I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Envarsus 0,75 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
Envarsus 1 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
Envarsus 4 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Envarsus 0,75 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

Kiekvienoje pailginto atpalaidavimo tabletėje yra 0,75 mg takrolimuzo (*tacrolimusum*) (monohidrato pavidalu).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas
Kiekvienoje tabletėje yra 41,7 mg laktozės monohidrato.

Envarsus 1 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

Kiekvienoje pailginto atpalaidavimo tabletėje yra 1 mg takrolimuzo (*tacrolimusum*) (monohidrato pavidalu).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas
Kiekvienoje tabletėje yra 41,7 mg laktozės monohidrato.

Envarsus 4 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

Kiekvienoje pailginto atpalaidavimo tabletėje yra 4 mg takrolimuzo (*tacrolimusum*) (monohidrato pavidalu).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas
Kiekvienoje tabletėje yra 104 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Pailginto atpalaidavimo tabletė.

Envarsus 0,75 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

Ovali, baltos arba balkšvos spalvos nedengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „0.75“, ir „TCS“ – kitoje pusėje.

Envarsus 1 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

Ovali, baltos arba balkšvos spalvos nedengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „1“, ir „TCS“ – kitoje pusėje.

Envarsus 4 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

Ovali, baltos arba balkšvos spalvos nedengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „4“, ir „TCS“ – kitoje pusėje.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Suaugusiųjų pacientų, kuriems persodinti donoro inkstai ar kepenys, alotransplantato atmetimo reakcijos profilaktika
Suaugusiųjų pacientų alotransplantato atmetimo reakcijos, atsparios kitiems imunosupresiniams vaistiniams preparatams, gydymas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Envarsus yra vieną kartą per parą vartojama geriamoji takrolimuzo vaistinė forma. Gydymą takrolimuzu turi atidžiai kontroliuoti patyręs ir tinkamomis techninėmis priemonėmis aprūpintas personalas. Šiuo vaistiniu preparatu gydymą pradėti ir keisti imunosupresinį gydymą gali tik tie gydytojai, kurie turi sukaupę patirties apie imunosupresinį gydymą ir pacientų su persodintais organais gydymą.

Neapdairus, netyčinis ar gydytojui neprižiūrint atliktas greito atpalaidavimo ar pailginto atpalaidavimo takrolimuzo farmacinės formos pakeitimas kita forma yra nesaugus. Toks keitimas dėl kliniškai reikšmingų sisteminės takrolimuzo ekspozicijos skirtumų gali sukelti transplantato atmetimą ar didinti nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnį, įskaitant nepakankamą arba per stiprią imunosupresiją. Pacientams reikia nuolat skirti tos pačios farmacinės formos takrolimuzo, laikantis atitinkamo paros dozavimo režimo; farmacinę formą ar dozavimo režimą keisti galima tik atidžiai prižiūrint patirties transplantacijos srityje turinčiam specialistui (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Pakeitus vieną farmacinę formą bet kokia kita, reikia stebėti klinikinį vaistinio preparato poveikį ir koreguoti jo dozę, kad būtų išlaikyta sisteminė takrolimuzo ekspozicija.

<u>Dozavimas</u>

Žemiau nurodytos pradinės vaistinio preparato dozės yra tik bendrai rekomenduojamos. Takrolimuzas paprastai vartojamas kartu su kitais imunitetą slopinančiais preparatais pooperacinio periodo pradžioje. Dozė gali keistis priklausomai nuo pasirinktos imunosupresinio gydymo schemos.

Envarsus dozės pirmiausia turi būti pagrįstos individualiu paciento atmetimo reakcijos įvertinimu ir tolerancija, kuri nustatoma pagal kraujo tyrimo duomenis (žr. toliau „Terapinio vaistinio preparato poveikio stebėjimas”). Atsiradus atmetimo reakcijos klinikiniams požymiams, reikia spręsti apie galimus imunosupresinio gydymo pakeitimus.

Kadangi takrolimuzo klirensas yra nedidelis, po dozės koregavimo gali praeiti kelios dienos, kol bus pasiekta pusiausvyrinė koncentracija.

Atmetimo reakcijai slopinti reikia palaikyti imunosupresinį poveikį, todėl geriamojo vaistinio preparato vartojimo trukmės apribojimų nustatyti negalima.

Potransplantaciniu laikotarpiu Envarsus dozė paprastai yra sumažinama. Pakitusi paciento būklė po transplantacijos gali pakeisti takrolimuzo farmakokinetiką ir dėl to vėl gali prireikti koreguoti vaistinio preparato dozę.

<u>Praleista dozė</u>
Pamirštą dozę reikia išgerti kaip įmanoma greičiau tą pačią dieną. Negalima vartoti dvigubos dozės kitą dieną.

<u>Inksto transplantato atmetimo reakcijos profilaktika</u>
Gydymas Envarsus pradedamas skiriant 0,17 mg/kg kūno svorio dozę vieną kartą per parą, ryte. Vaistinio preparato reikia pradėti skirti per 24 valandas po operacijos.

Kepenų transplantato atmetimo reakcijos profilaktika
Gydymas Envarsus pradedamas skiriant 0,11–0,13 mg/kg kūno svorio dozę vieną kartą per parą, ryte. Vaistinio preparato reikia pradėti skirti per 24 valandas po operacijos.

Prograf arba Advagraf gydymo keitimas Envarsus pacientams, kuriems atlikta alogeninė transplantacija
Envarsus **negalima** keisti kitais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra takrolimuzo (greito atpalaidavimo arba pailginto atpalaidavimo farmacinėmis formomis) atitinkamomis paros dozėmis. Atlikus alogeninę transplantaciją pacientams, vartojantiems Prograf (greito atpalaidavimo) du kartus per parą arba Advagraf (vieną kartą per parą), kuriems reikia pakeisti gydymą į Envarsus vieną kartą per parą, paros dozių santykis turi būti 1:0,7 (mg:mg), o gydymo Envarsus palaikomoji dozė turi būti 30 % mažesnė nei Prograf arba Advagraf dozė.

Stabilios būklės pacientų, kurie vietoj takrolimuzo greito atpalaidavimo vaistinių preparatų (vartojamų du kartus per parą) pradėjo vartoti Envarsus (vieną kartą per parą) paros dozių santykiu 1:0,7 (mg:mg), vidutinė sisteminė takrolimuzo ekspozicija (AUC_{0-24}) buvo panaši kaip ir pavartojus takrolimuzo greito atpalaidavimo formą. Priklausomybė tarp takrolimuzo mažiausios koncentracijos (C_{24}) ir sisteminės ekspozicijos (AUC_{0-24}), pavartojus Envarsus, yra panaši kaip ir takrolimuzo greito atpalaidavimo formos. Pacientams, kuriems gydymas Advagraf buvo pakeistas į gydymą Envarsus, tyrimų atlikta nebuvo; tačiau iš sveikų savanorių gauti duomenys rodo, kad gali būti taikomas toks pat keitimo santykis, kaip ir gydymą Prograf pakeičiant į gydymą Envarsus.

Vietoj takrolimuzo greito atpalaidavimo formos vaistinių preparatų (pvz., Prograf kapsulių) arba Advagraf pailginto atpalaidavimo kapsulių pradėjus vartoti Envarsus, mažiausią takrolimuzo koncentraciją reikia nustatyti prieš keičiant vaistinį preparatą ir per dvi savaites po pakeitimo. Dozė gali būti derinama norint užtikrinti, kad panaši sisteminė ekspozicija būtų išlaikoma po gydymo pakeitimo. Reikia pastebėti, kad juodaodžiams pacientams gali būti reikalingos didesnės dozės, norint pasiekti reikiamus koncentracijos lygius.

Gydymo ciklosporinu keitimas gydymu takrolimuzu
Keisti pacientų gydymą ciklosporinu į gydymą takrolimuzu, reikia atsargiai (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius). Ciklosporino ir takrolimuzo kartu skirti nerekomenduojama. Gydymą takrolimuzu reikia pradėti nustačius ciklosporino koncentraciją kraujyje ir įvertinus paciento klinikinę būklę. Jei ciklosporino koncentracija kraujyje yra padidėjusi, vaistinio preparato skyrimą reikia atidėti. Praktiškai gydyti takrolimuzu pradedama po 12–24 val., kai baigiama vartoti ciklosporino. Tęsiant perėjimą nuo gydymo ciklosporinu, reikia toliau tirti jo koncentraciją kraujyje, nes gali būti pakitęs ciklosporino klirensas.

Alotransplantato atmetimo reakcijos gydymas
Atmetimo reakcijos epizodams gydyti vartojamos didesnės takrolimuzo dozės, kartu papildomai skiriami kortikosteroidai, trumpi gydymo monokloniniais ar polikloniniais antikūnais kursai. Pasireiškus toksinio poveikio požymiams, tokiems kaip sunkios nepageidaujamos reakcijos (žr. 4.8 skyrių), Envarsus dozę gali tekti mažinti.

Alotransplantato atmetimo reakcijos gydymas po inkstų ar kepenų transplantacijos
Vietoj kitų imunitetą slopinančių vaistinių preparatų pradedant vartoti takrolimuzo vieną kartą per parą, gydymą reikia pradėti pradine geriamąja doze, atitinkamai rekomenduojama vartoti po inkstų ir kepenų persodinimo transplantato atmetimo reakcijos profilaktikai.

Terapinio vaistinio preparato poveikio stebėjimas

Dozę pirmiausiai reikia pagrįsti individualiai įvertinant klinikinius atmetimo reakcijos simptomus ir kiekvieno paciento toleranciją vaistiniui preparatui, kam padeda takrolimuzo mažiausios koncentracijos kraujyje kontroliavimas.

Optimalios vaistinio preparato dozės parinkimui padeda takrolimuzo koncentracijos kraujyje nustatymas naudojant įvairius imunologinius tyrimus. Literatūros duomenis apie vaistinio preparato koncentraciją su konkretaus ligonio duomenimis klinikinėje praktikoje lyginti reikia atsargiai, remiantis žiniomis apie naudotus tyrimo metodus. Dabar medicinos praktikoje vaistinio preparato koncentracija kraujyje kontroliuojama naudojant imunologinius tyrimo metodus. Priklausomybė tarp takrolimuzo mažiausios koncentracijos ir jo sisteminės ekspozicijos (AUC_{0-24}) yra panaši greito atpalaidavimo formos ir Envarsus.

Takrolimuzo mažiausia koncentracija kraujyje turi būti kontroliuojama pooperaciniu laikotarpiu. Takrolimuzo mažiausią koncentraciją kraujyje reikia nustatyti praėjus maždaug 24 valandoms po Envarsus pavartojimo, kaip tik prieš kitą dozę. Takrolimuzo mažiausią koncentraciją kraujyje taip pat reikia atidžiai stebėti pakeitus gydymą vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra takrolimuzo, po dozės koregavimo, pakeitus imunosupresinio gydymo schemą, ar kartu pradėjus vartoti preparatų, kurie gali keisti takrolimuzo koncentraciją kraujyje (žr. 4.5 skyrių). Vaistinio preparato koncentracijos kraujyje tyrimo dažnumas priklauso nuo poreikio vertinant ligonio būklę. Kadangi takrolimuzas yra medžiaga, pasižyminti mažu klirensu, jos tikslinė pusiausvyrinė koncentracija kraujyje pasiekiama praėjus kelioms dienoms po Envarsus dozės korekcijos.

Klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad dauguma pacientų gali būti sėkmingai gydomi, jei takrolimuzo mažiausia koncentracija kraujyje palaikoma mažesnė kaip 20 ng/ml. Vertinant vaistinio preparato koncentraciją kraujyje, būtina atsižvelgti į paciento klinikinę būklę. Klinikinėje praktikoje mažiausia vaistinio preparato koncentracija kraujyje ankstyvuoju transplantaciniu laikotarpiu pacientams po inkstų persodinimo dažniausiai yra 5–20 ng/ml, o vėliau, palaikomojo gydymo laikotarpiu – 5-15 ng/ml.

Ypatingos populiacijos

Vyresnio amžiaus žmonės (>65 metų)
Kol kas nėra gauta jokių duomenų, rodančių, kad vyresnio amžiaus žmonėms reikėtų koreguoti vaisto dozę.

Kepenų veiklos sutrikimas
Norint išlaikyti numatytą rekomenduojamą mažiausią takrolimuzo koncentraciją kraujyje, esant sunkiam kepenų veiklos sutrikimui, dozę gali prireikti sumažinti.

Inkstų funkcijos sutrikimas
Kadangi inkstų funkcija neturi reikšmės takrolimuzo farmakokinetikai (žr. 5.2 skyrių), dozės koreguoti nereikia. Tačiau, atsižvelgiant į takrolimuzo nefrotoksinio poveikio galimybę, patariama atidžiai kontroliuoti inkstų funkciją (įskaitant kreatinino koncentracijos kraujyje tyrimą, kreatinino klirenso apskaičiavimą, išsiskiriančio šlapimo kiekio matavimą).

Rasė
Lyginant su baltaodžiais, juodaodžiams pacientams gali reikėti didesnių takrolimuzo dozių vienodai mažiausiai koncentracijai pasiekti. Klinikinių tyrimų metu pacientų du kartus per parą vartojamas Prograf buvo pakeistas į gydymą Envarsus paros dozių santykiu 1:0,85 (mg:mg).

Lytis
Nėra duomenų rodančių, kad, norint pasiekti vienodą mažiausią koncentraciją, vyrams ir moterims reikėtų skirtingų dozių.

Vaikų populiacija
Envarsus saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų dar neištirti.
Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Envarsus yra vieną kartą per parą vartojama geriamoji takrolimuzo farmacinė forma.
Rekomenduojama Envarsus paros dozę gerti vieną kartą per parą ryte.

