

UPUTSTVO ZA LEK

Envarsus[®], tablete sa produženim oslobađanjem, 0,75 mg

Envarsus[®], tablete sa produženim oslobađanjem, 1 mg

Envarsus[®], tablete sa produženim oslobađanjem, 4 mg

INN: takrolimus

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da uzimate ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.
- Ovaj lek propisan je samo Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

U ovom uputstvu pročit ćete:

1. Šta je lek Envarsus i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek Envarsus
3. Kako se uzima lek Envarsus
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Envarsus
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

1. Šta je lek Envarsus i čemu je namenjen

Envarsus sadrži aktivnu supstancu takrolimus. Envarsus pripada grupi lekova koji se nazivaju imunosupresivi. Nakon presađivanja organa (npr. jetre, bubrega) imunski sistem pokušava da odbaci novi organ. Envarsus suzbija imunski odgovor, omogućavajući organizmu prihvatanje presađenog organa.

Envarsus može da se primenjuje i kada je odbacivanje presađene jetre, bubrega, srca ili nekog drugog organa već započelo i kada prethodno dati lekovi nisu bili dovoljno uspešni u kontroli imunskog odgovora nakon presađivanja organa.

Envarsus se primenjuje kod odraslih.

2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek Envarsus

Lek Envarsus ne smete uzimati:

- ukoliko ste alergični (preosetljivi) na takrolimus ili na bilo koju od pomoćnih supstanci leka Envarsus (videti deo 6).
- ukoliko ste alergični na sirolimus ili na bilo koji makrolidni antibiotik (npr. eritromicin, klaritromicin, josamicin).

Upozorenja i mere opreza

Envarsus sadrži aktivnu supstancu takrolimus prisutnu u farmaceutskom obliku sa produženim oslobađanjem. Envarsus se primenjuje jednom dnevno i nije zamenljiv drugim postojećim lekovima koji sadrže takrolimus (sa trenutnim ili produženim oslobađanjem) po principu jednakih doza.

Obavestite lekara ako se sledeći slučajevi odnose na Vas:

- ukoliko imate ili ste imali problema sa jetrom;
- ukoliko imate proliv koja traje duže od jednog dana

Vaš lekar će možda morati da prilagodi dozu leka Envarsus.

Treba redovno posećivati lekara. Vaš lekar će Vam s vremena na vreme kontrolisati krv, urin, srce, oči, kako bi odredio pravu dozu leka Envarsus.

Za vreme lečenja lekom Envarsus potrebno je ograničiti izlaganje suncu i UV (ultraljubičastim) zracima. Razlog tome je taj što imunosupresivi povećavaju rizik od raka kože. Nosite odgovarajuću zaštitnu odeću i koristite zaštitna sredstva sa visokim faktorom zaštite od sunca.

Deca i adolescenti

Ne preporučuje se primena leka Envarsus kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lekovi i Envarsus

Obavestite Vašeg lekara ili farmaceuta ukoliko uzimate, donedavno ste uzimali ili ćete možda uzimati bilo koje druge lekove, uključujući i one koji se mogu nabaviti bez lekarskog recepta, kao i biljne preparate.

Ne preporučuje se primena leka Envarsus sa ciklosporinom (drugi lek koji se koristi za sprečavanje odbacivanja presađenog organa).

Koncentracija leka Envarsus u krvi može da se promeni ukoliko se on uzima sa drugim lekovima, ali isto tako i koncentracije drugih lekova u krvi mogu se promeniti zbog uticaja leka Envarsus, pa će možda biti neophodno prekinuti upotrebu, povećati ili smanjiti dozu leka Envarsus. Obavezno obavestite svog lekara, ukoliko uzimate ili ste nedavno uzimali sledeće lekove:

- antigljivične lekove i antibiotike, naročito iz grupe makrolidnih antibiotika, koji se koriste za lečenje infekcija (npr. ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, klotrimazol, eritromicin, klaritromicin, josamicin i rifampicin),
- inhibitore HIV proteaze (npr. ritonavir, nelfinavir, sakvinavir) koji se koriste za lečenje infekcije uzrokovane virusom HIV,
- inhibitore HCV proteaze (npr. telaprevir, boceprevir), koji se koriste za lečenje infekcije uzrokovane virusom hepatitisa C,
- lekove za lečenje čira na želucu i vraćanja (refluksa) kiseline (npr. omeprazol, lansoprazol ili cimetidin),
- antiemetike, koji se koriste za lečenje mučnine i povraćanja (npr. metoklopramid),
- cisaprid ili antacid magnezijum-aluminijum-hidroksid, koristi se za lečenje gorušice,
- oralne kontraceptive ili druge hormonske lekove koji sadrže etinilestradiol, hormonske lekove koji sadrže danazol,
- lekove za lečenje visokog krvnog pritiska ili srčanih poremećaja (npr. nifedipin, nikardipin, diltiazem i verapamil),
- lekove iz grupe antiaritmika (amjodaron), koji se koriste za kontrolu aritmija (nepravilan rad srca)
- lekove poznate kao "statini" koji se koriste za lečenje visoke koncentracije holesterola i triglicerida,
- fenitoin ili fenobarbital, koriste se za lečenje epilepsije,
- kortikosteroide prednizolon i metilprednizolon, pripadaju grupi kortikosteroida koji se koriste za lečenje zapaljenja ili supresiju (suzbijanje) aktivnosti imunskog odgovora (npr. odbacivanje organa),
- nefazodon, koristi se za lečenje depresije,
- biljne preparate koji sadrže kantarion (*Hypericum perforatum*).

Obavestite svog lekara ukoliko uzimate ili treba da uzimate ibuprofen (koristi se za lečenje groznice, upale ili bola), amfotericin B (koristi se za lečenje bakterijskih infekcija) ili antivirostike (koriste se za lečenje virusnih infekcija npr. aciklovir). Ukoliko se uzimaju zajedno sa lekom Envarsus, oni mogu da pogoršaju poremećaje bubrega ili nervnog sistema.

Vaš lekar takođe treba da bude obavešten i ukoliko pored leka Envarsus uzimate dijetetske preparate sa kalijumom ili određene diuretike koji se primenjuju za lečenje srčane insuficijencije, hipertenzije i bolesti bubrega (npr. amilorid, triamteren ili spironolakton), nesteroidne antiinflamatorne lekove (NSAIL, npr. ibuprofen) koji se koriste za groznicu, upalu ili bol, antikoagulanse (za razređivanje krvi) ili oralne lekove za lečenje dijabetesa.

Ukoliko je potrebno da budete vakcinisani, obavestite svog lekara pre primene bilo koje vakcine.

Uzimanje leka Envarsus sa hranom i pićima

Izbegavajte grejpfrut (i sok od grejpfruta) tokom upotrebe leka Envarsus, jer može uticati na koncentracije leka u krvi.

Trudnoća i dojenje

Takrolimus prolazi kroz placenta. Ukoliko ste trudni, mislite da ste možda trudni ili planirate trudnoću, potražite savet od svog lekara pre uzimanja leka Envarsus.

Lek Envarsus se izlučuje u majčino mleko. Zbog toga, tokom upotrebe leka Envarsus ne treba da dojite.

Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama

Nemojte da vozite ili rukujete bilo kojim alatom ili mašinama, ukoliko osetite vrtoglavicu ili pospanost ili primetite da nejasno vidite, nakon uzimanja leka Envarsus. Navedena dejstva češće su primećena kada se uz Envarsus konzumira alkohol.

Lek Envarsus sadrži laktozu

Lek Envarsus sadrži laktozu (mlečni šećer). U slučaju intolerancije na pojedine šećere, obratite se Vašem lekaru pre upotrebe ovog leka.

3. Kako se uzima lek Envarsus

Lek Envarsus uzimajte uvek tačno onako kako Vam je to objasnio Vaš lekar. Ako niste sasvim sigurni, proverite sa svojim lekarom ili farmaceutom. Ovaj lek treba da Vam propiše samo lekar sa iskustvom u lečenju pacijenata kojima je izvršena transplantacija.

