, кризотиниб, иматиниб и растителни продукти (от традиционната китайска медицина), съдържащи екстракти от *Schisandra sphenanthera*		
In vitro следните вещества са показали, че са потенциални инхибитори на метаболизма на такролимус: бромокриптин, кортизон, дапсон, ерготамин, гестоден, лидокаин, мефенитоин, мидазолам, нилвадипин, норетистерон, хинидин, тамоксифен	Може да се повишат най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и да се увеличи рискът от сериозни нежелани реакции (например невротоксичност, удължаване на QT интервала) *[вж. точка 4.4]*.	Мониториране на най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и намаляване на дозата на такролимус, ако е необходимо *[вж. точка 4.2]*. Внимателно мониториране на бъбречната функция, ЕКГ за удължаване на QT интервала и други нежелани реакции.
Силни индуктори на CYP3A4: рифампицин, фенитоин, карбамазепин, апалутамид, ензалутамид, митотан или жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)	Може да се понижат най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и да се увеличи рискът от отхвърляне *[вж. точка 4.4]*. Максимален ефект върху концентрациите на такролимус в кръвта може да бъде постигнат 1 – 2 седмици след едновременното приложение. Ефектът може да остане 1 – 2 седмици след приключване на лечението.	Препоръчва се избягване на съпътстваща употреба. Ако не може да се избегне, може да е необходимо повишаване на дозата такролимус при пациентите. Промените на дозата такролимус трябва да се индивидуализират и адаптират според нуждата въз основа на най-ниските концентрации на такролимус, които трябва да се оценят към момента на инициране, да се мониторират често през цялото време (като се започне през първите няколко дни) и да се оценят отново при и след завършване на прилагането на индуктора на CYP3A4. След завършване на използването на индуктора на на CYP3A4 дозата такролилимус може да се наложи да бъде адаптирана постепенно. Внимателно мониториране на функцията на присадката.

Клас или име на лекарството/веществото	**Ефект на лекарствено взаимодействие**	**Препоръки относно едновременното приложение**
Умерени индуктори на CYP3A4: метамизол, фенобарбитал, изониазид, рифабутин, ефавиренц, етравирин, невирапин Слаби индуктори на CYP3A4: флуклоксацилин	Може да се понижат най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и да се увеличи рискът от отхвърляне *[вж. точка 4.4]*.	Мониториране на най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и увеличаване на дозата на такролимус, ако е необходимо *[вж. точка 4.2]*. Внимателно мониториране на функцията на присадката.
Каспофунгин	Може да се понижат най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и да се увеличи рискът от отхвърляне. Механизмът на взаимодействие не е установен.	Мониториране на най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и увеличаване на дозата на такролимус, ако е необходимо *[вж. точка 4.2]*. Внимателно мониториране на функцията на присадката.
Продукти, известни с високия си афинитет към плазмените протеини, например: НСПВС, перорални антикоагуланти, перорални антидиабетни средства	Такролимус екстензивно се свързва с плазмените протеини. Трябва да се имат предвид възможните взаимодействия с други активни вещества, известни с високия си афинитет към плазмените протеини.	Мониториране на най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и адаптиране на дозата такролимус, ако е необходимо *[вж. точка 4.2]*.
Прокинетични средства: метоклопрамид, цизаприд, циметидин и магнезиев/алуминиев хидроксид	Може да се повишат най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и да се увеличи рискът от сериозни нежелани реакции (например невротоксичност, удължаване на QT интервала).	Мониториране на най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и намаляване на дозата такролимус, ако е необходимо *[вж. точка 4.2]*. Внимателно мониториране на бъбречната функция, за удължаване на QT интервала с ЕКГ и за други нежелани реакции.
Поддържащи дози кортикостероиди	Може да се понижат най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и да се увеличи рискът от отхвърляне *[вж. точка 4.4]*.	Мониториране на най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и увеличаване на дозата такролимус, ако е необходимо *[вж. точка 4.2]*. Внимателно мониториране на функцията на присадката.
Висока доза преднизолон или метилпреднизолон	Може да има влияние върху нивата на такролимус в кръвта (повишаване или понижаване), когато се прилага за лечение на	Мониториране на най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и адаптиране на дозата такролимус, ако е необходимо.

Клас или име на лекарството/веществото	Ефект на лекарствено взаимодействие	Препоръки относно едновременното приложение
	остро отхвърляне.	
Директно действаща антивирусна (DAA) терапия	Може да има влияние върху фармакокинетиката на такролимус чрез промени в чернодробната функция по време на DAA терапия, свързана с клирънс на хепатитен вирус. Може да се получи понижаване на нивата на такролимус в кръвта. Потенциалът за инхибиране на CYP3A4 на някои DAA обаче може да намали този ефект или да доведе до повишени нива на такролимус в кръвта.	Мониториране на най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и адаптиране на дозата такролимус, ако е необходимо, за да се осигури продължителна ефикасност и безопасност.
Канабидиол (инхибитор на P-gp)	Съобщава се за повишени нива на такролимус в кръвта при съпътстваща употреба на такролимус с канабидиол. Това може да се дължи на инхибиране на P-гликопротеина в червата, което води до повишаване на бионаличността на такролимус.	Такролимус и канабидиол трябва да се прилагат едновременно с повишено внимание, като се мониторира внимателно за нежелани реакции. Трябва да се мониторират най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и да се адаптира дозата на такролимус, ако е необходимо [*вж. точки 4.2 и 4.4]*.

Съпътстващото приложение на такролимус с инхибитор на таргета за рапамицин при бозайници (mTOR) (напр. сиролимус, еверолимус) може да повиши риска от тромботична микроангиопатия (включително тромботична тромбоцитопенична пурпура и хемолитичен уремичен синдром) (вж. точка 4.4).

Тъй като лечението с такролимус може да е свързано с хиперкалиемия или може да засили вече съществуваща хиперкалиемия, трябва да се избягва повишен прием на калий, или калий съхраняващи диуретици (напр. амилорид, триамтерен или спиронолактон) (вж. точка 4.4). Необходимо е повишено внимание, когато такролимус се прилага едновременно с други вещества, които повишават серумния калий като например триметоприм и котримоксазол (триметоприм/ сулфаметоксазол), тъй като е известно че триметоприм действа като калий съхраняващ диуретик подобно на амилорид. Препоръчва се внимателно проследяване на нивата на серумния калий.

<u>Ефект на такролимус върху метаболизма на други лекарствени продукти</u>

Известно е, че такролимус е инхибитор на CYP3A4; по тази причина едновременната употреба на такролимус с лекарствени продукти, за които е известно, че се метаболизират от CYP3A4, може да повлияе върху метаболизма на такива лекарствени продукти.
Полуживотът на циклоспорин се удължава при едновременен прием на такролимус. Освен това, могат да се получат синергични/адитивни нефротоксични ефекти. Поради тези причини,

комбинираното приложение на циклоспорин и такролимус не се препоръчва и трябва да се действа с повишено внимание при приложение на такролимус при пациенти, получавали циклоспорин преди това (вж. точки 4.2 и 4.4).
Доказано е, че такролимус повишава нивото на фенитоин в кръвта.
Тъй като такролимус може да намали клирънса на контрацептивите, базирани на стероиди, което би довело до увеличена хормонална експозиция, трябва да се действа с повишено внимание, когато се взема решение за методите на контрацепция.
Налични са ограничени познания за взаимодействия между такролимус и статините. Клиничните данни предполагат, че фармакокинетиката на статините в голяма степен не се променя при съвместно приложение с такролимус.
Данни при животни показват, че такролимус може потенциално да намали клирънса и да увеличи полуживота на фенобарбитал и антипирин.

