

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**24.07.2017 №837**  
**Реєстраційне посвідчення**  
**№UA/16205/01/01**  
**№UA/16205/01/02**  
**№UA/16205/01/03**

**ЗМІНИ ВНЕСЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**03.09.2020 №2017**

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**ЕНВАРСУС**

**Склад:**

*діюча речовина:* такролімус (у вигляді моногідрату);

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

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

**Лікарська форма.** Таблетки пролонгованої дії.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

0,75 мг:

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

1 мг:

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

4 мг:

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

**Фармакотерапевтична група.** Імуносупресанти, інгібітори кальциневрину.

Код АТХ: L04A D02.

***Фармакологічні властивості.***

*Фармакодинаміка.*

Механізм дії

На молекулярному рівні ефекти такролімусу зумовлюються зв'язуванням із цитозольним білком (FKBP12), який відповідає за внутрішньоклітинне накопичення сполуки. Комплекс FKBP12-такролімус специфічно та конкурентно зв'язується з кальциневрином та пригнічує його, що призводить до кальційзалежного інгібування шляхів сигнальної трансдукції Т-клітин, тим самим запобігаючи транскрипції дискретного набору генів цитокінів.

Фармакодинамічні ефекти

Такролімус – високоактивний імуносупресивний засіб, активність якого доведена у ході *in vitro* та *in vivo* експериментів.

Зокрема, такролімус інгібує утворення цитотоксичних лімфоцитів, які головним чином відповідають за відторгнення трансплантата. Такролімус пригнічує активність Т-клітин та залежну від Т-хелперів проліферацію В-клітин, а також формування лімфокінів (таких як інтерлейкіни-2, -3 та  $\gamma$ -інтерферон) та експресію рецептора інтерлейкіну-2.

#### Клінічна ефективність та безпека

##### Результати клінічних досліджень такролімусу при прийомі один раз на добу

###### *Трансплантація нирки*

Порівнювалась ефективність та безпека препаратів Енварсус і Програф, які застосовували у комбінації з мікофенолату мофетилом (MMF), кортикостероїдами та антагоністом рецепторів IL-2 у якості стандартної терапії в рамках рандомізованого подвійного сліпого дослідження з подвійним маскуванням, проведеного за участю 543 *de novo* пацієнтів, які нещодавно перенесли трансплантацію нирки.

Відсоток пацієнтів з одним або декількома епізодами клінічно підозрюваних відторгнень або відторгнень, що лікувалися, за 360 днів дослідження склав 13,8 % у групі препарату Енварсус (N = 268) та 15,6 % у групі препарату Програф (N = 275). Частота розвитку підтверджених біопсією гострих відторгнень (VPAR) на підставі централізованої оцінки за 360 днів дослідження склала 13,1 % у групі препарату Енварсус (N = 268) та 13,5 % у групі препарату Програф (N = 275). Частота відсутності ефективності, виміряна за допомогою комплексної контрольної точки, що включала летальний наслідок, повне відторгнення трансплантата, VPAR на підставі централізованої оцінки та відсутність подальшого спостереження склала 18,3 % у групі препарату Енварсус та 19,6 % у групі препарату Програф. Різниця між терапіями (Енварсус – Програф) склала -1,35 % (довірчий інтервал 95 % [-7,94 %, 5,27 %]). Спричинені терапією побічні реакції з летальними наслідками зареєстровані у 1,8 % пацієнтів у групі препарату Енварсус та у 2,5 % пацієнтів у групі препарату Програф.

Порівнювали ефективність та безпеку препаратів Енварсус і Програф, які застосовували у комбінації з мікофенолату мофетилом (MMF) або мікофенолатом натрію (MPS) та кортикостероїдами 324 стабільним пацієнтам після трансплантації нирки. Частота розвитку підтверджених біопсією гострих відторгнень (VPAR) на підставі централізованої оцінки під час 360-денного дослідження склала 1,2 % у групі препарату Енварсус (N = 162) після переходу з препарату Програф у співвідношенні доз 1:0,7 (мг:мг) та 1,2 % у групі подальшого застосування препарату Програф (N = 162). Частота відсутності ефективності, виміряна за допомогою комплексної контрольної точки, що включала летальний наслідок, повне відторгнення трансплантата, VPAR на підставі централізованої оцінки та відсутність подальшого спостереження, склала по 2,5 % у групах препаратів Енварсус та Програф. Різниця між терапіями (Енварсус – Програф) склала 0 % (довірчий інтервал 95 % [-4,21 %, 4,21 %]). Показники відсутності ефективності, оцінені за допомогою тієї ж комплексної контрольної точки VPAR на підставі централізованої оцінки, склали 1,9 % у групі препарату Енварсус та 3,7 % у групі препарату Програф (довірчий інтервал 95 % [-6,51 %, 2,31 %]). Спричинені терапією побічні реакції з летальними наслідками зареєстровані у 1,2 % пацієнтів у групі препарату Енварсус та 0,6 % пацієнтів у групі препарату Програф.

###### *Трансплантація печінки*

Порівнювали фармакокінетику, ефективність та безпеку препаратів Енварсус і такролімус, капсули негайного вивільнення, які застосовували у комбінації з кортикостероїдами 117 пацієнтам після трансплантації печінки, 88 з яких приймали препарат Енварсус. У ході

дослідження *de novo*, за участі пацієнтів після недавньої трансплантації печінки, 29 учасників приймали препарат Енварсус. Показники розвитку підтвердженого біопсією гострого відторгнення за 360 днів дослідження істотно не відрізнялися між групами препарату Енварсус та такролімус, капсули негайного вивільнення. Загальна частота розвитку спричинених терапією побічних реакцій з летальними наслідками у пацієнтів, що недавно перенесли трансплантацію, та у стабільних пацієнтів після трансплантації, істотно не відрізнялася між групами препарату Енварсус та такролімус, капсули негайного вивільнення.