Tabletes reikia nuryti nekramtytas užgeriant skysčiu (geriausia – vandeniu) iškart išėmus iš lizdinės plokštelės. Norint, kad absorbcija būtų maksimali, Envarsus reikia gerti nevalgius (žr. 5.2 skyrių). Pacientą reikia įspėti nenuryti sausiklio.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
Padidėjęs jautrumas kitiems makrolidams.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pastebėta klaidingo vaistinio preparato vartojimo atvejų, įskaitant neapdairų, netyčinį ar gydytojui neprižiūrint atliktą greito atpalaidavimo ar pailginto atpalaidavimo takrolimuzo farmacinių formų pakeitimą. Dėl to pasireiškė sunkių nepageidaujamų reakcijų, įskaitant transplantato atmetimą, arba kitų nepageidaujamų reakcijų, kurios buvo arba nepakankamo poveikio arba per stiprios takrolimuzo ekspozicijos pasekmė. Pacientams reikia nuolat skirti tos pačios farmacinės formos preparato, laikantis atitinkamo paros dozavimo režimo; farmacinę formą ar dozavimo režimą keisti galima tik atidžiai prižiūrint patirties transplantacijos srityje turinčiam specialistui (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Dar nėra atlikta suaugusiųjų pacientų alotransplantato atmetimo reakcijos, kai neefektyvūs kiti imuninę sistemą slopinantys vaistiniai preparatai, gydymo Envarsus pailginto atpalaidavimo forma klinikinių tyrimų.

Dar nėra klinikinių duomenų apie Envarsus vartojimą suaugusiesiems, kuriems persodinta širdis, plaučiai, kasa ar žarnos, alotransplantato atmetimo reakcijos profilaktikai.

Pradiniu potransplantaciniu periodu paprastai reikia regulairiai stebėti tokius rodiklius: kraujospūdį, EKG, neurologinę ir bendrą organizmo būklę, gliukozės koncentraciją kraujyje nevalgius, elektrolitų koncentraciją kraujyje (ypač kalio), atlikti kepenų ir inkstų funkcinius mėginius, hematologinius rodiklius, krešumą ir baltymo kiekį kraujo plazmoje. Nustačius kliniškai reikšmingų pakitimų, reikia spręsti apie imunosupresinio gydymo koregavimą.

<u>Medžiagos, su kuriomis galima sąveika</u>

Dėl galimos vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos, sukeliančios sunkių nepageidaujamų reakcijų (įskaitant atmetimą ar toksiškumą), CYP3A4 inhibitorius ar induktorius kartu su takrolimuzu galima skirti tik pasitarus su transplantacijos specialistu (žr. 4.5 skyrių).

CYP3A4 inhibitoriai
Kartu vartojant CYP3A4 inhibitorius gali padidėti takrolimuzo koncentracija kraujyje, o tai gali sukelti sunkių nepageidaujamų reakcijų, įskaitant toksinį poveikį inkstams, nervų sistemai ir QT intervalo pailgėjimą. Rekomenduojama vengti kartu su takrolimuzu vartoti stiprių CYP3A4 inhibitorių (tokių kaip ritonaviras, kobicistatas, ketokonazolas, itrakonazolas, pozakonazolas, vorikonazolas, telitromicinas, klaritromicinas ar josamicinas). Jei to negalima išvengti, reikia nuo pat pirmųjų kelių vartojimo kartu dienų dažnai tirti takrolimuzo koncentraciją kraujyje prižiūrint transplantacijos specialistui ir prireikus koreguoti jo dozę, kad būtų išlaikyta panaši takrolimuzo ekspozicija. Taip pat reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją, EKG (įskaitant QT intervalą) ir klinikinę paciento būklę.
Dozę reikia koreguoti atsižvelgiant į kiekvieno paciento individualią situaciją. Gydymo pradžioje gali tekti iškart sumažinti dozę (žr. 4.5 skyrių).

Nutraukus CYP3A4 inhibitorių vartojimą taip pat gali pakisti takrolimuzo metabolizmo greitis ir jo koncentracija kraujyje gali pasiekti subterapinį lygį, todėl tai atlikti būtina transplantacijos specialistui atidžiai stebint ir prižiūrint.

CYP3A4 induktoriai
Kartu vartojant CYP3A4 induktorius gali sumažėti takrolimuzo koncentracija kraujyje ir padidėti transplantato atmetimo rizika. Rekomenduojama vengti kartu su takrolimuzu vartoti stiprių CYP3A4 induktorių (tokių kaip rifampicinas, fenitoinas, karbamazepinas). Jei to negalima išvengti, reikia nuo

pat pirmųjų kelių vartojimo kartu dienų dažnai tirti takrolimuzo koncentraciją kraujyje prižiūrint transplantacijos specialistui ir prireikus koreguoti takrolimuzo dozę, kad būtų palaikoma panaši takrolimuzo ekspozicija. Taip pat reikia atidžiai stebėti transplantato funkciją (žr. 4.5 skyrių).

Nutraukus CYP3A4 induktorių vartojimą taip pat gali pakisti takrolimuzo metabolizmo greitis ir jo koncentracija kraujyje gali pasiekti suprateraplinį lygį, todėl tai atlikti būtina transplantacijos specialistui atidžiai stebint ir prižiūrint.

P-glikoproteinas
Takrolimuzą kartu su vaistiniais preparatais, kurie slopina P-glikoproteiną, reikia vartoti atsargiai, nes gali padidėti takrolimuzo koncentracija. Reikia atidžiai stebėti takrolimuzo koncentraciją kraujyje ir paciento klinikinę būklę. Gali tekti koreguoti takrolimuzo dozę (žr. 4.5 skyrių).

Augaliniai preparatai

Vartojant takrolimuzo reikia vengti augalinių preparatų, kurių sudėtyje yra jonažolių (*Hypericum perforatum*), nes dėl sąveikos gali sumažėti ir takrolimuzo koncentracija kraujyje, ir jo terapinis poveikis (žr. 4.5 skyrių).

Kitos sąveikos

Reikia vengti kartu vartoti ciklosporino ir takrolimuzo; takrolimuzą vartojančius pacientus, kurie anksčiau vartojo ciklosporino, reikia atidžiai kontroliuoti (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

Reikia vengti vartoti daug kalio ar skirti kalį organizme sulaikančių diuretikų (žr. 4.5 skyrių).

Skiriant takrolimuzo kartu su tam tikrais vaistais, pasižyminčiais toksiniu poveikiu nervų sistemai, šio poveikio rizika gali sustiprėti (žr. 4.5 skyrių).

Vakcinacija

Imunosupresantai gali turėti įtakos organizmo atsakui į vakcinaciją, todėl, gydantis takrolimuzu, skiepijimas gali būti mažiau veiksmingas. Reikia vengti vartoti gyvas susilpnintas vakcinas.

Toksinis poveikis inkstams

Pacientams, kuriems buvo atlikta transplantacija, takrolimuzo vartojimas gali sutrikdyti inkstų funkciją. Ūminis inkstų funkcijos sutrikimas be aktyvios intervencijos gali progresuoti į lėtinį inkstų nepakankamumą. Pacientus, kurių inkstų funkcija sutrikusi, reikia atidžiai stebėti, nes gali reikėti sumažinti takrolimuzo dozę. Toksinio poveikio inkstams rizika gali padidėti, kai takrolimuzas skiriamas kartu su vaistiniais preparatais, siejamais su toksiniu poveikiu inkstams (žr. 4.5 skyrių). Reikia vengti takrolimuzą vartoti su kitais vaistiniais preparatais, galinčiais sukelti toksinį poveikį inkstams. Kai negalima išvengti šių vaistinių preparatų skyrimo kartu, reikia atidžiai stebėti takrolimuzo mažiausią koncentraciją kraujyje ir inkstų funkciją, o pasireiškus toksiniam poveikiui insktams, reikia apsvarstyti galimybę sumažinti dozę.

Virškinimo trakto sutrikimai

Pacientams, gydytiems takrolimuzu, buvo nustatyta virškinimo trakto perforacija. Kadangi virškinimo trakto perforacija yra mediciniškai svarbus reiškinys, nes gali pasibaigti gyvybei pavojinga arba rimta būkle, tuoj pat po įtartinų simptomų arba požymių atsiradimo reikalingas tinkamas gydymas.
Kadangi viduriuojant takrolimuzo koncentracija kraujyje gali reikšmingai kisti, viduriavimo periodu rekomenduojama papildomai matuoti takrolimuzo koncentraciją kraujyje.

Akių sutrikimai

Takrolimuzu gydomiems pacientams nustatyta akių sutrikimų, kartais progresuojančių į regos netekimą. Kai kuriais atvejais nustatytas sutrikimų išnykimas vaistinį preparatą pakeitus kitais imunosupresantais. Pacientams reikia nurodyti pranešti apie regėjimo aštrumo pakitimus, spalvoto regėjimo pakitimus, neryškų matymą arba atsiradusį regėjimo lauko defektą, ir tokiais atvejais rekomenduojama greitai įvertinti būklę ir, jei reikia, nukreipti pas oftalmologą.

Trombinė mikroangiopatija (TMA) (įskaitant trombinę trombocitopeninę purpurą (TTP) ir hemolizinį ureminį sindromą (HUS))

Pacientams, kuriems pasireiškia hemolizinė anemija, trombocitopenija, nuovargis, nepastovios neurologinės būsenos požymiai, inkstų funkcijos sutrikimas ir karščiavimas, reikia apsvarstyti TMA diagnozę, įskaitant trombinę trombocitopeninę purpurą (TTP) ir hemolizinį ureminį sindromą (HUS), kartais sukeliantį inkstų nepakankamumą arba mirtį. Jei diagnozuojama TMA, būtinas skubus gydymas ir gydytojas turėtų apsvarstyti, ar nutraukti takrolimuzo vartojimą.

Takrolimuzą vartojant kartu su žinduolių rapamicino taikinio (mTOR) inhibitoriumi (pvz., sirolimuzu, everolimuzu), gali padidėti trombinės mikroangiopatijos (įskaitant trombinę trombocitopeninę purpurą ir hemolizinį ureminį sindromą) rizika.

Širdies sutrikimai

Takrolimuzo vartojusiems pacientams retais atvejais stebėtos širdies skilvelių arba pertvaros hipertrofija, vertintos kaip kardiomiopatija. Dažniausiai tai buvo laikini pakitimai, pasireiškę tada, kai takrolimuzo koncentracija kraujyje buvo žymiai didesnė negu didžiausia rekomenduojama. Nustatyta, kad tokių pokyčių rizika gali padidėti dėl tokių priežasčių, kaip anksčiau buvusi širdies liga, kortikosteroidų vartojimas, hipertenzinė liga, inkstų ar kepenų veiklos sutrikimas, infekcinės ligos, per didelis skysčių kiekis, patinimai. Todėl didelėmis imunosupresantų dozėmis gydomus pacientus, kuriems yra rizikos veiksnių, reikia stebėti atliekant echokardiografiją arba EKG iki transplantacijos operacijos ir po jos (pvz., pradžioje kas 3 mėnesiai, vėliau kas 9–12 mėnesių). Nustačius pakitimų, reikia mažinti takrolimuzo dozę arba keisti jį kitais imunosupresiniais preparatais. Takrolimuzas gali sukelti QT intervalo pailgėjimą, tačiau apie *Torsades de pointes* sukėlimą duomenų šiuo metu nepakanka. Reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems nustatytas arba įtariamas įgimtas ilgo QT intervalo sindromas.

Limfoproliferaciniai sutrikimai ir piktybinės ligos

Takrolimuzu gydomiems pacientams pasireiškė su Epšteino-Baro virusu (EBV) susijusios limfoproliferacinės ligos (žr. 4.8 skyrių). Imunosupresantų derinių vartojimas, pvz., kartu vartojami antilimfocitiniai antikūnai (pvz., basiliksimabas, daklizumabas), didina su EBV susijusių limfoproliferacinių ligų riziką. Pacientams, kurių organizme nėra EBV – viruso kapsidės antigeno (VKA), yra didesnė limfoproliferacinių ligų pasireiškimo rizika. Todėl, šiai pacientų grupei, prieš pradedant gydymą Envarsus, reikia nustatyti EBV-VKA serologiją. Gydymo metu rekomenduojama atidžiai stebėti EBV-PCR (polimerazės grandininę reakciją). EBV-PCR gali išlikti teigiamas kelis mėnesius, tai savaime nerodo limfoproliferacinės ligos ar limfomos.

Antrinio vėžio rizika, kaip ir vartojant kitus stiprius imunosupresinius darinius, nežinoma (žr. 4.8 skyrių).

Kaip ir vartojant kitus imunitetą slopinančius vaistus, siekiant išvengti piktybinių pavojingų odos pakitimų, reikia vengti saulės ir ultravioletinių spindulių – nešioti apsaugančius drabužius, vartoti gerai apsaugančius kosmetinius preparatus nuo saulės nudegimo.

Infekcija, įskaitant oportunistines infekcijas

Pacientams, kurie buvo gydomi imunosupresantais, įskaitant Envarsus, yra padidėjusi infekcijų, įskaitant oportunistines infekcijas (bakterinių, grybelinių, virusinių ir pirmuonių), pvz.,

citomegaloviruso (CMV) sukelta infekcija, rizika, kaip antai BK viruso sukelta nefropatija bei JC viruso sukelta progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PML). Pacientams taip pat yra padidėjusi virusinio hepatito infekcijos (pavyzdžiui, hepatito B ir C reaktyvacijos ir naujos infekcijos, taip pat hepatito E, galinčio tapti lėtiniu) rizika. Šios infekcijos dažniausiai atsiranda dėl stiprios bendros organizmo imunosupresijos ir gali turėti rimtų pasekmių arba būti mirtinos, įskaitant transplantato atmetimą. Gydantis gydytojas turi atkreipti dėmesį, jeigu tokiems pacientams ima blogėti kepenų arba inkstų funkcija ar atsiranda neurologinių simptomų. Profilaktika ir gydymas turi būti parinkti pagal atitinkamas klinikines gaires.