Микофенолова киселина
Трябва да се подхожда с повишено внимание при комбинирана терапия, когато се преминава от циклоспорин, който влияе на ентерохепаталната рециркулация на микофенолова киселина, към такролимус, който няма този ефект, тъй като това може да доведе до промени в експозицията на микофенолова киселина. Лекарствата, които повлияват ентерохепаталния кръговрат на микофенолова киселина, имат потенциал да намалят плазмените нива и ефикасността на микофенолова киселина. Терапевтичното лекарствено мониториране на микофенолова киселина може да бъде подходящо при преминаване от циклоспорин към такролимус или обратното.

Други взаимодействия, водещи до клинично вредни ефекти

Имуносупресорите могат да повлияят върху отговора на ваксинации, а ваксинациите по време на лечение с такролимус може да са по-малко ефективни. Трябва да се избягва използването на живи атенюирани ваксини (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Данните при хора показват, че такролимус преминава през плацентата. Ограничени данни от реципиенти на органни трансплантати не показват данни за увеличен риск за нежелани събития за хода на бременността и изхода от нея при лечение с такролимус, в сравнение с други имуносупресивни лекарствени продукти. Въпреки това, има съобщения за случаи на спонтанен аборт.
Към момента няма налични други релевантни епидемиологични данни. Лечението с такролимус може да се обмисли при бременни жени, когато няма по-безопасна алтернатива и когато предвижданата полза оправдава потенциалния риск за плода. В случай на експозиция *in utero* се препоръчва наблюдение на новороденото за потенциални нежелани реакции от такролимус (по-специално за ефекти върху бъбреците). Има риск от преждевременно раждане (<37 седмица) (66 от 123 раждания, т.е. 53,7%; въпреки това, данните показват, че по-голямата част от новородените са имали нормално тегло при раждане за гестационната си възраст), както и от хиперкалиемия при новороденото (8 от 111 новородени, т.е. 7,2%), която, обаче, се нормализира спонтанно). При плъхове и зайци такролимус е причинил ембриофетална токсичност в дози, които са показали токсичност при животните-майки (вж. точка 5.3).

Кърмене

Данните при хора показват, че такролимус се екскретира в кърмата. Тъй като не могат да се изключат вредни ефекти върху новороденото, жените не трябва да кърмят, докато приемат Envarsus.

Фертилитет

При плъхове е наблюдаван негативен ефект на такролимус върху фертилитета при мъжки животни, под формата на понижен брой и подвижност на сперматозоидите (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Envarsus повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Такролимус може да причини зрителни и неврологични нарушения. Този ефект може да се усили, ако Envarsus се прилага едновременно с алкохол.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции за такролимус (получаващи се при >10% от пациентите), са тремор, бъбречно увреждане, хипергликемични състояния, захарен диабет, хиперкалиемия, инфекции, хипертония и инсомния.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Честотата на нежеланите реакции се определя както следва: много чести (≥1/10); чести (≥1/100 до <1/10); нечести (≥1/1 000 до <1/100); редки (≥1/10 000 до <1/1 000); много редки (<1/10 000); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всяка група по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Инфекции и инфестации
При пациентите, получаващи такролимус, често има повишен риск от инфекции (вирусни, бактериални, гъбични, протозойни). Ходът на предварително съществуващи инфекции може да се влоши. Могат да възникнат както генерализирани, така и локализирани инфекции.
Има съобщения както за случаи на CMV инфекция, нефропатия, свързана с BK вирус, така и за случаи на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), свързана с JC вирус, при пациенти, лекувани с имуносупресори, включително такролимус.

Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)
При пациентите, получаващи имуносупресивна терапия, има повишен риск от развитие на злокачествени образувания. Има съобщения за доброкачествени, както и за злокачествени неоплазии, включително лимфопролиферативни нарушения, свързани с EBV, и злокачествени кожни заболявания във връзка с лечение с такролимус.

Нарушения на имунната система
При пациенти, получаващи такролимус, са наблюдавани алергични и анафилактоидни реакции (вж. точка 4.4).

Системо-органен клас	**Честота на нежеланите реакции**					
	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система		анемия, тромбоцитопе-ния, левкопения, отклонения в резултатите от изследванията на червените кръвни клетки, левкоцитоза	коагулопа-тии, панцитопе-ния, неутропения, отклонения в резултатите от коагула-ционните тестове, тромботична микроангио-патия	Тромботич-на тромбо-цитопенична пурпура, хипопро-тромбин-емия		чиста аплазия на червените кръвни клетки, агранулоци-тоза, хемолитична анемия, фебрилна неутропения
Нарушения на ендокринната система				хирзутизъм		
Нарушения на метаболизма и храненето	захарен диабет, хипергликe-мични състо-яния, хипер-калиемия	анорексия, метаболитни ацидози, други електролитни нарушения, хипонатриемия, претоварване с течности, хиперурикемия, хипомагнезиемия,хипок алиемия, хипокалциемия, понижен апетит, хиперхолестеролемия, хиперлипид-емия, хипер-триглицеридемия, хипофосфатемия	дехидрата-ция, хипо-гликемия, хипопро-теинемия, хиперфосфат-емия			
Психични нарушения	инсомния	объркaност и дезориентация, депресия, симптоми на тревожност, халюцинации, психични нарушения, депресивно настроение, разстройства на настроението, кошмари	психотично разстройство			
Нарушения на нервната система	главоболие, тремор	нарушения на нервната система, гърчове, нарушения на съзнанието, периферни невропатии, замаяност, парестезии и дизестезии, нарушена способност за писане	енцефало-патия, хемо-рагии в цен-тралната нервна система и мозъчно-съдови инциденти, кома, езиково-говорни нарушения, парализа и пареза, амнезия	хипертония	миастения	синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES)

Системо-органен клас	**Честота на нежеланите реакции**					
	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на очите		нарушения на очите, замъглено зрение, фотофобия	катаракта	слепота		оптична невропатия
Нарушения на ухото и лабиринта		тинитус	хипакузис	невросензорна глухота	нарушен слух	
Сърдечни нарушения		исхемични нарушения на коронарните артерии, тахикардия	сърдечна недостатъч-ност, камерни аритмии и сърдечен арест, суправентрикуларни аритмии, кардиомио-патии, камерна хипертро-фия, палпи-тации,	перикарден излив	Torsades de pointes	
Съдови нарушения	хипертония	тромбоемболич ни и исхемични събития, съдови хипотонични нарушения, хеморагия, периферни съдови нарушения	дълбока венозна тромбоза на крайник, шок, инфаркт			
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		паренхимни белодробни нарушения, диспнея, плеврален излив, кашлица, фарингит, запушване и възпаления на носа	дихателна недостатъч-ност, нару-шения на дихателните пътища, астма	остър респирато-рен дистрес синдром		
Стомашно-чревни нарушения	диария, гадене	стомашно-чревни симптоми, повръщане, стомашно-чревни и коремни болки, стомашно-чревни възпалителни заболявания, стомашно-чревни кръвоизливи, стомашно-чревна улцерация и перфорация, асцит, стоматит и улцерация, констипация, признаци и симптоми на диспепсия, флатуленция, подуване на корема, кашави изпражнения	остър и хроничен панкреатит, перитонит, паралитичен илеус, гастроезо-фагеална рефлуксна болест, нарушено изпразване на стомаха	псевдокиста на панкреаса, субилеус		

Системо-органен клас	**Честота на нежеланите реакции**					
	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Хепатобилиар-ни нарушения		нарушения на жлъчните пътища, хепатоцелуларно увреждане и хепатит, холестаза и жълтеница		вено-оклузивна болест на черния дроб, тромбоза на хепаталната артерия	чернодроб-на недос-татъчност	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		обрив, пруритус, алопеции, акне, повишено изпотяване	дерматит, фоточувст-вителност	токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell)	Синдром на Stevens-Johnson	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		артралгия, болка в гърба, мускулни крампи, болка в крайник	ставни нарушения	намалена подвижност		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	бъбречно увреждане	бъбречна недостатъчност, остра бъбречна недостатъчност, токсична нефропатия, бъбречна тубулна некроза, промени на пикочните пътища, олигурия, симптоми, свързани с пикочния мехур и уретрата	хемолитичен уремичен синдром, анурия		нефропа-тия, хемо-рагичен цистит	
Нарушения на възпроизводи-телната система и гърдата			дисменорея и маточно кървене			
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		фебрилни нарушения, болка и дискомфорт, астения, едем, нарушена сетивност за телесна температура	грипо-подобно заболяване, чувство на изнервеност, необичайно усещане, мултиорган-на недоста-тъчност, усещане за тежест в гърдите, температур-на непоноси-мост	падане, язва, стягане в гърдите, жажда	увеличена мастна тъкан	