*Фармакокінетика.*

#### Абсорбція

Біодоступність препарату Енварсус знижувалася при пероральному застосуванні лікарського засобу після їжі; ступінь абсорбції зменшувався на 55 %, а максимальна концентрація у плазмі зменшувалася на 22 % у разі застосування препарату відразу після прийому їжі з високим вмістом жирів. Отже, Енварсус слід приймати натщесерце для досягнення максимальної абсорбції.

Було доведено, що в організмі людини такролімус може абсорбуватися у шлунково-кишковому тракті. Наявний такролімус зазвичай швидко абсорбується. Енварсус є лікарською формою пролонгованої дії такролімусу, що забезпечує більш широкий профіль пероральної абсорбції при середньому часі досягнення максимальної концентрації в крові ( $C_{\text{макс}}$ ) близько 6 годин ( $t_{\text{макс}}$ ) у рівноважному стані.

Абсорбція є змінною величиною і середня біодоступність такролімусу при пероральному застосуванні становить 20–25 % (індивідуальний діапазон у дорослих пацієнтів 6–43 %). Біодоступність при пероральному застосуванні приблизно на 40 % вище у препарату Енварсус у порівнянні з такою ж дозою лікарської форми з негайним вивільненням такролімусу (Програф) у пацієнтів після трансплантації нирки.

Більш високе значення  $C_{\text{серед}}$  (~50 %), знижене коливання між піковою та залишковою концентрацією ( $C_{\text{макс}}/C_{\text{мін}}$ ) та більш тривалий  $T_{\text{макс}}$  встановлені для препарату Енварсус у порівнянні з лікарською формою негайного вивільнення такролімусу (Програф) та лікарською формою такролімусу для прийому один раз на добу (Адваграф). Середні значення для  $C_{\text{макс}}$ , відсоткового ступеня коливання та відсоткового ступеня зсуву були істотно нижчими після прийому таблеток Енварсус.

Існує сильна кореляція між AUC та мінімальними рівнями препарату Енварсус в нерозведеній крові при досягненні рівноважного стану. Моніторинг мінімальних рівнів в нерозведеній крові дозволяє достовірно оцінити системний вплив препарату.

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

#### Розподіл

В організмі людини розподіл такролімусу після внутрішньовенної інфузії можна описати як двофазовий.

У системному кровотоці такролімус значною мірою зв'язується з еритроцитами, внаслідок чого співвідношення концентрацій в нерозведеній крові/плазмі становить 20:1. У плазмі такролімус значною мірою зв'язується (> 98,8 %) з білками плазми, в основному з сироватковими альбуміном та  $\alpha$ -1-кислим глікопротеїном.

Такролімус широко розподіляється в організмі. Рівноважний об'єм розподілу на підставі концентрацій у плазмі становить близько 1300 л (здорові добровольці). Відповідний показник на підставі нерозведеної крові в середньому становить 47,6 л.

#### Біотрансформація

Такролімус широко метаболізується у печінці, головним чином цитохромом P450-3A4. Такролімус також метаболізується значною мірою в кишечнику. Встановлено декілька метаболітів. Тільки один з них показав імуносупресивну активність *in vitro*, схожу з такролімусом. Інші метаболіти володіють лише слабкою або нульовою імуносупресивною активністю. У системному кровообігу наявний тільки один неактивний метаболіт у низьких концентраціях. Отже, метаболіти не впливають на фармакологічну активність такролімусу.

#### Виведення

Такролімус – речовина з низьким кліренсом. У здорових добровольців середній загальний кліренс, визначений на підставі концентрацій в нерозведеній крові, склав 2,25 л/год. У дорослих пацієнтів після трансплантації печінки, нирки та серця отримані значення становили 4,1 л/год, 6,7 л/год та 3,9 л/год, відповідно. Такі фактори як низькі рівні гематокриту та білка, що призводять до збільшення незв'язаної фракції такролімусу або підвищення кортикостероїд-індукованого метаболізму, вважаються відповідальними за більш високий кліренс після трансплантації.

Такролімус характеризується тривалим та змінним періодом напіввиведення. У здорових добровольців середній період напіввиведення в нерозведеній крові становить близько 30 годин. Після внутрішньовенного введення та перорального прийому такролімусу, міченого <sup>14</sup>C ізотопом, більшість радіоактивно-міченого препарату виводиться з фекаліями. Приблизно 2 % виводиться з сечею. Менше 1 % незміненого такролімусу було виявлено в сечі та фекаліях, що вказує на те, що такролімус практично повністю метаболізується до виведення; причому основним шляхом виведення є жовч.

#### Доклінічні дані з безпеки

Нирки і підшлункова залоза були первинними органами, що вивчалися в дослідженнях токсичності, проведених на щурах і бабуїнах. У щурів, такролімус викликав токсичні ефекти на нервову систему та очі. Оборотні кардіотоксичні ефекти спостерігалися у кроликів після внутрішньовенного введення такролімусу. Ембріофетальна токсичність спостерігалася у щурів і кроликів та була обмежена дозами, які викликали значний токсичний вплив на материнський організм тварин. У щурів, жіноча репродуктивна функція, включаючи пологи, була порушена при токсичних дозах і у потомства було виявлено знижені маси тіла, життєздатність і ріст при народженні.

