I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Envarsus 0,75 mg ilgstošās darbības tabletes
Envarsus 1 mg ilgstošās darbības tabletes
Envarsus 4 mg ilgstošās darbības tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Envarsus 0,75 mg ilgstošās darbības tabletes

Katra ilgstošās darbības tablete satur 0,75 mg takrolima (*tacrolimusum*) (monohidrāta veidā).

Palīgviela ar zināmu iedarbību
Katra tablete satur 41,7 mg laktozes monohidrāta.

Envarsus 1 mg ilgstošās darbības tabletes

Katra ilgstošās darbības tablete satur 1 mg takrolima (*tacrolimusum*) (monohidrāta veidā).

Palīgviela ar zināmu iedarbību
Katra tablete satur 41,7 mg laktozes monohidrāta.

Envarsus 4 mg ilgstošās darbības tabletes

Katra ilgstošās darbības tablete satur 4 mg takrolima (*tacrolimusum*) (monohidrāta veidā).

Palīgviela ar zināmu iedarbību
Katra tablete satur 104 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Ilgstošās darbības tablete.

Envarsus 0,75 mg ilgstošās darbības tabletes

Balta vai gandrīz balta, ovāla, neapvalkota tablete ar iegravētu uzrakstu „0.75” vienā pusē un „TCS” otrā pusē.

Envarsus 1 mg ilgstošās darbības tabletes

Balta vai gandrīz balta, ovāla, neapvalkota tablete ar iegravētu uzrakstu „1” vienā pusē un „TCS” otrā pusē.

Envarsus 4 mg ilgstošās darbības tabletes

Balta vai gandrīz balta, ovāla, neapvalkota tablete ar iegravētu uzrakstu „4” vienā pusē un „TCS” otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Transplantāta tremes profilakse pieaugušiem nieru vai aknu allotransplantāta recipientiem.

Allotransplantāta tremes, kas nepakļaujas ārstēšanai ar citiem imūnsupresīviem līdzekļiem, terapija pieaugušiem pacientiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Envarsus ir vienu reizi dienā iekšķīgi lietojama takrolima zāļu forma. Terapijai ar takrolimu nepieciešama rūpīga novērošana, kas jāveic atbilstoši apmācītam un aprīkotam personālam. Nozīmēt šīs zāles un veikt izmaiņas imūnsupresīvā terapijā drīkst tikai tādi ārsti, kuriem ir pieredze imūnsupresīvajā terapijā un transplantācijas pacientu ārstēšanā.

Nejauša, netīša vai nepārraudzīta ātras vai ilgstošas darbības takrolima zāļu formu maiņa nav droša. Klīniski nozīmīgu takrolima sistēmiskās iedarbības atšķirību dēļ tā var izraisīt transplantāta tremi vai palielināt nevēlamo blakusparādību, arī nepietiekamas vai pārmērīga imūnās sistēmas nomākuma, sastopamību. Pacientiem visu laiku jālieto viena takrolima zāļu forma atbilstoši ikdienas dozēšanas shēmai; zāļu formu vai lietošanas shēmu drīkst mainīt tikai stingrā transplantācijas speciālista uzraudzībā (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Pēc pārejas uz kādu citu zāļu formu, lai nodrošinātu takrolima sistēmiskās iedarbības saglabāšanos, jāveic zāļu lietošanas terapeitiska kontrole un jāpielāgo deva.

Devas

Ieteicamās sākuma devas, kas norādītas turpmāk, paredzētas izmantot tikai kā vadlīnijas. Takrolimu parasti ordinē kopā ar citiem imūnsupresīviem līdzekļiem uzreiz pēc operācijas. Deva var būt atkarīga no izvēlētās imūnsupresīvās terapijas.

Envarsus deva jāizvēlas galvenokārt, pamatojoties uz klīnisku tremes novērtējumu un individuālu katra pacienta panesību, ko izvērtē, nosakot līmeni asinīs (skatīt „Zāļu lietošanas terapeitiskā kontrole" tālāk). Ja novēro klīniskas tremes pazīmes, jāapsver imūnsupresīvās terapijas shēmas maiņa.

Tā kā takrolims ir viela ar zemu klīrensu, devas pielāgošana var aizņemt vairākas dienas līdz līdzsvara koncentrācijas sasniegšanai.

Lai nomāktu transplantāta tremi, jānodrošina nepārtraukta imūnsupresija; līdz ar to nevar ierobežot iekšķīgi lietojamās terapijas ilgumu.

Periodā pēc transplantācijas Envarsus devas parasti jāsamazina. Pacienta stāvokļa izmaiņas periodā pēc transplantācijas var izmainīt takrolima farmakokinētiku un var rasties nepieciešamība pēc devas pielāgošanas.

Aizmirsta deva
Aizmirstā deva jālieto, cik ātri vien iespējams tajā pašā dienā. Nākamajā dienā nedrīkst lietot dubultu devu.

Nieru transplantāta tremes profilakse
Terapija ar Envarsus jāsāk ar 0,17 mg/kg vienu reizi dienā no rīta. Lietošana jāsāk 24 stundu laikā pēc operācijas beigām.

Aknu transplantāta tremes profilakse
Terapija ar Envarsus jāsāk ar 0,11-0,13 mg/kg vienu reizi dienā no rīta. Lietošana jāsāk 24 stundu laikā pēc operācijas beigām.

Pāreja no Prograf vai Advagraf uz Envarsus allotransplantāta pacientiem
Envarsus **nav** aizvietojams ar citām takrolimu saturošām zālēm (ātras darbības vai ilgstošas darbības) vienādās devās.
Allotransplantāta pacientiem, kuri saņem uzturošo Prograf (ātras darbības) devu divas reizes dienā vai Advagraf devu (vienu reizi dienā), un kuriem nepieciešams pāriet uz Envarsus vienu reizi dienā, pāreja jāveic ar 1:0,7 (mg:mg) kopējo dienas devu, un tādējādi Envarsus uzturošā deva būs par 30% mazāka salīdzinājumā ar Prograf vai Advagraf devu.

Pacientiem ar stabilu stāvokli, mainot terapiju no ātras darbības takrolimu saturošām zālēm (divas reizes dienā) uz Envarsus (vienu reizi dienā), pamatojoties uz 1:0,7 (mg:mg) kopējo dienas devu, takrolima vidējā sistēmiskā iedarbība (AUC_{0-24}) bija līdzīga kā lietojot ātras darbības takrolimu. Takrolima minimālās koncentrācijas līmeņa (C_{24}) un sistēmiskās iedarbība (AUC_{0-24}) attiecība Envarsus ir līdzīga attiecība ātras darbības takrolimam.
Pētījumi par pacientu pāriešanu no Advagraf uz Envarsus nav veikti; tomēr dati no veselo brīvprātīgo pētījuma liecina, ka ir attiecināms tāds pats pāriešanas koeficients kā pāriešanai no Prograf uz Envarsus.

Pārejot no ātras darbības takrolimu saturošām zālēm (piemēram, Prograf kapsulām) vai no Advagraf ilgstošas darbības kapsulām uz Envarsus, ir nepieciešama minimālās koncentrācijas kontrole pirms terapijas maiņas un divu nedēļu laikā pēc terapijas maiņas. Deva ir pielāgo, lai pēc pārejas nodrošinātu un uzturētu līdzīgu sistēmisku iedarbību. Jāņem vērā, ka melnās rases pacientiem var būt nepieciešamas lielākas devas, lai sasniegtu mērķa minimālo koncentrāciju.

Terapijas maiņa no ciklosporīna uz takrolimu
Mainot pacientiem terapiju, kuras pamatā ir ciklosporīns, pret terapiju, kuras pamatā ir takrolims, jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Vienlaicīga ciklosporīna un takrolima lietošana nav ieteicama. Pirms uzsākt terapiju ar takrolimu, jānovērtē ciklosporīna koncentrācija asinīs un pacienta klīniskais stāvoklis. Ja ir paaugstināta ciklosporīna koncentrācija asinīs, lietošana jāatliek. Praktiski terapija ar takrolimu tiek uzsākta 12 – 24 stundas pēc ciklosporīna pārtraukšanas. Pēc terapijas maiņas jāturpina kontrolēt ciklosporīna līmenis asinīs, jo ciklosporīna klīrenss var izmainīties.

Allotransplantāta tremes terapija
Lai ārstētu tremes epizodes, ir lietotas palielinātas takrolima devas, papildu kortikosteroīdu terapija un īsi monoklonālo vai poliklonālo antivielu terapijas kursi. Ja novēro toksicitātes pazīmes, piemēram, smagas nevēlamas blakusparādības (skatīt 4.8. apakšpunktu), var būt nepieciešams samazināt Envarsus devu.

Allotransplantāta tremes terapija pēc nieru vai aknu transplantācijas
Lai citu imūnsupresīvu līdzekli nomainītu uz takrolimu vienu reizi dienā, terapija jāsāk ar iekšķīgi lietojamo sākuma devu, kas ieteicama transplantāta tremes profilaksei attiecīgi nieru un aknu transplantācijas gadījumā.

Zāļu lietošanas terapeitiskā kontrole

Devas galvenokārt jāizvēlas, ņemot vērā tremes klīnisko novērtējumu un panesību katram konkrētam pacientam, kontrolējot kopējo takrolima minimālo koncentrāciju asinīs.

Kā palīglīdzeklis devas optimizēšanai pieejami vairāki imunoloģiskie testi takrolima koncentrācijas noteikšanai asinīs. Rūpīgi jāsalīdzina literatūrā publicētās koncentrācijas ar individuāliem radītājiem klīniskajā praksē, izmantojot zināšanas par lietotajām imunoloģisko testu metodēm. Pašlaik klīniskajā praksē kopējo līmeni asinīs nosaka ar imunoloģiskiem testiem. Takrolima minimālās koncentrācijas līmenis un sistēmiskā iedarbība (AUC_{0-24}) labi korelē un ir līdzīga ātras darbības takrolima zāļu formai un Envarsus.

Periodā pēc transplantācijas jākontrolē takrolima minimālā koncentrācija asinīs. Takrolima minimālā koncentrācija asinīs jānosaka aptuveni 24 stundas pēc Envarsus lietošanas, tieši pirms nākamās devas. Takrolima minimālā koncentrācija asinīs stingri jākontrolē pēc terapijas maiņas no takrolimu saturošām zālēm, devas pielāgošanas, imūnosupresīvas terapijas maiņas vai pēc vienlaicīgas lietošanas ar vielām, kas var mainīt takrolima koncentrāciju asinīs (skatīt 4.5. apakšpunktu). Koncentrācijas asinīs noteikšanas biežums ir atkarīgs no klīniskās nepieciešamības. Tā kā takrolims ir viela ar zemu klīrensu, pēc Envarsus devas pielāgošanas var paiet vairākas dienas līdz mērķa līdzsvara koncentrācijas sasniegšanai.

Klīnisko pētījumu dati liecina, ka lielāko pacientu daļu var veiksmīgi ārstēt, ja takrolima minimālā koncentrācija asinīs tiek uzturēta zem 20 ng/ml. Interpretējot koncentrāciju asinīs, jāņem vērā pacienta klīniskais stāvoklis. Klīniskajā praksē, agrīnā pēctransplantācijas periodā minimālā koncentrācija asinīs nieru transplantācijas pacientiem parasti ir 5-20 ng/ml robežās un 5-15 ng/ml robežās pacientiem turpmākās uzturošās terapijas laikā.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti (>65 gadi)
Pašreiz nav pierādījumu, ka gados vecākiem cilvēkiem nepieciešama devas pielāgošana.

Aknu darbības traucējumi
Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem var būt nepieciešama devas samazināšana, lai takrolima minimālo koncentrāciju asinīs uzturētu ieteicamā terapijas mērķa robežās.

Nieru darbības traucējumi
Tā kā nieru darbība neietekmē takrolima farmakokinētiku (skatīt 5.2. apakšpunktu), nav nepieciešama devas pielāgošana. Tomēr sakarā ar takrolima nefrotoksisko iedarbību, ieteicama rūpīga nieru darbības kontrole (tajā skaitā regulāra kreatinīna koncentrācijas noteikšana serumā, kreatinīna klīrensa aprēķināšana un izdalītā urīna kontrole).

Rase
Salīdzinot ar balto rasi, melnās rases pacientiem var būt nepieciešamas lielākas takrolima devas, lai sasniegtu līdzīgu minimālo koncentrāciju. Klīniskajos pētījumos pacienti mainīja terapiju no Prograf divas reizes dienā uz Envarsus 1:0,85 (mg:mg) attiecībā.

Dzimums
Pierādījumu par to, ka vīriešiem un sievietēm jālieto atšķirīgas devas, lai sasniegtu vienādu minimālo koncentrāciju, nav.

Pediatriskā populācija
Envarsus drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Envarsus ir vienu reizi dienā iekšķīgi lietojama takrolima zāļu forma. Ieteicams iekšķīgi lietojamo Envarsus dienas devu lietot vienu reizi dienā no rīta.
Tabletes jānorij veselas, uzdzerot šķidrumu (vēlams ūdeni), nekavējoties pēc izņemšanas no blistera. Envarsus parasti vēlams lietot tukšā dūšā, lai nodrošinātu maksimālu uzsūkšanos (skatīt 5.2. apakšpunktu).
Pacienti jābrīdina, ka nedrīkst norīt desikantu.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
Paaugstināta jutība pret citiem makrolīdiem.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Lietojot takrolimu, novērotas zāļu lietošanas kļūdas, arī neuzmanības izraisīta, nejauša vai nepārraudzīta ātras vai ilgstošas darbības takrolima zāļu formu aizstāšana. Tas izraisīja nopietnas nevēlamas blakusparādības, arī transplantāta tremi vai citas nevēlamas blakusparādības, kas var rasties nepietiekamas vai pārmērīgas takrolima iedarbības dēļ. Pacientiem jālieto viena takrolima zāļu forma pēc atbilstošas dozēšanas shēmas katru dienu; zāļu formas vai lietošanas shēmu drīkst mainīt tikai stingrā transplantācijas speciālista uzraudzībā (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Pašlaik nav pieejami klīniskie pētījumi par Envarsus ilgstošās darbības zāļu formas lietošanu allotransplantāta tremes, kas bija rezistenta pret ārstēšanu ar citiem imūnsupresīviem līdzekļiem, terapijai pieaugušiem pacientiem.