Системо-органен клас	Честота на нежеланите реакции					
	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Изследвания	отклонения в резултатите на чернодроб-ните функци-онални показатели	повишена алкална фосфатаза в кръвта, повишено тегло	повишена амилаза в кръвта, отклонения в резултатите от ЕКГ изследвания, отклонения в резултатите от изследвания на сърдеч-ната честота и пулса, намалено тегло, повишена лактат дехидроге-наза в кръвта		отклонения в резултатите от ехокардио-графия	
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		първична дисфункция на присадката				

Наблюдавани са лекарствени грешки, включително непреднамерено, нецеленасочено или без наблюдение заместване на лекарствени форми на такролимус с незабавно или с удължено освобождаване. Има много съобщения за случаи, свързани с отхвърляне на трансплантати.

В клинични проучвания при пациенти с бъбречни трансплантати, получаващи Envarsus, най-честите нежелани реакции (при най-малко 2% от пациентите) са били тремор, захарен диабет, повишен креатинин в кръвта, инфекция на пикочните пътища, хипертония, инфекция с BK вирус, бъбречно увреждане, диария, токсичност от различни агенти и токсична нефропатия, като за всички е известно, че възникват в съответната пациентска популация на лечение с имуносупресори. Като цяло, изглежда, че няма значителна разлика в типа на нежеланите реакции, за които се подозира причинно-следствена връзка с изпитваното лекарство, между Envarsus веднъж дневно и такролимус капсули с незабавно освобождаване (Prograf).
Сред най-честите нежелани реакции (при най-малко 2% от пациентите) в клинични проучвания при пациенти с чернодробен трансплантат, получаващи Envarsus, са били тремор, главоболие, умора, хиперкалиемия, хипертония, бъбречна недостатъчност, повишен креатинин в кръвта, замаяност, хепатит С, мускулни спазми, дерматофитоза, левкопения, синуит и инфекции на горните дихателни пътища, като за всички е известно, че възникват при съответната пациентска популация на лечение с имуносупресори. Както при реципиентите на бъбречни трансплантати, изглежда, че няма значителна разлика в типа на подозираните нежелани лекарствени реакции между Envarsus веднъж дневно и такролимус капсули с незабавно освобождаване (Prograf).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Опитът с предозиране е ограничен. Има съобщения за няколко случая на инцидентно предозиране с такролимус. Симптомите са включвали тремор, главоболие, гадене и повръщане, инфекции, уртикария, летаргия и повишени нива на урея в кръвта, серумен креатинин и аланин аминотрансфераза.
Няма специфичен антидот на такролимус. Ако се получи предозиране, трябва да се проведат общи поддържащи мерки и симптоматично лечение.
На базата на неговото високо молекулно тегло, слаба разтворимост във вода и свързване във висока степен с еритроцитите и плазмените протеини, се очаква такролимус да не подлежи на диализа. При отделни пациенти с много високи плазмени нива, за намаляване на токсичните концентрации са били ефективни хемофилтрация или хемодиафилтрация. В случай на интоксикация след перорален прием, може да са от полза стомашна промивка и/или употреба на адсорбиращи средства (като активен въглен), ако се използват скоро след приема.
Трябва да се отбележи, обаче, че няма директен опит с предозиране на Envarsus.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, инхибитори на калциневрин, АТС код: L04AD02

Механизъм на действие

На молекулно ниво, ефектите на такролимус изглежда се медиират чрез свързване към цитозолен протеин (FKBP12), който е отговорен за интрацелуларната акумулация на веществото. Комплексът FKBP12-такролимус се свързва специфично и конкурентно с калциневрин и го инхибира, водейки до калций-зависимо инхибиране на пътищата за провеждане на Т-клетъчните сигнали, като по този начин се предотвратява транскрипцията на дискретен набор цитокинови гени.

Фармакодинамични ефекти

Такролимус е много мощно имуносупресивно средство и има доказана активност както при *in vitro*, така и при *in vivo* експерименти.
По-конкретно, такролимус инхибира образуването на цитотоксични лимфоцити, които са основно отговорни за отхвърлянето на присадката. Такролимус потиска активацията на Т-клетките и пролиферацията на В-клетките, зависима от Т-хелперните клетки, както и образуването на лимфокини (като интерлевкини-2, -3 и γ-интерферон) и експресията на рецептора на интерлевкин-2.

Клинична ефикасност и безопасност

Резултати от клинични проучвания, провеждани с прием на такролимус веднъж дневно

Бъбречна трансплантация
Ефикасността и безопасността на Envarsus и Prograf, и двете в комбинация с микофенолат мофетил (MMF), кортикостероиди и IL-2-рецепторни антагонисти според стандартното лечение, са сравнени в рандомизирано, двойносляпо, двойнозаслепено проучване при 543 *de novo* реципиенти на бъбречни трансплантати.
Процентът на пациентите с един или повече от един епизод на клинично суспектно и лекувано отхвърляне по време на 360-дневното проучване, е бил 13,8% в групата с Envarsus (N=268) и 15,6% в групата с Prograf (N=275). Честотата на разчитани на централно ниво случаи на остро отхвърляне, потвърдено с биопсия (BPAR), по време на проучването с продължителност 360 дни, е била 13,1% в групата с Envarsus (N=268) и 13,5% в групата с Prograf (N=275). Честотата

на липса на ефикасност, измерена чрез съставната крайна точка от смърт, загуба на присадката, разчетени на централно ниво BPAR и загубени за проследяване случаи, е била 18,3% в групата с Envarsus и 19,6% в групата с Prograf. Разликата между леченията (Envarsus-Prograf) е била -1,35% (95% доверителен интервал [-7,94%,5,27%]). Нежелани събития с летален изход в хода на лечението са възникнали при 1,8% от пациентите на Envarsus и 2,5% от пациентите на Prograf.

Ефикасността и безопасността на Envarsus и Prograf, и двете в комбинация с микофенолат мофетил (MMF) или микофенолат натрий (MPS) и кортикостероиди, са сравнени при 324 стабилни реципиенти на бъбречни трансплантати. Честотата на разчитани на местно ниво случаи BPAR по време на 360-дневното проучване, е била 1,2% в групата с Envarsus (N=162) след преминаване от Prograf в дозово съотношение 1:0,7 (mg:mg) и 1,2% в групата, поддържана на лечение с Prograf (N=162). Честотата на липса на ефикасност, измерена чрез съставната крайна точка от смърт, загуба на присадката, разчетени на местно ниво BPAR и загубени за проследяване случаи, е била 2,5% и в двете групи с Envarsus и Prograf. Разликата между леченията (Envarsus-Prograf) е била 0% (95% доверителен интервал [-4,21%, 4,21%]). Честотата на неуспешно лечение с използване на същата съставна крайна точка с централно разчитани BPAR е била 1,9% в групата с Envarsus и 3,7% в групата с Prograf (95% доверителен интервал [-6,51%, 2,31%]). Нежелани събития с летален изход в хода на лечението са възникнали при 1,2% от пациентите на Envarsus и 0,6% от пациентите на Prograf.