У щурів спостерігався негативний ефект такролімусу на чоловічу фертильність зменшенням кількості сперматозоїдів та їх рухливості.

#### **Клінічні характеристики.**

##### ***Показання.***

Профілактика відторгнення алотрансплантата нирок або печінки у дорослих реципієнтів.

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

##### ***Протипоказання.***

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

Гіперчутливість до інших макролідів.

##### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Системно доступний такролімус метаболізується печінковим CYP3A4. Існують також докази шлунково-кишкового метаболізму CYP3A4 у стінці кишечника. Одночасний прийом препаратів

з встановленою інгібуючою або індукуючою дією на CYP3A4 може впливати на метаболізм такролімусу і, відповідно, підвищувати або зменшувати концентрації такролімусу в крові.

При одночасному застосуванні речовин, що потенційно можуть змінювати метаболізм CYP3A4 або іншим чином впливати на рівні такролімусу в крові, рекомендується уважно стежити за рівнем такролімусу в крові, а також контролювати функцію нирок та інші побічні ефекти, та відповідно, при необхідності, припинити прийом або змінити дозу такролімусу, для підтримання еквівалентної експозиції такролімусу (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

#### Вплив інших лікарських засобів на метаболізм такролімусу

##### Інгібітори CYP3A4, що потенційно призводять до збільшення рівня такролімусу в крові

Для наступних речовин клінічно показана можливість збільшення рівня такролімусу в крові:

Сильні взаємодії спостерігалися з протигрибковими лікарськими засобами, такими як кетоконазол, флуконазол, ітраконазол, вориконазол та ізавуконазол, макролідним антибіотиком еритроміцином, інгібіторами ВІЛ протеази (наприклад ритонавір, нелфінавір, саквінавір), інгібіторами протеази вірусу гепатиту С (HCV) (наприклад телапревір, боцепревір, та комбінації омбітасвіру та парітапневіру із ритонавіром з чи без дазабувіру), або летемовіром проти цитомегаловірусної інфекції (CMV), фармакокінетичним підсилювачем кобіцистатом та інгібіторами тирозинкінази нілотинібом та іматинібом. Одночасне використання цих речовин може вимагати зменшення дози такролімусу майже у всіх пацієнтів.

Фармакокінетичні дослідження показали, що підвищення рівня такролімусу в крові, в основному, викликано збільшенням пероральної біодоступності внаслідок інгібування шлунково-кишкового метаболізму. Вплив на печінковий кліренс менш виражений.

Слабші взаємодії спостерігалися з клотримазолом, кларитроміцином, джозаміцином, ніфедипіном, нікардипіном, дилтіаземом, верапамілом, аміодароном, даназолом, етинілестрадіолом, омепразолом та нефазодоном.

У дослідженнях *in vitro* наступні речовини були виділені у якості потенційних інгібіторів метаболізму такролімусу: бромокриптин, кортизон, дапсон, ерготамін, гестоден, лідокаїн, мефенітоїн, міконазол, мідазолам, нілвадипін, норетистерон, хінідин, тамоксифен та (триацетил)олеандоміцин.

Грейпфрутовий сік, як повідомляється, може збільшити рівень такролімусу в крові, тому слід уникати його застосування.

Лансопразол та циклоспорин потенційно можуть інгібувати процес CYP3A4-опосередкованого метаболізму такролімусу і, тим самим, збільшити концентрації такролімусу в нерозведеної крові.

##### Інші взаємодії, що потенційно призводять до збільшення рівня такролімусу в крові

Такролімус значною мірою зв'язується з білками плазми крові. Можливі взаємодії з іншими активними речовинами, для яких встановлено, що вони мають високу спорідненість до білків плазми (наприклад нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), пероральні антикоагулянти або пероральні протидіабетичні засоби).

Інші потенційні взаємодії, які можуть збільшити системний вплив такролімусу, включають взаємодії з прокінетичними лікарськими засобами (такими як метоклопрамід та цизаприд), циметидином і магній-алюміній-гідроксидом.

##### Індуктори CYP3A4, які потенційно призводять до зниження рівня такролімусу в крові

На підставі клінічного досвіду було встановлено, що концентрацію такролімусу в крові можуть зменшити наступні речовини:

Взаємодії, при яких може знадобитися збільшення дози такролімусу практично для всіх пацієнтів, спостерігалися з рифампіцином, фенітоїном і лікарськими засобами, що містять звіробій (*Hypericum perforatum*). Клінічно значущі взаємодії спостерігалися також з фенобарбіталом. Доведено, що підтримуючі дози кортикостероїдів знижують концентрацію такролімусу в крові.

Високі дози преднізолону або метилпреднізолону, що застосовуються для лікування гострого відторгнення, можуть збільшувати або зменшувати рівні такролімусу в крові.

Карбамазепін, метамізол та ізоніазид можуть знижувати концентрації такролімусу в крові.

#### Вплив лікування противірусними препаратами прямої дії (терапія ДАА)

Фармакокінетика такролімусу може змінюватися через зміни функції печінки під час терапії ДАА, пов'язаної із кліренсом вірусу HCV. Для забезпечення тривалої ефективності необхідний ретельний моніторинг та можливе коригування дози такролімусу.

#### Вплив такролімусу на метаболізм інших лікарських засобів

Такролімус – відомий інгібітор CYP3A4, тому одночасне застосування такролімусу з лікарськими засобами, які метаболізуються з участю CYP3A4, може впливати на метаболізм таких лікарських засобів.