Užpakalinės grįžtamos encefalopatijos sindromas (UGES)

Buvo gauta pranešimų, kad pacientams, gydytiems takrolimuzu, išsivystė užpakalinės grįžtamos encefalopatijos sindromas (UGES). Jei pacientams, vartojantiems takrolimuzą, atsiranda simptomai, būdingi UGES, pvz., galvos skausmas, pasikeitusi psichinė būklė, traukuliai ir regėjimo sutrikimas, jiems reikia atlikti radiologinį tyrimą (pvz., MR). Jei diagnozuojamas UGES, patartina tinkamai sekti kraujospūdį ir traukulius, ir nedelsiant nutraukti sisteminį takrolimuzo vartojimą. Daugumai pacientų būklė visiškai atsistato, jei imamasi tinkamų priemonių.

Gryna eritropoezės ląstelių aplazija

Pranešta apie takrolimuzu gydytiems pacientams pasireiškusius grynos eritropoezės ląstelių aplazijos (GELA) atvejus. Visiems pacientams buvo GELA rizikos veiksnių, tokių kaip B19 parvovirusų infekcija, gretutinė liga arba kartu vartojami vaistiniai preparatai, susiję su GELA.

Ypatingos populiacijos

Duomenų apie ne europidų tipo pacientus ir pacientus, turinčius padidintą imunologinę riziką (pvz., pakartotinė transplantacija, su plokštele reaguojančių antikūnių požymiai, PRA), yra mažai.
Gali reikėti sumažinti dozę pacientams, kurių kepenų funkcija yra stipriai sutrikusi (žr. 4.2 skyrių).

Pagalbinės medžiagos

Envarsus sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Metabolinės sąveikos

Sisteminiu būdu vartojamas takrolimuzas metabolizuojamas veikiant kepenų fermentui CYP3A4. Taip pat nustatyta, kad, veikiant CYP3A4, metabolizmas vyksta virškinamajame trakte – žarnų sienelėje. Jei kartu su takrolimuzu vartojami vaistiniai ar augaliniai preparatai, slopinantys arba aktyvinantys CYP3A4, tai gali pakeisti takrolimuzo metabolizmą, padidinti ar sumažinti jo koncentraciją kraujyje. Nutraukus tokių vaistinių ar augalinių preparatų vartojimą taip pat gali pakisti takrolimuzo metabolizmo greitis ir takrolimuzo koncentracija kraujyje.

Farmakokinetikos tyrimų metu nustatyta, kad takrolimuzą skiriant kartu su CYP3A4 inhibitoriais jo koncentracija kraujyje daugiausiai didėja dėl to, kad padidėja išgerto takrolimuzo biologinis prieinamumas, nes slopinamas metabolizmas virškinimo trakte. Poveikis kepenų klirensui mažesnis.

Kartu su takrolimuzu vartojant medžiagų, galinčių keisti CYP3A4 metabolizmą, primygtinai rekomenduojama dažnai tirti takrolimuzo koncentraciją kraujyje prižiūrint patirties transplantacijos srityje turinčiam specialistui, taip pat vertinti transplantato funkciją, QT intervalo pailgėjimą (EKG būdu), inkstų funkciją bei tai, ar nepasireiškė kitokių nepageidaujamų poveikių, įskaitant toksinį poveikį nervų sistemai; rekomenduojama prireikus koreguoti takrolimuzo dozę arba laikinai nutraukti jo vartojimą, kad jo ekspozicija išliktų panaši (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Panašiai reikia atidžiai stebėti

pacientus, kurie takrolimuzą vartoja kartu su keliomis CYP3A4 veikiančiomis medžiagomis, nes jos gali sustiprinti arba sumažinti CYP3A4 poveikį takrolimuzo ekspozicijai.

Vaistiniai preparatai, turintys poveikį takrolimuzui, išvardyti toliau pateiktoje lentelėje. Vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos pavyzdžiai nėra visa apimantys ar išsamūs, todėl reikia vadovautis kiekvieno kartu su takrolimuzu skiriamo vaistinio preparato dokumentacijoje pateikiama informacija apie metabolizmo būdus, sąveikos kelius, galimą riziką ir konkrečius veiksmus, kurių reikia imtis juos skiriant kartu.

Vaistiniai preparatai, turintys poveikį takrolimuzui

Vaistinio preparato / medžiagos klasė arba pavadinimas	**Vaistinių preparatų sąveikos poveikis**	**Rekomendacijos dėl skyrimo kartu**
Greipfrutai arba greipfrutų sultys	Gali padidinti takrolimuzo mažiausią koncentraciją visame kraujyje ir padidinti sunkių nepageidaujamų reakcijų (pvz., toksiškumo nervų sistemai, QT intervalo pailgėjimo) riziką *[žr. 4.4 skyrių]*.	Vengti vartoti greipfrutus ar greipfrutų sultis
Ciklosporinas	Gali padidinti takrolimuzo mažiausią koncentraciją visame kraujyje. Be to, galimas sinergistinis/ papildomas toksinis poveikis inkstams.	Vengti kartu vartoti ciklosporiną ir takrolimuzą *[žr. 4.4 skyrių]*.
Vaistiniai preparatai, pasižymintys toksiniu poveikiu inkstams ar nervų sistemai: aminoglikozidai, girazės inhibitoriai, vankomicinas, sulfametoksazolo ir trimetoprimo derinys, NVPNU, ganciklovirас, aciklovirас, amfotericinas B, ibuprofenas, cidofoviras, foskarnetas	Gali sustiprinti takrolimuzo toksinį poveikį inkstams ar nervų sistemai.	Reikia vengti takrolimuzą vartoti su kitais vaistais, galinčiais sukelti toksinį poveikį inkstams ar nervų sistemai. Kai negalima išvengti šių vaistinių preparatų skyrimo kartu, reikia tirti inkstų funkciją ir kitą nepageidaujamą poveikį bei prireikus pakoreguoti takrolimuzo dozę.
Stiprūs CYP3A4 inhibitoriai: priešgrybeliniai preparatai (pvz., ketokonazolas, itrakonazolas, pozakonazolas, vorikonazolas), makrolidų grupės antibiotikai (pvz., telitromicinas, troleandomicinas, klaritromicinas, josamicinas), ŽIV proteazės inhibitoriai (pvz., ritonaviras, nelfinaviras, sakvinaviras), HCV proteazės inhibitoriai (pvz., telapreviras, bocepreviras ir ombitasviro bei paritapreviro derinys su ritonaviru, vartojamas kartu	Gali padidinti takrolimuzo mažiausią koncentraciją visame kraujyje ir padidinti sunkių nepageidaujamų reakcijų (pvz., toksinio poveikio inkstams, nervų sistemai, QT intervalo pailgėjimo), kurias būtina atidžiai stebėti, riziką *[žr. 4.4 skyrių]*. Gali pasireikšti greitas ir staigus takrolimuzo koncentracijos padidėjimas jau per 1-3 vartojimo kartu dienas, net ir nedelsiant sumažinus takrolimuzo dozę. Bendra takrolimuzo ekspozicija gali padidėti > 5 kartus. Kartu skyrus ritonaviro derinius, takrolimuzo ekspozicija gali padidėti > 50 kartų. Takrolimuzo dozę gali reikėti	Rekomenduojama vengti vartoti kartu. Jei negalima išvengti skyrimo kartu su stipriu CYP3A4 inhibitoriumi, apsvarstykite galimybę praleisti takrolimuzo dozę tą dieną, kai pradedamas vartoti stiprus CYP3A4 inhibitorius. Kitą dieną atnaujinkite takrolimuzo vartojimą mažesne doze, atsižvelgiant į takrolizmuzo koncentraciją kraujyje. Reikia individualiai pritaikyti ir pakoreguoti takrolimuzo dozes ir (arba) dozavimo dažnį, atsižvelgiant į mažiausią takrolimuzo koncentraciją, kurią reikia

Vaistinio preparato / medžiagos klasė arba pavadinimas	**Vaistinių preparatų sąveikos poveikis**	**Rekomendacijos dėl skyrimo kartu**
su dasabuviru ar be jo), nefazodonas, farmakokinetikos stipriklis kobicistatas ir kinazės inhibitoriai – idelalisibas, ceritinibas Taip pat nustatyta stipri sąveika su makrolidų grupės antibiotiku eritromicinu	sumažinti beveik visiems pacientams ir taip pat gali reikėti laikinai nutraukti takrolimuzo vartojimą. Užbaigus vartojimą kartu, poveikis takrolimuzo koncentracijai kraujyje gali išlikti kelias dienas.	įvertinti gydymo pradžioje (pradedant nuo pirmųjų kelių vartojimo dienų) ir pakartotinai įvertinti gydymo CYP3A4 inhibitoriumi metu bei užbaigus gydymą. Baigus vartoti, reikiamą takrolimuzo dozę ir dozavimo dažnumą reikia nustatyti atsižvelgiant į takrolimuzo koncentraciją kraujyje. Atidžiai stebėti inkstų funkciją, EKG dėl QT intervalo pailgėjimo ir kitą šalutinį poveikį.
Vidutinio stiprumo arba silpni CYP3A4 inhibitoriai: priešgrybeliniai vaistiniai preparatai (pvz., flukonazolas, izavukonazolas, klotrimazolas, mikonazolas), makrolidų grupės antibiotikai (pvz., azitromicinas), kalcio kanalų blokatoriai (pvz., nifedipinas, nikardipinas, diltiazemas, verapamilis), amjodaronas, danazolis, etinilestradiolis, lansoprazolas, omeprazolas, HCV antivirusiniai vaistiniai preparatai elbasviras / grazopreviras ir glecapreviras / pibrentasviras, CMV antivirusinis vaistinis preparatas letermoviras, tirozino kinazės inhibitoriai nilotinibas, krizotinibas ir imatinibas bei augaliniai preparatai (kinų), kurių sudėtyje yra *Schisandra sphenanthera* ekstrakto	Gali padidinti takrolimuzo mažiausią koncentraciją visame kraujyje ir padidinti sunkių nepageidaujamų reakcijų (pvz., toksinio poveikio nervų sistemai, QT intervalo pailgėjimo) riziką *[žr. 4.4 skyrių]*. Gali greitai padidėti takrolimuzo koncentracija.	Pradedant nuo pirmųjų vartojimo kartu dienų dažnai tirti takrolimuzo mažiausią koncentraciją visame kraujyje. Prireikus sumažinti takrolimuzo dozę *[žr. 4.2 skyrių]*. Atidžiai stebėti inkstų funkciją, EKG dėl QT intervalo pailgėjimo ir kitą šalutinį poveikį.
Tyrimais *in vitro* nustatyta, kad šios medžiagos yra galimi takrolimuzo metabolizmo inhibitoriai: bromokriptinas, kortizonas, dapsonas, ergotaminas, gestodenas, lidokainas, mefenitoinas, midazolamas, nilvadipinas, noretisteronas, chinidinas, tamoksifenas	Gali padidinti takrolimuzo mažiausią koncentraciją visame kraujyje ir padidinti sunkių nepageidaujamų reakcijų (pvz., toksinio poveikio nervų sistemai, QT intervalo pailgėjimo) riziką *[žr. 4.4 skyrių]*.	Tirti takrolimuzo mažiausią koncentraciją visame kraujyje ir prireikus sumažinti takrolimuzo dozę *[žr. 4.2 skyrių]*. Atidžiai stebėti inkstų funkciją, EKG dėl QT intervalo pailgėjimo ir kitą šalutinį poveikį.

Vaistinio preparato / medžiagos klasė arba pavadinimas	**Vaistinių preparatų sąveikos poveikis**	**Rekomendacijos dėl skyrimo kartu**
Stiprūs CYP3A4 induktoriai: rifampicinas, fenitoinas, karbamazepinas, apalutamidas, enzalutamidas, mitotanas arba jonažolė (*Hypericum perforatum*)	Gali sumažinti takrolimuzo mažiausią koncentraciją visame kraujyje ir padidinti atmetimo riziką *[žr. 4.4 skyrių]*. Didžiausias poveikis takrolimuzo koncentracijai kraujyje gali pasireikšti praėjus 1-2 savaitėms nuo vartojimo kartu pradžios. Poveikis gali išlikti 1-2 savaites po gydymo pabaigos.	Rekomenduojama vengti vartoti kartu. Jei to negalima išvengti, pacientams gali reikėti padidinti takrolimuzo dozę. Reikia individualiai pritaikyti ir pakoreguoti takrolimuzo dozės ir (arba) dozavimo dažnį, atsižvelgiant į mažiausią takrolimuzo koncentraciją, kurią reikia įvertinti gydymo pradžioje, dažnai tirti gydymo metu (pradedant nuo pirmųjų kelių vartojimo dienų) ir pakartotinai įvertinti gydymo CYP3A4 induktoriumi pabaigoje. Užbaigus gydymą CYP3A4 induktoriumi gali reikėti palaipsniui pakoreguoti takrolimuzo dozę. Atidžiai stebėti transplantato funkciją.
Vidutinio stiprumo CYP3A4 induktoriai: metamizolas, fenobarbitalis, izoniazidas, rifabutinas, efavirenzas, etravirinas, nevirapinas Silpni CYP3A4 induktoriai: flukloksacilinas	Gali sumažinti takrolimuzo mažiausią koncentraciją visame kraujyje ir padidinti atmetimo riziką *[žr. 4.4 skyrių]*.	Tirti takrolimuzo mažiausią koncentraciją visame kraujyje ir prireikus padidinti takrolimuzo dozę *[žr. 4.2 skyrių]*. Atidžiai stebėti transplantato funkciją.
Kaspofunginas	Gali sumažinti takrolimuzo mažiausią koncentraciją visame kraujyje ir padidinti atmetimo riziką. Sąveikos mechanizmas nėra patvirtintas.	Tirti takrolimuzo mažiausią koncentraciją visame kraujyje ir prireikus padidinti takrolimuzo dozę *[žr. 4.2 skyrių]*. Atidžiai stebėti transplantato funkciją.
Vaistiniai preparatai, kurie pasižymi dideliu afinitetu plazmos baltymams, pvz.: NVPNU, geriamieji antikoaguliantai ar geriamieji antidiabetiniai vaistiniai preparatai	Takrolimuzas ekstensyviai jungiasi su kraujo plazmos baltymais. Dėl to reikia apsvarstyti galimą sąveiką su kitomis veikliosiomis medžiagomis, kurios pasižymi dideliu afinitetu kraujo plazmos baltymams.	Tirti takrolimuzo mažiausią koncentraciją visame kraujyje ir prireikus pakoreguoti takrolimuzo dozę *[žr. 4.2 skyrių]*.
Prokinetikai: metoklopramidas, cisapridas, cimetidinas ir magnio bei aliuminio hidroksidas	Gali padidinti takrolimuzo mažiausią koncentraciją visame kraujyje ir padidinti sunkių nepageidaujamų reakcijų (pvz., toksinio poveikio nervų sistemai, QT intervalo pailgėjimo) riziką.	Tirti takrolimuzo mažiausią koncentraciją visame kraujyje ir prireikus sumažinti takrolimuzo dozę *[žr. 4.2 skyrių]*. Atidžiai stebėti inkstų funkciją, EKG dėl QT intervalo pailgėjimo ir kitą šalutinį poveikį.