Klīniskie dati par Envarsus lietošanu transplantāta tremes profilaksei pieaugušiem sirds, plaušu, aizkuņģa dziedzera vai zarnu allotransplantāta recipientiem nav pieejami.

Sākotnējā pēctransplantācijas periodā regulāri jākontrolē šādi rādītāji: asinsspiediens, EKG, neiroloģiskais un vizuālais stāvoklis, glikozes līmenis asinīs tukšā dūšā, elektrolītu (it īpaši kālija) līmenis, aknu un nieru funkcionālie testi, asinsrades rādītāji, asinsreces rādītāji un plazmas olbaltumvielu līmenis. Ja novēro klīniski nozīmīgas izmaiņas, jāapsver imūnsupresīvās terapijas shēmas pielāgošana.

<u>Vielas ar iespējamu mijiedarbību</u>

CYP3A4 inhibitorus vai induktorus vienlaikus ar takrolimu drīkst lietot tikai pēc konsultācijas ar transplantācijas speciālistu, jo iespējama zāļu mijiedarbība, kas var izraisīt nopietnas blakusparādības, tai skaitā atgrūšanu vai toksicitāti (skatīt 4.5. apakšpunktu).

CYP3A4 inhibitori
Vienlaicīga lietošana ar CYP3A4 inhibitoriem var paaugstināt takrolima koncentrāciju asinīs, kas var izraisīt nopietnas blakusparādības, tai skaitā nefrotoksicitāti, neirotoksicitāti un QT intervāla pagarināšanos. Ieteicams izvairīties no spēcīgu CYP3A4 inhibitoru (tādu kā ritonavīra, kobicistata, ketokonazola, itrakonazola, posakonazola, vorikonazola, telitromicīna, klaritromicīna vai josamicīna) vienlaicīgas lietošanas ar takrolimu. Ja tas nav iespējams, transplantācijas speciālista uzraudzībā bieži jākontrolē takrolima koncentrācija asinīs, sākot no vienlaicīgas lietošanas pirmajām dienām, lai pēc vajadzības pielāgotu takrolima devu un uzturētu līdzīgu takrolima iedarbību. Rūpīgi jākontrolē arī nieru darbība, EKG, tai skaitā QT intervāls, un pacienta klīniskais stāvoklis.
Devas pielāgošana jāveic, ņemot vērā katra pacienta individuālo stāvokli. Var būt nepieciešama devas samazināšana tūlīt pēc ārstēšanas uzsākšanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Tāpat CYP3A4 inhibitoru lietošanas pārtraukšana var ietekmēt takrolima metabolisma ātrumu, tādējādi izraisot subterapeitisku takrolima koncentrāciju asinīs, tāpēc nepieciešama rūpīga kontrole un transplantācijas speciālista uzraudzība.

CYP3A4 induktori
Vienlaicīga lietošana ar CYP3A4 induktoriem var pazemināt takrolima koncentrāciju asinīs, kas var paaugstināt transplantāta atgrūšanas risku. Ieteicams izvairīties no spēcīgu CYP3A4 induktoru (tādu kā rifampicīna, fenitoīna, karbamazepīna) vienlaicīgas lietošanas ar takrolimu. Ja tas nav iespējams, transplantācijas speciālista uzraudzībā takrolima koncentrācija asinīs bieži jākontrolē, sākot no vienlaicīgas lietošanas pirmajām dienām, lai pēc vajadzības pielāgotu takrolima devu un saglabātu līdzīgu takrolima iedarbību. Rūpīgi jākontrolē arī transplantāta darbība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Tāpat CYP3A4 induktoru lietošanas pārtraukšana var ietekmēt takrolima metabolisma ātrumu, tādējādi izraisot subterapeitisku takrolima koncentrāciju asinīs, tāpēc nepieciešama rūpīga kontrole un transplantācijas speciālista uzraudzība.

P-glikoproteīns
Lietojot takrolimu vienlaicīgi ar zālēm, kas inhibē P-glikoproteīnu, jāievēro piesardzība, jo var paaugstināties takrolima līmenis. Rūpīgi jākontrolē takrolima līmenis asinīs un pacienta klīniskais stāvoklis. Var būt nepieciešama takrolima devas pielāgošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ārstniecības augu preparāti

Takrolima lietošanas laikā jāizvairās no divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošu ārstniecības augu līdzekļu lietošanas, jo pastāv mijiedarbības risks, kas samazina gan takrolima koncentrāciju asinīs, gan terapeitisko efektivitāti (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Citas mijiedarbības

Jāizvairās no kombinētas ciklosporīna un takrolima lietošanas, un takrolims piesardzīgi jālieto pacientiem, kuri iepriekš lietojuši ciklosporīnu (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

Jāizvairās no liela daudzuma kālija vai kāliju aizturošo diurētisko līdzekļu lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Noteiktas takrolima kombinācijas ar vielām, kam piemīt neirotoksiska ietekme, var palielināt šīs ietekmes risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vakcinācija

Imūnsupresanti var ietekmēt atbildes reakciju uz vakcinēšanu, un vakcinācija ārstēšanas laikā ar takrolimu var būt mazāk efektīva. Jāizvairās no dzīvu, novājinātu vakcīnu lietošanas.

Nefrotoksicitāte

Takrolima lietošana var izraisīt nieru darbības pasliktināšanos pacientiem pēc transplantācijas. Akūti nieru darbības traucējumi bez aktīvas iejaukšanās var attīstīties līdz hroniskiem nieru darbības traucējumiem. Pacienti ar nieru darbības traucējumiem rūpīgi jākontrolē, jo var būt nepieciešama takrolima devas samazināšana. Nefrotoksicitātes risks var paaugstināties, ja takrolimu lieto vienlaicīgi ar nefrotoksicitāti izraisošām zālēm (skatīt 4.5. apakšpunktu). Jāizvairās no vienlaicīgas takrolima lietošanas ar zālēm, kurām ir nefrotoksiska iedarbība. Ja no vienlaicīgas lietošanas nevar izvairīties, rūpīgi jākontrolē takrolima minimālā koncentrācija asinīs un nieru darbība, un nefrotoksicitātes gadījumā jāapsver devas samazināšana.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Pacientiem ārstēšanas laikā ar takrolimu novēroja kuņģa-zarnu trakta perforāciju. Tā kā kuņģa-zarnu trakta perforācija ir medicīniski svarīgs notikums, kas var izraisīt dzīvībai bīstamu vai nopietnu stāvokli, parādoties pirmajiem aizdomīgiem simptomiem vai pazīmēm. nekavējoties jāapsver adekvāta ārstēšana.
Tā kā epizodiskas caurejas laikā takrolima līmenis asinīs var būtiski mainīties, tās laikā ieteicama papildus takrolima koncentrācijas kontrole asinīs.

Acu bojājumi

Pacientiem, kuri ārstēti ar takrolimu, ziņots par acu bojājumiem, dažreiz progresējošiem līdz redzes zudumam. Dažos gadījumos ziņots par stāvokļa uzlabošanos, pārejot uz alternatīvu imūnsupresiju. Pacienti jābrīdina par nepieciešamību ziņot par redzes asuma izmaiņām, krāsu redzes izmaiņām, neskaidru redzi vai redzes lauka defektiem, un šādos gadījumos ir ieteicams nekavējošs novērtējums un nosūtīšana pie acu ārsta, ja nepieciešams.

Trombotiskā mikroangiopātija (TMA) (tai skaitā, trombotiskā trombocitopēniska purpura (TTP) un hemolītiski urēmiskais sindroms (HUS))

TMA diagnoze, tai skaitā, trombotiskā trombocitopēniska purpura (TTP) un hemolītiski urēmiskais sindroms (HUS), kas dažreiz izraisa nieru mazspēju vai letālu iznākumu, jāņem vērā pacientiem ar hemolītisko anēmiju, trombocitopēniju, nogurumu, svārstīgām neiroloģiskām izpausmēm, nieru darbības traucējumiem un drudzi. Ja tiek diagnosticēta TMA, nepieciešama tūlītēja ārstēšana un jāizvērtē takrolima lietošanas pārtraukšana pēc ārstējošā ārsta ieskatiem.

Takrolima vienlaicīga lietošana ar zīdītāju rapamicīna mērķa (*mTOR – mammalian target of rapamycin*) inhibitoru (piemēram, sirolimu, everolimu) var paaugstināt trombotiskās mikroangiopātijas risku (tai skaitā, trombotisko trombocitopēnisko purpuru un hemolītiski urēmisko sindromu).

Sirds funkcijas traucējumi

Pacientiem, kuri ārstēti ar takrolimu retos gadījumos novēroja kambaru hipertrofiju vai starpsienas hipertrofiju, par kuru ziņots kā par kardiomiopātiju. Vairums gadījumu bija atgriezeniski un radās galvenokārt tad, kad takrolima minimālā koncentrācija asinīs bija daudz lielāka par ieteicamo maksimālo līmeni. Citi novērotie faktori, kas paaugstināja šo klīnisko stāvokļu risku, bija esoša sirds slimība, kortikosteroīdu lietošana, hipertensija, nieru vai aknu darbības traucējumi, infekcijas, pārmērīgs šķidruma daudzums organismā un tūska. Sakarā ar to, augsta riska pacienti, kuri saņem nozīmīgu imūnsupresīvu terapiju, jākontrolē, izmantojot ehokardiogrāfiju vai EKG pirms un pēc transplantācijas (piemēram, sākumā pēc 3 mēnešiem un tad pēc 9-12 mēnešiem). Ja rodas novirzes no normas, jāapsver takrolima devas samazināšana vai maiņa uz citu imūnsupresīvu līdzekli. Takrolims var pagarināt QT intervālu, bet šobrīd nepastāv būtiski pierādījumi, ka tas spēj izraisīt *Torsades de pointes*. Piesardzība jāievēro pacientiem ar diagnosticētu iedzimtu pagarināta QT intervāla sindromu vai aizdomām par to.

Limfoproliferatīvie traucējumi un ļaundabīgas slimības

Pacientiem, kuri ārstēti ar takrolimu, novēroja ar Epšteina-Barra vīrusu (EBV) saistītus limfoproliferatīvus traucējumus (skatīt 4.8. apakšpunktu). Vienlaicīga lietošana ar imūnsupresīviem līdzekļiem, piemēram, antilimfocītu antivielām (piemēram, baziliksimabs, daklizumabs), paaugstina ar EBV saistītu limfoproliferatīvu traucējumu risku. Pacientiem ar negatīvu EBV-Vīrusa Kapsīda Antigēna (*viral capsid antigen*, VCA) testu ziņots par paaugstinātu limfoproliferatīvu traucējumu rašanās risku. Tādēļ šai pacientu grupai obligāti jānosaka EBV-VCA serumā pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Envarsus. Terapijas laikā ieteicams rūpīgi novērot EBV-PCR (polimerāzes ķēdes reakcija). Pozitīva EBV-PCR reakcija var pastāvēt vairākus mēnešus un tā pati par sevi nenorāda uz limfoproliferatīvu slimību vai limfomu.

Tāpat kā lietojot citas spēcīgas imūnsupresīvas vielas, sekundāra vēža risks nav zināms (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Tāpat kā citu imūnsupresīvu līdzekļu lietošanas gadījumā, ļaundabīgu ādas pārmaiņu iespējamā riska dēļ, jāierobežo saules staru un UV starojumu ietekme, valkājot aizsargājošu apģērbu un lietojot saules aizsargkrēmu ar augstu aizsardzības faktoru.

Infekcijas, tajā skaitā oportūnistiskas infekcijas

Pacienti, kuri tiek ārstēti ar imūnsupresīviem līdzekļiem, tajā skaitā Envarsus, ir pakļauti paaugstinātam infekciju, tajā skaitā oportūnistisko infekciju (bakteriālu infekciju, sēnīšu, vīrusu un protozoju izraisītu infekciju), piemēram, CMV (*citomegalovīrusa*) infekciju, nefropātiju, kas saistīta ar BK vīrusu un progresējošu multifokālu leikoencefalopātiju (*progressive multifocal leukoencephalopathy,* PML), kas saistīta ar Džona Kanningama (*John Cunningham,* JC) vīrusu, rašanās riskam. Pacientiem ir arī paaugstināts vīrusu hepatīta infekcijas risks (piemēram, hepatīta B un C reaktivācija un jauna infekcija, kā arī hepatīta E vīrusa infekcija, kas var kļūt hroniska). Šīs

infekcijas bieži ir saistītas ar augstu kopējo imūnsupresīvo slodzi un var izraisīt nopietnas vai letālas sekas, tai skaitā transplantāta tremi, kas ārstam jāņem vērā, nosakot diferenciāldiagnozi pacientiem ar nomāktu imūno sistēmu, kuriem novērojama aknu vai nieru darbības pasliktināšanās vai neiroloģiskie simptomi. Profilaksei un ārstēšanai ir jānotiek saskaņā ar attiecīgiem klīniskiem norādījumiem.