Vodite računa da uvek dobijate isti lek koji sadrži takrolimus pri svakom podizanju leka na recept, osim u slučaju da Vaš lekar specijalista za transplantaciju ne odluči da Vam propiše drugi lek koji sadrži takrolimus. Ovaj lek treba da uzimate jednom dnevno. Ukoliko se izgled leka koji dobijete razlikuje od uobičajenog ili ukoliko se doziranje razlikuje, razgovarajte sa Vašim lekarom ili farmaceutom, što je pre moguće, kako biste bili sigurni da uzimate pravi lek.

U cilju sprečavanja odbacivanja presađenog organa, lekar određuje početnu dozu leka, preračunavanjem u odnosu na Vašu telesnu masu. Početne dnevne doze odmah nakon presađivanja uobičajeno se kreću u rasponu od:

0,11 – 0,17 mg/kg telesne mase na dan,

u zavisnosti od toga koji je organ presađen. Navedene iste doze se mogu primeniti za lečenje odbacivanja presađenog organa.

Doza zavisi od opšteg stanja organizma i od primene drugih imunosupresivnih lekova koje uzimate. Nakon započinjanja lečenja lekom Envarsus, lekar će Vam često vršiti analize krvi kako bi odredio ispravnu dozu. Nakon toga, redovne analize krvi od strane Vašeg lekara su neophodne da bi se definisala ispravna doza i prilagodila doza po potrebi. Kada dođe do stabilizacije stanja organizma, lekar će najverovatnije smanjiti dozu leka Envarsus.

Envarsus treba primenjivati svakog dana, sve dok je neophodna imunosupresija, da bi se sprečilo odbacivanje presađenog organa. Treba redovno da idete na kontrole kod Vašeg lekara.

Lek Envarsus se uzima oralno jednom dnevno, ujutru. Envarsus treba uzeti na prazan stomak.

Tablete uzmite odmah nakon što ih izvadite iz blistera. Tablete se gutaju **cele** uz dovoljno vode. Nemojte progutati desikant (sredstvo za sušenje) koje se nalazi u zaštitnom omotaču.

Ako ste uzeli više leka Envarsus nego što treba

Ukoliko slučajno uzmete veću dozu leka Envarsus od propisane, odmah se obratite lekaru ili najbližoj stanici hitne pomoći.

Ako ste zaboravili da uzmete lek Envarsus

Ne uzimajte dvostruku dozu kako biste nadoknadili propuštenu. Ukoliko ste zaboravili da uzmete tabletu, uzmite je čim se setite u toku istog dana.

Ako naglo prestanete da uzimate lek Envarsus

Prekid primene leka Envarsus dovodi do povećanja rizika za odbacivanje presađenog organa. Lečenje se ne sme prekidati, osim po preporuci lekara.

Ukoliko imate dodatnih pitanja kako se koristi ovaj lek, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu.

4. Moguća neželjena dejstva

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju ovaj lek.

Envarsus slabi odbrambeni mehanizam (imunski sistem) Vašeg organizma, koji neće biti tako efikasan u odbrani od infekcija. Usled toga, tokom primene leka Envarsus, možete biti skloniji infekcijama.

Ukoliko primetite neželjeno dejstvo, odmah se obratite Vašem lekaru.

Mogu se javiti teška neželjena dejstva, uključujući alergijske i anafilaktičke reakcije. Prijavljeni su benigni i maligni tumori nakon primene leka Envarsus.

Veoma česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- povećana koncentracija šećera u krvi, šećerna bolest, povećana koncentracija kalijuma u krvi
- poteškoće sa spavanjem
- drhtanje, glavobolja
- povišen krvni pritisak
- nalazi ispitivanja funkcije jetre koji odstupaju od normalnih
- proliv, mučnina
- problemi sa bubrezima

Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- smanjenje broja krvnih ćelija (krvnih pločica, crvenih ili belih krvnih ćelija), povećan broj belih krvnih ćelija, promene u broju crvenih krvnih ćelija (vidi se iz analiza krvi)
- smanjena koncentracija magnezijuma, fosfata, kalijuma, kalcijuma ili natrijuma u krvi, povećana količina tečnosti u organizmu, porast mokraćne kiseline ili lipida u krvi, smanjenje apetita, povećanje kiselosti krvi, drugi poremećaji elektrolita u krvi (vidi se iz analiza krvi)
- simptomi uznemirenosti, zbunjenosti i nesnalaženje u prostoru (dezorijentacija), depresija, promene raspoloženja, noćne more, halucinacije, psihički poremećaji
- epileptični napadi, poremećaj svesti, peckanje (trnci) i utrnulost (ponekad bolna) šaka i stopala, ošamućenost, poremećaj sposobnosti pisanja, poremećaj nervnog sistema
- zamućen vid, povećana osetljivost na svetlost, oboljenja oka
- zvonjenje u ušima
- smanjen protok krvi kroz srčani mišić, ubrzan rad srca
- krvarenje, delimično ili potpuno začepljenje krvnih sudova, snižen krvni pritisak
- nedostatak daha, promene u plućnom tkivu, nakupljanje tečnosti oko pluća, zapaljenje ždrela, kašalj, simptomi slični gripu
- stomaćni problemi kao što su upale ili čirevi koji uzrokuju bolove u stomaku ili proliv, krvarenja u želucu, upale ili ranice u ustima, nakupljanje tečnosti u stomaku, povraćanje, bolovi u stomaku, slabo varenje, zatvor, nadutost, gasovi, mekana stolica
- poremećaju žučnih puteva, žuta obojenost kože usled problema sa jetrom, oštećenje tkiva jetre i zapaljenje jetre
- svrab, osip, gubitak kose, akne, pojačano znojenje
- bol u zglobovima, udovima ili leđima, grčevi u mišićima
- oslabljen rad bubrega, smanjeno stvaranje mokraće, otežano ili bolno mokrenje
- opšta slabost, povećana temperatura (groznica), nakupljanje tečnosti u organizmu, bol i nelagodnost, povišen nivo alkalne fosfataze u krvi, uvećanje telesne mase, poremećen osećaj telesne temperature
- nedovoljna funkcija presađenog organa

Povremena neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek):

- poremećaj koagulacije (zgrušavanja krvi), smanjenje broja svih krvnih ćelija (vidi se iz analiza krvi)
- dehidratacija, nemogućnost mokrenja
- rezultati krvnih testova koji se razlikuju od normalnih: smanjenje proteina ili šećera, povećane vrednosti fosfata, povećane vrednosti enzima laktat dehidrogenaze
- koma, krvarenje u mozgu, moždani udar, paraliza (oduzetost), poremećaj mozga, poremećaj govora i jezika, problemi sa pamćenjem
- zamućenje očnog sočiva, oslabljen sluh
- nepravilan rad srca, prestanak rada srca, oslabljen rad srca, poremećaj srčanog mišića, uvećanje srčanog mišića, snažniji otkucaji srca, promenjeni nalazi EKG-a, poremećaj brzine otkucaja srca i pulsa
- krvni ugrušak u veni ekstremiteta, šok
- otežano disanje, poremećaji respiratornog sistema, astma
- opstrukcija (začepjenost) creva, povišen nivo enzima amilaze u krvi, vraćanje sadržaja iz želuca u ždrelo, odloženo pražnjenje želuca
- dermatitis, osećaj pečenja pri izlaganju suncu
- oboljenja zglobova
- bolne menstruacije i neuobičajeno menstrualno krvarenje

- oslabljen rad više organa, oboljenje slično gripu, povećana osetljivost za toplotu ili hladnoću, osećaj pritiska u grudima, osećaj nervoze ili lošeg stanja, smanjenje telesne mase

Retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek):

- manja krvarenja u koži, zbog krvnih ugrušaka
- povećana ukočenost mišića
- slepilo, gluvoća
- nakupljanje tečnosti oko srca
- akutni gubitak daha
- stvaranje cisti u pankreasu
- poremećaj protoka krvi kroz jetru
- teška bolest sa stvaranjem plikova po koži, ustima, očima i genitalijama; pojačana maljavost
- žeđ, pad, osećaj stezanja u grudima, smanjena pokretljivost, čir (ulkus)

Veoma retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10000 pacijenata koji uzimaju lek):

- slabost mišića
- poremećen nalaz srca
- insuficijencija jetre
- bolno mokrenje sa pojavom krvi u mokraći
- uvećanje masnog tkiva

Nepoznata neželjena dejstva (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka):

- slučajevi izolovane aplazije crvene krvne loze (veoma teško smanjenje broja crvenih krvnih ćelija),
- agranulocitoza (jako mali broj belih krvnih ćelija)
- hemolitička anemija (smanjen broj crvenih krvnih ćelija zbog preterane razgradnje)

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara ili farmaceuta. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. Kako čuvati lek Envarsus

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Ne smete koristiti lek Envarsus posle isteka roka upotrebe naznačenog na spoljašnjem pakovanju nakon „Važi do:”. Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

Pre prvog otvaranja, lek čuvati na temperaturi do 25°C u originalnoj zaštitnoj aluminijumskoj kesici radi zaštite od svetlosti.