Vaistinio preparato / medžiagos klasė arba pavadinimas	Vaistinių preparatų sąveikos poveikis	Rekomendacijos dėl skyrimo kartu
Palaikomosios kortikosteroidų dozės	Gali sumažinti takrolimuzo mažiausią koncentraciją visame kraujyje ir padidinti atmetimo riziką *[žr. 4.4 skyrių]*.	Tirti takrolimuzo mažiausią koncentraciją visame kraujyje ir prireikus padidinti takrolimuzo dozę *[žr. 4.2 skyrių]*. Atidžiai stebėti transplantato funkciją.
Didelė prednizolono arba metilprednizolono dozė	Kai skiriama ūminiam atmetimui gydyti, gali turėti įtakos takrolimuzo koncentracijai kraujyje (padidinti arba sumažinti).	Tirti takrolimuzo mažiausią koncentraciją visame kraujyje ir prireikus pakoreguoti takrolimuzo dozę.
Gydymas tiesiogiai veikiančiu antivirusiniu vaistiniu preparatu (TVAVP)	Gali turėti įtakos takrolimuzo farmakokinetikai dėl kepenų funkcijos pokyčių, susijusių su hepatito viruso klirensu gydymo TVAVP metu. Gali sumažėti takrolimuzo koncentracija kraujyje. Tačiau kai kurie CYP3A4 slopinantys TVAVP šį poveikį gali neutralizuoti arba lemti takrolimuzo koncentracijos kraujyje padidėjimą.	Tirti takrolimuzo mažiausią koncentraciją visame kraujyje ir prireikus pakoreguoti takrolimuzo dozę, kad būtų nuolat užtikrinamas veiksmingumas ir saugumas.
Kanabidiolis (P-gp inhibitorius)	Gauta pranešimų, kad takrolimuzą vartojant kartu su kanabidioliu padidėjo takrolimuzo koncentracija kraujyje. Taip gali nutikti dėl žarnyno P-glikoproteino slopinimo, dėl kurio padidėja takrolimuzo biologinis įsisavinimas.	Takrolimuzą ir kanabidiolį kartu vartoti reikia atsargiai, atidžiai stebint, ar nepasireiškia šalutinis poveikis. Stebėkite takrolimuzo koncentraciją kraujyje viso gydymo metu ir prireikus koreguokite takrolimuzo dozę *[žr. 4.2 ir 4.4 skyrius]*.

Takrolimuzą vartojant kartu su žinduolių rapamicino taikinio (mTOR) inhibitoriumi (pvz., sirolimuzu, everolimuzu), gali padidėti trombinės mikroangiopatijos (įskaitant trombinę trombocitopeninę purpurą ir hemolizinį ureminį sindromą) rizika (žr. 4.4 skyrių).

Kadangi gydymas takrolimuzu gali būti susijęs su hiperkalemija arba gali padidinti prieš gydymą buvusią hiperkalemiją, reikia vengti vartoti daug kalio arba kalį organizme sulaikančių diuretikų (pvz., amilorido, triamtereno ar spironolaktono) (žr. 4.4 skyrių). Takrolimuzą kartu su kitais kalio kiekį serume didinančiais vaistiniais preparatais, tokiais kaip trimetoprimas ir kotrimoksazolas (trimetoprimas / sulfametoksazolas) reikia vartoti atsargiai, nes žinoma, kad trimetoprimas veikia kaip kalį organizme sulaikantis diuretikas, toks kaip amiloridas. Rekomenduojama atidžiai stebėti kalio koncentraciją serume.

<u>Takrolimuzo poveikis kitų vaistinių preparatų metabolizmui</u>

Takrolimuzas yra žinomas CYP3A4 inhibitorius, todėl jo vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, kurie metabolizuojami veikiant CYP3A4, gali turėti įtakos šių vaistinių preparatų metabolizmui. Vartojant kartu su ciklosporinu, pailgėja ciklosporino pusinės eliminacijos laikas. Be to, galimas sinergistinis (papildomas) toksinis poveikis inkstams. Dėl šios priežasties ciklosporino ir takrolimuzo nerekomenduojama vartoti kartu; takrolimuzą vartojančius pacientus, kurie anksčiau gydėsi ciklosporinu, reikia atidžiai stebėti (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).
Nustatyta, kad takrolimuzas didina kraujyje fenitoino koncentraciją.

Kadangi takrolimuzas gali sumažinti steroidinių kontraceptikų klirensą ir padidinti hormonų kiekį, į tai reikia atsižvelgti pasirenkant kontracepcijos priemones.
Apie takrolimuzo sąveiką su statinais duomenų nepakanka. Klinikiniai duomenys rodo, kad vartojant takrolimuzą kartu su statinais pastarųjų farmakokinetika žymiau nesikeičia.
Tyrimais su gyvūnais nustatyta, kad takrolimuzas gali sumažinti pentobarbitalio ir antipirino klirensą ir pailginti jų pusinės eliminacijos laiką.

Mikofenolio rūgštis
Reikia būti atsargiems keičiant kombinuotą gydymą ciklosporinu, kuris trikdo mikofenolio rūgšties enterohepatinę recirkuliaciją, kombinuotu gydymu takrolimuzu, kuris neturi šio poveikio, nes tai gali sukelti mikofenolio rūgšties ekspozicijos pokyčių. Vaistiniai preparatai, kurie trikdo mikofenolio rūgšties enterohepatinį ciklą, geba mažinti mikofenolio rūgšties koncentraciją plazmoje ir veiksmingumą. Keičiant gydymą ciklosporinu gydymu takrolimuzu arba atvirkščiai, gali būti reikalingas terapinis mikofenolio rūgšties stebėjimas.

Kita sąveika, galinti sukelti klinikinius kenksmingus požymius

Imunosupresantai gali turėti įtakos organizmo atsakui į vakcinaciją, todėl, gydantis takrolimuzu, skiepijimas gali būti mažiau veiksmingas. Reikia vengti vartoti gyvas susilpnintas vakcinas (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenys rodo, kad takrolimuzas praeina per žmogaus placentą. Negausūs transplantuotų organų recipienčių nėštumų stebėjimo duomenys padidintos nepageidaujamų takrolimuzo reiškinių nėštumo eigai ir jo pasekmėms rizikos, lyginant su kitais imunitetą slopinančiais vaistiniais preparatais, nerodo. Tačiau buvo nustatyti spontaninio persileidimo atvejai. Daugiau svarbių epidemiologinių duomenų kol kas nėra. Nėščioms moterims takrolimuzo skiriama atsargiai, jei nėra saugesnės alternatyvos, takrolimuzo galima vartoti, kai gydymo nauda didesnė už galimą pavojų vaisiui. Jei vaistinio preparato buvo vartota nėštumo metu, patariama stebėti naujagimį dėl galimo nepageidaujamo takrolimuzo poveikio (ypač dėl poveikio inkstams). Gresia priešlaikinis gimdymas (<37 sav.) (dažnumas 66 iš 123 gimimų, t. y. 53,7 %; tačiau duomenys rodo, kad daugumos naujagimių svoris buvo normalus pagal jų gestacinį amžių), taip pat naujagimių hiperkalemija (dažnumas 8 iš 111 naujagimių, t. y. 7,2 %), tačiau šios būklės spontaniškai normalizuojasi. Duodant žiurkėms ir triušių patelėms takrolimuzo toksinį poveikį sukeliančiomis dozėmis, toksinis poveikis buvo nustatytas embrionui ir vaisiui (žr. 5.3 skyrių).

Žindymas

Žmonių stebėjimo duomenimis nustatyta, kad takrolimuzo išsiskiria su žindyvės pienu. Kadangi negalima paneigti žalingo poveikio naujagimiui, Envarsus vartojančioms moterims negalima žindyti.

Vaisingumas

Stebėtas neigiamas takrolimuzo poveikis žiurkių patinų vaisingumui, t.y. sumažėjo spermatozoidų kiekis ir judrumas (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Envarsus gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus gali veikti silpnai. Takrolimuzas gali sukelti regėjimo ir nervų sistemos sutrikimus. Šis poveikis sustiprėja, jeigu kartu su Envarsus vartojama alkoholio.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai pastebėtos takrolimuzo sukeltos nepageidaujamos reakcijos (pasireiškusios >10 % pacientų) yra tremoras, inkstų veiklos sutrikimas, hiperglikeminė būklės, cukrinis diabetas, hiperkalemija, infekcijos, hipertenzija ir nemiga.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamų reakcijų dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas (≥1/10), dažnas (nuo ≥1/100 iki <1/10), nedažnas (nuo ≥1/1 000 iki <1/100), retas (nuo ≥1/10 000 iki <1/1 000), labai retas (<1/10 000), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Infekcijos ir infestacijos
Takrolimuzu gydomiems pacientams dažnai padidėja pavojus susirgti infekcine liga (ją sukelia virusai, bakterijos, grybeliai ar pirmuonys). Gali pasunkėti prieš gydymą buvusios infekcinės ligos eiga. Gali atsirasti tiek vietinė, tiek išplitusi infekcinė liga.
Yra gauta pranešimų apie CMV infekciją, BK viruso sukeltą nefropatiją bei JC viruso sukeltą progresuojančią daugiažidininę leukoencefalopatiją (PML) pacientams, kurie buvo gydomi imunosupresantais, įskaitant takrolimuzą.

Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)
Imunosupresiniais vaistiniais preparatais gydomiems ligoniams yra didesnis piktybinių navikų susidarymo pavojus. Aprašyti su takrolimuzu susiję tiek gerybiniai, tiek piktybiniai navikai, įskaitant su EBV susijusias limfoproliferacines ligas ir odos piktybinius navikus.

Imuninės sistemos sutrikimai
Vartojantiems takrolimuzą pacientams pasitaikė alerginių ir anafilaktoidinių reakcijų (žr. 4.4 skyrių).

Organų sistemų klasė	**Nepageidaujamų reakcijų dažnis**					
	Labai dažni	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas	Dažnis nežinomas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		anemija, trombocitopenija, leukopenija, pakitę raudonųjų kraujo ląstelių tyrimo rodikliai, leukocitozė	krešumo sutrikimai, pancitopenija, neutropenija, pakitę krešumo ir kraujavimo tyrimų rodmenys, trombinė mikroangiopatija	trombocitopeninė purpura su trombų susidarymu, hipoprotrombinemija		gryna eritropoezės ląstelių aplazija, agranuliocitozė, hemolizinė anemija, febrili neutropenija
Endokrininiai sutrikimai				hirsutizmas		

Organų sistemų klasė	**Nepageidaujamų reakcijų dažnis**					
	Labai dažni	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas	Dažnis nežinomas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	cukrinis diabetas, hiperglikemi-nės būklės, hiperkalemija	anoreksija, metabolinė acidozė, kiti elektrolitų apykaitos sutrikimai, hiponatremija, hipervolemija, hiperurikemija, hipomagnezemija, hipokalemija, hipokalcemija, apetito stoka, hipercholesterole-mija, hiperlipidemija, hipertrigliceride-mija, hipofosfatemija	dehidracija, hipoglikemija, hipoproteinemija, hiperfosfatemija			
Psichikos sutrikimai	nemiga	konfūzija, orientacijos sutrikimas, depresija, nerimo sutrikimas, haliucinacijos, psichikos ligos, depresinė nuotaika, nuotaikos sutrikimai, naktiniai košmarai	psichozės			
Nervų sistemos sutrikimai	galvos skausmas, tremoras	nervų sistemos sutrikimai, traukuliai, suvokimo sutrikimai, periferinė neuropatija, svaigulys, parastezijos ir jutimo sutrikimai, sutrikęs gebėjimas rašyti	encefalopatija, kraujosruvos galvos smegenyse ir smegenų insultas, koma, kalbos sutrikimai, paralyžius ir parezė, amnezija	padidėjęs tonusas	miastenija	užpakalinės grįžtamosios encefalo-patijos sindromas (UGES)
Akių sutrikimai		akių sutrikimai, neryškus matymas, fotofobija	katarakta	aklumas		optinė neuropatija
Ausų ir labirintų sutrikimai		spengimas ausyse	susilpnėjusi klausa	neurosen-sorinis kurtumas	pablo-gėjusi klausa	
Širdies sutrikimai		išeminė širdies liga, tachikardija	širdies nepakankamumas, skilvelinės aritmijos ir širdies sustojimas, supraventrikulinės aritmijos, kardiomiopatijos, skilvelių hipertrofija, stiprus bei greitas,	perikardo efuzija	*Torsades de pointes*	