Mugurējas atgriezeniskas encefalopātijas sindroms (PRES)

Ziņots, ka ar takrolimu ārstētiem pacientiem attīstās mugurējas atgriezeniskas encefalopātijas sindroms (*posterior reversible encephalopathy syndrome,* PRES). Ja takrolimu lietojošiem pacientiem rodas par PRES liecinoši simptomi, piemēram, galvassāpes, psihiskā stāvokļa pārmaiņas, krampji un redzes traucējumi, jāveic radioloģiska procedūra (piemēram, MRI). Ja tiek diagnosticēts PRES, ieteicams nodrošināt atbilstošu asinsspiediena un krampju kontroli un nekavējoties pārtraukt sistēmisku takrolima lietošanu. Pēc atbilstošu pasākumu veikšanas lielākā daļa pacientu pilnībā atveseļojas.

Izolēta sarkanās rindas šūnu aplāzija

Pacientiem, kuri ir ārstēti ar takrolimu, ir ziņots par izolētas sarkanās rindas šūnu aplāzijas (*pure red cell aplasia*, PRCA) gadījumiem. Visiem pacientiem bija tādi PRCA rašanās riska faktori kā parvovīrusa B19 infekcija, pamatslimība vai vienlaicīga zāļu lietošana, kas saistīta ar PRCA.

Īpašas pacientu grupas

Pieredze ar pacientiem, kuri nepieder baltajai rasei, un pacientiem ar paaugstinātu imunoloģisku risku (piemēram, retransplantācija, pierādījumi par reaktīvu antivielu spektru (*panel reactive antibodies*, PRA)) ir ierobežota.
Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem var būt nepieciešama devas samazināšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Palīgvielas

Envarsus satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Metaboliskā mijiedarbība

Sistēmiski pieejams takrolims metabolizējas ar aknu CYP3A4 enzīma starpniecību. Pierādīts arī kuņģa-zarnu trakta metabolisms, ko zarnu sieniņā veic CYP3A4.Zāļu vai ārstniecības augu līdzekļu, kas nomāc vai inducē CYP3A4, vienlaicīga lietošana var ietekmēt takrolima metabolismu un līdz ar to pazeminināt vai paaugstināt takrolima līmenis asinīs. Tāpat šo zāļu vai ārstniecības augu līdzekļu lietošanas pārtraukšana var ietekmēt takrolima metabolisma ātrumu un arī takrolima koncentrāciju asinīs.

Farmakokinētiskie pētījumi uzrādīja, ka takrolima koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, lietojot to kopā ar CYP3A4 inhibitoriem, ir saistīta galvenokārt ar biopieejamības palielināšanos pēc takrolima iekšķīgas lietošanas, kas ir saistīta ar metabolisma inhibīciju kuņģa-zarnu traktā. Ietekme uz aknu klīrensu ir mazāk izteikta.

Stingri ieteicams rūpīgi kontrolēt takrolima līmeni asinīs transplantācijas speciālista uzraudzībā,, kā arī kontrolēt transplantāta darbību, QT intervāla pagarināšanos (ar EKG), nieru darbību un citas nevēlamas blakusparādības, tai skaitā neirotoksicitāti,, ja vienlaicīgi tiek lietotas vielas, kas var potenciāli mainīt CYP3A4 metabolismu, un atbilstoši pārtraukt takrolima lietošanu vai pielāgot tā devu, lai saglabātu līdzīgu takrolima iedarbību (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Ja takrolims tiek lietots vienlaicīgi ar vairākām vielām, kas ietekmē CYP3A4, pacienti ir rūpīgi jānovēro, jo ietekme uz takrolima iedarbību var būt palielināta vai neitralizējoša.

Zāles, kas iedarbojas uz takrolimu, ir uzskaitītas tabulā zemāk. Zāļu mijiedarbības piemēri nav iekļaujoši vai visaptveroši, tāpēc visu vienlaicīgi ar takrolimu lietoto zāļu marķējumā ir jāpārskata informācija par metabolisma ceļu, mijiedarbības ceļiem, iespējamajiem riskiem un īpašiem pasākumiem, kas jāveic vienlaicīgas lietošanas laikā.

Zāles, kas iedarbojas uz takrolimu

Zāļu/vielu klase vai nosaukums	**Zāļu mijiedarbības ietekme**	**Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu**
Greipfrūti un greipfrūtu sula	Var paaugstināt takrolima minimālo mērķa koncentrāciju asinīs un paausgtināt nopietnu blakusparādību risku (piemēram, neirotoksicitāti, QT intervāla pagarināšanos) *[skatīt 4.4. apakšpunktu]*.	Jāizvairās no greipfrūtu un greipfrūtu sulas lietošanas.
Ciklosporīns	Var paaugstināt takrolima minimālo mērķa koncentrāciju asinīs. Papildus tam var rasties sinerģiska/papildus nefrotoksiska ietekme.	Jāizvairās no vienlaicīgas ciklosporīna un takrolima lietošanas *[skatīt 4.4. apakšpunktu]*.
Zāles, kurām piemīt nefrotoksiska vai neirotoksiska ietekme: aminoglikozīdi, girāzes inhibitori, vankomicīns, sulfametoksazols + trimetoprims, NPL, ganciklovīrs, aciklovīrs, amfotericīns B, ibuprofēns, cidofovīrs, foskarnets	Var pastiprināt takrolima nefrotoksisko vai neirotoksisko iedarbību.	Jāizvairās no vienlaicīgas takrolima lietošanas ar zālēm, kurām ir nefrotoksiska vai neirotoksiska iedarbība. Ja no vienlaicīgas lietošanas nevar izvairīties, jākontrolē nieru darbība un citas blakusparādības, un, ja nepieciešams, jāpielāgo takrolima deva.
Spēcīgi CYP3A4 inhibitori: pretsēnīšu līdzekļi (piemēram, ketokonazols, itrakonazols, posakonazols, vorikonazols), makrolīdu grupas antibiotikas (piemēram, telitromicīns, troleandomicīns, klaritromicīns, josamicīns), HIV proteāzes inhibitori (piemēram, ritonavīrs, nelfinavīrs, sahinavīrs), HCV proteāzes inhibitori (piemēram, telaprevīrs, boceprevīrs un ombitasvīra un paritaprevīra kombinācija ar ritonavīru, kad tā tiek lietota ar dasabuvīru vai bez tā), nefazodons, farmakokinētikas pastiprinātājs kobicistats un kināzes inhibitori idelalisibs un ceritinibs Novērota spēcīga mijiedarbība arī ar makrolīdu	Var paaugstināt takrolima minimālo mērķa koncentrāciju asinīs un paaugstināt nopietnu blakusparādību risku (piemēram, nefrotoksicitāti, neirotoksicitāti, QT intervāla pagarināšanos), un tādēļ nepieciešama rūpīga uzraudzība *[skatīt 4.4. apakšpunktu]*. Iespējama strauja un krasa takrolima koncentrācijas paaugstināšanās jau 1 – 3 dienu laikā pēc vienlaicīgas lietošanas, neraugoties uz tūlītēju takrolima devas samazināšanu. Kopējā takrolima iedarbība var palielināties > 5 reizes. Ja tiek lietots kopā ar ritonavīru, takrolima iedarbība var palielināties > 50 reizes. Gandrīz visiem pacientiem var būt nepieciešama takrolima devas samazināšana un var būt nepieciešama arī īslaicīga takrolima lietošanas pārtraukšana.	Ieteicams izvairīties no vienlaicīgas lietošanas. Ja nav iespējams izvairīties no vienlaicīgas spēcīgu CYP3A4 inhibitoru lietošanas, jāapsver iespēja izlaist takrolima devu dienā, kad tiek uzsākta spēcīga CYP3A4 inhibitora lietošana. Takrolima lietošana jātsāk nākamajā dienā ar samazinātu devu, pamatojoties uz takrolima koncentrāciju asinīs. Takrolima devas un/vai devas lietošanas biežuma izmaiņas ir jāpielāgo individuāli un pēc vajadzības, ņemot vērā takrolima minimālo mērķa koncentrāciju, kas jānosaka sākumā, jākontrolē visā lietošanas laikā (sākot no lietošanas pirmajām dienām) un atkārtoti jānovērtē gan ārstēšanas laikā, gan pēc CYP3A4 inhibitora lietošanas

Zāļu/vielu klase vai nosaukums	**Zāļu mijiedarbības ietekme**	**Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu**
grupas antibiotiku eritromicīnu	Iedarbība uz takrolima koncentrāciju asinīs var saglabāties vairākas dienas pēc vienlaicīgas lietošanas pārtraukšanas.	pabeigšanas. Pēc lietošanas pabeigšanas atbilstoša takrolima deva un devas lietošanas biežums jānosaka pēc takrolima koncentrācijas asinīs. Rūpīgi jākontrolē nieru darbība, QT intervāla pagarināšanās EKG un citas blakusparādības.
Vidējas vai vājas iedarbības CYP3A4 inhibitori: pretsēnīšu līdzekļi (piemēram, flukonazols, izavukonazols, klotrimazols, mikonazols), makrolīdu grupas antibiotikas (piemēram, azitromicīns), kalcija kanālu blokatori (piemēram, nifedipīns, nikardipīns, diltiazēms, verapamils), amiodarons, danazols, etinilestradiols, lansoprazols, omeprazols, HCV pretvīrusu līdzekļi: elbasvīrs/grazoprevīrs un glekaprevīrs/pibrentasvīrs, CMV pretvīrusu līdzeklis letermovīrs, tirozīnkināzes inhibitori: nilotinibs, krizotinibs un imatinibs, un (ķīniešu) ārstniecības augu līdzekļi, kas satur *Schisandra sphenanthera*	Var paaugstināt takrolima minimālo mērķa koncentrāciju asinīs un paaugstināt nopietnu blakusparādību risku (piemēram, neirotoksicitāti, QT intervāla pagarināšanos) *[skatīt 4.4. apakšpunktu]*. Iespējama strauja takrolima koncentrācijas paaugstināšanās.	Bieži jākontrolē takrolima minimālā mērķa koncentrācija asinīs, sākot no vienlaicīgas lietošanas pirmajām dienām. Ja nepieciešams, jāsamazina takrolima deva *[skatīt 4.2. apakšpunktu]*. Rūpīgi jākontrolē nieru darbība, QT intervāla pagarināšanās EKG un citas blakusparādības.
In vitro tika novērots, ka takrolima metabolisma iespējamie inhibitori ir šādas vielas: bromokriptīns, kortizons, dapsons, ergotamīns, gestodēns, lidokaīns, mefenitoīns, midazolāms, nilvadipīns, noretisterons, hinidīns, tamoksifēns	Var paaugstināt takrolima minimālo mērķa koncentrāciju asinīs un paaugstināt nopietnu blakusparādību risku (piemēram, neirotoksicitāti, QT intervāla pagarināšanos) *[skatīt 4.4. apakšpunktu]*.	Jākontrolē takrolima minimālā mērķa koncentrācija asinīs un, ja nepieciešams, jāsamazina takrolima deva *[skatīt 4.2. apakšpunktu]*. Rūpīgi jākontrolē nieru darbība, QT intervāla pagarināšanās EKG un citas blakusparādības.
Spēcīgi CYP3A4 induktori: rifampicīns, fenitoīns, karbamazepīns, apalutamīds, enzalutamīds, mitotāns vai divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum*)	Var pazemināt takrolima minimālo mērķa koncentrāciju asinīs un paaugstināt transplantāta atgrūšanas risku *[skatīt 4.4. apakšpunktu]*. Maksimālā ietekme uz takrolima koncentrāciju asinīs var tikt sasniegta 1 – 2 nedēļu laikā pēc vienlaicīgas lietošanas. Ietekme var saglabāties 1 – 2 nedēļas pēc ārstēšanas pabeigšanas.	Ieteicams izvairīties no vienlaicīgas lietošanas. Ja no tās nav iespējams izvairīties, pacientiem var būt nepieciešama takrolima devas palielināšana. Takrolima devas izmaiņas ir jāpielāgo individuāli un pēc vajadzības, ņemot vērā takrolima minimālo mērķa koncentrāciju, kas jānovērtē lietošanas

Zāļu/vielu klase vai nosaukums	Zāļu mijiedarbības ietekme	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
		sākumā, pēc tam bieži jākontrolē visā lietošanas laikā (sākot no lietošanas pirmajām dienām) un atkārtoti jānovērtē gan ārstēšanas laikā, gan pēc CYP3A4 induktora lietošanas pabeigšanas. Pēc CYP3A4 induktora lietošanas pabeigšanas takrolima deva var būt pakāpeniski jāpielāgo. Rūpīgi jākontrolē transplantāta darbība.
Mērenas iedarbības CYP3A4 induktori: metamizols, fenobarbitāls, izoniazīds, rifabutīns, efavirenzs, etravirīns, nevirapīns Vājas iedarbības CYP3A4 induktori: flukloksacilīns	Var pazemināt takrolima minimālo mērķa koncentrāciju asinīs un paaugstināt transplantāta atgrūšanas risku *[skatīt 4.4. apakšpunktu]*.	Jākontrolē takrolima minimālā mērķa koncentrācija asinīs un, ja nepieciešams, jāpalielina takrolima deva *[skatīt 4.2. apakšpunktu]*. Rūpīgi jākontrolē transplantāta darbība.
Kaspofungīns	Var pazemināt takrolima minimālo mērķa koncentrāciju asinīs un paaugstināt transplantāta atgrūšanas risku. Mijiedarbības mehānisms līdz šim vēl nav zināms.	Jākontrolē takrolima minimālā mērķa koncentrācija asinīs un jāpalielina takrolima deva, ja nepieciešams *[skatīt 4.2. apakšpunktu]*. Rūpīgi jākontrolē transplantāta darbība.
Zāles, par kurām ir zināms, ka tām ir augsta afinitāte pret plazmas olbaltumvielām, piemēram: NPL, iekšķīgi lietojami antikoagulanti, iekšķīgi lietojamas pretdiabēta zāles	Takrolims plaši saistās ar plazmas olbaltumvielām. Jāapsver iespējamā mijiedarbība ar citām aktīvajām vielām, kurām ir augsta afinitāte pret plazmas olbaltumvielām.	Jākontrolē takrolima minimālā mērķa koncentrācija asinīs un, ja nepieciešams, jāpielāgo takrolima deva *[skatīt 4.2. apakšpunktu]*.
Prokinētiski līdzekļi: metoklopramīds, cisaprīds, cimetidīns un magnija alumīnija hidroksīds	Var paaugstināt takrolima minimālo mērķa koncentrāciju asinīs un paaugstināt nopietnu blakusparādību risku (piemēram, neirotoksicitāti, QT intervāla pagarināšanos).	Jākontrolē takrolima minimālā mērķa koncentrācija asinīs un, ja nepieciešams, jāsamazina takrolima deva *[skatīt 4.2. apakšpunktu]*. Rūpīgi jākontrolē nieru darbība, QT intervāla pagarināšanās EKG un citas blakusparādības.
Kortikosteroīdu uzturošās devas	Var pazemināt takrolima minimālo mērķa koncentrāciju asinīs un paaugstināt transplantāta atgrūšanas risku *[skatīt 4.4. apakšpunktu]*.	Jākontrolē takrolima minimālā mērķa koncentrācija asinīs un, ja nepieciešams, jāpalielina takrolima deva *[skatīt 4.2. apakšpunktu]*. Rūpīgi jākontrolē transplantāta darbība.