Nakon otvaranja zaštitnog aluminijumskog omotača lek se može koristiti 45 dana, ukoliko se blister čuva u originalnoj zaštitnoj aluminijumskoj kesici radi zaštite od svetlosti.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju bacati u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

Šta sadrži lek Envarsus

Aktivna supstanca je takrolimus.

Envarsus 0,75 mg

Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 0,75 mg takrolimusa (u obliku monohidrata).

Envarsus 1 mg

Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 1 mg takrolimusa (u obliku monohidrata).

Envarsus 4 mg

Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 4 mg takrolimusa (u obliku monohidrata).

Pomoćne supstance: hipromeloza; laktoza, monohidrat; makrogol 6000; poloksamer 188; magnezijum-stearat; vinska kiselina (E334); butilhidroksitoluen (E321) i dimetikon 350.

Kako izgleda lek Envarsus i sadržaj pakovanja

Tablete sa produženim oslobađanjem.

Envarsus, 0,75 mg: bele do skoro bele, ovalne tablete, sa utisnutom oznakom „0,75“ na jednoj strani i „TCS“ na drugoj strani.

Envarsus, 1 mg: bele do skoro bele, ovalne tablete, sa utisnutom oznakom „1“ na jednoj strani i „TCS“ na drugoj strani.

Envarsus, 4 mg: bele do skoro bele, ovalne tablete, sa utisnutom oznakom „4“ na jednoj strani i „TCS“ na drugoj strani.

Pakovanje:

Envarsus, 0,75 mg:

Unutrašnje pakovanje je PVC - aluminijumski blister sa 10 tableta sa produženim oslobađanjem. 3 blistera (3 x 10 tableta) su zajedno upakovana u zaštitnu aluminijumsku kesicu sa desikantom. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi zaštitna aluminijumska kesica sa desikantom i Uputstvo za lek.

Envarsus, 1 mg:

Unutrašnje pakovanje je PVC - aluminijumski blister sa 10 tableta sa produženim oslobađanjem. 6 blistera (6 x 10 tableta) su zajedno upakovana u zaštitnu aluminijumsku kesicu sa desikantom. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi zaštitna aluminijumska kesica sa desikantom i Uputstvo za lek.

Envarsus, 4 mg:

Unutrašnje pakovanje je PVC - aluminijumski blister sa 10 tableta sa produženim oslobađanjem. 3 blistera (3 x 10 tableta) su zajedno upakovana u zaštitnu aluminijumsku kesicu sa desikantom. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi zaštitna aluminijumska kesica sa desikantom i Uputstvo za lek.

Nosilac dozvole i proizvođač

Nosilac dozvole

PROVIDENS D.O.O., BEOGRAD, Alekse Nenadovića 15/15, Beograd

Proizvođač

CHIESI PHARMACEUTICALS GMBH, Gonzagagasse 16/16, Beč, Austrija

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Avgust, 2017.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi; izuzetno, lek se može izdavati i na lekarski recept, u cilju nastavka terapije kod kuće, što mora biti naznačeno i overeno na poledini lekarskog recepta.

Broj i datum dozvole:

Envarsus, tableta sa produženim oslobađanjem, 30x0,75 mg: 515-01-01958-16-001 od 24.08.2017.

Envarsus, tableta sa produženim oslobađanjem, 60x1 mg: 515-01-01960-16-001 od 24.08.2017.

Envarsus, tableta sa produženim oslobađanjem, 30x4 mg: 515-01-01962-16-001 od 24.08.2017.

SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:

Terapijske indikacije

Profilaksa odbacivanja alogenih transplantata bubrega ili jetre kod odraslih pacijenata.

Lečenje odbacivanja alogenih transplantata pri postojanju rezistencije na druge imunosupresive, kod odraslih pacijenata.

Doziranje i način primene

Lek Envarsus predstavlja oralnu formulaciju takrolimusa koja se primenjuje jednom dnevno. Terapija lekom Envarsus zahteva pažljivo praćenje pacijenata od strane adekvatno obučenog i opremljenog osoblja. Samo lekar koji ima iskustva u primeni imunosupresivnih lekova i lečenju pacijenata kod kojih je izvršena transplatacija sme propisivati i menjati imunosupresivnu terapiju.

Nepažljiva, nenamerna ili zamena bez stručnog nadzora formulacije sa trenutnim oslobađanjem i formulacije sa produženim oslobađanjem takrolimusa nije bezbedna. To može dovesti do odbacivanja grafta ili povećati učestalost pojave neželjenih reakcija uključujući nedovoljnu ili prekomernu imunosupresiju usled klinički značajnih razlika u sistemskoj izloženosti takrolimusu. Pacijenti treba da budu na terapiji jednom formulacijom takrolimusa u skladu sa odgovarajućim dnevnim režimom doziranja; promene formulacije ili režima doziranja treba sprovoditi samo pod strogim nadzorom lekara, specijaliste za transplantacije (videti odeljke Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka i Neželjena dejstva). Posle prevođenja na bilo koju alternativnu formulaciju, mora se pratiti koncentracija leka u krvi i prilagoditi doza kako bi se osiguralo održavanje potrebne sistemske izloženosti takrolimusu.

Doziranje

Preporučene početne doze, navedene u nastavku, služe isključivo kao smernice. U inicijalnom postoperativnom periodu lek Envarsus se rutinski primenjuje uz druge imunosupresivne lekove. Doza može varirati zavisno od izabranog imunosupresivnog režima.

Doziranje leka Envarsus treba prvenstveno da se zasniva na kliničkoj proceni odbacivanja transplantata i podnošljivosti leka, za svakog pacijenta posebno, potpomognuto praćenjem koncentracije leka u krvi (videti u daljem tekstu „Praćenje koncentracije leka tokom terapije”). Ukoliko su klinički znaci odbacivanja transplantata očigledni, treba razmotriti izmene imunosupresivnog režima.

Budući da takrolimus ima nizak klirens, nakon prilagođavanja režima doziranja leka Envarsus može proći i nekoliko dana pre nego što se postigne ravnotežno stanje.

Da bi se sprečilo odbacivanje grafta, mora se održati imunosupresija; stoga se ne može navesti ograničenje trajanja oralne terapije.

Doze leka Envarsus se obično smanjuju u posttransplantacionom periodu. Promena stanja pacijenta posle transplantacije može dovesti do promena u farmakokinetici takrolimusa, što može stvoriti potrebu za daljim prilagođavanjem doze.

Ukoliko se zaboravi doza, doza se mora uzeti što je pre moguće istog dana. Ne sme se uzimati dupla doza sledećeg dana.

Profilaksa odbacivanja transplantata bubrega

Terapiju lekom Envarsus treba započeti dozom od 0,17 mg/kg/dan, primenjenom jednom dnevno, ujutru. Primenu leka treba započeti u okviru 24 sata od završetka operacije.