Чернодробна трансплантация
Фармакокинетиката, ефикасността и безопасността на Envarsus и такролимус капсули с незабавно освобождаване, и двете в комбинация с кортикостероиди, са сравнени при 117 реципиенти на чернодробни трансплантати, от които 88 са получавали лечение с Envarsus. В проучването при чернодробни трансплантати *de novo* с Envarsus са лекувани 29 участници. Честотата на потвърдено чрез биопсия остро отхвърляне в рамките на 360-дневното проучване, не е била значимо различна между групата с Envarsus и групата на лечение с такролимус с незабавно освобождаване. Общата честота на нежелани събития с летален изход в хода на лечението за комбинираната популация от *de novo* и стабилни пациенти с чернодробен трансплантат, не е била значимо различна между групата с Envarsus и групата на лечение с такролимус с незабавно освобождаване.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Пероралната бионаличност на Envarsus е по-ниска, когато лекарственият продукт се прилага след хранене; степента на абсорбция е по-ниска с 55%, а максималната плазмена концентрация е по-ниска с 22%, когато се приема директно след храна с високо съдържание на мазнини. Поради това, Envarsus трябва като цяло да се приема на празен стомах, за да се постигне максимална абсорбция.
Доказано е, че при хората, такролимус е способен да се абсорбира през стомашно-чревния тракт. Като цяло, наличният такролимус бързо се абсорбира. Envarsus е лекарствена форма на такролимус с удължено освобождаване, което води до профил с удължена перорална абсорбция, със средно време до максимална концентрация в кръвта (C_{max}) приблизително 6 часа (t_{max}) в стационарно състояние.

Абсорбцията варира и средната перорална бионаличност на такролимус е в границите 20%-25% (индивидуални граници при възрастни пациенти 6%-43%). Пероралната бионаличност е с приблизително 40% по-висока за Envarsus, в сравнение със същата доза на лекарствената форма на такролимус с незабавно освобождаване (Prograf) при пациенти с бъбречни трансплантати.

По-висока C_{avg} (~ 50%), намалена флуктуация пикова/минимална концентрация (C_{max}/C_{min}) и удължено T_{max} са наблюдавани за Envarsus, когато се сравнява както с лекарствената форма на такролимус с незабавно освобождаване (Prograf), така и с лекарствената форма на такролимус с

прием веднъж дневно (Advagraf). Средните стойности за C_{max}, процентът на флуктуация и процентът на отклонения са значително по-ниски при приложение на таблетки Envarsus.

Съществува силна корелация между AUC и най-ниски нива в цяла кръв в стационарно състояние за Envarsus. Поради това, наблюдението на най-ниски нива в цяла кръв предоставя добра оценка на системната експозиция.

Резултатите от изследвания *in vitro* показват, че няма риск от понижаване на дозата *in vivo,* свързано с прием на алкохол.

Разпределение

При хора, наличността на такролимус след интравенозна инфузия може да се опише като двуфазна.

В системната циркулация такролимус се свързва здраво с еритроцитите, което води до приблизителен коефициент на разпределение 20:1 на концентрациите в цяла кръв/плазма. В плазмата такролимус се свързва в голяма степен (>98,8%) с плазмените протеини, основно със серумния албумин и α-1-киселинен гликопротеин.
Такролимус се разпределя в тялото във висока степен. Обемът на разпределение в стационарно състояние, базиран на плазмените концентрации, е приблизително 1 300 l (при здрави лица). Съответните данни, базирани на цяла кръв, са били средно 47,6 l.

Биотрансформация

Такролимус се метаболизира най-вече в черния дроб, основно чрез цитохром P4503A4 (CYP3A4) и цитохром P450-3A5 (CYP3A5). Такролимус се метаболизира съществено и в чревната стена. Има няколко идентифицирани метаболита. Само за един от тях е доказано *in vitro* наличие на имуносупресивна активност, подобна на тази на такролимус. Другите метаболити имат само слаба имуносупресивна активност или нямат такава. В системната циркулация само един от неактивните метаболити е наличен в ниски концентрации. Поради това метаболитите не допринасят за фармакологичната активност на такролимус.

Елиминиране

Такролимус е вещество с нисък клирънс. При здрави участници средният общ телесен клирънс, изчислен от концентрациите в цяла кръв, е бил 2,25 l/ч. При възрастни пациенти с чернодробни, бъбречни и сърдечни трансплантати са наблюдавани съответно стойности 4,1 l/ч, 6,7 l/ч и 3,9 l/ч. Фактори, като ниски нива на хематокрит и протеини, които водят до увеличение на несвързаната фракция на такролимус, или кортикостероидно индуциран повишен метаболизъм, се считат за отговорни за по-високите нива на клирънс, наблюдавани след трансплантация. Полуживотът на такролимус е дълъг и вариабилен. При здрави участници средният полуживот в цяла кръв е приблизително 30 часа.
След интравенозно и перорално приложение на ^{14}C-маркиран такролимус, по-голямата част от радиоактивността е елиминирана в изпражненията. Приблизително 2% от радиоактивността е елиминирана в урината. По-малко от 1% непроменен такролимус е открит в урината и изпражненията, което показва, че такролимус се метаболизира почти напълно преди елиминиране: жлъчката е основният път на елиминиране.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Бъбреците и панкреасът са били основните органи, засегнати в проучванията за токсичност, проведени при плъхове и павиани. При плъхове, такролимус е причинил токсични ефекти на нервната система и очите. Наблюдавани са обратими кардиотоксични ефекти при зайци след интравенозно приложение на такролимус.
Ембриофетална токсичност е била наблюдавана при плъхове и зайци, и е била ограничена до дози, които са причинили значителна токсичност при животните майки. При женски плъхове

репродуктивната функция, включително раждането, е била нарушена при токсични дози и родените са били с намалени тегло, жизненост и растеж.
При плъхове е наблюдаван негативен ефект на такролимус върху фертилитета на мъжките индивиди под формата на понижен брой и подвижност на сперматозоидите.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Хипромелоза
Лактоза монохидрат
Макрогол 6000
Полоксамер 188
Магнезиев стеарат
Винена киселина (E334)
Бутилиран хидрокситолуен (E321)
Диметикон 350

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

30 месеца.

След отваряне на опаковката от алуминиево фолио: 45 дни.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка от алуминиево фолио, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от поливинилхлорид (PVC/Al), съдържащи 10 таблетки с удължено освобождаване.
3 блистера са опаковани заедно в опаковка от алуминиево фолио, съдържаща сушител.

Опаковки от 30, 60 и 90 таблетки с удължено освобождаване.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo, 26/A
43122 Parma
Италия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Envarsus 0,75 mg таблетки с удължено освобождаване

EU/1/14/935/001
EU/1/14/935/002
EU/1/14/935/003

Envarsus 1 mg таблетки с удължено освобождаване

EU/1/14/935/004
EU/1/14/935/005
EU/1/14/935/006

Envarsus 4 mg таблетки с удължено освобождаване

EU/1/14/935/007
EU/1/14/935/008
EU/1/14/935/009

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 18 юли 2014 г.
Дата на последно подновяване: 06 юни 2019 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via San Leonardo 96
43122 Parma
Италия

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51-61
D-59320 Ennigerloh
Германия

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Австрия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:
- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на пазара във всяка държава членка притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува съдържанието и формата на програмата за обучение с националния компетентен орган. ПРУ трябва да гарантира, че при пускането на пазара на всички лекари, от които се очаква да предписват и използват Envarsus, е предоставен обучителен пакет.
Образователният пакет трябва да съдържа:

- Кратка характеристика на продукта и листовка
- Образователни материали за медицински специалисти
- Карти на пациентите, които да се предоставят на пациентите с продукта

Образователните материали за медицинските специалисти трябва да включват информация за следните ключови елементи:

- Одобрените показания.
- Необходимостта от внимателно предписване и отпускане по отношение на лекарствената форма (удължено освобождаване) и дозировката (приложение един път дневно).
- Важното значение на избягването на случайното преминаване от един на друг съдържащ такролимус продукт и риска от недостатъчна доза или предозиране, ако мониторирането е неадекватно.
- Клиничните рискове, свързани с недостатъчната доза и предозирането.
- Необходимостта от наблюдение и мониториране от специалист при клинично решение за преминаване на пациента към други продукти, съдържащи такролимус.
- Ролята на картата на пациента за гарантиране, че пациентите са запознати с продукта, който приемат, както и с препоръките за безопасна и ефикасна употреба и по-конкретно еднократната дневна доза и важността на избягването на преминаване от един на друг съдържащ такролимус продукт, освен по препоръка и под наблюдение от лекар.