Zāļu/vielu klase vai nosaukums	Zāļu mijiedarbības ietekme	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
Lielas prednizolona vai metilprednizolona devas	Lietojot akūtas atgrūšanas ārstēšanai, var ietekmēt (paaugstināt vai pazeminināt) takrolima koncentrāciju asinīs.	Jākontrolē takrolima minimālā mērķa koncentrācija asinīs un, ja nepieciešams, jāpielāgo takrolima deva.
Tiešas darbības pretvīrusu līdzekļi	Var ietekmēt takrolima farmakokinētiku, ja vienlaicīgas tiešas darbības pretvīrusu līdzekļu lietošanas laikā mainās aknu darbība, kas saistīta ar hepatīta vīrusa klīrensu. Iespējama takrolima koncentrācijas pazemināšanās asinīs. Tomēr dažu tiešas darbības pretvīrusu līdzekļu CYP3A4 inhibējošais potenciāls var neitralizēt šo ietekmi vai izraisīt takrolima koncentrācijas paaugstināšanos asinīs.	Jākontrolē takrolima minimālā mērķa koncentrācija asinīs un, ja nepieciešams, jāpielāgo takrolima deva, lai nodrošinātu nepārtrauktu efektivitāti un drošumu.
Kanabidiols (P-gp inhibitors)	Ir ziņots par paaugstinātu takrolima līmeni asinīs, lietojot takrolimu vienlaicīgi ar kanabidiolu. Tas var būt zarnu P-glikoproteīna inhibīcijas dēļ, kā rezultātā palielinās takrolima biopieejamība.	Takrolims un kanabidiols jālieto vienlaicīgi ar piesardzību, rūpīgi novērojot blakusparādības. Jākontrolē takrolima minimālā koncentrācija asinīs un, ja nepieciešams, jāpielāgo takrolima deva *[skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu]*.

Takrolima vienlaicīga lietošana ar zīdītāju rapamicīna mērķa (*mTOR – mammalian target of rapamycin*) inhibitoru (piemēram, sirolimu, everolimu) var paaugstināt trombotiskās mikroangiopātijas risku (tai skaitā, trombotisko trombocitopēnisko purpuru un hemolītiski urēmisko sindromu) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Tā kā terapija ar takrolimu var būt saistīta ar hiperkaliēmiju vai tas var paaugstināt jau esošu hiperkaliēmiju, jāizvairās no liela daudzuma kālija vai kāliju aizturošo diurētisko līdzekļu (piemēram, amilorīda, triamterēna vai spironolaktona) lietošanas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Jāievēro piesardzība, ja takrolimu lieto vienlaikus ar citiem līdzekļiem, kuri paaugstina kālija koncentrāciju serumā, piemēram, trimetoprimu un kotrimoksazolu (trimetoprimu/sulfametoksazolu), jo trimetoprims ir zināms kā kāliju aizturošs diurētisks līdzeklis, tāpat kā amilorīds. Ir ieteicama rūpīga kālija koncentrācijas kontrole serumā.

Takrolima ietekme uz citu zāļu metabolismu

Zināms, ka takrolims ir CYP3A4 inhibitors; tādēļ takrolima un citu zāļu, ko metabolizē CYP3A4, vienlaicīga lietošana var ietekmēt šo zāļu metabolismu.
Lietojot vienlaicīgi ar takrolimu, pagarinās ciklosporīna eliminācijas pusperiods. Papildus tam var rasties sinerģiska/papildus nefrotoksiska iedarbība. Šā iemesla dēļ nav ieteicama vienlaicīga ciklosporīna un takrolima lietošana, un pacientiem, kuriem ordinē takrolimu un kuri iepriekš saņēmuši ciklosporīnu, jāievēro piesardzība (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).
Ir pierādīts, ka takrolims paaugstina fenitoīna līmeni asinīs.
Tā kā takrolims var samazināt steroīdo kontracepcijas līdzekļu klīrensu, kas var izraisīt pastiprinātu hormonu iedarbību, īpaša uzmanība jāpievērš kontracepcijas metodes izvēlei.

Zināšanas par takrolima un statīnu mijiedarbību ir ierobežotas. Klīniskie dati liecina, ka, lietojot vienlaicīgi ar takrolimu, statīnu farmakokinētika būtiski nemainās.
Dati par dzīvniekiem liecina, ka takrolims var samazināt fenobarbitāla un antipirīna klīrensu un pagarināt to eliminācijas pusperiodu.

Mikofenolskābe
Pārejot no kombinētās terapijas ar ciklosporīnu, kurš ietekmē mikofenolskābes enterohepātisko recirkulāciju, uz takrolimu, kuram nepiemīt šāda iedarbība, jāievēro piesardzība jo šādā gadījumā var mainīties mikofenolskābes iedarbība. Zāles, kas ietekmē mikofenolskābes enterohepātisko ciklu, var pazemināt mikofenolskābes līmeni plazmā un tās efektivitāti. Mainot terapiju no ciklosporīna uz takrolimu vai otrādi, ir lietderīgi kontrolēt mikofenolskābes zāļu terapeitisko koncentrāciju.

Cita veida mijiedarbība, kas izraisījusi klīniski nelabvēlīgu ietekmi

Imūnsupresīvie līdzekļi var ietekmēt atbildes reakciju uz vakcinēšanu, un vakcinācija ārstēšanas laikā ar takrolimu var būt mazāk efektīva. Jāizvairās no dzīvu novājinātu vakcīnu lietošanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par cilvēkiem liecina, ka takrolims šķērso placentu. Dati, kas pieejami par orgānu transplantātu recipientiem, neliecina par paaugstinātu nevēlamu blakusparādību risku saistībā ar grūtniecību vai tās iznākumu takrolima lietošanas laikā, salīdzinot ar citiem imūnsupresīviem līdzekļiem. Tomēr ir ziņots par spontāna aborta gadījumiem. Citi attiecīgu epidemioloģisko pētījumu dati šobrīd nav pieejami. Takrolima lietošanu grūtniecēm var apsvērt tikai gadījumā, ja nav drošākas alternatīvas un ja paredzamais ieguvums attaisno iespējamo risku auglim. Ja auglis ir bijis pakļauts takrolima iedarbībai dzemdē (*in utero*), ieteicams novērot, vai jaundzimušajam nerodas iespējamās takrolima nevēlamās blakusparādības (it īpaši ietekme uz nierēm). Pastāv priekšlaicīgu dzemdību (<37. nedēļu) risks (sastopamība 66 no 123 dzemdībām, t.i., 53,7%; tomēr dati liecina, ka vairumam jaundzimušo bija normāla dzimšanas ķermeņa masa atbilstoši grūtniecības periodam), kā arī hiperkaliēmijas risks jaundzimušajam (sastopamība 8 gadījumi uz 111 jaundzimušajiem, t.i. 7,2%), kas tomēr spontāni normalizējas. Žurkām un trušiem takrolims izraisīja toksisku iedarbību uz embriju un augli, lietojot devās, kurām pierādīta toksiska ietekme uz mātītes organismu (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Dati par cilvēkiem liecina, ka takrolims izdalās mātes pienā. Tā kā nevar izslēgt kaitīgu ietekmi uz jaundzimušo, sievietes, kuras lieto Envarsus, nedrīkst barot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Žurkām tika novērota negatīva takrolima ietekme uz tēviņu auglību, samazinot spermatozoīdu skaitu un kustīgumu (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Envarsus maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Takrolims var izraisīt redzes un neiroloģiskus traucējumus. Šī ietekme var pastiprināties, ja Envarsus lieto vienlaicīgi ar alkoholu.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņots par šādām nevēlamām takrolima blakusparādībām (rodas >10% pacientu): trīce, nieru darbības traucējumi, hiperglikēmiski stāvokļi, cukura diabēts, hiperkaliēmija, infekcijas, hipertensija un bezmiegs.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamo blakusparādību sastopamības biežuma iedalījums ir šāds: ļoti bieži (≥1/10), bieži (≥1/100 līdz <1/10), retāk (≥1/1 000, līdz <1/100), reti (≥1/10 000 līdz <1/1 000), ļoti reti (<1/10 000), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Infekcijas un infestācijas
Pacientiem, kuri saņem takrolimu, bieži ir paaugstināts infekciju (vīrusu, bakteriālu, sēnīšu un protozoju) risks. Iepriekš esošu infekciju norise var paasināties. Var rasties gan vispārējās, gan lokālas infekcijas.
Pacientiem, kuri lietojuši imūnsupresīvus līdzekļus, tajā skaitā takrolimu, novērota CMV infekcija, ar BK vīrusu saistīta nefropātija, kā arī ar JC vīrusu saistīta progresējoša multifokāla leikoencefalopātija (PML).

Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)
Pacientiem, kuri saņem imūnsupresīvu terapiju, ir paaugstināts ļaundabīgu audzēju attīstības risks. Takrolima terapijas laikā ziņots par labdabīgu un ļaundabīgu audzēju rašanos, tajā skaitā EBV izraisītiem limfoproliferatīviem traucējumiem un ļaundabīgiem ādas audzējiem.

Imūnās sistēmas traucējumi
Pacientiem, kuri saņem takrolimu, ziņots par alerģiskām un anafilaktoīdām reakcijām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Orgānu sistēmu klasifikācija	**Nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums**					
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināmi
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		anēmija, trombocitopēnija, leikopēnija, novirzes sarkano asins šūnu analīzēs, leikocitoze	koagulopātijas, pancitopēnija, neitropēnija, novirzes asinsreces un asinsteces analīzēs, trombotiska mikroangiopātija	trombotiska trombocitopē-niska purpura, hipoprotrombi-nēmija		izolēta sarkanās rindas šūnu aplāzija, agranulo-citoze, hemolītiskā anēmija, febrila neitropēnija
Endokrīnās sistēmas traucējumi				hirsūtisms		

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums					
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināmi
Vielmaiņas un uztures traucējumi	cukura diabēts, hiperglikēmija, hiperkaliēmija	anoreksija, metaboliskā acidoze, citas elektrolītu novirzes, hiponātriēmija, pārmērīgs šķidruma daudzums organismā, hiperurikēmija, hipomagnēmija, hipokaliēmija, hipokalciēmija, samazināta ēstgriba, hiperholesterinēmija, hiperlipidēmija, hipertrigliceridēmija, hipofosfatēmija	dehidratācija, hipoglikēmija, hipoproteinē-mija, hiperfosfātēmija			
Psihiskie traucējumi	bezmiegs	apjukums un dezorientācija, depresija, trauksmes simptomi, halucinācijas, psihiski traucējumi, nomākts garastāvoklis, garastāvokļa svārstības un traucējumi, nakts murgi	psihotiski traucējumi			
Nervu sistēmas traucējumi	galvassāpes, trīce	nervu sistēmas traucējumi, krampji, apziņas traucējumi, perifēras neiropātijas, reibonis, parestēzijas un dizestēzijas, rakstīšanas traucējumi	encefalopātija, asiņošana centrālajā nervu sistēmā un cerebrovasku-lāri traucējumi, koma, runas un valodas traucējumi, paralīze un parēze, amnēzija	hipertonija	miastēnija	mugurējas atgriezenis-kas encefalo-pātijas sindroms (PRES)
Acu bojājumi		acu bojājumi, neskaidra redze, fotofobija	katarakta	aklums		redzes nerva neiropātija
Ausu un labirinta bojājumi		troksnis ausīs	pavājināta dzirde	neirosensors kurlums	dzirdes traucējumi	
Sirds funkcijas traucējumi		išēmiski koronārās artērijas traucējumi, tahikardija	sirds mazspēja, kambaru aritmijas un sirdsdarbības apstāšanās, supraventriku-lāras aritmijas, kardiomiopā-tijas, kambaru hipertrofija, sirdsklauves	izsvīdums perikardā	*Torsades de pointes*	