Період напіввиведення циклоспорину подовжується, коли одночасно застосовується такролімус. Крім того, може спостерігатися синергічний/додатковий нефротоксичний вплив. З цих причин, комбіноване введення циклоспорину і такролімусу не рекомендується, а лікарю слід проявляти обережність при призначенні такролімусу пацієнтам, які раніше отримували циклоспорин (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Було показано, що такролімус призводить до підвищення рівня фенітоїну в крові.

Оскільки такролімус може зменшити терапевтичний діапазон гормональних контрацептивів, що зазвичай призводить до збільшення гормональної експозиції, слід проявляти особливу обережність при прийнятті рішення про методи контрацепції.

Дані про взаємодії між такролімусом та статинами обмежені. Клінічні дані підтверджують, що фармакокінетика статинів значною мірою не змінюється при одночасному застосуванні з такролімусом. Дослідження на тваринах показали, що такролімус може потенційно зменшити кліренс і збільшити період напіврозпаду пентобарбіталу та антипірину.

#### Мікофенолова кислота

Слід дотримуватися обережності при переході від лікування циклоспорином, який перешкоджає кишково-печінковій рециркуляції мікофенолової кислоти, на такролімус, який не має такого ефекту, оскільки це може призвести до змін впливу мікофенолової кислоти. Препарати, які перешкоджають кишково-печінковій циркуляції мікофенолової кислоти, можуть знизити рівень у плазмі та ефективність мікофенолової кислоти. Терапевтичний моніторинг лікарських засобів мікофенолової кислоти може бути доцільним при переході від циклоспорину до такролімусу, або навпаки.

#### Інші взаємодії, що призводять до клінічно шкідливих наслідків

Одночасне застосування такролімусу з лікарськими засобами, для яких встановлена нефротоксична або нейротоксична дія, може посилити ці ефекти (наприклад аміноглікозиди, інгібітори гірази, ванкоміцин, котримоксазол, НПЗЗ, ганцикловір або ацикловір).

Відзначається підвищена нефротоксичність після застосування амфотерицину В та ібупрофену у поєднанні з такролімусом.

Оскільки лікування такролімусом може бути пов'язано з гіперкаліємією або може збільшити прояви вже існуючої гіперкаліємії, слід уникати підвищеного споживання калію або

застосування калійзберігаючих діуретиків (наприклад амілорид, триамтерен або спіронолактон) (див. розділ «Особливості застосування»).

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

#### Діти

Дослідження щодо взаємодії з іншими лікарськими засобами проводились лише на дорослих.

#### **Особливості застосування.**

Відзначались помилки при застосуванні лікарського засобу, у тому числі при випадковій, ненавмисній або неконтрольованій заміні лікарських форм такролімусу негайного або пролонгованого вивільнення. Це може призвести до виникнення серйозних побічних реакцій, у тому числі відторгнення трансплантата, або інших побічних реакцій, які можуть бути наслідком недостатньої або надмірної дії такролімусу. Пацієнтам слід призначати одну лікарську форму такролімусу з відповідним щоденним режимом дозування; зміни у лікарських формах або режимах повинні відбуватися тільки під ретельним наглядом фахівця з трансплантації (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»).

Клінічні дослідження щодо терапії відторгнення алотрансплантату, стійкого до лікування іншими препаратами імуносупресивної дії, у дорослих пацієнтів для лікарської форми пролонгованої дії препарату Енварсус не проводилися.

Немає клінічних даних щодо профілактики відторгнення трансплантата у дорослих реципієнтів алотрансплантату серця, легенів, підшлункової залози або кишечника для препарату Енварсус.

У початковому посттрансплантаційному періоді слід проводити регулярний моніторинг наступних параметрів: артеріальний тиск, ЕКГ, неврологічний статус та стан зору, рівень глюкози в крові натще, концентрація електролітів (особливо калію), показники печінкової і ниркової функції, гематологічні показники, коагуляційна здатність та рівень білка в плазмі. При наявності клінічно значущих змін, слід розглянути можливість корекції імуносупресивної терапії.

При комбінованому застосуванні речовин з потенційними взаємодіями (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), зокрема, сильних інгібіторів СYP3A4 (наприклад теллапревір, боцепревір, ритонавір, кетоконазол, вориконазол, ітраконазол, телітроміцин або кларитроміцин) або індукторів СYP3A4 (наприклад рифампіцин або рифабутин), необхідно контролювати рівень такролімусу в крові, щоб підтримувати необхідні показники експозиції такролімусу.

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

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

Слід уникати прийому високої кількості калію або калійзберігаючих діуретиків (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

При одночасному застосуванні такролімусу з лікарськими засобами з відомою нефротоксичною або нейротоксичною дією може підвищуватися ризик виникнення нефротоксичних і

нейротоксичних реакцій (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Імуносупресанти можуть вплинути на відповідь на вакцинацію і вакцинація може бути менш ефективною при лікуванні такролімусом. Слід уникати застосування живих ослаблених вакцин.

#### Шлунково-кишкові розлади

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

Оскільки при діареї рівні такролімусу в крові можуть значно змінюватися, рекомендується проводити додатковий моніторинг концентрацій такролімусу в крові при розвитку діареї.

#### Порушення з боку зору

При лікуванні такролімусом повідомлялося про порушення з боку зору, яке іноді прогресувало аж до втрати зору. Існують випадки дозволу на перехід до альтернативних імуносупресантів. Пацієнтів слід попередити повідомляти про зміни гостроти зору, зміни кольоровості бачення, помутніння зору або дефектів поля зору, і в таких випадках рекомендується швидка оцінка із направленням до офтальмолога, за необхідності.