Organų sistemų klasė	**Nepageidaujamų reakcijų dažnis**					
	Labai dažni	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas	Dažnis nežinomas
Kraujagyslių sutrikimai	hipertenzija	tromboembolinės ir ischeminės komplikacijos, hipotenziją sukeliantys kraujagyslių sutrikimai, kraujavimas, periferinių kraujagyslių sutrikimai	galūnių giliųjų venų trombozė, šokas, infarktas			
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		parenchiminės plaučių ligos, dusulys, pleuros efuzija, kosulys, faringitas, nosies užburkimas, nosies gleivinės uždegimas	kvėpavimo nepakankamumas, kvėpavimo sistemos ligos, astma	ūminis respiracinio distreso sindromas		
Virškinimo trakto sutrikimai	viduriavimas, pykinimas	virškinimo sistemos sutrikimai, vėmimas, skrandžio ir pilvo skausmas, virškinimo trakto uždegimas, kraujosruvos skrandyje ir žarnyne, skrandžio ir žarnyno išopėjimas ir perforacija, ascitas, stomatitas ir opos burnoje, vidurių užkietėjimas, dispepsija, vidurių pūtimas, tuštinimasis skystomis išmatomis	Ūminis ir lėtinis pankreatitas, peritonitas, paralitinis žarnų nepraeinamumas, gastroezofaginis refliuksas, skrandžio išsituštinimo sulėtėjimas	kasos pseudocistos, dalinis žarnų nepraeinamumas		
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		tulžies latako sutrikimai, hepatoceliulinis pažeidimas, hepatitas, cholestazė ir gelta		kepenų ligos dėl venų užakimo, kepenų arterijos trombozė	kepenų nepakankamumas	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		bėrimas, niežulys, alopecija, spuogai, padidėjęs prakaitavimas	dermatitas, jautrumas šviesai	toksinė epidermio nekrolizė (*Lyell's* sindromas)	*Stevens Johnson* sindromas	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		artralgija, nugaros skausmas, raumenų mėšlungis, galūnių skausmas	sąnarių ligos	sumažėjęs judrumas		

Organų sistemų klasė	**Nepageidaujamų reakcijų dažnis**					
	Labai dažni	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas	Dažnis nežinomas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	inkstų veiklos sutrikimas	inkstų nepakankamumas, ūminis inkstų nepakankamumas, toksinė nefropatija, inkstų tubulinė nekrozė, šlapimo pakitimai, oligurija, šlapimo pūslės ir šlaplės pažeidimo simptomai	hemolizinis ureminis sindromas, anurija		nefropati-ja, hemoragi-nis cistitas	
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai			mėnesinių sutrikimas ir kraujavimas iš gimdos			
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		karščiavimas, skausmas, diskomforto pojūtis, asteninė būsena, patinimai, sutrikęs kūno temperatūros pojūtis	į gripą panaši liga, nervingumas, nenormali savijauta, dauginiai organų pažeidimai, spaudimo jausmas krūtinėje, temperatūros netoleravimas	nukritimas, opa, spaudimo jausmas krūtinėje, troškulys	padidė-jęs riebali-nio audinio kiekis	
Tyrimai	pakitę kepenų funkcijos tyrimų rodikliai	padidėjęs kraujyje šarminės fosfatazės aktyvumas, padidėjęs svoris	padidėjęs amilazės aktyvumas, EKG pakitimai, širdies ritmo ir pulso tyrimų pakitimai, sumažėjęs kūno svoris, padidėjęs laktatdehidroge-nazės aktyvumas kraujyje		echo-kardio-gramos pakiti-mai	
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų kom-plikacijos		transplantato pirminės funkcijos sutrikimas				

Pastebėta klaidingo vaistinio preparato vartojimo atvejų, įskaitant neapdairų, netyčinį ar gydytojui neprižiūrint atliktą greito atpalaidavimo ar pailginto atpalaidavimo takrolimuzo farmacinių formų pakeitimą. Pranešta apie su tuo susijusius transplantato atmetimo atvejus.

Klinikinių tyrimų metu Envarsus vartojantiems pacientams, kuriems buvo atlikta inkstų transplantacija, dažniausios nepageidaujamos reakcijos (bent 2 % pacientų) buvo drebulys, cukrinis diabetas, padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje, šlapimo takų infekcija, hipertenzija, BK viruso sukeliama infekcija, inkstų sutrikimas, viduriavimas, įvairių medžiagų toksinis poveikis ir toksinė neuropatija, t. y. visa tai, kas pasireiškia atitinkamoje pacientų populiacijoje, kuriems taikomas imunosupresinis gydymas. Iš viso, reikšmingo nepageidaujamų reiškinių, kurių priežastinis ryšys siejamas su tiriamuoju vaistiniu preparatu, pobūdžio skirtumo tarp kartą per parą vartojamo Envarsus ir takrolimuzo greito atpalaidavimo kapsulių (Prograf) nebuvo nustatyta.
Klinikinių tyrimų metu Envarsus vartojantiems pacientams, kuriems buvo atlikta kepenų transplantacija, dažniausios nepageidaujamos reakcijos (bent 2 % pacientų) buvo drebulys, galvos skausmas, nuovargis, hiperkalemija, hipertenzija, inkstų nepakankamumas, padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje, galvos svaigimas, hepatitas C, raumenų spazmai, grybelinė odos liga, leukopenija,

sinusitas ir viršutinių kvėpavimo takų infekcijos (VKTI), t. y. visa tai, kas pasireiškia atitinkamoje pacientų populiacijoje, kuriems taikomas imunosupresinis gydymas. Kaip ir pacientams, kuriems buvo atlikta inkstų transplantacija, reikšmingo nepageidaujamų reakcijų skirtumo tarp kartą per parą vartojamo Envarsus ir takrolimuzo greito atpalaidavimo kapsulių (Prograf) nebuvo nustatyta.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Duomenų apie perdozavimo atvejus yra nedaug. Aprašyti keletas atsitiktinio takrolimuzo perdozavimo atvejų. Jų požymiai buvo tremoras, galvos skausmas, pykinimas ir vėmimas, infekcinės ligos, dilgėlinė, letargija bei padidėjęs kraujo šlapale azoto, kreatinino kiekis ir alanino aminotransferazės aktyvumas.
Jokių specifinių takrolimuzo priešnuodžių nėra. Vaistinio preparato perdozavus, reikia taikyti bendras gyvybę palaikančias priemones ir simptominį gydymą.
Dėl didelio molekulinio svorio, blogo tirpumo vandenyje, intensyvaus susijungimo su eritrocitų ir kraujo plazmos baltymais, manoma, kad takrolimuzas dializės metu iš organizmo nepašalinamas. Pavieniams pacientams, kuriems buvo nustatyta labai didelė vaistinio preparato koncentracija kraujo plazmoje, hemofiltracija ar hemodializė su filtracija veiksmingai padėjo sumažinti toksinę vaisto koncentraciją. Tais atvejais, kai vaistinio preparato buvo perdozuota geriant, veiksminga priemonė gali būti skrandžio plovimas ir (arba) adsorbentų (pavyzdžiui aktyvintos anglies) vartojimas, jeigu jie vartojami praėjus nedaug laiko po vaistinio preparato pavartojimo.
Pažymėtina, kad Envarsus perdozavimo atvejų patirties nėra.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, kalcineurino inhibitoriai, ATC kodas – L04AD02.

Veikimo mechanizmas

Molekuliniu lygiu takrolimuzo poveikis priklauso nuo jo susijungimo su ląstelės citozoliniu baltymu (FKBP 12), atsakingu už komplekso sankaupą ląstelėje. FKBP 12-takrolimuzo kompleksas specifiniu konkurenciniu būdu susijungia su kalcineurinu ir slopina jo veikimą; dėl to vyksta nuo kalcio jonų priklausančių impulsų perdavimo T limfocituose slopinimas ir šitaip sulaikoma transkripcija citokinų genuose.

Farmakodinaminis poveikis

Takrolimuzas pasižymi labai stipriu imunosupresiniu poveikiu, patvirtintu *in vivo* ir *in vitro* eksperimentuose.
Ypač takrolimuzas slopina citotoksinių limfocitų, labiausiai atsakingų už transplantato atmetimą, formavimąsi. Takrolimuzas slopina T limfocitų aktyvinimą ir nuo T helperių priklausančią B limfocitų proliferaciją, taip pat limfokinų (pvz., interleukino 2, interleukino 3 ir γ interferono) susidarymą, interleukino 2 receptoriaus ekspresiją.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Klinikinių tyrimų, atliktų vartojant takrolimuzą vieną kartą per parą, rezultatai

Inkstų transplantacija
Envarsus ir Prograf veiksmingumas ir saugumas, skiriant kartu su mikofenolato mofetilio (MMF) ir kortikosteroidais, ir IL-2 receptoriaus antagonistais esant įprastinei priežiūrai buvo palyginti su randomizuotu, dvigubai koduotu, dvigubai aklu tyrimu 543 de novo inkstų persodinimo recipientams. Pacientų su vienu arba daugiau kaip vienu kliniškai įtartinu ir gydytu atmetimo epizodu 360 dienų trukusio tyrimo metu buvo 13,8 % Envarsus grupėje (N=268) ir 15,6 % Prograf grupėje (N=275). Reakcijų dažnis centralizuotai vertinamai, biopsijos būdu patvirtintai atmetimo reakcijai (BPAR) 360 dienų tyrime buvo 13,1 % Envarsus grupėje (N=268) ir 13,5 % Prograf grupėje (N=275). Neveiksmingo gydymo dažnis, vertinamas pagal sudėtinę mirties vertinimo baigtį, transplanto atmetimą, centralizuotai vertinamą BPAR ir papildomo stebėjimo nebuvimą, buvo 18,3 % Envarsus grupėje ir 19,6 % Prograf grupėje. Skirtumas tarp gydymo režimų (Envarsus-Prograf) buvo –1,35 % (95 % pasikliautinamumo intervalas [–7,94 %, 5,27 %]). Su gydymu susiję nepageidaujami mirtini reiškiniai pasireiškė 1,8 % Envarsus vartojusių pacientų ir 2,5 % Prograf vartojusių pacientų.

Envarsus ir Prograf veiksmingumas bei saugumas, abiejų vaistinių preparatų skiriant kartu su mikofenolato mofetiliu (MMF) arba mikofenolato natriu (MPS) ir kortikosteroidais, buvo palygintas tiriant 324 stabilios būklės recipientus, kuriems buvo atlikta inksto transplantacija. Ūminių biopsijos būdu BPAR atvejų dažnis 360 dienų trukusio tyrimo metu buvo 1,2 % Envarsus vartojusių pacientų grupėje (N = 162), kurie prieš tai vartojo Prograf (dozės santykiu 1:0,7 (mg:mg), ir 1,2 % Prograf vartojusiųjų grupėje (N = 162). Neveiksmingo gydymo dažnis, vertinamas pagal sudėtinę mirties vertinimo baigtį, transplantato atmetimą, vietiškai patvirtintas BPAR ir papildomo stebėjimo nebuvimą, sudarė 2,5 % tiek Envarsus, tiek ir Prograf grupėse.
Skirtumas tarp gydymo režimų (Envarsus-Prograf) buvo 0 % (95 % pasikliautinumo intervalas [-4,21 %, 4,21 %]). Nesėkmingas gydymas, vertinamas pagal tą pačią sudėtinę vertinimo baigtį su centralizuotai vertinamomis BPAR, sudarė 1,9 % Envarsus vartojusių pacientų grupėje ir 3,7 % Prograf vartojusiųjų pacientų grupėje (95 % pasikliautinumo intervalas [-6,51 %, 2,31 %]). Su gydymu susiję mirtini nepageidaujami reiškiniai pasireiškė 1,2 % Envarsus vartojusių pacientų grupėje ir 0,6 % Prograf vartojusiųjų pacientų grupėje.

Kepenų transplantacija
Envarsus ir takrolimuzo greito atpalaidavimo kapsulių (Prograf) farmakokinetika, veiksmingumas bei saugumas, abiejų vaistinių preparatų skiriant kartu su kortikosteroidais, buvo palygintas tiriant 117 recipientų, kuriems buvo atlikta kepenų transplantacija, iš kurių 88 recipientai buvo gydomi Envarsus. De novo kepenų transplantacijos tyrimo metu 29 tiriamieji buvo gydomi Envarsus. Reakcijų santykis biopsijos būdu patvirtintam ūmiam atmetimui per 360 dienų tyrimo laikotarpį Envarsus grupėje ir takrolimuzo greito atpalaidavimo grupėje nebuvo labai skirtingas. Bendras su mirtimi susijusių šalutinių reakcijų dažnis sujungtai de novo ir stabilios kepenų transplantacijos populiacijai nebuvo labai skirtingas tarp Envarsus grupės ir takrolimuzo greito atpalaidavimo grupės.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Išgerto Envarsus biologinis prieinamumas sumažėjo, kai vaistinis preparatas buvo skirtas po valgio; absorbcijos apimtis sumažėjo 55 % ir maksimali plazmos koncentracija sumažėjo 22 %, kai preparatas buvo vartojamas iš karto po riebaus maisto. Norint, kad absorbcija būtų maksimali, Envarsus reikia gerti nevalgius.
Nustatyta, kad takrolimuzas absorbuojamas visame žmogaus virškinimo trakte. Išgerto takrolimuzo absorbcija paprastai yra greita. Envarsus yra pailginto atpalaidavimo takrolimuzo forma, todėl jį išgėrus absorbcija pailgėja, vidutiniškai maksimali takrolimuzo koncentracija (C_{max}) kraujyje nusistovėjus pusiausvyrai susidaro apytikriai po 6 valandų (t_{max}).