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums					
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināmi
Asinsvadu sistēmas traucējumi	hipertensija	trombemboliski un išēmiski traucējumi, hipotensīvi asinsvadu traucējumi, asiņošana, perifēro asinsvadu traucējumi	ekstremitāšu dziļo vēnu tromboze, šoks, infarkts			
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		plaušu parenhīmas slimības, aizdusa, izsvīdums pleirā, klepus, faringīts, aizlikts deguns un iekaisumi	elpošanas mazspēja, elpceļu slimības, astma	akūts respiratorā distresa sindroms		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	caureja, slikta dūša	kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumu pazīmes un simptomi, vemšana, sāpes kuņģa-zarnu traktā un vēderā, kuņģa-zarnu trakta iekaisuma slimības, kuņģa-zarnu trakta asiņošana, kuņģa-zarnu trakta čūlas un perforācija, ascīts, stomatīts un čūlas, aizcietējums, dispepsijas pazīmes un simptomi, meteorisms, vēdera uzpūšanās un distensija, šķidri izkārnījumi	akūts un hronisks pankreatīts, peritonīts, paralītisks ileuss, gastroezofagālā atviļņa slimība, kuņģa iztukšošanās traucējumi	aizkuņģa dziedzera pseidocista, subileuss		
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		žultsvadu slimības, hepatocelulārs bojājums un hepatīts, holestāze un dzelte		venookluzīva aknu slimība, aknu artērijas tromboze	aknu mazspēja	
Ādas un zemādas audu bojājumi		izsitumi, nieze, alopēcija, pinnes, pastiprināta svīšana	dermatīts, fotosensitivitāte	toksiska epidermas nekrolīze (Laiela sindroms)	Stīvensa-Džonsona sindroms	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		artralģija, muguras sāpes, muskuļu krampji, sāpes ekstremitātēs	locītavu bojājumi	samazinātas kustību spējas		
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	nieru darbības traucējumi	nieru mazspēja, akūta nieru mazspēja, toksiska nefropātija, nieru kanāliņu nekroze, novirzes urīna analīzēs, oligūrija, urīnpūšļa un urīnizvadkanāla simptomi	hemolītiski urēmiskais sindroms, anūrija		nefropātija, hemorāģisks cistīts	

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums					
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināmi
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības			dismenoreja un dzemdes asiņošana			
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		drudzis, sāpes un diskomforts, astēniski stāvokļi, tūska, ķermeņa temperatūras uztveres traucējumi	gripai līdzīga slimība, uzbudinājuma sajūta, slikta pašsajūta, vairāku orgānu mazspēja, spiediena sajūta krūškurvī, temperatūras nepanesamība	kritieni, čūla, spiedoša sajūta krūškurvī, slāpes	palielināts taukaudu daudzums	
Izmeklējumi	novirzes aknu funkcionālajos testos	paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs, ķermeņa masas palielināšanās	paaugstināts amilāzes līmenis asinīs, novirzes EKG, sirdsdarbības ātruma un pulsa novirzes no normas, ķermeņa masas samazināšanās, paaugstināts laktāta dehidrogenāzes līmenis asinīs		novirzes ehokardio-grāfijā	
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas		primāra transplantāta disfunkcija				

Novērotas zāļu lietošanas kļūdas, arī neuzmanības izraisīta, nejauša vai nepārraudzīta ātras vai ilgstošas darbības takrolima zāļu formu aizstāšana. Saistībā ar to ziņots par vairākiem transplantāta tremes gadījumiem.

Klīniskajos pētījumos nieru transplantācijas pacientiem, kuri saņēma Envarsus, visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības (vismaz 2% pacientu) bija trīce, cukura diabēts, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, urīnceļu infekcija, hipertensija, BK vīrusa infekcija, nieru darbības traucējumi, caureja, toksicitāte pret dažādiem līdzekļiem un toksiska nefropātija, turklāt visas šīs blakusparādības attiecīgajā pacientu populācijā tika novērotas uz imūnsupresīvas terapijas fona. Visumā nav novērotas nozīmīgas nevēlamo blakusparādību atšķirības, kuru rašanos saista ar Envarsus lietošanu vienu reizi dienā un takrolima ātras darbības kapsulu (Prograf) lietošanu.
Klīniskajos pētījumos aknu transplantācijas pacientiem, kuri saņēma Envarsus, visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības (vismaz 2% pacientu) bija trīce, galvassāpes, nogurums, hiperkaliēmija, hipertensija, nieru mazspēja, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, reibonis, C hepatīts, muskuļu spazmas, sēnīšu infekcija, leikopēnija, sinusīts un augšējo elpceļu infekcijas (AEI), turklāt visas šīs blakusparādības attiecīgajā pacientu populācijā tika novērotas uz imūnsupresīvas terapijas fona. Tāpat kā nieru transplantācijas recipientiem, arī šajā gadījumā nav novērotas nozīmīgas nevēlamo blakusparādību atšķirības, kuru rašanos saista ar Envarsus lietošanu vienu reizi dienā un takrolima ātras darbības kapsulu (Prograf) lietošanu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pieredze par pārdozēšanu ir ierobežota. Bijuši vairāki ziņojumi par nejaušiem takrolima pārdozēšanas gadījumiem. Ziņots par tādiem simptomiem kā trīce, galvassāpes, slikta dūša un vemšana, infekcijas, nātrene, letarģija, urīnvielas slāpekļa satura asinīs, seruma kreatinīna un alanīna aminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās.
Specifisks antidots terapijai ar takrolimu nav pieejams. Pārdozēšanas gadījumā jāveic vispārēji uzturoši pasākumi un simptomātiska terapija.
Ņemot vērā tā lielo molekulmasu, slikto šķīdību ūdenī un plašo saistīšanos ar eritrocītiem un plazmas olbaltumvielām, tiek uzskatīts, ka takrolims nav dializējams. Atsevišķiem pacientiem ar ļoti augstu zāļu līmeni plazmā hemofiltrācija vai diafiltrācija bija efektīva toksiskās koncentrācijas samazināšanai. Iekšķīgas saindēšanās gadījumā var palīdzēt kuņģa skalošana un/vai adsorbentu (piemēram, aktivētās ogles) lietošana, ja tos lieto neilgi pēc pārdozēšanas.
Jāatzīmē gan, ka nav bijusi tieša pieredze ar Envarsus pārdozēšanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, kalcineirīna inhibitori, ATĶ kods: L04AD02

Darbības mehānisms

Molekulārajā līmenī takrolima iedarbība tiek nodrošināta, saistoties ar citosolisku olbaltumvielu (FKBP12), kas ir atbildīga par vielas iekššūnu uzkrāšanos. FKBP12-takrolima komplekss specifiski un konkurējoši saistās ar kalcineirīnu un aizkavē to, nomācot kalcija atkarīgu T-šūnu signālu pārvadi, tādējādi traucējot citokīnu gēnu komplekta transkripciju.

Farmakodinamiskā iedarbība

Takrolims ir ļoti spēcīgs imūnsupresīvs līdzeklis, kam pierādīta aktivitāte *in vitro* un *in vivo* eksperimentos.
Takrolims galvenokārt inhibē citotoksisku limfocītu veidošanos, kas ir galvenokārt atbildīgi par transplantāta tremi. Takrolims nomāc T-šūnu aktivēšanu un T-līdzētājšūnu atkarīgu B-šūnu proliferāciju, kā arī limfokīnu (piemēram, interleikīnu-2, -3, un γ-interferona) veidošanos un interleikīna-2 receptora ekspresiju.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Klīnisko pētījumu rezultāti, kas veikti, lietojot takrolimu vienu reizi dienā

Nieru transplantācija
Envarsus un Prograf efektivitāte un drošums, lietojot abus kombinācijā ar mikofenolāta mofetilu (MMF) un kortikosteroīdiem, un IL-2 receptoru antagonistu atbilstoši aprūpes standartam. tika salīdzināti randomizētā, dubultaklā, divkāršmaskētā pētījumā 543 pirmreizējiem nieres transplantāta recipientiem.

Pacientu procentuālais īpatsvars ar vienu vai vairāk nekā vienu epizodi par aizdomām par tremi un ārstētu tremi 360 dienu pētījuma laikā Envarsus grupā bija 13,8% (N=268) pacientu un Prograf grupā 15,6% pacientu (N=275). Pētījuma 360 dienu laikā centrāli noteikts un ar biopsiju apstiprināts akūtu tremju rādītājs (*biopsy-confirmed acute rejection*, BPAR) Envarsus grupā bija 13,1% (N=268) un Prograf grupā 13,5% (N=275). Efektivitātes trūkuma rādītājs, vērtējot pēc kombinētā mērķa kritērija, kas definēts kā nāve, transplantāta zaudēšana, centrāli noteikta BPAR un tālākas novērošanas neiespējamība, bija 18,3% Envarsus grupā un 19,6% Prograf grupā. Atšķirība starp ārstēšanas grupām (Envarsus - Prograf) bija -1,35% (95% ticamības intervāls [-7,94%, 5,27%]). Ārstēšanas izraisītas nevēlamās blakusparādības ar letālām sekām novēroja 1,8% Envarsus pacientu un 2,5% Prograf pacientu.

Envarsus un Prograf efektivitāte un drošums, lietojot abus kombinācijā ar mikofenolāta mofetilu (MMF) vai mikofenolāta nātriju (MS) un kortikosteroīdiem, tika salīdzināta 324 stabiliem nieres transplantāta recipientiem. Pētījuma 360 dienu laikā lokāli noteikts BPAR rādītājs Envarsus grupā (N=162) pēc terapijas maiņas no Prograf ar devu attiecību 1:0,7 (mg:mg) bija 1,2% un Prograf terapijas grupā (N=162) tas bija 1,2%. Efektivitātes trūkuma rādītājs, vērtējot pēc kombinētā mērķa kritērija, kas definēts kā nāve, transplantāta zaudēšana, lokāli noteikta BPAR un tālākas novērošanas neiespējamība, bija 2,5% gan Envarsus, gan Prograf grupā. Atšķirība starp ārstēšanas grupām (Envarsus - Prograf) bija 0% (95% ticamības intervāls [-4,21%, 4,21%]). Neveiksmīgas ārstēšanas rādītājs, izmantojot to pašu kombinēto mērķa kritēriju ar centrāli noteiktu BPAR, bija 1,9% Envarsus grupā un 3,7% Prograf grupā (95% ticamības intervāls [-6,51%, 2,31%]). Ārstēšanas izraisītas blakusparādības ar letālām sekām novēroja 1,2% Envarsus pacientu un 0,6% Prograf pacientu.

Aknu transplantācija
Envarsus un takrolima ātras darbības kapsulu farmakokinētiku, efektivitāti un drošumu, lietojot tos kombinācijā ar kortikosteroīdiem, salīdzināja 117 aknu transplantāta recipientiem, no kuriem 88 saņēma Envarsus. Pirmreizējas aknu transplantācijas pētījumā 29 pacienti saņēma Envarsus. Pētījuma 360 dienu laikā, ar biopsiju apstiprinātu akūtu tremju rādītājs Envarsus grupā un takrolima ātras darbības zāļu grupā nozīmīgi neatšķīrās. Kopējais ārstēšanas izsauktu letālu nevēlamo blakusparādību rādītājs apvienotajā pirmreizēju un stabilu aknu transplantāta recipientu populācijā Envarsus grupā un takrolima ātras darbības zāļu grupā nozīmīgi neatšķīrās.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Lietojot zāles pēc maltītes, Envarsus perorālā biopieejamība samazinājās; lietojot uzreiz pēc augsta tauku satura maltītes, uzsūkšanās pakāpe samazinājās par 55% un maksimālā koncentrācija plazmā samazinājās par 22%. Tāpēc Envarsus parasti jālieto tukšā dūšā, lai nodrošinātu maksimālo uzsūkšanos.
Pierādīts, ka cilvēkiem takrolims uzsūcas visā kuņģa-zarnu traktā. Pieejamais takrolims parasti uzsūcas ātri. Envarsus, ir takrolima ilgstošās darbības zāļu forma ar garāku uzsūkšanās profilu pēc iekšķīgas lietošanas un vidējo laiku līdz maksimālajai koncentrācijai asinīs (C_{max}), kas ir apmēram 6 stundas (t_{max}).

Uzsūkšanās ir mainīga, un vidējā iekšķīgi lietojama takrolima biopieejamība ir 20-25% robežās (individuālas robežas pieaugušiem pacientiem ir 6%-43%). Iekšķīgi lietojama Envarsus biopieejamība ir apmēram par 40% augstāka nekā ātras darbības takrolima zāļu formas (Prograf) tādas pašas devas biopieejamība nieru transplantācijas pacientiem.

Lietojot Envarsus, tika novērota augstāka C_{avg} (~50%), mazākas maksimālās/minimālās koncentrācijas svārstības (C_{max}/C_{min}) un garāks T_{max}, salīdzinot gan ar takrolima ātras darbības zāļu formu (Prograf), gan takrolima zāļu formu lietošanai vienu reizi dienā (Advagraf). Lietojot Envarsus tabletes, vidējās C_{max} vērtības, procentuālās svārstību pakāpes un procentuālās novirzes pakāpes vērtības bija būtiski mazākas.

Pastāv spēcīga korelācija starp Envarsus AUC un minimālo līmeni asinīs līdzsvara stāvoklī. Tādēļ minimālās koncentrācijas noteikšana asinīs nodrošina labu sistēmiskās iedarbības vērtējumu.