#### Серцеві захворювання

Випадки гіпертрофії шлуночків або гіпертрофії перегородок серця, про які повідомлялося як про кардіоміопатії, відзначалися рідко у пацієнтів, які приймали такролімус. Більшість випадків мали зворотний характер і розвивалися тоді, коли залишкові концентрації такролімусу в крові значно перевищували максимальні рекомендовані рівні. До інших факторів, що підвищують ризик розвитку даних клінічних проявів, відносяться: попереднє захворювання серця, застосування кортикостероїдів, артеріальна гіпертензія, ниркова або печінкова дисфункція, інфекції, гіперволемія або набряки. Відповідно, пацієнтам, які мають високий ризик і отримують інтенсивну імуносупресивну терапію, до і після трансплантації (наприклад спочатку через 3 місяці і потім через 9-12 місяців), необхідно проводити такі процедури, як ехокардіографічний або ЕКГ-контроль. Якщо виявляються аномалії, слід розглянути питання про зниження дози лікарського засобу Енварсус або заміни препарату на інший імуносупресант. Такролімус може подовжувати інтервал QT, проте, на даний час немає достатніх доказів того, що препарат спричиняє *Torsades de Pointes*. Слід дотримуватися обережності для пацієнтів з діагностованим або підозрюваним синдромом подовження інтервалу QT.

#### Лімфопроліферативні захворювання та злоякісні новоутворення

Встановлено, що у пацієнтів, які лікувалися такролімусом, можливий розвиток лімфопроліферативних захворювань, асоційованих з вірусом Епштейна-Барра (EBV) (див. розділ «Побічні реакції»). Комбінація імуносупресорів, таких як антилімфоцитарні антитіла (наприклад базиліксимаб, даклізумаб), підвищує ризик виникнення лімфопроліферативних захворювань, асоційованих із вірусом Епштейна-Барра (EBV). Також є відомості про підвищення ризику виникнення лімфопроліферативних розладів у пацієнтів з негативним EBV-VCA (капсидний антиген вірусу Епштейна-Барра). Таким чином, у пацієнтів цієї групи, перед початком лікування лікарським засобом Енварсус необхідно проводити серологічне дослідження визначення EBV-VCA. Протягом лікування рекомендується проводити ретельний моніторинг за допомогою EBV-ПІПР (полімеразна ланцюгова реакція). Позитивна EBV-ПІПР може персистувати місяцями і не є показником лімфопроліферативних захворювань чи лімфоми.



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

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

#### Інфекції, включаючи опортуністичні інфекції

У пацієнтів, які отримували імуносупресанти, у тому числі Енварсус, існує підвищений ризик виникнення опортуністичних інфекцій (бактеріальних, грибкових, вірусних та протозойних), таких як нефропатія, зумовлена ВК-вірусами, і прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ), зумовлена JC-вірусами. Пацієнти також мають підвищений ризик зараження вірусним гепатитом (наприклад реактивація гепатитів В і С та *de novo* інфекція, а також гепатиту Е, який може перейти у хронічну форму). Ці інфекції часто пов'язані з високим загальним імуносупресивним навантаженням і можуть призводити до серйозних або летальних наслідків, що слід брати до уваги лікарям при проведенні диференціальної діагностики у пацієнтів з ослабленим імунітетом при погіршенні функції нирок або появі неврологічних симптомів. Профілактика та лікування повинні відповідати належним клінічним рекомендаціям.

#### Синдром оборотної постеріорної енцефалопатії (PRES)

У пацієнтів, які отримували такролімус, повідомлялося про розвиток синдрому оборотної постеріорної енцефалопатії (PRES). Якщо у пацієнтів, які приймають такролімус, відзначаються симптоми PRES, такі як головний біль, зміни психічного стану, судом та порушення зору, слід проводити відповідні діагностичні процедури (наприклад МРТ). При діагностуванні синдрому PRES необхідно негайно припинити системне застосування такролімусу, провести адекватний контроль рівня артеріального тиску і появи судом. Більшість пацієнтів повністю одужували після проведення відповідного лікування.

#### Випадки істинної еритроцитарної аплазії

У пацієнтів, які отримували такролімус, повідомлялися випадки істинної еритроцитарної аплазії (ІЕА). У всіх пацієнтів повідомлялися фактори ризику ІЕА, такі як інфекція парвовірусу В19, наявність основного захворювання або одночасний прийом лікарських засобів, пов'язаних з ІЕА.

#### Особливі групи пацієнтів

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

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

#### Допоміжні речовини

Енварсус містить лактозу. Пацієнтам з рідкісними спадковими захворюваннями, пов'язаними з непереносимістю галактози, загальною недостатністю лактази або мальабсорбції глюкозо-галактози не слід застосовувати даний препарат.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

#### Вагітність

Дані при застосуванні людям показують, що такролімус проникає через плаценту. Обмежені дані реципієнтів після трансплантації органів показують відсутність доказів існування

підвищеного ризику виникнення побічних реакцій на перебіг і наслідок вагітності при застосуванні такролімусу у порівнянні з іншими імуносупресивними лікарськими засобами. Однак, були зареєстровані випадки спонтанного абортів. На даний час відсутні інші відповідні епідеміологічні дані. Лікування такролімусом вагітних жінок можна допускати лише у випадках, коли відсутня безпечніша альтернатива і коли можлива користь для матері виправдовує потенційний ризик для плода. У разі внутрішньоутробного впливу рекомендується забезпечити контроль розвитку потенційних небажаних явищ у новонародженого (зокрема дію на нирки). Існує ризик виникнення передчасних пологів (< 37 тижнів) (частота виникнення у 66 з 123 пологів, тобто 53,7 %; проте, дані показали, що більшість новонароджених мали нормальну вагу для їх гестаційного віку), а також появи гіперкаліємії у новонародженого (частота появи у 8 з 111 новонароджених, тобто 7,2 %), яка, однак, самостійно нормалізується. У щурів та кроликів такролімус спричиняв ембріофетальну токсичність у дозах, які викликали токсичний вплив для материнський організм (див. підрозділ «Доклінічні дані з безпеки»).