Profilaksa odbacivanja transplantata jetre

Terapiju lekom Envarsus treba započeti dozom od 0,11-0,13 mg/kg/dan, primenjenom jednom dnevno, ujutru. Primenu leka treba započeti u okviru 24 sati od završetka operacije.

Prelazak pacijenata koji su primali lek Prograf ili Advagraf na lek Envarsus – pacijenti sa alogenom transplantatima

Kod pacijenata sa alogenim transplantatima koji uzimaju dozu održavanja leka Prograf (sa trenutnim oslobađanjem) dva puta dnevno ili leka Advagraf (jednom dnevno), a moraju da pređu na lek Envarsus koji se uzima jednom dnevno, prelazak treba da bude u odnosu ukupne dnevne doze 1:0,7 (mg:mg), stoga doza održavanja leka Envarsus treba da bude 30% manja od doze leka Prograf ili leka Advagraf. Lek Envarsus treba primeniti ujutru.

Kod stabilnih pacijenata koji su sa lekova koji sadrže takrolimus sa trenutnim oslobađanjem (dva puta dnevno) prešli na lek Envarsus (jednom dnevno) u odnosu ukupnih dnevnih doza 1:0,7 (mg:mg), srednja sistemska izloženost takrolimusu (PIK₀₋₂₄) bila je slična onoj kod primene lekova koji sadrže takrolimus sa trenutnim oslobađanjem. Odnos između koncentracije takrolimusa u krvi pred narednu dozu (C₂₄) i sistemske izloženosti (PIK₀₋₂₄) za lek Envarsus bio je sličan kao za lek sa trenutnim oslobađanjem takrolimusa. Ispitivanja s prelaskom pacijenata sa leka Advagrafa na lek Envarsus nisu sprovedena, međutim podaci dobijeni kod zdravih dobrovoljaca ukazuju da se može primeniti ista stopa prelaska kao i kod prelaska sa leka Prograf na lek Envarsus.

Pri prelasku sa terapije lekom koji sadrži takrolimus sa trenutnim oslobađanjem (npr. lek Prograf kapsule) ili sa leka Advagraf, kapsule sa produženim oslobađanjem na lek Envarsus, treba meriti koncentracije takrolimusa u krvi pred narednu dozu, pre, kao i tokom prve dve nedelje posle promene terapije. Treba prilagoditi dozu kako bi se osiguralo održavanje slične sistemske izloženosti nakon prelaska. Treba imati na umu da pacijentima crne rase mogu biti potrebne više doze da bi se postigle ciljne koncentracije takrolimusa u krvi pred narednu dozu.

Prelazak sa ciklosporina na takrolimus

Potreban je oprez prilikom prelaska pacijenata sa terapije zasnovane na ciklosporinu na terapiju zasnovanu na takrolimusu (videti odeljke Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka i Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija). Kombinovana primena ciklosporina i takrolimusa se ne preporučuje. Terapiju lekom Envarsus treba započeti nakon što se provere koncentracije ciklosporina u krvi i kliničko stanje pacijenta. Ukoliko su koncentracije ciklosporina u krvi povećani, primenu leka Envarsus treba odložiti. U praksi, terapija zasnovana na takrolimusu se uvodi 12 – 24 sata nakon prestanka primene ciklosporina. Praćenje koncentracije ciklosporina u krvi treba nastaviti i posle prelaska, pošto klirens ciklosporina može biti izmenjen.

Terapija odbacivanja alogenog transplantata

U terapiji epizoda odbacivanja transplantata primenjuju se povećane doze takrolimusa, dodatna terapija kortikosteroidima i uvođenje kratkih ciklusa mono-/poliklonskih antitela. Ukoliko se pojave znaci toksičnosti, kao što su ozbiljne neželjene reakcije (videti odeljak Neželjena dejstva), moguće je da treba smanjiti dozu leka Envarsus.

Terapija odbacivanja alogenog transplantata nakon transplantacije bubrega ili jetre

Pri prelasku sa drugih imunosupresiva na lek Envarsus koji se uzima jednom dnevno, lečenje treba započeti početnom oralnom dozom koja se preporučuje za profilaksu odbacivanja transplantata kod transplantacije bubrega odnosno jetre.

Praćenje koncentracije leka tokom terapije

Doziranje treba prvenstveno da se zasniva na kliničkoj proceni odbacivanja transplantata i podnošljivosti leka, za svakog pacijenta posebno, pomoću praćenja koncentracije leka u punoj krvi pred narednu dozu.

Kao pomoć u optimizaciji doziranja, postoji nekoliko imunoloških metoda za određivanje koncentracije takrolimusa u punoj krvi. Poređenje vrednosti koncentracija objavljenih u literaturi sa pojedinim vrednostima dobijenim u kliničkoj praksi treba da se vrši veoma pažljivo, uz poznavanje metode koja je korišćena za određivanje. U sadašnjoj kliničkoj praksi, koncentracije takrolimusa u punoj krvi prate se imunološkim metodama. Odnos između koncentracija takrolimusa u krvi pred narednu dozu i sistemske izloženosti (PIK₀₋₂₄) dobro je korelisan i sličan je između formulacije sa trenutnim oslobađanjem i leka Envarsus.

Koncentracije takrolimusa u krvi pred narednu dozu prate se tokom posttransplantacionog perioda. Koncentracije takrolimusa u krvi određuju se oko 24 sata posle primene leka Envarsus, neposredno pre primene sledeće doze. Koncentracije takrolimusa u krvi pred narednu dozu treba takođe pažljivo pratiti i nakon prelaska sa drugog leka koji sadrži takrolimus, zatim kod prilagođavanja doze, promene imunosupresivnog režima, ili u slučaju istovremene primene lekova koji mogu da promene koncentracije takrolimusa u punoj krvi (videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija). Učestalost praćenja koncentracije u krvi treba da bude zasnovano na kliničkim potrebama. Budući da takrolimus ima nizak klirens, nakon prilagođavanja režima doziranja leka Envarsus može proći i nekoliko dana pre nego što se postigne ciljno ravnotežno stanje.

Rezultati kliničkih ispitivanja ukazuju da većina pacijenata može uspešno da se leči, ako se koncentracije takrolimusa u krvi pred narednu dozu održavaju ispod 20 nanograma/mL. Prilikom interpretacije koncentracije u punoj krvi, neophodno je uzeti u obzir kliničko stanje pacijenta. U kliničkoj praksi, uobičajene koncentracije u punoj krvi pred narednu dozu su u rasponu 5-20 nanograma/mL kod pacijenata sa transplantiranim bubregom u ranom posttransplantacionom periodu, i 5-15 nanograma/mL tokom naknadne terapije održavanja.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre može biti potrebno smanjenje doze kako bi se održale koncentracije takrolimusa u krvi pred narednu dozu u okviru preporučenog ciljnog opsega.

Oštećenje funkcije bubrega

Budući da na farmakokinetiku takrolimusa ne utiče bubrežna funkcija (videti odeljak 5.2 Sažetka karakteristika leka), dozu nije potrebno prilagođavati. Ipak, uzimajući u obzir nefrotoksični potencijal takrolimusa, preporučuje se pažljivo praćenje funkcije bubrega (uključujući serijsko određivanje koncentracije kreatinina u serumu, izračunavanje klirensa kreatinina i praćenje izlučivanja urina).

Rasa

U poređenju sa belom rasom, pacijentima crne rase mogu biti potrebne veće doze takrolimusa da bi se postigle slične koncentracije leka pred narednu dozu. U kliničkim ispitivanjima, pacijenti su prešli sa leka Prograf, koji se upotrebljavao dva puta dnevno, na lek Envarsus u odnosu 1: 0,85 (mg: mg).

Pol

Nema dokaza o tome da su potrebne različite doze kod pacijenata muškog i ženskog pola da bi se postigle slične koncentracije leka pred narednu dozu.

Starije osobe (>65 godina)

Trenutno nisu dostupni dokazi koji ukazuju na potrebu za prilagođavanjem doze kod starijih osoba.