In vitro testu rezultāti neliecināja par iespējamu devu dempinga risku *in vivo* saistībā ar alkohola lietošanu.

Izkliede

Cilvēkam takrolima izkliedi pēc intravenozas infūzijas var raksturot kā divfāzisku.

Sistēmiskajā asinsritē takrolims cieši saistās ar eritrocītiem, radot kopējo asins/plazmas koncentrācijas izkliedes attiecību apmēram 20:1. Plazmā takrolims plaši (>98,8%) saistās ar plazmas olbaltumvielām, galvenokārt seruma albumīnu un α-1-skābo glikoproteīnu.
Takrolims plaši izplatās organismā. Izkliedes tilpums līdzsvara stāvoklī atbilstoši koncentrācijai plazmā ir aptuveni 1300 l (veseliem indivīdiem). Attiecīgie dati atbilstoši asinīm bija vidēji 47,6 l.

Biotransformācija

Takrolims plaši metabolizējas aknās, galvenokārt ar citohroma P450-3A4 (CYP3A4) un citohroma P450-3A5 (CYP3A5) starpniecību. Takrolims arī nozīmīgi metabolizējas zarnu sieniņā. Konstatēti vairāki metabolīti. Tikai vienam no tiem *in vitro* pierādīta imūnsupresīva iedarbība, līdzīga kā takrolimam. Citiem metabolītiem piemīt tikai vāja imūnsupresīva iedarbība, vai tā nepiemīt vispār. Sistēmiskajā asinsritē konstatējams tikai viens no neaktīviem metabolītiem zemā koncentrācijā. Tādēļ metabolīti neveicina takrolima farmakoloģisko aktivitāti.

Eliminācija

Takrolims ir viela ar zemu klīrensu. Veseliem indivīdiem vidējais kopējais organisma klīrenss, ko aprēķina pēc koncentrācijas asinīs, bija 2,25 l/st. Pieaugušiem aknu, nieru un sirds transplantācijas pacientiem novēroja attiecīgi 4,1 l/st., 6,7 l/st. un 3,9 l/st. rādītājus. Tiek uzskatīts, ka tādi faktori kā zems hematokrīta un olbaltumvielu līmenis, kā rezultātā rodas palielināta nesaistīta takrolima frakcija, vai kortikosteroīdu inducēts pastiprināts metabolisms izraisa lielāku klīrensu pēc transplantācijas. Takrolima eliminācijas pusperiods ir ilgs un mainīgs. Veseliem indivīdiem vidējais eliminācijas pusperiods no asinīm ir aptuveni 30 stundas.
Pēc intravenozas un iekšķīgas ar ^{14}C iezīmēta takrolima lietošanas, lielākā radioaktīvās vielas daļa izdalījās ar izkārnījumiem. Aptuveni 2% radioaktīvās vielas izdalījās ar urīnu. Mazāk par 1% neizmainīta takrolima konstatēja urīnā un izkārnījumos, kas liecina, ka takrolims gandrīz pilnīgi metabolizējas pirms eliminācijas: žults ir galvenais eliminācijas ceļš.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Toksicitātes pētījumos ar žurkām un paviāniem noteica, ka galvenie takrolima toksiskās ietekmes mērķa orgāni ir nieres un aizkuņģa dziedzeris. Žurkām novēroja toksisku takrolima ietekmi uz nervu sistēmu un acīm. Trušiem pēc takrolima intravenozas ievadīšanas novēroja atgriezenisku kardiotoksisku ietekmi.
Toksisku ietekmi uz embriju un augli novēroja žurkām un trušiem un to izraisīja tikai devas, kas izraisīja arī būtisku toksicitāti mātītēm. Žurkām toksiskas devas pavājināja mātīšu reproduktīvo funkciju, tajā skaitā dzemdības, un pēcnācējiem novēroja samazinātu dzimšanas ķermeņa masu, dzīvotspēju un augšanu.
Žurkām novēroja negatīvu takrolima ietekmi uz tēviņu auglību, samazināta spermatozoīdu skaita un kustīguma veidā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Hipromeloze
Laktozes monohidrāts
Makrogols 6 000
Poloksamērs 188
Magnija stearāts
Vīnskābe (E334)
Butilēts hidroksitoluols (E321)
Dimetikons 350

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

30 mēneši.

Pēc alumīnija folijas apvalka noņemšanas: 45 dienas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
Uzglabāt oriģinālā alumīnija folijas apvalkā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/Al blisteri, kas satur 10 ilgstošās darbības tabletes: 3 blisteri ir iepakoti kopā alumīnija folijas apvalkā un satur desikantu.

Iepakojuma lielumi: 30, 60 un 90 ilgstošās darbības tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

<u>Envarsus 0,75 mg ilgstošās darbības tabletes</u>

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

Envarsus 1 mg ilgstošās darbības tabletes

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

Envarsus 4 mg ilgstošās darbības tabletes

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2014. gada 18. jūlijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2019. gada 6. jūnijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē http://www.ema.europa.eu/.

II PIELIKUMS

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Austrija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:
- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms zāļu laišanas tirgū katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāvienojas ar kompetentajām valsts iestādēm par izglītojošas programmas saturu un veidu. Reģistrācijas apliecības

īpašniekam jānodrošina, ka, zālēm nonākot tirgū, visi veselības aprūpes speciālisti, kuri varētu izrakstīt vai izsniegt Envarsus, ir nodrošināti ar izglītojošo materiālu.
Izglītojošos materiālos jāiekļauj šādas daļas:

- zāļu apraksts un lietošanas instrukcija;
- izglītojoši materiāli veselības aprūpes speciālistiem;
- pacienta kartītes, kas jāizsniedz pacientiem kopā ar zālēm.

Izglītojošos materiālos, kas paredzēti veselības aprūpes speciālistiem, jāiekļauj šādas galvenās daļas:

- apstiprinātās indikācijas;
- zāļu izrakstīšanas un izsniegšanas nepieciešamība, pievēršot uzmanību zāļu formai (ilgstošās darbības) un devām (vienu reizi dienā);
- nepieciešamība izvairīties no nejaušas takrolimu saturošu zāļu savstarpējas nomaiņas un nepietiekamas devas vai pārdozēšanas riska nozīmīgums, ja kontrole ir nepietiekama;
- klīniskie riski, kas saistīti ar pārdozēšanu un nepietiekamu devu;
- speciālista uzraudzības un kontroles nepieciešamība, ja ir klīnisks lēmums pāriet uz citām takrolimu saturošām zālēm;
- pacientu kartīšu loma, lai nodrošinātu, ka pacienti tiek informēti par zālēm, ko tie lieto, un ieteikumiem drošai un efektīvai lietošanai, proti, devu vienu reizi dienā, un to, cik svarīgi ir nepieļaut pāriešanu starp citām takrolimu saturošām zālēm, izņemot gadījumus, kas ir saskaņā ar ārsta ieteikumu un ārsta uzraudzībā.

Pacienta kartītei jāiekļauj šādas galvenās daļas:

- zāļu nosaukums;
- norāde, ka deva ir jālieto vienu reizi dienā;
- norāde par nepieciešamību izvairīties no takrolimu saturošu zāļu savstarpējas nomaiņas, izņemot gadījumus, kas ir saskaņā ar ārsta ieteikumiem un ārsta uzraudzībā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

BLISTERU KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Envarsus 0,75 mg ilgstošās darbības tabletes
tacrolimusum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra ilgstošās darbības tablete satur 0,75 mg takrolima (monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkākai informācijai izlasiet lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 ilgstošās darbības tabletes
60 ilgstošās darbības tabletes
90 ilgstošās darbības tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Vienu reizi dienā.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nenorīt desikantu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
Izlietojiet visas ilgstošās darbības tabletes 45 dienu laikā pēc alumīnija apvalka atvēršanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C
Uzglabāt oriģinālā alumīnija folijas apvalkā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Envarsus 0,75 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Envarsus 0,75 mg ilgstošās darbības tabletes
tacrolimus

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Chiesi

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Vienu reizi dienā.

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

ALUMĪNIJA FOLIJAS APVALKS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Envarsus 0,75 mg ilgstošās darbības tabletes
tacrolimus
Iekšķīgai lietošanai.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

30 tabletes

6. CITA

Izlietojiet visas ilgstošās darbības tabletes 45 dienu laikā pēc alumīnija apvalka atvēršanas.
Uzglabāt oriģinālā alumīnija folijas apvalkā, lai pasargātu no gaismas.
Vienu reizi dienā.

Chiesi

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

BLISTERU KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Envarsus 1 mg ilgstošās darbības tabletes
tacrolimusum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra ilgstošās darbības tablete satur 1 mg takrolima (monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkākai informācijai izlasiet lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 ilgstošās darbības tabletes
60 ilgstošās darbības tabletes
90 ilgstošās darbības tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Vienu reizi dienā.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nenorīt desikantu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
Izlietojiet visas ilgstošās darbības tabletes 45 dienu laikā pēc alumīnija apvalka atvēršanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C
Uzglabāt oriģinālā alumīnija folijas apvalkā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Envarsus 1 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Envarsus 1 mg ilgstošās darbības tabletes
tacrolimus

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Chiesi

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Vienu reizi dienā.

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

ALUMĪNIJA FOLIJAS APVALKS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Envarsus 1 mg ilgstošās darbības tabletes
tacrolimus
Iekšķīgai lietošanai.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

30 tabletes

6. CITA

Izlietojiet visas ilgstošās darbības tabletes 45 dienu laikā pēc alumīnija apvalka atvēršanas.
Uzglabāt oriģinālā alumīnija folijas apvalkā, lai pasargātu no gaismas.
Vienu reizi dienā.

Chiesi

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

BLISTERU KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Envarsus 4 mg ilgstošās darbības tabletes
tacrolimusum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra ilgstošās darbības tablete satur 4 mg takrolima (monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkākai informācijai izlasiet lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 ilgstošās darbības tabletes
60 ilgstošās darbības tabletes
90 ilgstošās darbības tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Vienu reizi dienā.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nenorīt desikantu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
Izlietojiet visas ilgstošās darbības tabletes 45 dienu laikā pēc alumīnija apvalka atvēršanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C
Uzglabāt oriģinālā alumīnija folijas apvalkā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Envarsus 4 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Envarsus 4 mg ilgstošās darbības tabletes
tacrolimus

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Chiesi

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Vienu reizi dienā.

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

ALUMĪNIJA FOLIJAS APVALKS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Envarsus 4 mg ilgstošās darbības tabletes
tacrolimus
Iekšķīgai lietošanai.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

30 tabletes

6. CITA

Izlietojiet visas ilgstošās darbības tabletes 45 dienu laikā pēc alumīnija apvalka atvēršanas.
Uzglabāt oriģinālā alumīnija folijas apvalkā, lai pasargātu no gaismas.
Vienu reizi dienā.

Chiesi

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Envarsus 0,75 mg ilgstošās darbības tabletes
Envarsus 1 mg ilgstošās darbības tabletes
Envarsus 4 mg ilgstošās darbības tabletes

tacrolimusum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Envarsus un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Envarsus lietošanas
3. Kā lietot Envarsus
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Envarsus
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Envarsus un kādam nolūkam to lieto

Envarsus satur aktīvo vielu takrolimu. Tas ir imūno sistēmu nomācošs līdzeklis. Pēc nieres vai aknas transplantācijas, Jūsu organisma imūnā sistēma mēģinās jauno orgānu atgrūst (nepieņemt).

Envarsus lieto, lai kontrolētu Jūsu organisma imūnās sistēmas atbildes reakciju, ļaujot Jūsu organismam pieņemt transplantēto orgānu.

Envarsus Jums arī var nozīmēt, lai pārtrauktu transplantētās aknas, nieres, sirds vai cita orgāna atgrūšanu, ja agrāk saņemtā ārstēšana pēc transplantācijas nav spējusi kontrolēt šādu imūnās sistēmas reakciju.

Envarsus paredzēts lietošanai pieaugušajiem.

2. Kas Jums jāzina pirms Envarsus lietošanas

Nelietojiet Envarsus šādos gadījumos
- ja Jums ir alerģija pret takrolimu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir alerģija pret sirolimu vai jebkuru makrolīdu grupas antibiotisko līdzekli (piemēram, eritromicīnu, klaritromicīnu, josamicīnu).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā
Envarsus satur aktīvo vielu takrolimu, ilgstošās darbības zāļu formā. Envarsus lieto vienu reizi dienā un tas **nav** aizstājams ar citām pieejamām takrolimu saturošām zālēm (ātras darbības vai ilgstošas darbības) vienādās devās.

Pirms Envarsus lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:
- ja Jums ir vai ir bijuši aknu darbības traucējumi;
- ja Jums ir caureja ilgāk par vienu dienu;
- ja Jūs lietojat zāles, kas ir minētas sadaļā „Citas zāles un Envarsus";
- ja Jums ir sirds elektriskās aktivitātes izmaiņas, ko sauc par QT intervāla pagarināšanos.
- ja Jums ir stipras sāpes vēderā kopā ar citiem simptomiem, piemēram, drebuļiem, drudzi, sliktu dūšu vai vemšanu, vai bez tiem;
- infekcija, kas izraisa nieru darbības traucējumus vai neiroloģiskus simptomus;
- galvassāpes, psihiskā stāvokļa izmaiņas, krampji un redzes traucējumi;
- vājums, ādas vai acu krāsas izmaiņas, viegla zilumu veidošanās, infekcija, klepus, anēmija.
- ja Jums ir vai bijuši sīko asinsvadu bojājumi, zināmi, kā trombotiskā mikroangiopātija/trombotiskā trombocitopēniska purpura/hemolītiski urēmiskais sindroms. Pastāstiet ārstam, ja Jums attīstās drudzis, zilumi zem ādas (kas var parādīties kā sarkani punktiņi), neizskaidrojams nogurums, apjukums, dzeltena āda vai acis (dzelte), samazināta urīna izdalīšanās, redzes zudums un krampji (skatīt 4. punktu). Lietojot takrolimu kopā ar sirolimu vai everolimu, šo simptomu attīstības risks var palielināties.