Картата на пациента трябва да включва информация за следните ключови елементи:

- Името на продукта
- Еднократната дневна доза
- Важността на избягването на преминаване от един на друг съдържащ такролимус продукт, освен по препоръка и под наблюдение от лекари.

ПРИЛОЖЕНИЕ III

ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Envarsus 0,75 mg таблетки с удължено освобождаване
такролимус

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 0,75 mg такролимус (като монохидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 таблетки с удължено освобождаване
60 таблетки с удължено освобождаване
90 таблетки с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За перорално приложение.
Веднъж дневно

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да не се поглъща сушителя.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Всички таблетки с удължено освобождаване да се използват в рамките на 45 дни след отваряне на алуминиевата опаковка.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка от алуминиево фолио, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Италия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/935/001
EU/1/14/935/002
EU/1/14/935/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Envarsus 0,75 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Envarsus 0,75 mg таблетки с удължено освобождаване
tacrolimus

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Chiesi

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP/Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

LOT/Партида:

5. ДРУГО

Веднъж дневно

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ОПАКОВКА ОТ АЛУМИНИЕВО ФОЛИО

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Envarsus 0,75 mg таблетки с удължено освобождаване
tacrolimus
За перорално приложение.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP/Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

LOT/Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

30 таблетки

6. ДРУГО

Всички таблетки с удължено освобождаване да се използват в рамките на 45 дни след отваряне на алуминиевата опаковка.
Да се съхранява в оригиналната опаковка от алуминиево фолио, за да се предпази от светлина
Веднъж дневно

Chiesi

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Envarsus 1 mg таблетки с удължено освобождаване
такролимус

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 1 mg такролимус (като монохидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 таблетки с удължено освобождаване
60 таблетки с удължено освобождаване
90 таблетки с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За перорално приложение.
Веднъж дневно

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да не се поглъща сушителя.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Всички таблетки с удължено освобождаване да се използват в рамките на 45 дни след отваряне на алуминиевата опаковка.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка от алуминиево фолио, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Италия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/935/004
EU/1/14/935/005
EU/1/14/935/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Envarsus 1 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Envarsus 1 mg таблетки с удължено освобождаване
tacrolimus

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Chiesi

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP/Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

LOT/Партида:

5. ДРУГО

Веднъж дневно

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ОПАКОВКА ОТ АЛУМИНИЕВО ФОЛИО

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Envarsus 1 mg таблетки с удължено освобождаване
tacrolimus
За перорално приложение.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP/Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

LOT/Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

30 таблетки

6. ДРУГО

Всички таблетки с удължено освобождаване да се използват в рамките на 45 дни след отваряне на алуминиевата опаковка.
Да се съхранява в оригиналната опаковка от алуминиево фолио, за да се предпази от светлина
Веднъж дневно

Chiesi

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Envarsus 4 mg таблетки с удължено освобождаване
такролимус

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 4 mg такролимус (като монохидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 таблетки с удължено освобождаване
60 таблетки с удължено освобождаване
90 таблетки с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За перорално приложение.
Веднъж дневно

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да не се поглъща сушителя.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Всички таблетки с удължено освобождаване да се използват в рамките на 45 дни след отваряне на алуминиевата опаковка.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка от алуминиево фолио, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Италия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/935/007
EU/1/14/935/008
EU/1/14/935/009

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Envarsus 4 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Envarsus 4 mg таблетки с удължено освобождаване
tacrolimus

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Chiesi

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP/Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

LOT/Партида:

5. ДРУГО

Веднъж дневно

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ОПАКОВКА ОТ АЛУМИНИЕВО ФОЛИО

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Envarsus 4 mg таблетки с удължено освобождаване
tacrolimus
За перорално приложение.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP/Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

LOT/Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

30 таблетки

6. ДРУГО

Всички таблетки с удължено освобождаване да се използват в рамките на 45 дни след отваряне на алуминиевата опаковка.
Да се съхранява в оригиналната опаковка от алуминиево фолио, за да се предпази от светлина
Веднъж дневно

Chiesi

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Envarsus 0,75 mg таблетки с удължено освобождаване
Envarsus 1 mg таблетки с удължено освобождаване
Envarsus 4 mg таблетки с удължено освобождаване

такролимус (tacrolimus)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Envarsus и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Envarsus
3. Как да приемате Envarsus
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Envarsus
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Envarsus и за какво се използва

Envarsus съдържа активното вещество такролимус. Той е имуносупресор. След трансплантирането на бъбрек или черен дроб, имунната система на организъм Ви ще се опита да отхвърли новия орган.

Envarsus се използва за контрол на отговора на имунната система на Вашето тяло, като дава възможност на организма Ви да приеме трансплантирания орган.

Envarsus може да Ви бъде даден и за настъпващо отхвърляне на трансплантирания Ви черен дроб, бъбрек, сърце или друг орган, когато предишното лечение, което сте приемали, не е успяло да контролира този имунен отговор след трансплантацията.

Envarsus се използва при възрастни.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Envarsus

Не приемайте Envarsus
- ако сте алергични към такролимус или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- ако сте алергични към сиролимус или към който и да било макролиден антибиотик (напр. еритромицин, кларитромицин, йозамицин).

Предупреждения и предпазни мерки
Envarsus съдържа активното вещество такролимус в лекарствена форма с удължено освобождаване. Envarsus се приема веднъж дневно и **не** е взаимозаменяем с други съществуващи лекарства, съдържащи такролимус (с незабавно или с удължено освобождаване) по отношение на равенство на дозите.

Говорете с Вашия лекар, или фармацевт, преди да приемете Envarsus:
- ако имате или сте имали проблеми с черния дроб;
- ако имате диария за повече от един ден;
- ако приемате някое от лекарствата, посочени по-долу в „Други лекарства и Envarsus";
- ако имате промяна в електрическата активност на сърцето, наречена "удължаване на QT интервала".
- ако чувствате силна болка в корема, придружена или не от други симптоми, като втрисане, висока температура, гадене или повръщане;
- инфекция, причиняваща проблеми с бъбреците или неврологични симптоми;
- главоболие, променено психическо състояние, припадъци и зрителни нарушения;
- слабост, промяна в цвета на кожата или очите, лесно образуване на синини, инфекция, кашлица, анемия.
- ако имате или сте имали увреждане на най-малките кръвоносни съдове, известно като тромботична микроангиопатия/тромботична тромбоцитопенична пурпура/хемолитично-уремичен синдром. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако развиете повишена температура, подкожни синини (които може да изглеждат като червени точки), необяснима умора, объркаост, пожълтяване на кожата или очите, намалено отделяне на урина, загуба на зрение и гърчове (вж. точка 4). Когато такролимус се приема заедно със сиролимус или еверолимус, рискът от развитие на тези симптоми може да се увеличи.

Моля, избягвайте да приемате растителни лекарства, например жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) или други растителни продукти, тъй като това може да повлияе върху ефикасността и дозата на Envarsus, която трябва да получавате. При съмнение, моля, консултирайте се с Вашия лекар, преди да приемате растителни продукти или лекарства.

Може да е необходимо Вашият лекар да коригира дозата на Envarsus или да спре лечението с такролимус.

Трябва да поддържате редовна връзка с Вашия лекар. От време на време може да се налага Вашият лекар да прави изследвания на кръвта, урината, сърцето или очите Ви, за да определя правилната доза на Envarsus.