#### Годування груддю

Дані на людях показують, що такролімус проникає у грудне молоко. Через те, що виключити несприятливий вплив на новонародженого неможливо, жінкам, які приймають препарат Енварсус, слід припинити годування груддю.

#### Фертильність

У щурів відзначався негативний вплив такролімусу на фертильність самців у вигляді зниження кількості сперматозоїдів та їх рухливості (див. підрозділ «Доклінічні дані з безпеки»).

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Енварсус має мінімальний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Такролімус може спричинити зорові та неврологічні розлади. Ці реакції можуть посилюватися, якщо застосовувати препарат Енварсус одночасно з алкоголем.

#### ***Спосіб застосування та дози.***

Енварсус – лікарська форма такролімусу, яка застосовується перорально один раз добу. Терапія лікарським засобом Енварсус вимагає ретельного контролю персоналом, що володіє відповідною кваліфікацією і має у розпорядженні відповідне обладнання. Тільки лікарі, які мають досвід проведення імуносупресивної терапії та лікування пацієнтів після трансплантації, можуть призначати і вносити зміни у курс імуносупресивної терапії.

Випадкова, ненавмисна або неконтрольована заміна лікарської форми такролімусу з негайним або пролонгованим вивільненням є небезпечною. Це може привести до відторгнення трансплантата або збільшення випадків побічних реакцій, у тому числі недостатньої або надмірної імуносупресії, у зв'язку з клінічно значущими відмінностями у системному впливі такролімусу. Пацієнти повинні дотримуватися режиму застосування однієї лікарської форми такролімусу з відповідним щоденним графіком дозування; зміни у лікарській формі або режимі застосування повинні відбуватися тільки під ретельним наглядом фахівця з трансплантації (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). Після переведення на будь-яку альтернативну лікарську форму необхідно проводити терапевтичний моніторинг лікарського засобу і корекцію дози препарату для підтримки системної експозиції такролімусу на адекватному рівні.

#### Дозування

Наведені нижче рекомендовані початкові дози представлені виключно для довідки. У початковому післяопераційному періоді лікарський засіб Енварсус зазвичай слід застосовувати одночасно з іншими імуносупресивними препаратами. Дозу можна змінювати залежно від обраної імуносупресивної терапії.

Дозування слід встановлювати у першу чергу на основі клінічної оцінки ризику відторгнення та переносимості препарату Енварсус у кожного пацієнта індивідуально за допомогою моніторингу рівня лікарського засобу у крові (див. нижче «Терапевтичний моніторинг лікарського засобу»). При появі клінічних ознак відторгнення слід розглянути можливість корекції режиму імуносупресивної терапії.

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

Для профілактики відторгнення трансплантата слід постійно підтримувати імуносупресію; отже, неможливо встановити обмеження щодо тривалості пероральної терапії.

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

#### Пропущена доза

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

#### Профілактика відторгнення трансплантата нирки

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

#### Профілактика відторгнення трансплантата печінки

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

#### Конверсія пацієнтів, що приймали Програф або Адваграф на Енварсус – пацієнти після трансплантації алотрансплантата

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

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

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

При переході з препаратів, що містять такролімус негайного вивільнення (наприклад Програф, капсули) або з препарату Адваграф, капсули пролонгованої дії, на Енварсус, мінімальні рівні слід вимірювати до конверсії та протягом 2 тижнів після конверсії. Дозу слід коригувати для

підтримки однакової системної експозиції після переходу. Слід зазначити, що чорношкірим пацієнтам може знадобитися більш висока доза для досягнення цільових мінімальних рівнів.

#### Перехід з циклоспорину на такролімус

Слід дотримуватися обережності при переведенні пацієнтів з базової терапії циклоспорином на лікарські засоби з базовою терапією такролімусом (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Призначення комбінованої терапії, що включає циклоспорин та такролімус, не рекомендується. Терапію Енварсусом необхідно розпочинати після визначення концентрації циклоспорину в крові та аналізу клінічного стану пацієнта. Перехід слід відкласти при наявності підвищеного рівня циклоспорину в крові. На практиці терапія такролімусом починається через 12-24 години після припинення застосування циклоспорину. Після переходу рекомендується контролювати рівень циклоспорину в крові, оскільки можливий вплив на кліренс циклоспорину.

#### Лікування відторгнення алотрансплантата

Для лікування випадків відторгнення необхідне застосування більш високих доз такролімусу разом із додатковою кортикостероїдною терапією та короткими курсами введення моно/поліклональних антитіл. При виникненні ознак токсичності, наприклад тяжких побічних реакцій (див. розділ «Побічні реакції»), може знадобитися зменшення дози препарату Енварсус.

#### Лікування відторгнення алотрансплантата після трансплантації нирки або печінки

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

#### Терапевтичний моніторинг лікарського засобу

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

З метою оптимізації дозування використовуються декілька імунних методів для визначення концентрацій такролімусу в нерозведеній крові. Порівняння даних щодо концентрацій, які опубліковані в літературі, з індивідуальними клінічними показниками необхідно проводити з обережністю і на підставі знань методів кількісного визначення, що застосовувалися. У сучасній клінічній практиці концентрацію в нерозведеній крові контролюють за допомогою методів імуноаналізу. Співвідношення між мінімальним рівнем такролімусу і системною експозицією ( $AUC_{0-24}$ ) зв'язані між собою і не відрізняються між лікарськими формами з негайним вивільненням і препаратом Енварсус.

Протягом посттрансплантаційного періоду слід контролювати мінімальні рівні такролімусу в крові. Мінімальні рівні такролімусу в крові слід визначати приблизно через 24 години після прийому дози препарату Енварсус, безпосередньо перед прийомом наступної дози. Також необхідно контролювати мінімальні рівні такролімусу в крові після зміни препаратів такролімусу, зміни дози, зміни імуносупресивного режиму або після сумісного застосування з речовинами, що можуть вплинути на концентрації такролімусу в нерозведеній крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Періодичність контролю рівнів в крові обумовлена клінічною необхідністю. Оскільки такролімус є речовиною з низьким кліренсом після коригування режиму дозування препарату Енварсус може знадобитися кілька днів для досягнення цільової рівноважної концентрації.

Згідно з даними клінічних досліджень у більшості випадків лікування пацієнтів є успішним при мінімальних рівнях такролімусу в крові нижче 20 нг/мл. При інтерпретації даних щодо концентрації препарату у нерозведеній крові необхідно враховувати клінічний стан пацієнта. У

клінічній практиці протягом раннього періоду після трансплантації мінімальні рівні препарату в нерозведеній крові зазвичай коливалися у межах 5–20 нг/мл у пацієнтів після трансплантації нирки та 5–15 нг/мл під час подальшої підтримуючої терапії.

#### Особлива група пацієнтів

##### *Пацієнти літнього віку (> 65 років)*

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

##### *Печінкова недостатність*

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

##### *Ниркова недостатність*

Оскільки функція нирок не впливає на фармакокінетику такролімусу (див. розділ «Фармакокінетика»), необхідність у корекції дози відсутня. Проте, у зв'язку з нефротоксичним потенціалом такролімусу, рекомендовано здійснювати ретельний моніторинг функції нирок (включаючи концентрації креатиніну в сироватці крові, розрахунок кліренсу креатиніну та моніторинг діурезу).

##### *Раса*

У порівнянні з представниками європеїдної раси, чорношкірим пацієнтам може знадобитися більш висока доза такролімусу для досягнення аналогічних рівнів препарату в крові. У рамках клінічних досліджень пацієнтів переводили з прийому препарату Програф, два рази на добу, на Енварсус, у співвідношенні 1:0,85 (мг:мг).

##### *Стать*

Відсутні докази, що пацієнтам чоловічої та жіночої статі необхідні різні дози для досягнення однакових рівнів препарату в крові.

#### Метод застосування

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

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

Пацієнтів слід попередити не ковтати водопоглинач.

##### *Діти.*

Безпека і ефективність препарату Енварсус для дітей віком до 18 років не встановлена.

Відомості відсутні.

#### ***Передозування.***

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

На даний час не існує специфічних антидотів до терапії такролімусом. У разі передозування необхідно вжити стандартні підтримуючі заходи і проводити симптоматичне лікування.

З огляду на високу молекулярну масу такролімусу, погану розчинність у воді і виражене зв'язування з еритроцитами і білками плазми діаліз неефективний. У окремих пацієнтів із дуже високими концентраціями препарату в плазмі крові були ефективні гемофільтрація або діалізація для зменшення токсичних концентрацій. У разі перорального передозування можуть бути ефективні промивання шлунка і/або застосування адсорбентів (наприклад активованого вугілля), якщо ці заходи розпочати одразу після прийому препарату.

Проте, слід зазначити, що безпосередній досвід лікування передозування препаратом Енварсус відсутній.

### ***Побічні реакції.***

#### ***Короткий огляд профілю безпеки***

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

#### ***Перелік побічних реакцій***

Частота побічних реакцій визначається наступним чином: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); рідко ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ); дуже рідко ( $< 1/10000$ ); частота невідома (неможливо оцінити на підставі наявних даних). У рамках кожної частотної групи побічні реакції зазначені у порядку зменшення серйозності.

#### ***Інфекції та інвазії***

Згідно з наявними даними для інших потенційно імуносупресивних агентів пацієнти, які приймають такролімус, часто схильні до підвищеного ризику інфекцій (вірусних, бактеріальних, грибкових, протозойних). Перебіг уже існуючих інфекцій може погіршитися. Можуть виникати прояви як місцевих, так і генералізованих інфекцій.

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

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

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

#### ***З боку імунної системи***

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

#### ***З боку крові та лімфатичної системи***

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

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

Рідко: тромбоцитарна тромбоцитопенічна пурпура, гіпопротромбінемія, тромботична мікроангіопатія.

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

#### ***З боку ендокринної системи***

Рідко: гірсутизм.

#### ***З боку метаболізму та харчування***

Дуже часто: цукровий діабет, гіперглікемічні стани, гіперкаліємія.

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

Нечасто: зневоднення, гіпоглікемія, гіпопротеїнемія, гіперфосфатемія.

### З боку психіки

Дуже часто: безсоння.

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

Нечасто: психотичний розлад.

### З боку нервової системи

Дуже часто: головний біль, тремор.

Часто: розлади нервової системи, судоми, порушення свідомості, периферичні нейропатії, запаморочення, парестезії та дизестезії, порушення почерку.

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

Рідко: гіпертонія.

Дуже рідко: міастенія.

### З боку органів зору

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

Нечасто: катаракта.

Рідко: сліпота.

Частота невідома: оптична невропатія.

### З боку органів слуху і рівноваги

Часто: шум у вухах.

Нечасто: зниження слуху.

Рідко: нейросенсорна глухота.

Дуже рідко: порушення слуху.

### З боку серцевої системи

Часто: ішемічні порушення коронарної артерії, тахікардія.

Нечасто: серцева недостатність, шлуночкові аритмії та зупинка серця, суправентрикулярні аритмії, кардіоміопатії, гіпертрофія шлуночків, прискорене серцебиття.

Рідко: перикардіальний випіт.

### З боку судинної системи

Дуже часто: гіпертензія.

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

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

### З боку системи дихання, торакальні порушення та порушення середостіння

Часто: легеневі паренхіматозні розлади, задишка, плевральний випіт, кашель, фарингіт, закладеність носа та запальні процеси.

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

Рідко: гострий респіраторний дистрес-синдром.

### З боку шлунково-кишкового тракту

Дуже часто: діарея, нудота.

Часто: шлунково-кишкові прояви і симптоми, блювання, шлунково-кишковий та абдомінальний біль, запальні захворювання шлунково-кишкового тракту, шлунково-кишкові кровотечі,

шлунково-кишкові виразки та перфорації, асцит, стоматит і виразки, запор, диспептичні прояви і симптоми, метеоризм, відчуття здуття і розтягнення у животі, рідкі випорожнення.

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

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

#### З боку гепатобіліарної системи

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

Рідко: венооклюзивні захворювання печінки, тромбоз печінкової артерії.

Дуже рідко: печінкова недостатність.

#### З боку шкіри та підшкірної тканини

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

Нечасто: дерматит, світлочутливість.

Рідко: токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла).

Дуже рідко: синдром Стівенса-Джонсона.

#### З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини

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

Нечасто: розлади суглобів.

Рідко: зниження рухливості.

#### З боку нирок та сечових органів

Дуже часто: ниркова недостатність.

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

Нечасто: гемолітичний уремичний синдром, анурія.

Дуже рідко: нефропатія, геморагічний цистит.

#### З боку репродуктивної системи та молочних залоз

Нечасто: дисменорея та маткова кровотеча.

#### Загальні розлади та реакції у місці введення препарату

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

Нечасто: грипоподібний синдром, стан збудження, поява незвичайних відчуттів, функціональна недостатність багатьох органів, відчуття тиску у грудях, порушення сприйняття температури навколишнього середовища.

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

Дуже рідко: збільшення маси жирової тканини.

Частота невідома: фебрильна нейтропенія.

#### Лабораторні дослідження

Дуже часто: порушення функції печінки.

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

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

Дуже рідко: патологічні показники на ехокардіограмі.

#### Травми, отруєння та процедурні ускладнення

Часто: первинна дисфункція трансплантата.



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

Клінічні дослідження пацієнтів після трансплантації нирки, які приймали препарат Енварсус, показали, що найбільш частими побічними реакціями (щонайменше у 2 % пацієнтів) були тремор, цукровий діабет, підвищений рівень креатиніну в крові, інфекція сечовивідних шляхів, гіпертензія, інфекція ВК-вірусу, ниркова недостатність, діарея, реакції токсичності по відношенню до інших речовин та токсична нефропатія, які є відомими явищами у відповідних популяціях пацієнтів, що проходять імуносупресивне лікування. В цілому, не встановлено суттєвих відмінностей між небажаними побічними реакціями пов'язаними з прийомом препарату Енварсус, один раз на добу, і такролімус, капсули негайного вивільнення (Програф).

Серед найбільш частих побічних реакцій (щонайменше у 2 % пацієнтів) у рамках клінічних досліджень у пацієнтів після трансплантації печінки, які застосовували препарат Енварсус, були тремор, головний біль, втома, гіперкаліємія, гіпертензія, ниркова недостатність, підвищений рівень креатиніну в крові, запаморочення, гепатит С, судоми м'язів, дерматомікоз, лейкопенія, синусити та інфекції верхніх дихальних шляхів, які є відомими явищами і трапляються у відповідній популяції пацієнтів, що проходять імуносупресивне лікування. Як і у випадку з пацієнтами після трансплантації нирки, не встановлено суттєвих відмінностей між небажаними побічними реакціями, пов'язаними з прийомом препарату Енварсус, один раз на добу, і такролімус, капсули негайного вивільнення (Програф).

#### Повідомлення про підозрювані побічні реакції

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

#### ***Термін придатності.***

30 місяців.

Після відкриття пакету з алюмінієвої фольги зберігати 45 днів.

#### ***Умови зберігання.***

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

#### ***Несумісність.***

Не застосовується.

#### ***Упаковка.***

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

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

Роттендорф Фарма ГмбХ / Rottendorf Pharma GmbH.

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

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

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Остенфельдер Штрассе 51-61, 59320 Еннігерло, Німеччина / Ostfelder Strasse 51-61, 59320 Ennigerloh, Germany.

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

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

**Дата останнього перегляду.**

03.09.2020