Izvairieties no jebkādu ārstniecības augu līdzekļu, piemēram, divšķautņu asinszāles (*Hypericum perforatum*), vai jebkādu citu ārstniecības augu līdzekļu lietošanas, jo tas var ietekmēt Envarsus efektivitāti un devu, kas Jums jāsaņem. Ja rodas šaubas, pirms jebkādu ārstniecības augu līdzekļu vai preparātu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Ārstam var būt nepieciešams pielāgot Jūsu Envarsus devu, vai arī ārsts izlems pārtraukt ārstēšanu ar takrolimu.

Jums regulāri jāsazinās ar ārstu. Ik pa laikam ārsts var nozīmēt Jums asins un urīna analīzes, sirds vai acu pārbaudes, lai noteiktu piemērotāko Envarsus devu.

Envarsus lietošanas laikā Jums ir jāierobežo saules un UV (ultravioletā) starojuma iedarbības laiks. Tas ir tāpēc, ka imūno sistēmu nomācoši līdzekļi var paaugstināt ādas vēža risku. Valkājiet piemērotu aizsargājošu apģērbu un lietojiet aizsarglīdzekļus ar augstu aizsardzības faktoru pret saules starojumu.

Bērni un pusaudži
Envarsus lietošana nav ieteicama bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem.

Citas zāles un Envarsus
Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes un augu izcelsmes līdzekļus.

Envarsus nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar ciklosporīnu (citas zāles, ko lieto, lai novērstu transplantētā orgāna atgrūšanu).

Ja Jums ir jāapmeklē ārsts, kas nav transplantācijas speciālists, pastāstiet ārstam, ka lietojat takrolimu. Ja Jums ir jālieto citas zāles, kas var paaugstināt vai pazeminināt takrolima koncentrāciju asinīs, ārstam var rasties nepieciešamība konsultēties ar transplantācijas speciālistu.

Envarsus līmeni asinīs var ietekmēt citas zāles, ko lietojat, savukārt citu zāļu līmeni asinīs var ietekmēt Envarsus lietošana. Tādēļ var būt nepieciešams pārtraukt Envarsus lietošanu, palielināt vai samazināt tā devu.

Dažiem pacientiem citu zāļu lietošanas laikā paaugstinājās takrolima koncentrācija asinīs. Tas var izraisīt nopietnas blakusparādības, tādas kā nieru problēmas, nervu sistēmas traucējumus un sirdsdarbības ritma traucējumus (skatīt 4. punktu).

Ļoti drīz pēc citu zāļu lietošanas uzsākšanas var rasties ietekme uz Envarsus koncentrāciju asinīs, tādēļ bieža nepārtraukta Envarsus koncentrācijas kontrole asinīs ir nepieciešama pirmajās dienās pēc citu zāļu lietošanas uzsākšanas un regulāri, kamēr turpināt ārstēšanos ar citām zālēm. Dažas citas zāles var izraisīt takrolima koncentrācijas pazemināšanos asinīs, kas var paaugstināt transplantētā orgāna atgrūšanas risku. Īpaši svarīgi ir pastāstīt ārstam, ka Jūs lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis šādas zāles:

- pretsēnīšu līdzekļus un antibiotiskos līdzekļus, it īpaši tos, ko sauc par makrolīdu grupas antibiotiskajiem līdzekļiem un lieto infekciju ārstēšanai (piemēram, ketokonazols, flukonazols, itrakonazols, posakonazols, vorikonazols, klotrimazols, izavukonazols, mikonazols, kaspofungīnu, telitromicīns, eritromicīns, klaritromicīns, josamicīns, azitromicīns, rifampicīns, rifabutīns, izoniazīds un flukloksacilīns);
- letermovīru, ko lieto, lai novērstu CMV (cilvēka citomegalovīruss) izraisītu slimību;
- HIV proteāzes inhibitorus (piemēram, ritonavīru, nelfinavīru, sahinavīru), pastiprinātāju kobicistatu un kombinētās tabletes vai HIV nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitorus (efavirenzu, etravirīnu, nevirapīnu), ko lieto HIV infekcijas ārstēšanai;
- CHV proteāzes inhibitorus (piemēram, telaprevīru, boceprevīru ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra kombināciju ar dasabuvīru vai bez tā, elbasvīru/grazoprevīru un glekaprevīru/pibrentasvīru), ko lieto C hepatīta ārstēšanai;
- nilotinibu un imatinibu, idelalisibu, ceritinibu, krizotinibu, apalutamīdu, enzalutamīdu vai mitotānu (lieto noteiktu vēža veidu ārstēšanai);
- mikofenolskābi, ko lieto, lai nomāktu imūno sistēmu transplantāta atgrūšanas novēršanai;
- zāles kuņģa čūlas vai skābes atviļņa ārstēšanai (piemēram, omeprazolu, lansoprazolu vai cimetidīnu);
- pretvemšanas līdzekļus, ko lieto sliktas dūšas vai vemšanas ārstēšanai (piemēram, metoklopramīdu);
- cisaprīdu vai antacīdus, kas satur magnija/alumīnija hidroksīdu, ko lieto grēmu ārstēšanai;
- kontracepcijas tabletes vai citus hormonālos līdzekļus, kas satur etinilestradiolu vai danazolu;
- zāles, ko lieto augsta asinsspiediena vai sirds slimību ārstēšanai (piemēram, nifedipīnu, nikardipīnu, diltiazemu un verapamilu);
- antiaritmiskas zāles (piemēram, amiodaronu), ko lieto, lai kontrolētu aritmiju (neregulāru sirdsdarbību);
- zāles, kuras pazīstamas kā „statīni", ko lieto, lai samazinātu paaugstinātu holesterīna un triglicerīdu līmeni;
- karbamazepīnu, fenitoīnu vai fenobarbitālu, ko lieto epilepsijas ārstēšanai;
- metamizolu, ko lieto sāpju un drudža ārstēšanai;
- kortikosteroīdus: prednizolonu un metilprednizolonu, kas pieder kortikosteroīdu grupai, ko lieto iekaisumu ārstēšanai vai, lai nomāktu imūno sistēmu (piemēram, transplantāta atgrūšanu);
- nefazodonu, ko lieto depresijas ārstēšanai;
- ārstniecības augu līdzekļus, kas satur divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) vai *Schisandra sphenanthera* ekstraktus;
- kanabidiolu (cita starpā lieto arī krampju ārstēšanai).

Pastāstiet ārstam, ja Jūs saņemat terapiju C hepatīta ārstēšanai. Zāles, ko lieto C hepatīta ārstēšanai, var mainīt Jūsu aknu darbību un ietekmēt takrolima koncentrāciju asinīs. Takrolima koncentrācija asinīs var pazemināties vai paaugstināties atkarībā no parakstītajām zālēm pret C hepatītu. Pēc C hepatīta ārstēšanas uzsākšanas ārstam būtu rūpīgi jākontrolē takrolima koncentrācija asinīs un jāveic nepieciešama Envarsus devas pielāgošana.

Pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat vai Jums jālieto ibuprofēns (lieto drudža, iekaisuma un sāpju ārstēšanai), antibiotikas (kotrimoksazols, vankomicīns vai aminoglikozīdu grupas antibiotikas, tādas kā gentamicīns), amfotericīns B (lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai), vai pretvīrusu līdzekļi (lieto vīrusu infekciju ārstēšanai, piemēram, aciklovīrs ganciklovīrs, cidofovīrs, foskarnets). Lietojot vienlaicīgi ar Envarsus, tie var pasliktināt nieru vai nervu sistēmas traucējumus.

Pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat sirolimu vai everolimu. Lietojot takrolimu kopā ar sirolimu vai everolimu, trombotiskās mikroangiopātijas, trombotiskās trombocitopēniskas purpuras un hemolītiski urēmiskā sindroma attīstības risks var palielināties (skatīt 4. punktu).

Envarsus lietošanas laikā ārstam ir jāzina, vai Jūs lietojat kāliju saturošus uztura bagātinātājus vai noteiktus diurētiskos līdzekļus, ko lieto sirds mazspējas, hipertensijas un nieru slimības gadījumā (piemēram, amilorīdu, triamterēnu vai spironolaktonu), vai antibiotikas trimetoprimu vai kotrimoksazolu, kuri var paaugstināt kālija līmeni asinīs, nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus (NPL, piemēram, ibuprofēnu), ko lieto drudža, iekaisuma un sāpju ārstēšanai, antikoagulantus (asins šķidrinātājus) vai iekšķīgi lietojamas pretdiabēta zāles.

Ja Jums ir nepieciešama jebkāda veida vakcinācija, lūdzu, vispirms par to pastāstiet ārstam.

Envarsus kopā ar uzturu un dzērienu
Envarsus lietošanas laikā izvairieties no greipfrūtu ēšanas (arī sulas), jo tas var ietekmēt zāļu līmeni asinīs.

Grūtniecība un barošana ar krūti
Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība,vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.
Takrolims izdalās mātes pienā. Tāpēc Envarsus lietošanas laikā Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana
Nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet mehānismus, ja Jums pēc Envarsus lietošanas reibst galva vai nāk miegs, vai arī Jums ir neskaidra redze. Šādas reakcijas rodas biežāk, ja Jūs lietojat arī alkoholu.

Envarsus satur laktozi
Envarsus satur laktozi (piena cukuru).
- Envarsus 0,75 mg tabletes: 41,7 mg
- Envarsus 1 mg tabletes: 41,7 mg
- Envarsus 4 mg tabletes: 104 mg

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Envarsus

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
Šīs zāles Jums drīkst nozīmēt tikai ārsts ar pieredzi tādu pacientu ārstēšanā, kam veikta orgānu transplantācija.

Svarīga informācija
Iegādājoties zāles aptiekā, pārliecinieties, ka Jūs vienmēr saņemat vienas un tās pašas takrolimu saturošas zāles, ja vien Jūsu transplantācijas speciālists nav piekritis, ka tās tiek nomainītas ar citām takrolimu saturošām zālēm.
Šīs zāles jālieto vienu reizi dienā. Ja zāles neizskatās tāpat kā parasti vai ir mainījušies lietošanas norādījumi, pēc iespējas ātrāk konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, lai pārliecinātos, ka esat saņēmis pareizās zāles.

Cik daudz Envarsus jālieto
Transplantētā orgāna atgrūšanas profilaksei nepieciešamo sākuma devu Jums noteiks ārsts, aprēķinam izmantojot Jūsu ķermeņa masu.

Ieteicamās sākuma devas tūlīt pēc transplantācijas parasti būs šādās robežās: 0,14 - 0,17 mg/kg ķermeņa masas dienā, atkarībā no transplantētā orgāna. Tādas pašas devas var lietot, ārstējot transplantētā orgāna atgrūšanu.

Jums nepieciešamās zāļu devas lielums ir atkarīgs no Jūsu vispārējā veselības stāvokļa un tā, kādas imūnās sistēmas darbību nomācošas zāles vēl lietojat. Pēc šo zāļu lietošanas uzsākšanas ārsts bieži veiks asins analīzes, lai noteiktu pareizo devu. Vēlāk, lai noteiktu pareizo zāļu devu un periodiski to koriģētu, ārstam būs regulāri jāveic Jums asins analīzes. Pēc Jūsu stāvokļa stabilizēšanās, ārsts parasti samazinās Envarsus devu.

Kā jālieto Envarsus tabletes
Envarsus lieto iekšķīgi vienu reizi dienā, parasti tukšā dūšā.

Lietojiet tabletes uzreiz pēc izņemšanas no blistera. Tabletes ir jānorij **veselas**, uzdzerot glāzi ūdens. Nenorijiet folijas iepakojumā esošo desikantu (mitruma uzsūcējs).

Cik ilgi jālieto Envarsus tabletes
Jums būs jālieto Envarsus katru dienu tikmēr, kamēr Jums būs nepieciešama imūnās sistēmas nomākšana, lai novērstu Jums transplantētā orgāna atgrūšanu. Jums regulāri jāsazinās ar ārstu.

Ja esat lietojis Envarsus vairāk nekā noteikts
Ja Jūs nejauši esat lietojis pārāk daudz Envarsus, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu.

Ja esat aizmirsis lietot Envarsus
Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto tableti. Lietojiet pēc iespējas ātrāk tableti tajā pašā dienā.

Ja pārtraucat lietot Envarsus
Envarsus lietošanas pārtraukšana var paaugstināt transplantētā orgāna atgrūšanas risku. Nepārtrauciet savu ārstēšanos, ja ārsts Jums to nav licis darīt.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Takrolims pavājina Jūsu organisma aizsargmehānismu (imūno sistēmu), kas tik spēcīgi necīnīsies ar infekciju. Tāpēc, lietojot Envarsus, Jums var būt lielāka iespēja saslimt ar infekciju.
Dažas infekcijas var būt nopietnas vai letālas un var ietvert infekcijas, kuras izraisa baktērijas, vīrusi, sēnītes, parazīti vai citas infekcijas.
Nekavējoties pastāstiet Jūsu ārstam, ja Jums parādās infekcijas pazīmes, tai skaitā:
- drudzis, klepus, sāpes rīklē, vājuma sajūta vai kopumā slikta pašsajūta;
- atmiņas zudums, domāšanas traucējumi, apgrūtināta staigāšana vai redzes zudums – tās var būt saistītas ar ļoti retu, nopietnu smadzeņu infekciju, kas var būt letāla (progresējoša multifokāla leikoencefalopātija (PML)).

Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Jums rodas nopietnas blakusparādības.
Var rasties nopietnas blakusparādības, tajā skaitā alerģiskas un anafilaktiskas reakcijas. Ziņots par labdabīgiem un ļaundabīgiem audzējiem pēc Envarsus lietošanas.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ir kāda no šādām nopietnām blakusparādībām vai ir aizdomas par to:

Nopietnas biežas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):
- kuņģa-zarnu trakta perforācija: spēcīgas sāpes vēderā, ar vai bez citiem simptomiem, piemēram, drebuļi, drudzis, slikta dūša vai vemšana;
- nepietiekama transplantētā orgāna darbība;
- neskaidra redze.

Nopietnas retākas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):
- trombotiskā mikroangiopātija (sīko asinsvadu bojājumi), tai skaitā, hemolītiski urēmiskais sindroms, stāvoklis, kam ir raksturīgi šādi simptomi: samazināts urīna daudzums vai tā nav (akūta nieru mazspēja), izteikts nogurums, dzeltena āda vai acis (dzelte) un patoloģiski zilumi vai asiņošana un infekcijas pazīmes.

Nopietnas retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 1 000 cilvēkiem):
- trombotiska trombocitopēniska purpura: stāvoklis, kas ietver sīko asinsvadu bojājumus un kuram ir raksturīgs drudzis un zilumi zem ādas, kas var izpausties kā sarkani punkti, ar neizskaidrojamu izteiktu nogurumu vai bez tā, apjukumu, dzeltenu ādu vai acīm (dzelte), ar akūtas nieru mazspējas simptomiem (samazināts urīna daudzums vai tā nav), redzes zudumu vai krampjiem;
- toksiska epidermas nekrolīze: ādas vai gļotādas erozija un pūšļu veidošanās, sarkana, pietūkusi āda, kas var atslāņoties plašos ķermeņa laukumos;
- aklums.

Nopietnas ļoti retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 000 cilvēkiem):
- Stīvensa-Džonsona sindroms: neizskaidrojamas sāpes ādā, kas plaši izplatās, sejas pietūkums, nopietna slimība ar pūšļu veidošanos uz ādas, mutē, acīs un uz dzimumorgāniem, nātrene, mēles pietūkums, sarkani vai violeti ādas izsitumi, kas izplatās, ādas lobīšanās;
- *Torsades de pointes*: sirdsdarbības biežuma izmaiņas, ar vai bez šādiem simptomiem, piemēram, sāpes krūtīs (stenokardija), ģībonis, reibonis vai slikta dūša, sirdsklauves (jūtama sirdsdarbība) un apgrūtināta elpošana.

Nopietnas blakusparādības – biežums nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):
- oportūnistiskas infekcijas (bakteriālas, sēnīšu, vīrusu un vienšūņu): ilgstoša caureja, drudzis un rīkles iekaisums;
- pēc ārstēšanas imūnsupresijas rezultātā ziņots par labdabīgiem un ļaundabīgiem audzējiem;
- ir saņemti ziņojumi par sarkanās rindas šūnu aplāziju (ļoti izteikta sarkano asins šūnu skaita samazināšanās), hemolītisko anēmiju (sarkano asins šūnu skaita samazināšanās to patoloģijas dēļ, ko pavada nogurums) un febrilu neitropēniju (balto asins šūnu, kas cīnās ar infekciju, skaita samazināšanās, ko pavada drudzis). Nav precīzi zināms, cik bieži šīs blakusparādības rodas. Jums var nebūt simptomu vai atkarībā no slimības smaguma Jums var būt: nogurums, apātija, patoloģisks ādas bālums, elpas trūkums, reibonis, galvassāpes, sāpes krūtīs un aukstuma sajūta rokās un kājās;
- ir ziņojumi par agranulocitozi (ievērojama balto asins šūnu skaita samazināšanās, ko pavada čūlas mutē, drudzis un infekcija(-as)). Jums var nebūt simptomu vai Jūs varat just pēkšņu drudzi, drebuļus un rīkles iekaisumu;
- alerģiskas un anafilaktiskas reakcijas ar šādiem simptomiem: pēkšņi rodas niezoši izsitumi (nātrene), plaukstu, pēdu, potīšu, sejas, lūpu, mutes vai rīkles pietūkums (kas var apgrūtināt rīšanu vai elpošanu), un Jūs jūtat, ka varat noģībt;
- mugurējas atgriezeniskas encefalopātijas sindroms (PRES): galvassāpes, apjukums, garastāvokļa izmaiņas, lēkmes un redzes traucējumi. Tās var būt traucējumu pazīmes, ko sauc par mugurējas atgriezeniskas encefalopātijas sindromu, par ko ziņots dažiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar takrolimu;
- optiskā neiropātija (optiskā nerva patoloģija): redzes traucējumi, piemēram, neskaidra redze, izmaiņas krāsu redzē, grūtības redzēt detalizēti vai Jūsu redzes lauks kļūst ierobežots.

Pēc Envarsus lietošanas var rasties arī zemāk uzskaitītās blakusparādības, un tās var būt nopietnas:

Loti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):
- paaugstināts cukura līmenis asinīs, cukura diabēts, paaugstināts kālija līmenis asinīs;
- miega traucējumi;
- trīce, galvassāpes;
- paaugstināts asinsspiediens;
- novirzes aknu funkcionālajos testos;

- caureja, slikta dūša;
- nieru darbības traucējumi.

Biežas blakusparādības (var rasties mazāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):
- samazināts asins šūnu (trombocītu, sarkano vai balto šūnu) skaits, palielināts balto asins šūnu skaits, sarkano asins šūnu skaita izmaiņas (nosaka asins analīzēs);
- pazeminināts magnija, fosfāta, kālija, kalcija vai nātrija līmenis asinīs, šķidruma aizture, paaugstināts urīnskābes vai lipīdu līmenis asinīs, samazināta ēstgriba, ēstgribas zudums, paaugstināts asins skābums, citas izmaiņas asins sāļu sastāvā (nosaka asins analīzēs);
- trauksme, apjukums un dezorientācija, depresija, garastāvokļa izmaiņas, nakts murgi, halucinācijas, psihiski traucējumi;
- krampju lēkmes, apziņas traucējumi, plaukstu un pēdu tirpšana un nejutīgums (dažreiz sāpīgs), reibonis, rakstīšanas traucējumi, nervu sistēmas traucējumi;
- paaugstināta jutība pret gaismu, acu bojājumi;
- zvanīšanas troksnis ausīs;
- samazināta asinsrite sirds asinsvados, paātrināta sirdsdarbība;
- asiņošana, daļējs vai pilnīgs asinsvadu nosprostojums, pazeminināts asinsspiediens;
- elpas trūkums, plaušu audu izmaiņas, šķidruma uzkrāšanās ap plaušām, rīkles iekaisums, klepus, gripai līdzīgi simptomi;
- iekaisums vai čūlas, kas izraisa sāpes vēderā vai caureju, kuņģa asiņošana, mutes dobuma iekaisums vai čūlas, šķidruma uzkrāšanās vēderā, vemšana, sāpes vēderā, gremošanas traucējumi, aizcietējums, gāzu uzkrāšanās, vēdera uzpūšanās, šķidra vēdera izeja, kuņģa darbības traucējumi;
- žultsvadu slimības, dzeltena āda (aknu bojājuma dēļ), aknu audu bojājums un aknu iekaisums;
- nieze, izsitumi, matu izkrišana, pinnes, pastiprināta svīšana;
- sāpes locītavās, ekstremitātēs vai mugurā, muskuļu krampji;
- nieru darbības traucējumi, samazināts urīna daudzums, urinācijas traucējumi vai sāpīga urinācija;
- vispārējs vājums, drudzis, šķidruma uzkrāšanās organismā, sāpes un diskomforts, paaugstināts enzīma (sārmainās fosfatāzes) līmenis asinīs, ķermeņa masas palielināšanās, temperatūras uztveres traucējumi.

Retākas blakusparādības (var rasties mazāk nekā 1 no 100 cilvēkiem):
- asinsreces traucējumi, visa veida asins šūnu skaita samazināšanās (nosaka asins analīzēs);
- dehidratācija;
- psihotiska uzvedība, piemēram, mānijas, halucinācijas, un apjukums;
- pazeminināts olbaltumvielu vai cukura līmenis asinīs, paaugstināts fosfātu līmenis asinīs;
- koma, asinsizplūdums smadzenēs, insults, paralīze, smadzeņu darbības traucējumi, runas un valodas traucējumi, atmiņas traucējumi;
- acs lēcas apduļķošanās, daļējs vai pilnīgs dzirdes zudums;
- neregulāra sirdsdarbība, sirds apstāšanās, sirdsdarbības traucējumi, sirds muskuļa bojājumi, sirds muskuļa palielināšanās, pastiprināta sirdsdarbība, EKG, sirdsdarbības ātruma un pulsa novirzes;
- asins recekļi ekstremitāšu vēnās, šoks;
- apgrūtināta elpošana, elpceļu traucējumi, astma;
- akūts vai hronisks aizkuņģa dziedzera iekaisums, vēdera dobuma iekšējās sienas plēves iekaisums, zarnu nosprostojums, paaugstināts enzīma (amilāzes) līmenis asinīs, kuņģa satura atvilnis rīklē, aizkavēta kuņģa iztukšošanās;
- ādas iekaisums, dedzināšanas sajūta saules gaismā;
- locītavu bojājumi;
- nespēja urinēt, sāpīgas menstruācijas un patoloģiska menstruālā asiņošana;
- vairāku orgānu mazspēja, gripai līdzīga saslimšana, paaugstināta jutība pret karstumu un aukstumu, spiediena sajūta krūškurvī, nervozitāte vai neparastas sajūtas, paaugstināts enzīma laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs, ķermeņa masas samazināšanās.

Retas blakusparādības (var rasties mazāk nekā 1 no 1 000 cilvēkiem):
- asins recekļu izraisīta neliela asiņošana ādā;
- pastiprināts muskulatūras stīvums;
- kurlums;
- šķidruma uzkrāšanās sirds somiņā;
- akūts elpas trūkums;
- cistu veidošanās aizkuņģa dziedzerī, zarnu nosprostojuma sākuma stadija;
- asinsrites traucējumi aknās;
- nopietna saslimšana ar pūšļu veidošanos uz ādas, mutē, ap acīm un uz dzimumorgāniem; pastiprināts apmatojums;
- slāpes, kritieni, spiediena sajūta krūškurvī, ierobežots kustīgums, čūlas.

Ļoti retas blakusparādības (var rasties mazāk nekā 1 no 10 000 cilvēkiem):
- muskuļu vājums;
- dzirdes traucējumi;
- novirzes sirds skenēšanas izmeklējumā;
- aknu mazspēja;
- sāpīga urinācija ar asins piejaukumu urīnā;
- taukaudu uzkrāšanās.

Ziņošana par blakusparādībām
Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Envarsus

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes, blistera un apvalka pēc „EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
Uzglabāt oriģinālā alumīnija folijas apvalkā, lai pasargātu no gaismas.

Izlietojiet visas ilgstošās darbības tabletes 45 dienu laikā pēc alumīnija apvalka atvēršanas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Envarsus satur

- Aktīvā viela ir takrolims.

  Envarsus 0,75 mg ilgstošās darbības tabletes
  Katra ilgstošās darbības tablete satur 0,75 mg takrolima (monohidrāta veidā).

  Envarsus 1 mg ilgstošās darbības tabletes
  Katra ilgstošās darbības tablete satur 1,0 mg takrolima (monohidrāta veidā).

  Envarsus 4 mg ilgstošās darbības tabletes
  Katra ilgstošās darbības tablete satur 4,0 mg takrolima (monohidrāta veidā).

- Citas palīgvielas ir: hipromeloze, laktozes monohidrāts, makrogols 6000, poloksamērs 188, magnija stearāts, vīnskābe (E334), butilēts hidroksitoluols (E321), dimetikons 350.

Envarsus ārējais izskats un iepakojums
Envarsus 0,75 mg ilgstošās darbības tabletes ir baltas vai gandrīz baltas, ovālas, neapvalkotas tabletes ar iegravētu uzrakstu „0.75" vienā pusē un „TCS" otrā pusē.
Envarsus 1 mg ilgstošās darbības tabletes ir baltas vai gandrīz baltas, ovālas, neapvalkotas tabletes ar iegravētu uzrakstu „1" vienā pusē un „TCS" otrā pusē.
Envarsus 4 mg ilgstošās darbības tabletes ir baltas vai gandrīz baltas, ovālas, neapvalkotas tabletes ar iegravētu uzrakstu „4" vienā pusē un „TCS" otrā pusē.

Envarsus ir pieejams PVH/Al blisteros, kas satur 10 tabletes. 3 blisteri ir iepakoti kopā aizsargājošā alumīnija folijas apvalkā, kurā ir desikants. Pieejami iepakojumi pa 30, 60 un 90 ilgstošās darbības tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo, 26/A
43122 Parma
Itālija

Ražotājs
Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straβe 51 - 61
59320 Ennigerloh
Vācija
vai
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via San Leonardo 96
43122 Parma
Itālija
vai
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Austrija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

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

Latvija
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē http://www.ema.europa.eu.