Трябва да ограничите излагането си на слънце и на UV (ултравиолетова) светлина, докато приемате Envarsus. Това е нужно, защото имуносупресорите биха могли да повишат риска от рак на кожата. Носете подходящо предпазно облекло и използвайте слънцезащитен крем с висок защитен фактор.

Деца и юноши
Употребата на Envarsus не се препоръчва при деца и юноши под 18-годишна възраст.

Други лекарства и Envarsus
Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта, и билкови препарати.

Не е препоръчително Envarsus да се приема с циклоспорин (друго лекарство, използвано за предотвратяване на отхвърляне на трансплантиран орган).

Ако трябва да посетите лекар, различен от Вашия специалист по трансплантология, кажете на лекаря, че приемате такролимус. Може да е необходимо Вашият лекар да се консултира с Вашия специалист трансплантолог, ако трябва да използвате друго лекарство, което би могло да повиши или понижи нивото на такролимус в кръвта Ви.

Нивата на Envarsus в кръвта могат да се повлияят от други лекарства, които приемате, и нивата в кръвта на други лекарства могат да се повлияят от приемането на Envarsus, което може да наложи прекъсване, повишаване или намаляване на дозата на Envarsus.

Някои пациенти имат повишени нива на такролимус в кръвта, докато приемат други лекарства. Това може да доведе до сериозни нежелани реакции, като например бъбречни проблеми, проблеми с нервната система и нарушения на сърдечния ритъм (вж. точка 4).
Ефект върху нивата на Envarsus в кръвта може да настъпи много скоро след започване на използването на друг лекарствен продукт, поради което може да е необходимо често продължително мониториране на нивото на Envarsus в кръвта Ви през първите няколко дни от започването на друго лекарство и често, докато продължава лечението с другия лекарствен продукт. Някои други лекарствени продукти може да доведат до понижаване на нивата на такролимус в кръвта, което може да повиши риска от отхвърляне на трансплантирания орган. По-специално, трябва да уведомите Вашия лекар, ако приемате или наскоро сте приемали лекарства като:

- противогъбични лекарства и антибиотици, особено така наречените макролидни антибиотици, използвани за лечение на инфекции (напр. кетоконазол, флуконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол, клотримазол, изавуконазол, миконазол, каспофунгин, телитромицин, еритромицин, кларитромицин, йозамицин, азитромицин, рифампицин, рифабутин, изониазид и флуклоксацилин)
- летермовир, използван за предотвратяване на заболяване, което се причиненява от CMV (човешки цитомегаловирус)
- HIV протеазни инхибитори (напр. ритонавир, нелфинавир, саквинавир), лекарството кобицистат за усилване на действието и комбинирани таблетки или HIV ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (ефавиренц, етравирин, невирапин), използвани за лечение на HIV инфекция
- HCV протеазни инхибитори (напр. телапревир, боцепревир, комбинацията омбитасвир/паритапревир/ритонавир със или без дазабувир, елбасвир/гразопревир и глекапревир/пибрентасвир), използвани за лечение на хепатит С
- нилотиниб и иматиниб, иделализиб, церитиниб, кризотиниб, апалутамид, ензалутамид или митотан (използвани за лечение на определени видове рак)
- микофенолова киселина, използвана за потискане на имунната система, за да се предотврати отхвърлянето на трансплантата
- лекарства за язва на стомаха и рефлукс на киселини (напр. омепразол, ланзопразол или циметидин)
- антиеметици, използвани за лечение на гадене и повръщане (напр. метоклопрамид)
- цизаприд или антиацида магнезиево-алуминиев хидроксид, използван за лечение на парене зад гръдната кост
- контрацептивни таблетки или други хормонални лечения с етинилестрадиол, хормонални лечения с даназол
- лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане или проблеми със сърцето (напр. нифедипин, никардипин, дилтиазем и верапамил)
- антиаритмични вещества (напр. амиодарон), използван за контрол на аритмия (нередовен ритъм на сърцето)
- лекарства, известни като „статини“, използвани за лечение на повишен холестерол и триглицериди
- карбамазепин, фенитоин или фенобарбитал, използвани за лечение на епилепсия
- метамизол, използван за лечение на болка и треска
- преднизолон и метилпреднизолон, принадлежащи към класа на кортикостероидите използвани за лечение на възпаления или за потискане на имунната система (напр. при отхвърляне на трансплантат)
- нефазодон, използван за лечение на депресия
- билкови препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) или екстракти от *Schisandra sphenanthera*
- канабидиол (използван при различни показания, включително за лечение на припадъци)

Информирайте Вашия лекар, ако сте на лечение за хепатит С. Лечението с лекарства за хепатит С може да промени функцията на черния Ви дроб и може да повлияе върху нивата на такролимус в кръвта. Нивата на такролимус в кръвта може да се понижат или да се повишат в зависимост от лекарствените продукти, предписани за хепатит С. Може да е необходимо Вашият лекар да мониторира внимателно нивата на такролимус в кръвта и да направи необходимите корекции на дозата на Advagraf, след като започнете лечение за хепатит С.

Уведомете Вашия лекар, ако приемате или трябва да приемате ибупрофен (използван за лечение на висока температура, възпаление и болка), антибиотици (ко-тримоксазол, ванкомицин или аминогликозидни антибиотици, като например гентамицин), амфотерицин В (използван за лечение на гъбични инфекции) или антивирусни средства (използвани за лечение на вирусни инфекции, напр. ацикловир, ганцикловир, цидофовир, фоскарнет). Те могат да влошат проблемите с бъбреците или нервната система, когато се вземат едновременно с Envarsus.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате сиролимус или еверолимус. Когато такрилимус се приема заедно със сиролимус или еверолимус, може да се увеличи рискът от развитие на тромботична микроангиопатия, тромботична тромбоцитопенична пурпура и хемолитично-уремичен синдром (вж. точка 4).

Докато приемате Envarsus, Вашият лекар ще трябва да знае и дали приемате добавки, съдържащи калий или определени диуретици, използвани за сърдечна недостатъчност, хипертония и бъбречни заболявания (напр. амилорид, триамтерен или спиронолактон) или антибиотиците триметоприм или котримоксазол, които могат да повишат нивата на калий в кръвта Ви, нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС, напр. ибупрофен), използвани за висока температура, възпаление и болка, антикоагуланти (за разреждане на кръвта) или лекарства за диабет, приемани през устата.

Ако трябва да Ви се направят някакви ваксинации, моля, предварително предупредете Вашия лекар.

Envarsus с храна и напитки
Избягвайте грейпфрут (също и като сок), докато сте на лечение с Envarsus, тъй като той може да повлияе върху неговите нива в кръвта.

Бременност и кърмене
Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.
Такролимус преминава в кърмата. Поради това, не трябва да кърмите, докато приемате Envarsus.

Шофиране и работа с машини
Не шофирайте и не използвайте инструменти и машини, ако се чувствате замаяни или сънливи, или имате затруднения да виждате ясно след приемане на Envarsus. Тези ефекти са по-чести, ако употребявате и алкохол.

Envarsus съдържа лактоза
Envarsus съдържа лактоза (млечна захар).
- Envarsus 0,75 mg таблетки: 41,7 mg
- Envarsus 1 mg таблетки: 41,7 mg
- Envarsus 4 mg таблетки: 104 mg

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете това лекарство.

3. Как да приемате Envarsus

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
Това лекарство трябва да Ви бъде предписано само от лекар с опит в лечението на пациенти с трансплантати.

Важна информация
Уверете се, че получавате едно и също лекарство с такролимус всеки път, когато Ви се дава предписание, освен ако Вашият специалист по трансплантации се съгласи да промени лекарството с друго лекарство, съдържащо такролимус.
Това лекарство трябва да се приема веднъж дневно. Ако външният вид на това лекарство не е както обикновено или ако инструкциите за дозата са се променили, веднага кажете на Вашия лекар или фармацевт, за да се уверите, че имате правилното лекарство.