Absorbcijos intensyvumas gali skirtis, vidutinis išgerto takrolimuzo biologinis prieinamumas svyruoja nuo 20 % iki 25 % (suaugusiųjų pacientų individualus svyravimas buvo 6 % – 43 %). Geriamojo Envarsus biologinis prieinamumas apytiksliai 40 % yra didesnis, palyginti su tos pačios dozės takrolimuzo greito atpalaidavimo farmacine forma (Prograf) pacientams po inkstų transplantacijos.

Didesnė C_{avg} (~50 %), sumažėjęs didžiausios ir mažiausios koncentracijos svyravimas ir pailgėjęs T_{max} buvo stebimas Envarsus, lyginant tiek su takrolimuzo greito atpalaidavimo farmacine forma (Prograf), tiek ir su kartą per parą vartojama takrolimuzo farmacine forma (Advagraf). Vidutinės C_{max} reikšmės, procentinis svyravimo laipsnis buvo reikšmingai mažesnis vartojant Envarsus tablets.

Nusistovėjus pusiausvyrai nustatyta griežta koreliacija tarp Envarsus AUC ir jo pastovios koncentracijos kraujyje lygio. Todėl vaistinio preparato kiekio kraujyje tyrimai yra tinkamas rodiklis sisteminei ekspozicijai įvertinti.

In vitro tyrimo rezultatai rodo, kad *in vivo* dozės išmetimo rizikos, susijusios su alkoholio vartojimu, nėra.

Pasiskirstymas

Takrolimuzo pasiskirstymas žmogaus organizme po jo infuzijos į veną yra dvifazis.

Sisteminėje kraujotakoje takrolimuzas stipriai susijungia su eritrocitais ir tokiu būdu susidaro jo pasiskirstymo santykis tarp viso kraujo tūrio ir plazmos apytikriai 20:1. Kraujo plazmoje takrolimuzas (>98,8 %) susijungia su baltymais, daugiausia su albuminu ir α-1-rūgščiuoju glikoproteinu. Takrolimuzas plačiai pasiskirsto organizme. Nusistovėjus pusiausvyrai pasiskirstymo tūris pagal koncentraciją kraujo plazmoje sudaro apytikriai 1 300 l (sveikiems tiriamiesiems). Tai atitinka bendrą pasiskirstymo tūrį kraujyje 47,6 l.

Biotransformacija

Takrolimuzas intensyviai metabolizuojamas kepenyse, pirmiausia veikiant citochromui P450-3A4 (CYP3A4) ir citochromui P450-3A5 (CYP3A5). Takrolimuzas taip pat žymiu mastu metabolizuojamas žarnyno sienelėje. Nustatyti keli metabolitai.
Tik vieno iš jų imunosupresinis poveikis, panašus takrolimuzui, nustatytas *in vitro.* Kiti metabolitai pasižymėjo silpnu imunosupresiniu poveikiu arba išvis jo neturėjo. Sisteminėje kraujotakoje aptiktas tik vienas neveiklus metabolitas, nedidelėse koncentracijose. Tokiu būdu, takrolimuzo metabolitai takrolimuzo farmakologinio aktyvumo nepapildo.

Eliminacija

Takrolimuzo klirensas žemas. Sveikiems tiriamiesiems bendrasis klirensas, nustatytas pagal koncentraciją kraujyje, vidutiniškai lygus 2,25 l/val. Suaugusiems pacientams po kepenų, inkstų ir širdies transplantacijos sudaro atitinkamai 4,1 l/val., 6,7 l/val. ir 3,9 l/val.. Manoma, kad didesnis klirensas po transplantacijos esti dėl tokių faktorių, kaip sumažėjęs hematokritas, sumažėjęs baltymo kiekis; dėl to padidėja laisvoji takrolimuzo frakcija arba būna kortikosteroidų indukuotas didesnis metabolizmas.
Takrolimuzo pusinės eliminacijos laikas yra ilgas ir kintantis. Sveikiems tiriamiesiems vidutinis pusinės eliminacijos laikas kraujyje apytikriai yra 30 valandų.
Sušvirkštus į veną ir davus išgerti žymėto ^{14}C takrolimuzo, didžiausia radioaktyviųjų medžiagų dalis išsiskyrė su išmatomis. Apytikriai 2 % radioaktyvumo pašalinta su šlapimu. Mažiau nei 1 % nepakitusio takrolimuzo rasta išmatose ir šlapime; vadinasi, takrolimuzas iki išsiskyrimo beveik visiškai metabolizuojamas: pagrindinis išsiskyrimas vyksta su tulžimi.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Toksiniais tyrimais su žiurkėmis ir beždžionėmis (babuinais) nustatyta, kad didžiausias takrolimuzo toksinis poveikis tenka inkstams ir kasai. Žiurkių organizme takrolimuzas sukėlė toksinį poveikį nervų sistemai ir akims. Kai vaisto buvo švirkščiama į veną triušiams, jiems nustatytas laikinas toksinis poveikis širdžiai.
Embriofetalinis toksinis poveikis buvo nustatytas žiurkėms ir triušiams, kai vaisingoms patelėms buvo duodamos dozės, sukeliančios reikšmingą toksinį poveikį. Žiurkių patelėms duodant toksines dozes, nustatyta dauginimosi funkcijos sutrikimai, įskaitant palikuonių atsivedimą, bei mažesnis jauniklių gimimo svoris, sumažėjęs gyvybingumas ir sutrikęs augimas.
Pastebėta, kad takrolimuzas neigiamai veikia žiurkių patinų vaisingumą: sumažėja spermatozoidų skaičius ir judrumas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Hipromeliozė
Laktozė monohidratas
Makrogolis 6000
Poloksameras 188
Magnio stearatas
Vyno rūgštis (E334)
Butilhidroksitoluenas (E321)
Dimetikonas 350

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

30 mėnesių

Atidarius aliuminio folijos pakuotę: 45 dienos.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo aliuminio folijos pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC/aliumininė lizdinė plokštelė, kurioje yra 10 pailginto atpalaidavimo tablečių. 3 lizdinės plokštelės, supakuotos į aliuminio folijos pakuotę su sausikliu.

Pakuotės dydis: 30, 60 ir 90 pailginto atpalaidavimo tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Envarsus 0,75 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

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

Envarsus 1 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

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

Envarsus 4 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2014 m. liepos 18 d.
Paskutinio perregistravimo data 2019 m. birželio 06 d

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu/.

II PRIEDAS

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

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

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Austrija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr.I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (EURD sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas*:*

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai*;*
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš išleidžiant kiekvienoje valstybėje narėje, registruotojas kartu su valstybine kompetentinga įstaiga suderina mokymo programos turinį ir formatą. Registruotojas užtikrina, kad prieš pateikiant į rinką visi sveikatos priežiūros specialistai, kurie, kaip tikimasi, paskirs arba paruoš ir išduos „Envarsus“, turi mokomosios medžiagos paketą.
Mokomosios medžiagos paketą sudaro:

- preparato charakteristikų santrauka ir pakuotės lapelis pacientui
- mokomoji medžiaga sveikatos priežiūros specialistams
- kortelės pacientams, paduodamos kartu su preparatu

Mokomojoje medžiagoje sveikatos priežiūros specialistams pateikiama ši svarbi informacija apie:

- Patvirtintas indikacijas.
- Paskyrimą bei paruošimą ir išdavimą, atsižvelgiant į vaistų formą (pailginto atpalaidavimo) ir dozavimą (vartoti vieną kartą per parą).
- tai, kad nederėtų jo keisti kitais preparatais, kurių sudėtyje yra takrolimuzo, kurių sudėtyje yra takrolimuzo, ir per didelio arba per mažo kiekio suvartojimą, kai priežiūra yra nepakankama.
- Klinikinę riziką, kylančią dėl per didelio ar per mažo suvartoto kiekio.
- Specialisto priežiūrą ir stebėjimą, priėmus klinikinį sprendimą pacientui pakeisti preparatą kitais preparatais, kurių sudėtyje yra takrolimuzo.
- Paciento kortelę, užtikrinančią, kad pacientai yra susipažinę su vartojamu preparatu bei rekomendacijomis, kaip saugiai ir efektyviai jį vartoti – vieną dozę vieną kartą per parą, bei tai, kad nederėtų jo keisti kitais preparatais, kurių sudėtyje yra takrolimuzo, nepasikonsultavus ir neprižiūrint gydytojui.

Paciento kortelėje turi būti pateikiama tokia svarbiausia informacija:

- preparato pavadinimas;
- preparatas vartojamas kartą per parą;
- nederėtų jo keisti šio preparato kitais preparatais, kurių sudėtyje yra takrolimuzo, nepasikonsultavus ir neprižiūrint gydytojams.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ LIZDINĖMS PLOKŠTELĖMS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Envarsus 0,75 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
tacrolimusum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje pailginto atpalaidavimo tabletėje yra 0,75 mg takrolimuzo (monohidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 pailginto atpalaidavimo tablečių
60 pailginto atpalaidavimo tablečių
90 pailginto atpalaidavimo tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Vartoti kartą per parą.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Negalima nuryti sausiklio.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP
Visas pailginto atpalaidavimo tabletes reikia išgerti per 45 dienas po aliuminio pakuotės atidarymo.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo aliuminio folijos pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Envarsus 0,75 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Envarsus 0,75 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
tacrolimus

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Chiesi

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Kartą per parą

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

ALIUMINIO FOLIJOS PAKUOTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Envarsus 0,75 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
tacrolimus
Vartoti per burną.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

30 tablečių

6. KITA

Visas pailginto atpalaidavimo tabletes reikia išgerti per 45 paras po aliuminio pakuotės atidarymo.
Laikyti gamintojo aliuminio folijos pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Kartą per parą.

Chiesi

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ LIZDINĖMS PLOKŠTELĖMS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Envarsus 1 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
tacrolimusum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje pailginto atpalaidavimo tabletėje yra 1 mg takrolimuzo (monohidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 pailginto atpalaidavimo tablečių
60 pailginto atpalaidavimo tablečių
90 pailginto atpalaidavimo tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Vartoti kartą per parą.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Negalima nuryti sausiklio.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP
Visas pailginto atpalaidavimo tabletes reikia išgerti per 45 dienas po aliuminio pakuotės atidarymo.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo aliuminio folijos pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Envarsus 1 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Envarsus 1 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
tacrolimus

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Chiesi

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Kartą per parą

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

ALIUMINIO FOLIJOS PAKUOTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Envarsus 1 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
tacrolimus
Vartoti per burną.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

30 tablečių

6. KITA

Visas pailginto atpalaidavimo tabletes reikia išgerti per 45 paras po aliuminio pakuotės atidarymo.
Laikyti gamintojo aliuminio folijos pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Kartą per parą.

Chiesi

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ LIZDINĖMS PLOKŠTELĖMS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Envarsus 4 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
tacrolimusum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje pailginto atpalaidavimo tabletėje yra 4 mg takrolimuzo (monohidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 pailginto atpalaidavimo tablečių
60 pailginto atpalaidavimo tablečių
90 pailginto atpalaidavimo tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Vartoti kartą per parą.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Negalima nuryti sausiklio.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP
Visas pailginto atpalaidavimo tabletes reikia išgerti per 45 dienas po aliuminio pakuotės atidarymo.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo aliuminio folijos pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Envarsus 4 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Envarsus 4 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
tacrolimus

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Chiesi

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Kartą per parą

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

ALIUMINIO FOLIJOS PAKUOTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Envarsus 4 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
tacrolimus
Vartoti per burną.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

30 tablečių

6. KITA

Visas pailginto atpalaidavimo tabletes reikia išgerti per 45 paras po aliuminio pakuotės atidarymo.
Laikyti gamintojo aliuminio folijos pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Kartą per parą.

Chiesi

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Envarsus 0,75 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
Envarsus 1 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
Envarsus 4 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

takrolimuzas (*tacrolimusum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų.)
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Envarsus ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Envarsus
3. Kaip vartoti Envarsus
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Envarsus
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Envarsus ir kam jis vartojamas

Envarsus sudėtyje veiklioji medžiaga yra takrolimuzas. Tai yra imunosupresantas. Po inkstų ar kepenų persodinimo Jūsų organizmo imuninė sistema bandys atmesti naują organą.

Envarsus skirtas Jūsų organizmo imuninės sistemos atsakui kontroliuoti ir tokiu būdu užtikrinti, kad persodintas organas būtų priimtas organizme.

Envarsus gali būti skiriamas vartoti jau prasidėjus persodintų kepenų, inksto, širdies ar kito organo atmetimo reakcijai, jei joks ankstesnis gydymas neužtikrino imuninio atsako kontrolės po organų persodinimo.

Envarsus skirtas suaugusiems pacientams.

2. Kas žinotina prieš vartojant Envarsus

Envarsus vartoti draudžiama
- jeigu yra alergija takrolimuzui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra alergija sirolimuzui arba kuriam nors makrolidų grupės antibiotikui (pvz., eritromicinui, klaritromicinui, josamicinui).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės
Envarsus veiklioji medžiaga yra takrolimuzas, pateikimas pailginto atplaidavimo tablečių farmacine forma. Envarsus reikia vartoti vieną kartą per parą ir jis **nėra keičiamas** kitais vaistais, kurių sudėtyje yra takrolimuzo (greito atpalaidavimo ar pailginto atpalaidavimo farmacine forma) atitinkamomis paros dozėmis.