Pedijatrijski pacijenti

Bezbednost i efikasnost leka Envarsus kod dece mlađe od 18 godina još nisu ustanovljeni. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Envarsus predstavlja oralnu formulaciju takrolimusa koja se primenjuje jednom dnevno. Preporučuje se da se oralna dnevna doza leka Envarsus primenjuje jednom dnevno.

Pacijente treba upozoriti da ne progutaju desikant (sredstvo za skupljanje vlage). Tablete treba da se progutaju cele sa tečnošću (najbolje vodom), odmah po vađenju iz blistera. Lek Envarsus se obično uzima na prazan želudac, kako bi se postigla maksimalna resorpcija (videti odeljak 5.2 Sažetka karakteristika leka).

Lek Envarsus **nije** zamenljiv drugim postojećim lekovima koji sadrže takrolimus (sa trenutnim ili produženim oslobađanjem) po principu jednakih doza.

Kontraindikacije

Preosetljivost na takrolimus ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku Lista pomoćnih supstanci.

Preosetljivost na druge makrolide.

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Primećene su medicinske greške, uključujući slučajne, nenamerne ili bez medicinskog nadzora, koje su se odnosile na zamenu formulacije takrolimusa sa trenutnim i formulacije sa produženim oslobađanjem. Ovakve greške dovode do ozbiljnih neželjenih reakcija, uključujući odbacivanje grafta ili do drugih neželjenih reakcija koje mogu biti posledica nedovoljne ili prekomerne izloženosti takrolimusu. Pacijenti treba da primaju uvek istu formulaciju takrolimusa, uz odgovarajući dnevni režim doziranja; zamena jedne formulacije takrolimusa drugom ili promena doziranja, mogu se izvršiti isključivo pod strogim nadzorom lekara, specijaliste transplantacione medicine (videti odeljke Doziranje i način primene i Neželjena dejstva).

Nema još uvek dostupnih podataka o primeni leka Envarsus, formulacije sa produženim oslobađanjem u lečenju odbacivanja alografta kod odraslih pacijenata koji su rezistentni na druge imunosupresive.

Nema još uvek dostupnih podataka o primeni leka Envarsus u profilaksi odbacivanja transplantata kod odraslih pacijenata sa alogenim transplantatom srca, pluća, pankreasa i creva.

Tokom početnog post-transplantacionog perioda, treba pažljivo pratiti i rutinski kontrolisati sledeće parametre: krvni pritisak, EKG, neurološki status, funkciju vida, koncentraciju glukoze u krvi natašte, elektrolite (naročito kalijum), rezultate testova funkcije jetre i bubrega, hematološke parametre, vrednosti koagulacije i određivanje proteina plazme. Ukoliko se primete klinički značajne promene, treba razmotriti prilagođavanje imunosupresivnog režima.

Ukoliko se supstance koje imaju potencijal da stupaju u interakcije (videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija), a posebno snažni inhibitori CYP3A4 (kao što su telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, telitromicin ili klaritromicin) ili induktori CYP3A4 (kao što su rifampicin, rifabutin) istovremeno primenjuju sa takrolimusom, treba kontrolisati koncentracije takrolimusa u krvi zbog prilagođavanja odgovarajuće doze takrolimusa, u cilju održavanja slične izloženosti takrolimusu.

Tokom primene leka Envarsus treba izbegavati biljne preparate koji sadrže kantaron (*Hypericum perforatum*), usled rizika od interakcija koje dovode do smanjenja koncentracije takrolimusa u krvi i smanjenja kliničkih efekata takrolimusa (videti odeljke Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).

Treba izbegavati kombinovanu primenu ciklosporina i takrolimusa i potreban je oprez, ukoliko se takrolimus primenjuje kod pacijenata koji su prethodno primali ciklosporin (videti odeljke Doziranje i način primene i Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).

Treba izbegavati unos većih količina kalijuma ili primenu diuretika koji štede kalijum (videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).

Ukoliko se takrolimus uzima u kombinaciji sa pojedinim lekovima za koje je poznato da ispoljavaju nefrotoksične ili neurotoksične efekte, rizik od ovih efekata može biti povećan (videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).

Imunosupresivni lekovi mogu da utiču na imunološki odgovor na primenjenu vakcinu i vakcinacija tokom primene takrolimusa može biti manje efikasna. Treba izbegavati primenu živih atenuiranih vakcina.

Gastrointestinalni poremećaji

Prijavljena je gastrointestinalna perforacija kod pacijenata koji su lečeni takrolimusom. Kako je gastrointestinalna perforacija medicinski značajan događaj koji može da dovede do životno-ugrožavajućih ili ozbiljnih stanja, nakon pojave sumnjivih simptoma ili znakova treba odmah da se primeni odgovarajuća terapija. Kod pacijenata sa dijarejom preporučuje se dodatno praćenje koncentracija takrolimusa u krvi, s obzirom da koncentracije takrolimusa u krvi mogu biti značajno promenjene tokom epizoda dijareje.

Kardiološki poremećaji

Ventrikularna hipertrofija ili hipertrofija septuma, prijavljeni kao kardiomiopatije, primećeni su veoma retko kod pacijenata lečenih takrolimusom. U većini slučajeva bili su reverzibilni, javljali su se kod koncentracija takrolimusa pred narednu dozu u krvi znatno većih od preporučenih maksimalnih nivoa. Ostali faktori za koje je primećeno da povećavaju rizik od pojave ovih kliničkih stanja, uključuju i već postojeće oboljenje srca, primenu kortikosteroida, hipertenziju, disfunkciju bubrega ili jetre, infekcije, zadržavanje tečnosti i pojavu edema. Shodno tome, visokorizični pacijenti koji su na značajnoj imunosupresivnoj terapiji, moraju se kontrolisati primenom ehokardiografskih procedura ili EKG pregleda, pre i posle transplantacije (npr. u početku na svaka 3 meseca, a zatim na svakih 9-12 meseci). Ukoliko se razviju poremećaji, treba razmotriti smanjenje doze leka Envarsus ili prelazak na drugi imunosupresivni lek. Takrolimus može da produži QT-interval, ali za sada nema značajnih dokaza da prouzrokuje *Torsades de Pointes*. Potreban je oprez kod pacijenata sa dijagnostikovanim ili suspektim kongenitalnim sindromom produženog QT-intervalu.

Limfoproliferativni poremećaji i maligniteti

Kod pacijenata lečenih takrolimusom prijavljeni su limfoproliferativni poremećaji uzrokovani *Epstein-Barr* virusom - EBV (videti odeljak Neželjena dejstva). Istovremena primena kombinacije imunosupresiva, kao što su antilimfocitna antitela (npr. baziliksimumab, daklizumab) dovodi do povećanog rizika nastanka limfoproliferativnih poremećaja uzrokovanih EBV-om. Kod pacijenata koji su negativni na EBV-virusni kapsidni antigen (eng. *Viral Capsid Antigen*, VCA) prijavljeno je postojanje većeg rizika za razvoj limfoproliferativnih poremećaja. Zbog toga se kod ove grupe pacijenata mora utvrditi EBV-VCA serologija pre započinjanja primene leka Envarsus. Tokom lečenja, preporučuje se pažljivo praćenje EBV-PCR metodom. Pozitivan EBV-PCR može perzistirati mesecima i sam po sebi nije znak postojanja limfoproliferativnog oboljenja ili limfoma.

Kao i kod drugih snažnih imunosupresivnih lekova, rizik od razvoja sekundarnog kancera nije utvrđen (videti odeljak Neželjena dejstva).

Kao i kod drugih imunosupresivnih lekova, zbog postojanja rizika za razvoj malignih promena na koži, treba ograničiti izlaganje sunčevoj svetlosti i UV-zračenju nošenjem zaštitne odeće i upotrebom zaštitnog sredstva za sunčanje sa visokim zaštitnim faktorom.