Колко Envarsus трябва да приемам
Началната доза за предотвратяване на отхвърляне на Вашия трансплантиран орган ще се определи от Вашия лекар, изчислена според телесното Ви тегло.

Първоначалните дневни дози непосредствено след трансплантация по принцип трябва да бъдат в диапазона: 0,11 – 0,17 mg на kg телесно тегло дневно, в зависимост от трансплантирания орган. Когато се лекува отхвърляне, могат да се използват същите дози.

Вашата доза зависи от общото Ви състояние и от това какви други имуносупресивни лекарства приемате. След започване на лечението Ви с това лекарство, Вашият лекар ще провежда чести кръвни изследвания, за да определи правилната доза. След това Вашият лекар ще трябва да извършва редовни кръвни изследвания за определяне на правилната доза и за регулиране на дозата в определени моменти. Вашият лекар обикновено ще намалява Вашата доза Envarsus, след като състоянието Ви се стабилизира.

Как трябва да приемам таблетките Envarsus
Envarsus се приема веднъж дневно през устата, обикновено на празен стомах.

Вземайте таблетките веднага след изваждане от блистера. Таблетките трябва да се поглъщат **цели** с чаша вода. Не поглъщайте десиканта, който се съдържа в опаковката от фолио.

Колко дълго трябва да приемам таблетките Envarsus
Ще трябва да вземате Envarsus всеки ден, докато се нуждаете от потискане на имунната система за предотвратяване на отхвърляне на Вашия трансплантиран орган. Трябва да поддържате редовна връзка с Вашия лекар.

Ако сте приели повече от необходимата доза Envarsus
Ако по невнимание сте приели твърде много Envarsus, незабавно се свържете с Вашия лекар или със спешното отделение на най-близката болница.

Ако сте пропуснали да приемете Envarsus
Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка. Вземете таблетката възможно най-скоро в същия ден.

Ако сте спрели приема на Envarsus
Спирането на лечението с Envarsus може да увеличи риска от отхвърляне на Вашия трансплантиран орган. Не спирайте лечението си, освен ако Вашият лекар не Ви каже да го направите.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Такролимус понижава защитните механизми на организъм Ви (имунната система), която няма да е толкова силна при борбата с инфекции. Поради това, Вие може да бъдете по-предразположени към инфекции, докато приемате Envarsus. Някои инфекции могат да бъдат сериозни или да причинят смърт и могат да включват, инфекции причинени от бактерии, вируси, гъбички, паразити, или други инфекции.
Незабавно кажете на Вашия лекар, ако имате признаци на инфекция, включващи:
- Повишена температура, кашлица, зачервено гърло, чувство на слабост или общо неразположение
- Загуба на паметта, проблеми с мисленето, затруднено ходене или загуба на зрение- това може да се дължи на много рядка, сериозна инфекция на мозъка, която може да причини смърт (прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия или (ПМЛ)).

Моля, незабавно се свържете с Вашия лекар, ако получите тежки нежелани реакции.
Могат да се получат тежки реакции, включително алергични и анафилактични реакции. Има съобщения за доброкачествени и злокачествени тумори след лечение с Envarsus.

Трябва незабавно да кажете на Вашия лекар, ако имате или подозирате, че може да имате, някоя от следните сериозни нежелани реакции:

Сериозни чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):
- Стомашно-чревна перфорация: силна коремна болка, съпроводена с или без други симптоми, като студени тръпки, треска, гадене или повръщане.
- Недостатъчна функция на Вашия трансплантиран орган.
- Замъглено зрение.

Сериозни нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):
- Тромботична микроангиопатия (увреждане на най-малките кръвоносни съдове), включително хемолитично-уремичен синдром, състояние със следните симптоми: малко или липсващо отделяне на урина (остра бъбречна недостатъчност), екстремна уморяемост, пожълтяване на кожата или очите (жълтеница), прекомерно посиняване или кървене и признаци на инфекция.

Сериозни редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души):
- Тромботична тромбоцитопенична пурпура: състояние, включващо увреждане на най-малките кръвоносни съдове и характеризиращо се с треска и посиняване на кожата, които може да настъпят като червени точици с размер колкото върха на карфица, със или без необяснима екстремна уморяемост, объркaност, пожълтяване на кожата или очите (жълтеница) със симптоми на остра бъбречна недостатъчност (малко или липсващо отделяне на урина), загуба на зрение и гърчове.
- Токсична епидермална некролиза: ерозии и мехури по кожа и лигавиците, червена оточна кожа, която може да се отделя на големи участъци от тялото.
- Слепота.

Сериозни много редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души):
- Синдром на Стивънс-Джонсън: необяснима, широкоразпространена кожна болка, оток на лицето, сериозно състояние с мехури по кожата, устата, очите и гениталиите, уртикария, оток на езика, червен или лилав кожен обрив, който се разпростира, отделяне на участъци от кожата.
- Torsades de pointes: промяна в сърдечната честота, която може да бъде или да не бъде съпроводена със симптоми като болка в гръдния кош (стенокардия), прималяване, световъртеж или гадене, сърцебиене (усещане на ударите на сърцето) и затруднено дишане.

Сериозни нежелани реакции с неизвестна честота (честотата не може да бъде определена от наличните данни):

- Опортюнистични инфекции (бактериални, гъбични, вирусни и протозойни): продължителна диария, треска или болки в гърлото.
- Доброкачествени и злокачествени тумори са съобщавани след лечение в резултат на имуносупресията.
- Съобщени са случаи на чиста аплазия на еритроцитите (много голямо намаление на броя на червените кръвни клетки) и хемолитична анемия (намален брой на червените кръвни клетки поради прекомерно разрушаване на еритроцитите, съпроводено с уморяемост) и фебрилна неутропения (намаляване броя на определен вид бели кръвни клетки, които се борят с инфекции, което е придружено от треска). Не е известно колко често се появяват тези нежелани реакции. Вие може да нямате симптоми или в зависимост от тежестта на състоянието Вие може да имате: умора, апатия, извънредна бледост на кожата (пребледняване), задух, замаяност, главоболие, болка в гръдния кош и студени ръце и крака.
- Случаи на агранулоцитоза (силно намален брой на белите кръвни клетки, съпроводено с язви в устата, треска или инфекция(и)). Може да нямате симптоми или може да имате усещане за внезапно втрисане, тръпки и възпалено гърло.
- Алергични или анафилактоидни реакции със следните симптоми: внезапен сърбящ обрив (уртикария), оток на ръце, крака, глезени, лице, устни, уста или гърло (което може да предизвика затруднение при преглъщане или дишане) и Вие може да имате усещане, че ще припаднете.
- Синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES): главоболие, объркаост, промени в настроението, припадъци и нарушения на зрението. Това може да са признаци на състояние, известно като синдром на постериорна обратима енцефалопатия, което се съобщава при някои пациенти, лекувани с такролимус.
- Оптична невропатия (нарушение на зрителния нерв): проблеми със зрението, като например замъглено зрение, промени в цветното виждане, трудности при виждане на детайлите или ограничения в зрителното поле.