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Envarsus:
- jei Jūs sergate arba sirgote kepenų liga;
- jei Jūs viduriuojate ilgiau nei vieną dieną;
- jei vartojate vaistus, išvardytus toliau skyriuje „Kiti vaistai ir Envarsus“;
- jei turite širdies elektrinio aktyvumo pakitimą, vadinamą QT intervalo pailgėjimu;
- jei jaučiate stiprų pilvo skausmą, lydimą arba nelydimą kitų simptomų, pvz., šaltkrėčio, karščiavimo, pykinimo arba vėmimo;
- infekcija, sukelianti inkstų funkcijos sutrikimus arba neurologinius simptomus;
- galvos skausmas, pasikeitusi psichinė būklė, traukuliai ir regėjimo sutrikimas;
- silpnumas, pakitusi odos arba akių spalva, lengvas kraujosruvų susidarymas, infekcija, kosulys, anemija.
- jei Jums yra arba buvo smulkiausių kraujagyslių pažeidimas, žinomas kaip trombinė mikroangiopatija ir (arba) trombinė trombocitopeninė purpura ir (arba) hemolizinis ureminis sindromas. Pasakykite gydytojui, jei Jums pasireiškė karščiavimas, kraujosruvos po oda (kurios gali pasirodyti raudonų taškelių pavidalu), nepaaiškinamas nuovargis, sumišimas, odos arba akių pageltimas, šlapimo išsiskyrimo sumažėjimas, regos praradimas ir traukuliai (žr. 4 skyrių). Takrolimuzą vartojant kartu su sirolimuzu ar everolimuzu, gali padidėti šių simptomų atsiradimo rizika.

Venkite vartoti augalinius vaistus (pvz., jonažolių (*Hypericum perforatum*) preparatus) arba kitus augalinius preparatus, nes jie gali turėti įtakos Envarsus veiksmingumui ir dozei, kurią turėsite suvartoti. Jei abejojate, prieš vartodami bet kokius augalinius vaistus ar kitus preparatus pasitarkite su gydytoju.

Gydytojui gali prireikti koreguoti Jūsų vartojamą Envarsus dozę arba nuspręsti nutraukti gydymą takrolimuzu.

Palaikykite pastovų ryšį su savo gydytoju. Jūsų gydytojas reguliariai gali nurodyti atlikti kraujo, šlapimo, širdies veiklos, regėjimo tyrimus, kad galėtų paskirti Jums tinkamą Envarsus dozę.

Kol vartojate Envarsus saugokitės saulės ir UV (ultravioletinių) spindulių. To reikia, nes vartojant imunosupresantus gali padidėti odos vėžio rizika. Devėkite tinkamai saugančius drabužius ir naudokite kremus nuo saulės su dideliu apsaugos faktoriumi.

Vaikams ir paaugliams
Envarsus nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams iki 18 metų.

Kiti vaistai ir Envarsus
Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto ar augalinius preparatus, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Envarsus nerekomenduojama vartoti kartu su ciklosporinu (kitu vaistu, naudojamu persodinto organo atmetimo reakcijos profilaktikai).

Jei Jums reikia lankytis ne pas transplantacijos specialistą, o pas kitą gydytoją, jam pasakykite, kad vartojate takrolimuzą. Jei Jums reikėtų vartoti kitą vaistą, kuris gali padidinti ar sumažinti takrolimuzo koncentraciją kraujyje, gydytojui gali reikėti pasitarti su Jus prižiūrinčiu transplantacijos specialistu.

Envarsus koncentracijai kraujyje gali turėti įtakos kiti Jūsų vartojami vaistai, taip pat kitų vaistų koncentracijai kraujyje gali turėti įtakos Envarsus, todėl gali prireikti laikinai nutraukti Envarsus vartojimą arba padidinti ar sumažinti jo dozę.

Kai kuriems kitus vaistus vartojusiems pacientams padidėjo takrolimuzo koncentracija kraujyje. Tai gali sukelti sunkų šalutinį poveikį, tokį kaip inkstų, nervų sistemos ir širdies ritmo sutrikimai (žr. 4 skyrių).
Pradėjus vartoti kitą vaistą, poveikis Envarsus koncentracijai kraujyje gali pasireikšti labai greitai, todėl pirmąsias kelias dienas nuo kito vaisto vartojimo pradžios gali tekti nuolat ir dažnai tirti

Envarsus koncentraciją kraujyje. Ją ir toliau gali tekti dažnai tirti, jei gydymas kitu vaistu bus tęsiamas. Kai kurie kiti vaistai takrolimuzo koncentraciją kraujyje gali sumažinti, todėl gali padidėti persodinto organo atmetimo rizika. Jūs turite pasakyti gydytojui, jeigu vartojate arba neseniai vartojote šiuos vaistus:

- priešgrybelinius vaistus ir antibiotikus, ypač vadinamosios makrolidų grupės antibiotikus, skirtus infekcinėms ligoms gydyti (pvz., ketokonazolą, flukonazolą, itrakonazolą, pozakonazolą, vorikonazolą, klotrimazolą, izavukonazolą, mikonazolą, kaspofunginą, telitromiciną, eritromiciną, klaritromiciną, josamiciną, azitromiciną, rifampiciną, rifabutiną, izoniazidą ir flukloksaciliną);
- letermovirą, kuris vartojamas siekiant užkirsti kelią CMV (žmogaus citomegalo viruso) sukeliamoms ligoms;
- ŽIV proteazės inhibitorius (pvz., ritonavirą, nelfinavirą, sakvinavirą), farmakokinetiką stiprinantį vaistą kobicistatą ir tablečių derinį arba ŽIV nenukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius (efavirenzą, etraviriną, nevirapiną), skirtus ŽIV infekcijos gydymui;
- HCV proteazės inhibitorius (pvz., telaprevirą, boceprevirą, ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro derinį su dasabuviru arba be jo, elbasvirą/grazoprevirą ir glecaprevirą/pibrentasvirą), kuriais gydoma nuo hepatito C;
- nilotinibą ir imatinibą, idelalisibą, ceritinibą, krizotinibą, apalutamidą, enzalutamidą arba mitotaną (vartojamus tam tikrų tipų vėžiui gydyti);
- mikofenolio rūgštį, vartojamą imuninei sistemai slopinti, kad nebūtų atmestas transplantatas;
- vaistus skrandžio opos ir rūgšties refliukso gydymui (pvz., omeprazolą, lansoprazolą ar cimetidiną);
- antiemetikus, vaistus vartojamus pykinimo ir vėmimo gydymui (pvz., metoklopramidą);
- cisapridą arba antacidinius vaistus magnio hidroksidą ir aliuminio hidroksidą rėmens gydymui;
- geriamuosius kontraceptinius preparatus arba kitus hormoninius preparatus, kuriuose yra etinilestradiolio, hormoninius preparatus, kuriuose yra danazolio;
- vaistus dideliam kraujospūdžiui mažinti arba širdies ligoms gydyti (pvz., nifedipiną, nikardipiną, diltiazemą ir verapamilį);
- antiaritminius vaistus (pvz., amjodaroną), jie skiriama aritmijoms gydyti (nereguliariems susitraukimams koreguoti);
- preparatus, vadinamus statinais, kurie vartojami padidėjusiam cholesterolio ir trigliceridų kiekiui mažinti;
- karbamazepiną, fenitoiną arba fenobarbitalį, skirtus epilepsijai gydyti;
- metamizolą, vartojamą skausmui ir karščiavimui gydyti;
- prednizoloną ir metilprednizoloną, priklausančius kortikosteroidų grupei ir vartojamus uždegimams gydyti arba imuninei sistemai slopinti (pvz., esant persodinto organo atmetimo reakcijai);
- nefazodoną, skirtą depresijai gydyti;
- augalinius preparatus, kurių sudėtyje yra jonažolės (*Hypericum perforatum*) arba *Schisandra sphenanthera* ekstrakto;
- kanabidiolį (tarp kitų vartojimo indikacijų – traukulių gydymas).

Pasakykite gydytojui, jei Jums taikomas gydymas nuo hepatito C. Dėl vaistų nuo hepatito C gali pakisti kepenų funkcija ir takrolimuzo koncentracija kraujyje. Takrolimuzo koncentracija kraujyje gali sumažėti arba padidėti priklausomai nuo vaistų, paskirtų gydyti hepatitui C. Kai pradėsite gydymą nuo hepatito C, gydytojui gali tekti atidžiai tirti takrolimuzo koncentraciją kraujyje ir prireikus pakoreguoti Envarsus dozę.

Pasakykite gydytojui, jei vartojate ar Jums reikia vartoti ibuprofeną (skirtą karščiavimui mažinti, uždegimui ir skausmui malšinti), antibiotikus (kotrimoksazolą, vankomiciną arba aminoglikozidų grupės antibiotikus, tokius kaip gentamicinas), amfotericiną B (skirtą gydyti grybelines infekcijas), arba antivirusinius vaistus (skirtus gydyti virusines infekcijas, pvz., aciklovirą, ganciklovirą, cidofovirą, foskarnetą). Šiuos vaistus vartojant kartu su Envarsus gali pasunkėti inkstų ar nervų sistemos sutrikimai.

Pasakykite gydytojui, jei vartojate sirolimuzą ar everolimuzą. Takrolimuzą vartojant kartu su sirolimuzu ar everolimuzu, gali padidėti trombinės mikroangiopatijos, trombinės trombocitopeninės purpuros ir hemolizinio ureminio sindromo atsiradimo rizika (žr. 4 skyrių).

Kai vartojate Envarsus, Jūsų gydytojas taip pat turi žinoti, jei vartojate kalio papildus arba kokius nors diuretikus širdies nepakankamumui, padidėjusiam kraujospūdžiui arba inkstų ligai gydyti (pvz., amiloridą, triamtereną arba spironolaktoną) arba antibiotikus trimetoprimą ar kotrimoksazolą, kurie gali padidinti kalio koncentraciją Jūsų kraujyje, nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU, pvz., ibuprofeną), vartojamus karščiavimui mažinti, uždegimui ir skausmui malšinti, antikoaguliantus (vaistus skystinančius kraują) arba geriamus vaistus cukriniam diabetui gydyti.

Jeigu Jums reikia skiepytis, prieš tai pasakykite gydytojui.

Envarsus vartojimas su maistu ir gėrimais
Vartojant Envarsus reikia vengti valgyti greipfrutus (taip pat gerti jų sultis), nes tai gali turėti įtakos vaisto koncentracijai kraujyje.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis
Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą, pasitarkite su gydytoju.
Takrolimuzas patenka į žindyvės pieną. Envarsus negalima vartoti žindymo metu.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas
Nevairuokite arba nevaldykite mechanizmų jei po Envarsus vartojimo jaučiate svaigulį ar mieguistumą arba pablogėja regėjimas. Šie požymiai pasitaiko dažniau, jeigu kartu vartojate alkoholį.

Envarsus sudėtyje yra laktozės
Envarsus sudėtyje yra laktozės (pieno cukraus).
- Envarsus 0,75 mg tabletėse: 41,7 mg
- Envarsus 1 mg tabletėse: 41,7 mg
- Envarsus 4 mg tabletėse: 104 mg

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti Envarsus

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
Šį vaistą Jums gali paskirti tik gydytojas, turintis patirties gydant pacientus, kuriems atlikta transpantacija.

Svarbi informacija
Kiekvieną kartą paimdami receptą įsitikinkite, kad Jums išrašytas tas pats takrolimuzo preparatas, nebent Jūsų transplantacijos specialistas nusprendė pakeisti Jūsų vartojamą vaistą kitu takrolimuzo preparatu.
Jūs turite vartoti šio vaisto vieną kartą per parą. Jei šio vaisto išvaizda nėra tokia pati, kaip įprastai, arba jei pasikeitė dozių nurodymai, kaip galima greičiau pasitarkite su Jūsų gydytoju arba vaistininku ir įsitikinkite, kad įsigijote reikiamą vaistą.

Kokią Envarsus dozę turiu vartoti
Pradinę vaisto dozę, kuri apsaugos nuo Jums persodinto organo atmetimo reakcijos, nustatys gydytojas, apskaičiavęs pagal Jūsų kūno svorį.

Iš karto po transplantacijos pradinės paros dozės paprastai bus šiose ribose: 0,11 iki 0,17 mg/kg kūno svorio per parą. Gydant atmetimo reakciją, galima naudoti tokias pat dozes.

Jums reikalinga dozė priklauso nuo bendros būklės ir nuo to, kokius kitus imunitetą slopinančius vaistus vartojate. Pradėjus gydymą šiuo vaistu, gydytojas dažnai ims kraujo mėginius, kad nustatytų tinkamą dozę. Vėliau, tinkamai vaisto dozei nustatyti, ir praėjus kuriam laikui jai koreguoti, gydytojas Jums reguliariai tirs kraują. Kai Jūsų būklė taps stabili, gydytojas sumažins Envarsus dozę.

Kaip turiu vartoti Envarsus tabletes
Envarsus reikia gerti vieną kartą per parą, nevalgius.

Išėmus iš lizdinės plokštelės, tabletes reikia išgerti nedelsiant. Tabletę reikia nuryti **visą**, užsigeriant stikline vandens. Nenurykite folijoje esančio sausiklio.

Kiek laiko turiu vartoti Envarsus tabletes
Envarsus Jums reikės gerti kiekvieną dieną tiek laiko, kiek reikės Jūsų imuninei sistemai slopinti, kad persodintas organas būtų apsaugotas nuo atmetimo reakcijos. Palaikykite pastovų ryšį su savo gydytoju.

Ką daryti pavartojus per didelę Envarsus dozę?
Jei Jūs netyčia išgėrėte Envarsus daugiau negu reikia, kreipkitės į savo gydytoją arba artimiausios ligoninės skubios pagalbos skyrių.

Pamiršus pavartoti Envarsus
Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą tabletę. Išgerkite tabletę kaip įmanoma greičiau tą pačią dieną.