Kod pacijenata lečenih imunosupresivima, uključujući i lek Envarsus, postoji povećani rizik od pojave oportunističkih infekcija (bakterijama, gljivicama, virusima i protozoama). Između ostalih, javljaju se i nefropatija povezana sa BK virusom i progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) povezana sa JC virusom. Ove infekcije često su povezane sa visokim ukupnim opterećenjem imunosupresivima i mogu

dovesti do ozbiljnih ili fatalnih stanja, što lekari moraju uzeti u obzir kod diferencijalne dijagnoze kod imunosuprimiranih pacijenata sa pogoršanjem renalne funkcije ili prisutnim neurološkim simptomima.

Prijavljena je pojava sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES) kod pacijenata lečenih takrolimusom. Ukoliko se kod pacijenata koji uzimaju takrolimus pojave simptomi koji ukazuju na PRES kao što su glavobolja, promenjen mentalni status, konvulzije i poremećaj vida, neophodno je odraditi radiološko ispitivanje (npr. MRI). Ukoliko se dijagnostikuje PRES, savetuje se adekvatna kontrola krvnog pritiska i konvulzivnih napada i hitan prekid sistemske primene takrolimusa. Nakon preduzimanja odgovarajućih mera, najveći broj pacijenata potpuno se oporavi.

Izolovana aplazija crvene krvne loze

Prijavljeni su slučajevi izolovane aplazije crvene krvne loze (eng. *pure red cell aplasia*, PRCA) kod pacijenata lečenih takrolimusom. Kod svih ovih pacijenata prijavljeni su faktori rizika za pojavu PRCA, kao što su infekcija parvovirusom B19, postojanje osnovnog oboljenja ili istovremena primena lekova povezanih sa pojavom PRCA.

Posebne populacije

Postoji ograničeno iskustvo kod pacijenata koji nisu bele rase, kao i kod pacijenata kod kojih postoji povećan imunološki rizik (npr. ponovna transplantacija, dokaz panela reaktivnih antitela, PRA).

Smanjenje doze može biti neophodno kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre (videti odeljak Doziranje i način primene).

Pomoćne supstance

Budući da lek Envarsus sadrži laktozu, monohidrat pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom Lapp laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

Pedijatrijska populacija

Lek Envarsus se ne preporučuje za primenu kod dece mlađe od 18 godina, zbog ograničenih podataka o bezbednosti i/ili efikasnosti leka.

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Sistemske raspoloživ takrolimus metaboliše se posredstvom hepatičkih enzima CYP3A4. Takođe, postoje dokazi i o presistemske (gastrointestinalnom) metabolizmu u zidu creva posredstvom CYP3A4.

Istovremena primena supstanci za koje se zna da inhibiraju ili indukuju CYP3A4 enzime može uticati na metabolizam takrolimusa i na taj način povećati ili smanjiti koncentracije takrolimusa u krvi.

Stoga se izrazito preporučuje pažljivo praćenje koncentracija takrolimusa u krvi, kao i praćenje renalne funkcije i ostalih neželjenih dejstava, kad god se istovremeno primenjuju supstance koje mogu promeniti metabolizam CYP3A4 ili na neki drugi način uticati na koncentracije takrolimusa u krvi, kao i da se prekine primena ili prilagodi doziranje takrolimusa kako bi se održali slični nivoi izlaganja takrolimusu (videti odeljke Doziranje i način primene i Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

CYP3A4 inhibitori koji mogu da dovedu do povećanja koncentracije takrolimusa u krvi

Klinički se pokazalo da sledeći lekovi povećavaju koncentracije takrolimusa u krvi:

Snažne interakcije primećene su prilikom istovremene primene takrolimusa sa antimikoticima, kao što su ketokonazol, flukonazol, itrakonazol i vorikonazol; sa makrolidnim antibiotikom eritromicinom; inhibitorima HIV-proteaze (npr. ritonavir, nelfinavir, sakvinavir) ili inhibitorima HCV-proteaze (npr. telaprevir, boceprevir). Istovremena primena ovih lekova može zahtevati smanjenje doza takrolimusa kod skoro svih pacijenata.

Farmakokinetička ispitivanja su pokazala da do porasta nivoa u krvi obično dolazi usled porasta oralne bioraspoloživosti takrolimusa, zbog inhibicije gastrointestinalnog metabolizma. Uticaj na hepatički klirens je manje izražen.

Slabije interakcije primećene su pri istovremenoj primeni sa klotrimazolom, klaritromicinom, josamicinom, nifedipinom, nikardipinom, diltiazemom, verapamilom, amjodaronom, danazolom, etinilestradiolom, omeprazolom i nefazodonom.

In vitro je pokazano da sledeće supstance imaju potencijalno inhibitorno dejstvo na metabolizam takrolimusa: bromokriptin, kortizon, dapson, ergotamin, gestoden, lidokain, mefenitoin, mikonazol, midazolam, nilvadipin, noretisteron, hinidin, tamoksifen i (triacetil) oleandomicin.

Sok od grejpfruta treba izbegavati jer je prijavljeno da povećava koncentraciju takrolimusa u krvi. Lansoprazol i ciklosporin mogu potencijalno dovesti do inhibicije metabolizma takrolimusa koji je posredovan pomoću CYP3A4 i tako povećati koncentracije takrolimusa u punoj krvi.

Druge interakcije koje mogu da dovedu do povećanja koncentracije takrolimusa u krvi

Takrolimus se u visokom stepenu vezuje za proteine plazme. Postoji mogućnost interakcija sa drugim lekovima za koje se zna da imaju veliki afinitet vezivanja za proteine plazme (npr. NSAID, oralni antikoagulansi ili oralni antidijabetici).

Ostale potencijalne interakcije koje mogu povećati sistemska izloženost takrolimusu, uključuju primenu prokinetičkih lekova (kao što su metoklopramid i cisaprid), cimetidin i magnezijum-aluminijum-hidroksid.

CYP3A4 induktori koji mogu da dovedu do smanjenja koncentracije takrolimusa u krvi.

Klinički se pokazalo da sledeći lekovi smanjuju koncentraciju takrolimusa u krvi:

Interakcije su primećene pri istovremenoj primeni rifampicina, fenitoina, kantariona (*Hypericum perforatum*), što kod većine pacijenata može zahtevati povećanje doza takrolimusa. Klinički značajne interakcije primećene su takođe i sa fenobarbitalom. Pokazano je da kortikosteroidi u dozama održavanja, smanjuju koncentracije takrolimusa u krvi.

Velike doze prednizolona ili metilprednizolona primenjene u terapiji akutnog odbacivanja transplantata, mogu da povećaju ili da smanje koncentracije takrolimusa u krvi.

Karbamazepin, metamizol i izoniazid imaju potencijal da smanjuju koncentracije takrolimusa.

Uticaj takrolimusa na metabolizam drugih lekova

Poznato je da takrolimus spada u inhibitore CYP3A4 i zato može da utiče na metabolizam istovremeno primenjenih lekova koji se metabolišu posredstvom CYP3A4.

Poluvreme eliminacije ciklosporina je produženo ukoliko se primenjuje istovremeno sa takrolimusom. Dodatno, mogu se javiti i sinergistička/aditivna nefrotoksična dejstva. Zbog toga se ne preporučuje istovremena primena ciklosporina i takrolimusa, a pacijente koji su pre takrolimusa primali ciklosporin neophodno je pratiti (videti odeljke Doziranje i način primene i Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Pokazano je da takrolimus povećava koncentraciju fenitoina u krvi.

Takrolimus može smanjiti klirens steroidnih kontraceptiva, dovodeći do produženja njihovom izlaganju, pa je neophodan poseban oprez prilikom odlučivanja o vrsti kontraceptivnih mera koje će se primeniti.

Interakcije između takrolimusa i statina nisu dovoljno proučene. Klinički podaci ukazuju da prilikom istovremene primene takrolimusa, farmakokinetika statina uglavnom nije promenjena.

Ispitivanja na životinjama pokazala su da takrolimus može potencijalno da smanji klirens i produži poluvreme eliminacije fentobarbitala i antipirina.

Ostale interakcije koje dovode do klinički štetnih dejstava

Istovremena primena takrolimusa sa lekovima za koje se zna da poseduju nefrotoksična ili neurotoksična dejstva može dovesti do potenciranja toksičnosti (npr. aminoglikozidi, inhibitori giraze, vankomicin, kotrimoksazol, NSAID, ganciklovir ili aciklovir).

Povećana nefrotoksičnost primećena je pri istovremenoj primeni takrolimusa sa amfotericinom B i ibuprofenom.

Pošto primena takrolimusa može biti povezana sa hiperkalemijom, ili može potencirati već postojeću hiperkalemiju, unos velikih količina kalijuma ili primenu diuretika koji štede kalijum (npr. amilorid, triamterene ili spironolakton) treba izbegavati (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Imunosupresivi mogu uticati na odgovor na primenjenu vakcinu i vakcinacija u toku terapije takrolimusom može biti manje efikasna. Primenu živih atenuiranih vakcina treba izbegavati (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija sprovedena su samo kod odraslih.

Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

U ispitivanjima kod ljudi, pokazano je da takrolimus prolazi kroz placentu. Ograničeni podaci kod primaoca transplantata pokazuju da rizik od pojave neželjenih događaja na tok i ishod trudnoće pri primeni takrolimusa nije veći nego pri primeni drugih imunosupresiva. Međutim, prijavljeni su slučajevi spontanog abortusa. Za sada, nema dostupnih drugih relevantnih epidemioloških podataka. Primenu takrolimusa kod trudnica treba razmotriti, ukoliko nema bezbednije alternativne terapije i kada očekivana korist od njegove primene opravdava potencijalni rizik po razvoj fetusa. U slučaju *in utero* izloženosti, preporučuje se praćenje novorođenčeta kako bi se uočili neželjeni događaji takrolimusa (posebno, efekata na bubrege). Postoji rizik od prevremenog porođaja (pre 37. nedelje) (incidenca 66 od 123 rođenja, tj. 53,7%; međutim, podaci su pokazali da je većina novorođenčadi imala normalnu telesnu masu za njihov gestacioni uzrast), kao i za razvoj hiperkalemije kod novorođenčeta (incidenca 8 od 111 novorođenčadi, tj. 7,2%), koja se spontano normalizuje. Ispitivanja na pacovima i kunićima pokazala su da takrolimus uzrokuje embriofetalnu toksičnost pri dozama koje su pokazale maternalnu toksičnost (videti odeljak 5.3 Sažetka karakteristika leka).

Dojenje

Podaci dobijeni ispitivanjem takrolimusa kod ljudi, potvrđuju izlučivanje takrolimusa u majčino mleko. Budući da se štetna dejstva kod novorođenčeta ne mogu isključiti, žene ne treba da doje za vreme primene leka Envarsus.

Fertilitet

Primećeni su negativna dejstva takrolimusa na fertilitet mužjaka pacova, u vidu smanjenja broja spermatozoida i prokretljivosti (videti odeljak 5.3 Sažetka karakteristika leka).

Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Envarsus može imati mali uticaj na sposobnost upravljanja vozilom i mašinama. Takrolimus može izazvati vizuelne i neurološke smetnje. Ovaj efekat može biti pojačan ukoliko se lek Envarsus istovremeno uzima sa alkoholom.

Nisu sprovedena ispitivanja uticaja takrolimusa (lek Envarsus) na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Profil neželjenih reakcija imunosupresiva često je teško ustanoviti zbog prirode postojećeg oboljenja i istovremene primene više lekova. Najčešće prijavljene neželjene reakcije takrolimusa (koje su se javljale kod >10% pacijenata) su tremor, oštećenje funkcije bubrega, hiperglikemična stanja, dijabetes melitus, hiperkalemija, infekcije, hipertenzija i nesаница.

Lista neželjenih reakcija

Neželjene reakcije grupisane su prema učestalosti na: veoma česte ($\geq 1/10$); česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremene ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retke ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retke ($< 1/10000$), i nepoznate (ne može se proceniti učestalost iz raspoloživih podataka). U okviru svake grupe, neželjena dejstva su predstavljena po opadajućoj ozbiljnosti reakcije.

Infekcije i infestacije

Kao i pri primeni drugih snažnih imunosupresiva, pacijenti koji primaju takrolimus su češće izloženi povećanom riziku od infekcija (uzrokovanih virusima, bakterijama, gljivicama, protozoama). Može doći do pogoršanja postojećih infekcija. Mogu se javiti generalizovane i lokalne infekcije.

Prijavljeni su slučajevi nefropatije povezane sa BK virusom, kao i slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) povezane sa JC virusom kod pacijenata na terapiji imunosupresivima, uključujući takrolimus.

Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)

Kod pacijenata koji primaju imunosupresivnu terapiju postoji povećani rizik od razvoja maligniteta.

Prijavljeni su slučajevi benignih i malignih neoplazmi povezanih sa primenom takrolimusa, uključujući i razvoj limfoproliferativnih oboljenja povezanih sa EBV, kao i kožnih maligniteta.

Poremećaji imunskog sistema

Alergijske i anafilaktoidne reakcije prijavljene su kod pacijenata lečenih takrolimusom (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Organski sistem	Neželjene reakcije					
	Učestalost	Veoma česte	Česte	Povremene	Retke	Nepoznate
Poremećaj krvi i limfnog sistema			anemija, trombocitopenija, leukopenija, nalazi ispitivanja eritrocita koji odstupaju od normalnih, leukocitoza	koagulopatije, pancitopenija, neutropenija, nalazi ispitivanja koagulacije i krvarenja koji odstupaju od normalnih	trombotička trombocitopenijska purpura, hipoprotrombinemija	izolovana aplazija crvene krvne loze, agranulocit oza, hemolitička anemija
Endokrini poremećaji					hirzutizam	
Poremećaji metabolizma i ishrane	dijabetes melitus, hiperglikemična stanja, hiperkalijemija		anoreksija, metabolička acidoza, ostali poremećaji elektrolita, hiponatremija, hipervolemija, hiperurikemija, hipomagnezija, hipokalemija, hipokalcemija smanjene apetita, hiperholesterolemija, hiperlipidemija, hipertrigliceridemija, hipofosfatemija	dehidracija, hipoglikemija, hipoproteinemija, hiperfosfatemija		

Organski sistem	Neželjene reakcije						
	Učestalost	Veoma česte	Česte	Povremene	Retke	Veoma retke	Nepoznate
Psihijatrijski poremećaji	insomnija	konfuzija i dezorijentacija, depresija, simptomi anksioznosti, halucinacije, mentalni poremećaji, depresivno raspoloženje, poremećaji raspoloženja i uznemirenost, noćne more	psihotični poremećaj				
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja, tremor	poremećaji nervnog sistema, konvulzije, poremećaji svesti, periferne neuropatije, ošamućenost, parestezije i dizestezije, poremećaj pisanja	encefalopatija, hemoragije u CNS-u i cerebrovaskularni insult, koma, poremećaji govora i jezika, paraliza i pareza, amnezija	hipertonija	mijastenija		
Poremećaji oka		poremećaji oka, zamućen vid, fotofobija	katarakta	slepilo			
Poremećaji uha i labirinta		tinitus	hipoakuzija	Senzoneuralni i gubitak sluha	oštećenje sluha		
Kardiološki poremećaji		ishemijska bolest koronarnih arterija, tahikardija	insuficijencija srca, ventrikularne aritmije i zastoj srca, supraventrikularne aritmije, kardiomiopatije, nalazi EKG-a koji odstupaju od normalnih, ventrikularna hipertrofija, palpitacije, poremećaj srčanog ritma i pulsa	perikardijalni izliv	nalaz ehokardiograma koji odstupa od normalnog		

Organski sistem	Neželjene reakcije						
	Učestalost	Veoma česte	Česte	Povremene	Retke	Veoma retke	Nepoznate
Vaskularni poremećaji	hipertenzija	tromboembolijski i ishemijski događaji, vaskularni hipotenzivni poremećaji, hemoragija, periferni vaskularni poremećaji	tromboza dubokih vena ekstremiteta, šok, infarkt				
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		bolest plućnog parenhima, dispnea, pleuralni izliv, kašalj, faringitis, nazalna kongestija i inflamacije	respiratorna insuficijencija, poremećaji respiratornog sistema, astma	akutni respiratorni distres sindrom			
Gastrointestinalni poremećaji	dijareja, mučnina	gastrointestinalni znaci i simptomi, povraćanje, gastrointestinalni i abdominalni bolovi, inflamatorna gastrointestinalna stanja, gastrointestinalne hemoragije, gastrointestinalne ulceracije i perforacije, ascites, stomatitis i ulceracije, konstipacija, znaci i simptomi dispepsije, flatulencija, nadutost i distenzija, mekana stolica	akutni i hronični pankreatitis, peritonitis, povećanje nivoa amilaze u krvi, paralitični ileus, gastroezofagealna refluksna bolest, oslabljeno pražnjenje želuca	pseudocista pankreasa, subileus			
Hepatobilijarni poremećaji	nalazi ispitivanja funkcije jetre koji odstupaju od normalnih	poremećaji žučnih puteva, hepatocelularna nekroza i hepatitis, holestaza i žutica		venookluzivna bolest jetre, tromboza hepatičke arterije	insuficijencija jetre		

Organski sistem	Neželjene reakcije						
	Učestalost	Veoma česte	Česte	Povremene	Retke	Veoma retke	Nepoznate
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			osip, pruritus, alopecija, akne, pojačano znojenje	dermatitis, preosetljivost na svetlost	toksična epidermalna nekroliza (<i>Lyell-ov</i> sindrom)	<i>Stevens Johnson-ov</i> sindrom	
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva			artralgija, bol u leđima, grčevi u mišićima, bol u ekstremitetu	oboljenja zglobova			
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	oštećenje funkcije bubrega		insuficijencija bubrega, akutna insuficijencija bubrega, toksična nefropatija, renalna tubularna nekroza, poremećaj mokrenja, oligurija, simptomi oboljenja mokraćne bešike i uretre	hemolitički uremijski sindrom, anurija		nefropatija, hemoragijski cistitis	
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki				dismenoreja i krvarenje iz materice			
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene			febrilni poremećaji, bol i nelagodnost, astenija, edem, poremećaji percepcije telesne temperature, povećanje nivoa alkalne fosfataze u krvi, povećanje telesne mase	smanjenje telesne mase, stanje slično gripu, povećanje nivoa laktat dehidrogenaze u krvi, osećaj nervoze, osećaj lošeg stanja, sindrom multiorganske disfunkcije, osećaj pritiska u grudima, poremećaj termoregulacije	pad, ulkus, stezanje u grudima, smanjena pokretljivost, žeđ	uvećanje masnog tkiva	

Organski sistem	Neželjene reakcije						
	Učestalost	Veoma česte	Česte	Povremene	Retke	Veoma retke	Nepoznate
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije			primarna disfunkcija grafta				

Primećene su medicinske greške, uključujući slučajnu, nenamernu ili bez medicinskog nadzora zamenu formulacije sa trenutnim oslobađanjem sa formulacijom sa produženim oslobađanjem takrolimusa. Kao posledica toga, prijavljeni su brojni slučajevi odbacivanja transplantata.

U kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa transplantiranim bubregom koji upotrebljavaju lek Envarsus najčešće neželjene reakcije (kod najmanje 2% pacijenata) bile su tremor, dijabetes melitus, povećanje koncentracije kreatinina u krvi, infekcija urinarnog sistema, hipertenzija, infekcija BK virusom, oštećenje funkcije bubrega, dijareja, toksičnost na razne lekove i toksična nefropatija, za koje je poznato da se mogu pojaviti u ovoj populaciji pacijenata koji primaju imunosupresivnu terapiju. Sve u svemu, čini se da nema značajne razlike u obrascu neželjenih reakcija za koje se sumnja da su povezane sa ispitivanim lekom, između leka Envarsus primenjenog jednom dnevno i kapsula takrolimusa sa trenutnim oslobađanjem (lek Prograf).

Među najčešćim neželjenim reakcijama (kod najmanje 2% pacijenata) u kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa transplantiranom jetrom koji upotrebljavaju lek Envarsus bili su tremor, glavobolja, umor, hiperkalemija, hipertenzija, insuficijencija bubrega, povećanje koncentracije kreatinina u krvi, vrtoglavica, hepatitis C, spazam mišića, dermatofitije, leukopenija, sinusitis i infekcije gornjeg respiratornog trakta, sve poznato da se pojavljuje u ovoj populaciji pacijenata koji primaju imunosupresivnu terapiju. Kao i kod pacijenata sa transplantiranim bubregom čini se da nema značajne razlike u obrascu očekivanih neželjenih reakcija između leka Envarsus, primenjenog jednom dnevno i kapsula takrolimusa sa trenutnim oslobađanjem (lek Prograf).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Preoziranje

Iskustvo sa preoziranjem je ograničeno. Prijavljeno je nekoliko slučajeva nenamernog preoziranja; simptomi su bili: tremor, glavobolja, mučnina i povraćanje, infekcije, urtikarija, letargija, povišene vrednosti azota iz uree u krvi, kao i povećanje koncentracije kreatinina i nivoa alanin aminotransferaze u serumu. Nije dostupan specifični antidot za takrolimus. U slučaju preoziranja, treba primeniti opšte mere i simptomatsko lečenje.

Usled velike molekulske mase, slabe rastvorljivosti u vodi i izraženog vezivanja za eritrocite i proteine plazme, pretpostavlja se da se takrolimus ne može ukloniti dijalizom. U izolovanim slučajevima, kod pacijenata sa veoma visokim koncentracijama u plazmi, hemofiltracija ili hemodijafiltracija efikasno su

snizili toksične koncentracije. Ispiranje želuca i/ili korišćenje adsorbensa (kao što je medicinski ugalj) mogu biti korisni ukoliko se primene neposredno posle oralne intoksikacije takrolimusom.

Međutim, treba naglasiti da nije bilo direktnog iskustva sa predoziranjeom lekom Envarsus.

Lista pomoćnih supstanci

Hipromeloza
Laktoza, monohidrat
Makrogol 6000
Poloksamer 188
Magnezijum-stearat
Vinska kiselina (E334)
Butilhidroksitoluen (E321)
Dimetikon 350

Inkompatibilnost

Nije primjenjivo.

Rok upotrebe

Rok upotrebe pre otvaranja zaštitnog aluminijskog omotača: 30 meseci

Nakon otvaranja zaštitnog aluminijskog omotača: 45 dana. Blister čuvati u originalnoj zaštitnoj aluminijskoj kesici radi zaštite od svetlosti.

Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C u originalnoj zaštitnoj aluminijskoj kesici radi zaštite od svetlosti.

Priroda i sadržaj pakovanja

Envarsus, 0,75 mg:

Unutrašnje pakovanje je PVC - aluminijski blister sa 10 tableta sa produženim oslobađanjem. 3 blistera (3 x 10 tableta) su zajedno upakovana u zaštitnu aluminijsku kesicu sa desikantom. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi zaštitna aluminijska kesica sa desikantom i Uputstvo za lek.

Envarsus, 1 mg:

Unutrašnje pakovanje je PVC - aluminijski blister sa 10 tableta sa produženim oslobađanjem. 6 blistera (6 x 10 tableta) su zajedno upakovana u zaštitnu aluminijsku kesicu sa desikantom. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi zaštitna aluminijska kesica sa desikantom i Uputstvo za lek.

Envarsus, 4 mg:

Unutrašnje pakovanje je PVC - aluminijski blister sa 10 tableta sa produženim oslobađanjem. 3 blistera (3 x 10 tableta) su zajedno upakovana u zaštitnu aluminijsku kesicu sa desikantom. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi zaštitna aluminijska kesica sa desikantom i Uputstvo za lek.

Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.