Нежеланите реакции, изброени по-долу, може да настъпят също след приложение на Envarsus и могат да са сериозни:

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Повишена кръвна захар, захарен диабет, повишен калий в кръвта
- Проблеми със съня
- Треперене, главоболие
- Повишено кръвно налягане
- Отклонения в резултатите от чернодробните функционални изследвания
- Диария, гадене
- Проблеми с бъбреците

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- Понижение на клетките в кръвта (тромбоцити, червени или бели кръвни клетки), повишение на белите кръвни клетки, промени в броя на червените кръвни клетки (наблюдавани в кръвните изследвания)
- Понижен магнезий, фосфат, калий, калций или натрий в кръвта, претоварване с течности, повишена пикочна киселина или липиди в кръвта, намален апетит, загуба на апетит, повишена киселинност на кръвта, други промени в кръвните соли (наблюдавани в кръвните изследвания)
- Симптоми на безпокойство, объркване и дезориентация, депресия, промени в настроението, кошмари, халюцинации, психични разстройства
- Припадъци, нарушения в съзнанието, мравучкане и изтръпване (понякога болезнено) в ръцете и краката, замаяност, нарушена способност за писане, нарушения на нервната система
- Повишена чувствителност към светлина, нарушения на очите

- Звънтене в ушите
- Понижен кръвоток в сърдечните кръвоносни съдове, ускорено сърцебиене
- Кървене, частично или пълно блокиране на кръвоносни съдове, понижено кръвно налягане
- Задух, промени в белодробната тъкан, събиране на течност около белия дроб, възпаление на фаринкса, кашлица, грипоподобни симптоми
- Възпаления или язви, причиняващи болка в корема или диария, кървене в стомаха, възпаления или язви в устата, събиране на течност в корема, повръщане, болка в корема, нарушено храносмилане, запек, образуване на газове, издуване, неоформени изпражнения, стомашни проблеми
- Нарушения на жлъчните пътища, пожълтяване на кожата поради чернодробни проблеми, увреждане на тъканите на черния дроб и възпаление на черния дроб
- Сърбеж, обрив, косопад, акне, повишено изпотяване
- Болка в ставите, крайниците или гърба, мускулни крампи
- Недостатъчна бъбречна функция, понижено отделяне на урина, нарушено или болезнено уриниране
- Обща слабост, висока температура, събиране на течности в организъм о, болка и дискомфорт, повишение на ензима алкална фосфатаза във вашата кръв, увеличаване на теглото, нарушен усет за температура

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души):
- Промени в кръвосъсирването, понижение на броя на всички видове кръвни клетки (наблюдавани в кръвните изследвания)
- Дехидратация
- Психотично поведение, като налудности, халюцинации и объркаост
- Понижен протеин или захар в кръвта, повишен фосфат в кръвта
- Кома, кръвоизлив в мозъка, инсулт, парализа, мозъчно нарушение, нарушения на говора и езика, проблеми с паметта
- Помътняване на лещите на очите, частична или пълна загуба на слуха
- Неправилен сърдечен ритъм, спиране на сърцебиенето, понижена работа на сърцето, нарушение на сърдечния мускул, уголемяване на сърдечния мускул, силно сърцебиене, отклонения в резултатите от ЕКГ, отклонения в сърдечната честота и пулса
- Кръвен съсирек във вена на крайник, шок
- Затруднено дишане, нарушения на дихателните пътища, астма
- Остро или хронично възпаление на панкреаса, възпаление на вътрешната обвивката на коремната стена, запушване на червата, повишено ниво на ензима амилаза в кръвта, рефлукс на стомашно съдържимо в гърлото, забавено изпразване на стомаха
- Възпаление на кожата, усещане за изгаряне на слънчева светлина
- Ставни нарушения
- Неспособност за уриниране, болезнена менструация и необичайно менструално кървене
- Недостатъчност на много органи, грипоподобно заболяване, повишена чувствителност към топлина и студ, усещане за тежест в гръдния кош, нервност или необичайно чувство, повишаване на ензима лактатдехидрогеназа в кръвта, загуба на тегло

Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):
- Малки кръвоизливи в кожата вследствие на кръвни съсиреци
- Повишена мускулна скованост
- Глухота
- Събиране на течност около сърцето
- Остър задух
- Образуване на киста в панкреаса, състояние, предшестващо запушване на червата
- Проблеми с кръвотока в черния дроб
- Сериозно заболяване с образуване на мехури по кожата, устата, очите и гениталиите
- Повишено окосмяване
- Жажда, падане, усещане за стягане в гръдния кош, намалена подвижност, язва

Много редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 000 души):
- Мускулна слабост
- Нарушен слух
- Отклонения в резултатите от образните изследвания на сърцето
- Чернодробна недостатъчност
- Болезнено уриниране с кръв в урината
- Увеличение на мастната тъкан

Съобщаване на нежелани реакции
Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Envarsus

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка, блистера и опаковката след „EXP/Годен до:". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 25°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка от алуминиево фолио, за да се предпази от светлина

Всички таблетки с удължено освобождаване да се използват в рамките на 45 дни след отваряне на алуминиевата опаковка.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Envarsus
- Активното вещество е такролимус.

  Envarsus 0,75 mg таблетки с удължено освобождаванеВсяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 0,75 mg такролимус (като монохидрат).

  Envarsus 1 mg таблетки с удължено освобождаване
  Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 4,0 mg такролимус (като монохидрат).

  Envarsus 4 mg таблетки с удължено освобождаване
  Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 4,0 mg такролимус (като монохидрат).

- Другите съставки са хипромелоза, лактоза монохидрат, макрогол 6000, полоксамер 188, магнезиев стеарат, винена киселина (E334), бутилиран хидрокситолуен (E321), диметикон 350.

Как изглежда Envarsus и какво съдържа опаковката
Envarsus 0,75 mg таблетки с удължено освобождаване са овални, бели до почти бели, необвити таблетки, с вдлъбнато релефно означение “0.75” от едната страна и “TCS” от другата страна.
Envarsus 1 mg таблетки с удължено освобождаване са овални, бели до почти бели, необвити таблетки, с вдлъбнато релефно означение “1” от едната страна и “TCS” от другата страна
Envarsus 4 mg таблетки с удължено освобождаване са овални, бели до почти бели, необвити таблетки, с вдлъбнато релефно означение “4” от едната страна и “TCS” от другата страна

Envarsus се предоставя в блистери от поливинилхлорид (PVC/Al), съдържащи 10 таблетка.
3 блистера са опаковани заедно в предпазна опаковка от алуминиево фолио, съдържаща сушител. Налични са опаковки от 30, 60 и 90 таблетки с удължено освобождаване.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo, 26/A
43122 Parma
Италия

Производител
Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Германия
или
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via San Leonardo 96
43122 Parma
Италия
или
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Австрия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
Chiesi sa/nv
Tél/Tel: +32 (0)2 788 42 00

България
Chiesi Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29201205

Česká republika
Chiesi CZ s.r.o.
Tel: +420 261221745

Danmark
Chiesi Pharma AB
Tlf: +46 8 753 35 20

Lietuva
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

Luxembourg/Luxemburg
Chiesi sa/nv
Tél/Tel: +32 (0)2 788 42 00

Magyarország
Chiesi Hungary Kft.
Tel.: +36-1-429 1060

Malta
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: +39 0521 2791

Deutschland
Chiesi GmbH
Tel: +49 40 89724-0

Eesti
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

Ελλάδα
Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: +30 210 6179763

España
Chiesi España, S.A.U.
Tel: +34 93 494 8000

France
Chiesi S.A.S
Tél: +33 1 47688899

Hrvatska
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

Ireland
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: +39 0521 2791

Ísland
Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Italia
Chiesi Italia S.p.A.
Tel: +39 0521 2791

Κύπρος
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Τηλ: +39 0521 2791

Latvija
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

Nederland
Chiesi Pharmaceuticals B.V.
Tel: +31 0 88 5016400

Norge
Chiesi Pharma AB
Tlf: +46 8 753 35 20

Österreich
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

Polska
Chiesi Poland Sp. z.o.o.
Tel.: +48 22 620 1421

Portugal
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: +39 0521 2791

România
Chiesi Romania S.R.L.
Tel: +40 212023642

Slovenija
CHIESI SLOVENIJA, d.o.o.
Tel: +386-1-43 00 901

Slovenská republika
Chiesi Slovakia s.r.o.
Tel: +421 259300060

Suomi/Finland
Chiesi Pharma AB
Puh/Tel: +46 8 753 35 20

Sverige
Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

United Kingdom (Northern Ireland)
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: +39 0521 2791

Дата на последно преразглеждане на листовката .

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: http://www.ema.europa.eu.