Nustojus vartoti Envarsus
Nustojus vartoti Envarsus gali padidėti persodinto organo atmetimo reakcijos pavojus. Nenustokite vartoti vaisto tol, kol Jūsų gydytojas nenurodys tai padaryti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Takrolimuzas slopina Jūsų organizmo gynybos mechanizmus (imuninę sistemą). Dėl šios priežasties Jūsų organizmas nebegalės kovoti su infekcijomis taip pat efektyviai. Todėl gerdami Envarsus Jūs galite dažniau užsikrėsti infekcijomis.
Kai kurios infekcijos gali būti sunkios arba mirtinos, įskaitant infekcijas, sukeliamas bakterijų, virusų, grybelių, parazitų ar kitas infekcijas.
Nedelsdami pasakykite savo gydytojui, jei Jums pasireiškia infekcijos požymių, įskaitant:
- karščiavimą, kosulį, gerklės skausmą, silpnumą ar bendrą prastą savijautą;
- atminties praradima, mąstymo sutrikimą, sunkumą vaikščioti ar regėjimo praradimą – tai gali būti dėl labai retos, sunkios smegenų infekcijos, kuri gali būti mirtina (progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PML)).

Kreipkitės į gydytoją nedelsiant, jeigu Jums pasireiškia sunkios reakcijos.
Gali pasireikšti sunkių reakcijų, įskaitant alergines ir anafilaksines reakcijas. Po gydymo Envarsus stebėta gerybinių ir piktybinių auglių.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jei pasireiškė (ar manote, kad pasireiškė) bet kuris toliau nurodytas sunkus šalutinis poveikis:

Sunkūs dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):
- virškinamojo trakto perforacija: stiprus pilvo skausmas, lydimas (tačiau nebūtinai) kitų simptomų, tokių kaip drebulys, karščiavimas, pykinimas ar vėmimas;
- nepakankama transplantato funkcija;
- neryškus matymas.

Sunkūs nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):
- trombinė mikroangiopatija (smulkiausių kraujagyslių pažeidimas), įskaitant hemolizinį ureminį sindromį – būklę, kai pasireiškia šie simptomai: mažas išskiriamo šlapimo kiekis ar visiškas jo nebuvimas (ūminis inkstų funkcijos nepakankamumas), itin didelis nuovargis, odos arba akių pageltimas (gelta) ir neįprastos kraujosruvos arba kraujavimas ir infekcijos požymiai.

Sunkūs reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):
- trombinė trombocitopeninė purpura: būklė, kai pažeidžiamos smulkiausios kraujagyslės ir kuriai būdingas karščiavimas ir kraujosruvos (raudoni taškeliai) po oda, taip pat gali atsirasti (tačiau nebūtinai) nepaaiškinamas didelis nuovargis, sumišimas, odos ar akių pageltimas (gelta) ir pasireikšti ūminio inkstų funkcijos nepakankamumo simptomai (mažas išskiriamo šlapimo kiekis ar visiškas jo nebuvimas), regos praradimas ir traukuliai;
- toksinė epidermio nekrolizė: odos ar gleivinių erozija ir pūslės, raudona patinusi oda, kuri atsisluoksniuoja didelėse kūno srityse;
- aklumas.

Sunkūs labai reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų):
- Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas: plačiai išplitęs nepaaiškinamas odos skausmas, veido patinimas, sunki liga, kurios metu atsiranda odos, burnos, akių ir lytinių organų pūslių, dilgėlinė, liežuvio patinimas, plintantis raudonos ar violetinės spalvos išbėrimas, odos lupimasis;
- *Torsades de pointes*: širdies susitraukimų dažnio pokytis be kitų simptomų arba kartu su jais, kaip antai su krūtinės skausmu (angina), apalpimu, galvos svaigimu arba pykinimu, širdies plakimo jutimu ir kvėpavimo pasunkėjimu.

Sunkūs šalutinio poveikio reiškiniai, kurių dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):
- oportunistinės infekcijos (bakterinės, grybelinės, virusinės ir pirmuonių sukeltos infekcijos): ilgalaikis viduriavimas, karščiavimas ir gerklės skausmas;
- buvo gauta pranešimų apie gerybinius ir piktybinius navikus, kurie atsirado po gydymo, dėl imuninės sistemos slopinimo;
- gauta pranešimų apie atvejus, kai pasireiškė gryna eritropoezės ląstelių aplazija (labai smarkiai sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių kiekis), hemolizinė anemija (dėl nenormalaus raudonųjų kraujo ląstelių irimo sumažėjęs jų kiekis kartu su nuovargiu) ir febrili neutropenija (baltųjų kraujo ląstelių, kovojančių su infekcijomis, kiekio sumažėjimas kartu su karščiavimu). Tikslus šio šalutinio poveikio dažnis nežinomas. Galite nejausti jokių simptomų arba, priklausomai nuo būklės sunkumo, gali pasireikšti: nuovargis, apatija, nenormalus odos blyškumas (išbalimas), dusulys, galvos svaigimas, galvos skausmas, krūtinės skausmas ir šaltos rankos bei pėdos;
- agranulocitozės atvejai (labai smarkiai sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių kiekis kartu su opomis burnoje, karščiavimu ir infekcija (-omis)). Galite nejausti jokių simptomų arba gali pasireikšti staigus karščiavimas, sustingimas ir gerklės skausmas;
- alerginės ir anafilaksinės reakcijos su šiais simptomais: staigus niežintis bėrimas (dilgėlinė), rankų, pėdų, kulkšnių, veido, lūpų, burnos ar ryklės patinimas (galintis sukelti sunkumą ryti ar kvėpuoti). Taip pat galite jausti, kad nualpsite;
- užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas (UGES): galvos skausmas, sumišimas, nuotaikos pokyčiai, priepuoliai ir regėjimo sutrikimai. Tai gali būti sutrikimo, vadinamo užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromu, požymiai. Buvo gauta pranešimų, kad jis pasireiškė kai kuriems takrolimuzu gydomiems pacientams;
- optinė neuropatija (regos nervo pažeidimas): regėjimo sutrikimai, tokie kaip neryškus matymas, pasikeitęs spalvinis matymas, pablogėjęs smulkių detalių matymas ar sumažėjęs regėjimo laukas.

Pavartojus Envarsus taip pat gali pasireikšti toliau nurodytas šalutinis poveikis ir jis gali būti sunkus.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):
- padidėjęs gliukozės kiekis kraujyje, cukrinis diabetas, padidėjęs kalio kiekis kraujyje;
- miego sutrikimai;
- drebulys, galvos skausmas;
- padidėjęs kraujospūdis;
- pakitę kepenų funkcijos tyrimų rezultatai;
- viduriavimas, pykinimas;
- inkstų sutrikimas.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):
- sumažėjęs kraujo ląstelių skaičius (trombocitų, raudonųjų ar baltųjų kraujo ląstelių), padidėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius, pakitęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (stebimas kraujo tyrimų rezultatuose);
- sumažėjęs magnio, fosforo, kalio, kalcio arba natrio kiekis kraujyje, skysčių sankaupa, padidėjęs šlapimo rūgšties arba lipidų kiekis kraujyje, apetito stoka, apetito praradimas, padidėjęs kraujo rūgštingumas, kiti kraujyje esančių elektrolitų sutrikimai (stebimi kraujo tyrimų rezultatuose);
- nerimas, sumišimas ir orientacijos sutrikimas, depresija, nuotaikos pokyčiai, naktiniai košmarai, haliucinacijos, psichikos sutrikimai;
- traukuliai, sąmonės sutrikimai, dilgčiojimas ir tirpimas (kartais skausmingi) plaštakose ir pėdose, svaigulys, sutrikęs gebėjimas rašyti, nervų sistemos sutrikimai;
- padidėjęs akių jautrumas šviesai, akių sutrikimai;
- spengimas ausyse;
- sumažėjusi kraujotaka širdies kraujagyslėse, dažnesnis širdies plakimas;
- kraujavimas, dalinis arba visiškas kraujagyslių užsikimšimas, sumažėjęs kraujospūdis;
- dusulys, plaučių audinio pakitimai, skystis pleuros ertmėje, ryklės uždegimas, kosulys, į gripą panašūs simptomai;
- uždegimai arba opos, sukeliančios pilvo skausmą arba viduriavimą, kraujavimąiš skrandžio, uždegimai arba opos burnoje, skysčio sankaupa pilve, vėmimas, pilvo skausmas, sutrikęs virškinimas, vidurių užkietėjimas, dujų susikaupimas virškinimo trakte, vidurių pūtimas, tuštinimasis skystomis išmatomis, skrandžio sutrikimai;
- tulžies latako sutrikimas, pageltusi oda dėl kepenų funkcijos sutrikimo, kepenų audinio pažeidimas ir kepenų uždegimas;
- niežulys, bėrimas, nuplikimas, spuogai, padidėjęs prakaitavimas;
- sąnarių, kojų, nugaros skausmas, mėšlungis;
- inkstų funkcijos nepakankamumas, sumažėjęs šlapimo susidarymas, sutrikęs arba skausmingas šlapinimasis;
- bendras silpnumas, karščiavimas, skysčių kaupimasis organizme, skausmas ir diskomforto pojūtis, padidėjęs kraujyje fermento šarminės fosfatazės aktyvumas, padidėjęs kūno svoris, sutrikęs kūno temperatūros pojūtis.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):
- kraujo krešėjimo sutrikimai, sumažėjęs visų kraujo ląstelių skaičius (stebimas kraujo tyrimų rezultatuose);
- sumažėjęs skysčių kiekis organizme;
- psichozinė elgsena, pvz., įkyrios idėjos (deliuzijos), haliucinacijos ir sumišimas;
- sumažėjęs baltymo arba cukraus (gliukozės) kiekis kraujyje, padidėjęs fosfatų kiekis kraujyje;
- koma, kraujo išsiliejimas į galvos smegenis, insultas, paralyžius, galvos smegenų sutrikimai, kalbos sutrikimai, atminties pakitimas;
- drumsti akies lęšiukai, dalinis arba visiškas klausos praradimas;
- nereguliarus širdies ritmas, širdies sustojimas, sumažėjęs širdies veiklos pajėgumas, širdies raumens sutrikimas, širdies raumens sustorėjimas, stiprus širdies plakimas, EKG pakitimai, širdies ritmo ir pulso pakitimai;
- galūnių venų trombozė, šokas;
- kvėpavimo nepakankamumas, kvėpavimo sistemos ligos, astma;

- ūminis arba lėtinis kasos uždegimas, vidinės pilvo sienelės gleivinės uždegimas, žarnų nepraeinamumas, padidėjęs fermento amilazės aktyvumas kraujyje, skrandžio turinio atpylimas į stemplę, skrandžio išsituštinimo sulėtėjimas;
- odos uždegimas, deginimo pojūtis veikiant saulės šviesai odą;
- sąnarių ligos;
- negalėjimas šlapintis, skausmingos mėnesinės ir sutrikęs kraujavimas mėnesinių metu;
- daugybiniai organų pažeidimai, į gripą panaši liga, padidėjęs jautrumas karščiui ir šalčiui, spaudimo jausmas krūtinėje, nervingumas ar nenormali savijauta, padidėjęs fermento laktatdehidrogenazės aktyvumas kraujyje, sumažėjęs kūno svoris.

Reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):
- dėl pakitusio krešumo smulkios kraujosruvos odoje;
- padidėjęs raumenų tonusas;
- kurtumas;
- skysčio sankaupa apie širdį;
- ūminis kvėpavimo sutrikimas;
- cistų susidarymas kasoje, ankstyvoji žarnyno nepaeinamumo stadija;
- kraujotakos sutrikimai kepenyse;
- sunki liga, kurios metu susidaro pūslės odoje, burnos gleivinėje, akyse, lyties organų gleivinėse;
- padidėjęs plaukuotumas;
- troškulys, kritimai, spaudimo jausmas krūtinėje, sumažėjęs judrumas, opa.

Labai reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų):
- raumenų silpnumas;
- susilpnėjusi klausa;
- nenormalūs širdies pokyčiai, nustatyti skenuojant;
- kepenų nepakankamumas;
- skausmingas šlapinimasis su krauju;
- padidėjęs riebalinio audinio kiekis.

Pranešimas apie šalutinį poveikį
Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Envarsus

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės, lizdinės plokštelės ir aliuminio pakuotės po „EXP:“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo aliuminio pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Pailginto atpalaidavimo tabletes suvartoti per 45 dienas nuo aliumininio įpakavimo atidarymo.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Envarsus sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra takrolimuzas.

  Envarsus 0,75 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
  Kiekvienoje pailginto atpalaidavimo tabletėje yra 0,75 mg takrolimuzo (monohidrato pavidalu).

  Envarsus 1 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
  Kiekvienoje pailginto atpalaidavimo tabletėje yra 1 mg takrolimuzo (monohidrato pavidalu).

  Envarsus 4 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
  Kiekvienoje pailginto atpalaidavimo tabletėje yra 4 mg takrolimuzo (monohidrato pavidalu).

- Pagalbinės medžiagos yra hipromeliozė, laktozė monohidratas, makrogolis 6000, poloksameras 188, magnio stearatas, vyno rūgštis (E334), butilhidroksitoluenas (E321), dimetikonas 350.

Envarsus išvaizda ir kiekis pakuotėje
Envarsus 0,75 mg pailginto atpalaidavimo tabletė yra ovali, baltos arba balkšvos spalvos nedengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „0.75“, ir „TCS“ – kitoje pusėje.
Envarsus 1 mg pailginto atpalaidavimo tabletė yra ovali, baltos arba balkšvos spalvos nedengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „1“, ir „TCS“ – kitoje pusėje.
Envarsus 4 mg pailginto atpalaidavimo tabletė yra ovali, baltos arba balkšvos spalvos nedengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „4“, ir „TCS“ – kitoje pusėje.

Envarsus tiekiamas PVC/aliuminio lizdinėmis plokštelėmis, kuriose yra 10 tablečių. 3 lizdinės plokštelės supakuotos į apsauginę aliuminio folijos pakuotę su sausikliu. Pakuotėje gali būti 30, 60 ar 90 pailginto atpalaidavimo tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

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

Gamintojas
Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straβe 51 - 61
59320 Ennigerloh
Vokietija
arba
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via San Leonardo 96
43122 Parma
Italija
arba
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Austrija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

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

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

Latvija
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas .

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu.