

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Envarsus 0,75 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Envarsus 1 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Envarsus 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Envarsus 0,75 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje tacrolimusum 0,75 mg (ve formě monohydrátu).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 41,7 mg monohydrátu laktosy.

Envarsus 1 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje tacrolimusum 1 mg (ve formě monohydrátu).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 41,7 mg monohydrátu laktosy.

Envarsus 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje tacrolimusum 4 mg (ve formě monohydrátu).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 104 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním.

Envarsus 0,75 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Oválné, bílé až téměř bílé nepotahované tablety, s vyraženým „0.75“ na jedné straně a „TCS“ na druhé straně.

Envarsus 1 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Oválné, bílé až téměř bílé nepotahované tablety, s vyraženým „1“ na jedné straně a „TCS“ na druhé straně

Envarsus 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Oválné, bílé až téměř bílé nepotahované tablety, s vyraženým „4“ na jedné straně a „TCS“ na druhé straně

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Profylaxe rejekce transplantátu u dospělých příjemců aloštěpu ledvin nebo jater.
Léčba rejekce aloštěpu u dospělých pacientů při rezistenci na léčbu jinými imunosupresivními léčivými přípravky.

4.2 Dávkování a způsob podání

Envarsus je perorální forma takrolimu určená k podávání jednou denně. Léčba takrolimem vyžaduje pečlivé sledování personálem, který je přiměřeně kvalifikován a vybaven. Předepisovat tento léčivý přípravek a provádět změny imunosupresivní léčby může pouze lékař, který má zkušenosti s imunosupresivní léčbou a ošetřováním pacientů po transplantaci.

Náhodná, nezamýšlená nebo nekontrolovaná záměna různých forem takrolimu, a to jak s okamžitým, tak s prodlouženým uvolňováním, je nebezpečná. Může vést k rejekci štěpu nebo zvýšenému výskytu nežádoucích účinků včetně nedostatečné nebo nadměrné imunosuprese v důsledku klinicky významných rozdílů v systémové expozici takrolimu. Pacienti mají být léčeni vždy jednou formou takrolimu s odpovídajícím denním režimem dávkování. Změny formy nebo dávkování lze provádět pouze pod přímým dohledem odborníka v transplantologii (viz body 4.4 a 4.8). Po konverzi na jakoukoli jinou formu je nutno monitorovat terapeutické hladiny a provést úpravu dávky tak, aby se systémová expozice takrolimu udržovala na stále stejné úrovni.

Dávkování

Doporučené počáteční dávky, které jsou uvedeny dále, jsou doporučeny pouze jako návod. V počátečním pooperačním období se takrolimus běžně podává v kombinaci s jinými imunosupresivy. Dávky se mohou lišit v závislosti na zvoleném imunosupresivním režimu.

Dávkování léčivého přípravku Envarsus musí být založeno primárně na individuálním klinickém zhodnocení rejekce a tolerability každého pacienta doplněném o sledování krevních hodnot (viz níže pod „Sledování terapeutických hladin“). Jestliže jsou zřejmé klinické známky rejekce, je třeba uvážit změnu imunosupresivního režimu.

Protože clearance takrolimu je nízká, může po úpravě dávkovacího režimu trvat několik dní, než bude dosaženo ustáleného stavu.

Aby se zabránilo odloučení transplantovaného štěpu, musí být imunosupresivní léčba dlouhodobá a nelze tedy stanovit maximální délku perorálního podávání.

V období po transplantaci se dávky přípravku Envarsus obvykle snižují. Změny ve stavu pacienta po transplantaci mohou změnit farmakokinetiku takrolimu a vyžádat si další úpravy dávkování.

Vynechání dávky

Pokud dojde k vynechání dávky, je třeba vynechanou dávku užít co nejdříve též den. Následující den se dávka nezdvíjnásobuje.

Profylaxe rejekce transplantátu ledviny

Léčba přípravkem Envarsus má začít dávkou 0,17 mg/kg/den, podanou v jedné dávce ráno. Léčbu je třeba zahájit do 24 hodin po ukončení operace.

Profylaxe rejekce transplantátu jater

Léčba přípravkem Envarsus má začít dávkou 0,11-0,13 mg/kg/den, podanou v jedné dávce ráno. Léčbu je třeba zahájit do 24 hodin po ukončení operace.

Konverze pacientů léčených přípravkem Prograf nebo Advagraf na přípravek Envarsus – pacienti s transplantovaným aloštěpem

Přípravek Envarsus **nelze** vzájemně zaměňovat se stejnými dávkami jiného existujícího léčivého přípravku obsahujícího takrolimus (ať již s okamžitým nebo s prodlouženým uvolňováním). Pacienti po transplantaci aloštěpu a užívající udržovací léčbu přípravkem Prograf dvakrát denně (přípravek s okamžitým uvolňováním) nebo přípravkem Advagraf (jednou denně), a kteří mají být převedeni na užívání přípravku Envarsus jednou denně, mají být převedeni za použití převodního poměru celkových denních dávek 1:0,7 (mg:mg), takže udržovací dávka přípravku Envarsus má být o 30 % nižší než dávka přípravku Prograf nebo Advagraf.

Při převádění stabilizovaných pacientů z přípravků s okamžitým uvolňováním takrolimu (užívaných dvakrát denně) na přípravek Envarsus (užívaný jednou denně) za použití převodního poměru celkových denních dávek 1:0,7 (mg:mg) byla průměrná systémová expozice přípravku Envarsus (AUC_{0-24}) podobná jako při užívání přípravku s okamžitým uvolňováním takrolimu. Vztah mezi minimálními („trough“) hladinami (C_{24}) takrolimu a systémovou expozicí (AUC_{0-24}) přípravku Envarsus je podobný jako u takrolimu s okamžitým uvolňováním.

Nebyly provedeny žádné studie převádění pacientů z přípravku Advagraf na přípravek Envarsus, údaje získané na zdravých dobrovolnících však nasvědčují, že potřebný převodní poměr bude stejný jako při převádění z přípravku Prograf na přípravek Envarsus.

Při přechodu z přípravků s okamžitým uvolňováním takrolimu (např. přípravek Prograf tobolky) nebo z přípravku Advagraf tobolky s prodlouženým uvolňováním na přípravek Envarsus je nutné monitorovat minimální hladiny před přechodem a poté za dva týdny po přechodu. Úpravy dávkování je nutno provádět tak, aby bylo zajištěno zachování podobné systémové expozice po přechodu. Je třeba mít na paměti, že u černošských pacientů může být k dosažení cílových minimálních hladin potřebná vyšší dávka.

Konverze z cyklosporinu na takrolimus

Pacientům převáděným z terapie založené na cyklosporinu na terapii založenou na takrolimu je nutné věnovat pozornost (viz body 4.4 a 4.5). Podávání cyklosporinu a takrolimu v kombinaci se nedoporučuje. Terapii takrolimem je možné zahájit po stanovení koncentrace cyklosporinu v krvi a po zvážení klinického stavu pacienta. V případě zvýšených hladin cyklosporinu v krvi je vhodné odložit podávání takrolimu. V praxi byla terapie takrolimem zahajována 12-24 hodin po ukončení léčby cyklosporinem. Po změně terapie je vhodné pokračovat ve sledování hladiny cyklosporinu v krvi, protože může být ovlivněna jeho clearance.

Léčba rejekce aloštěpu

Mezi opatření používaná ke zvládnutí epizod rejekce patří zvýšení dávky takrolimu, doplňková léčba kortikoidy nebo krátkodobé podávání mono- nebo polyklonálních protilátek. Pokud se objeví známky toxicity, jako je výskyt závažných nežádoucích účinků (viz bod 4.8), může být nutné dávku přípravku Envarsus snížit.

Léčba rejekce aloštěpu po transplantaci ledviny nebo jater

Při přechodu z jiných imunosupresiv na podávání takrolimu jednou denně je třeba zahájit léčbu počáteční perorální dávkou doporučenou při transplantaci ledvin a jater pro profylaxi rejekce transplantátu.

Sledování hladin léčivé látky

Dávkování má být především založeno na klinickém vyhodnocení rejekce a snášenlivosti, a to u každého pacienta individuálně a za pomoci sledování minimálních hladin takrolimu v krvi.

Jako pomůcka při optimalizaci dávkování se používá několik druhů imunoanalýzy, sloužících ke stanovení koncentrací takrolimu v krvi. Při srovnávání koncentrací publikovaných v literatuře s individuálními hodnotami v klinické praxi je třeba postupovat opatrně a se znalostí použitých analytických metod. V současné klinické praxi se hladiny v plné krvi sledují pomocí imunoanalytických metod. Vztah mezi minimálními hladinami takrolimu a systémovou expozicí

(AUC₀₋₂₄) vykazuje dobrou korelaci a u lékových forem s okamžitým uvolňováním a přípravkem Envarsus je podobný.

V potransplantačním období mají být sledovány minimální hladiny takrolimu v krvi. Stanovení minimální hladiny takrolimu v krvi se má provádět 24 hodin po podání přípravku Envarsus, tedy těsně před podáním další dávky. Doporučuje se časté monitorování minimálních hladin takrolimu během prvních dvou týdnů po transplantaci a další periodické monitorování v udržovací fázi léčby. Minimální hladiny takrolimu je třeba rovněž pečlivě monitorovat po konverzi z jiných přípravků obsahujících takrolimus, při změnách dávky, změně imunosupresivního režimu a současném podávání látek, které mohou ovlivnit koncentraci takrolimu v krvi (viz bod 4.5). Frekvence monitorování takrolimu je dána klinickou potřebou. Vzhledem k tomu, že takrolimus je látka s nízkou clearance, může trvat několik dní, než se po úpravě dávky dosáhne cíleného ustáleného stavu.

Údaje z klinických studií naznačují, že většina pacientů může být úspěšně léčena, pokud jsou minimální hladiny takrolimu v krvi nižší než 20 ng/ml. Při interpretaci hladin v plné krvi je třeba zvažovat klinický stav pacienta. V klinické praxi bývají obecně minimální hladiny takrolimu v plné krvi u pacientů po transplantaci ledvin v časném potransplantačním období v rozmezí 5-20 ng/ml a během následné udržovací léčby 5-15 ng/ml.

Zvláštní populace

Starší pacienti (>65 roků)

V současné době neexistují žádné důkazy, že by starší pacienti potřebovali úpravu dávky.

Porucha funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater může být nezbytné snížení dávky, aby minimální hladiny takrolimu v krvi zůstávaly v doporučeném cílovém rozmezí.

Porucha funkce ledvin

Vzhledem k tomu, že funkce ledvin nemá na farmakokinetiku takrolimu žádný vliv (viz bod 5.2), není nutná žádná úprava dávky. Vzhledem k nefrotoxickému potenciálu takrolimu se však doporučuje pečlivé monitorování funkce ledvin (včetně sériového stanovení koncentrací kreatininu v séru, výpočtu clearance kreatininu a sledování výdeje moči).

Rasa

Ve srovnání s kavkazskou rasou mohou být u černošských pacientů k dosažení podobných minimálních hladin potřebné vyšší dávky takrolimu. U pacientů, kteří byli v klinických studiích převáděni z přípravku Prograf podávaného dvakrát denně na přípravek Envarsus, byl použit převodní poměr 1:0,85 (mg:mg).

Pohlaví

Neexistují žádné důkazy, že by pacienti mužského a ženského pohlaví potřebovali k dosažení podobných minimálních hladin odlišné dávky.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Envarsus u dětí ve věku do 18 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Envarsus je perorální forma takrolimu podávaná jednou denně. Doporučuje se podávat denní perorální dávku přípravku Envarsus jednou denně ráno.

Tablety se polykají celé spolu s tekutinou (nejlépe s vodou) ihned po vyjmutí z blistru. Přípravek Envarsus se má obecně užívat nalačno, aby byla absorpce maximální (viz bod 5.2).

Pacienty je třeba informovat, že vysoušedlo se nesmí polykat.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
Hypersenzitivita na jiné makrolidy.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Při použití takrolimu byly pozorovány chyby v medikaci, včetně nezamýšleného, neúmyslného nebo bez patřičného dohledu provedeného nahrazení lékové formy takrolimu s okamžitým uvolňováním nebo s prodlouženým uvolňováním. Ty vedly k závažným nežádoucím účinkům, mimo jiné k rejekci štěpu nebo jiným nežádoucím účinkům, které mohou být následkem nedostatečné nebo nadměrné expozice takrolimu. Pacienti mají být léčeni vždy jednou formou takrolimu s odpovídajícím denním dávkovacím režimem; změny lékové formy nebo režimu smí být prováděny pouze pod pečlivým dohledem lékaře specializovaného na transplantace (viz body 4.2 a 4.8).

Dosud nejsou k dispozici klinické studie s dospělými pacienty léčenými přípravkem Envarsus s prodlouženým uvolňováním pro rejekci aloštěpu rezistentní na léčbu jinými imunosupresivními léčivými přípravky.

Pro přípravek Envarsus dosud nejsou k dispozici klinické údaje o použití v profylaxi rejekce transplantátu srdce, plic, pankreatu nebo tenkého střeva u dospělých příjemců aloštěpu.

Během počátečního období po transplantaci musí být rutinně sledovány následující parametry: krevní tlak, EKG, neurologický stav a stav zraku, glykemie nalačno, elektrolyty (zejména draslík), testy funkce jater a ledvin, hematologické parametry, hodnoty koagulace a stanovení proteinů krevní plazmy. Jestliže se objeví známky klinicky významné změny, je třeba imunosupresivní režim příslušně upravit.

Látky s potenciálem k interakcím

Inhibitory nebo induktory CYP3A4 se smí podávat současně s takrolimem pouze po konzultaci s odborníkem na transplantologii, a to vzhledem k možným k lékovým interakcím vedoucím k závažným nežádoucím účinkům, včetně rejekce nebo toxicity (viz bod 4.5).

Inhibitory CYP3A4

Současné podávání s inhibitory CYP3A4 může zvýšit hladinu takrolimu v krvi, což může vést k závažným nežádoucím účinkům, včetně nefrotoxicity, neurotoxicity a prodloužení QT intervalu. Doporučuje se vyhnout se současnému podávání silných inhibitorů CYP3A4 (jako ritonavir, kobicistat, ketokonazol, itakonazol, posakonazol, vorikonazol, telithromycin, klarithromycin nebo josamycin) spolu s takrolimem. Pokud je nevyhnutelné, je třeba hladiny takrolimu v krvi pravidelně sledovat, počínaje od prvních dnů současného podávání pod dohledem odborníka na transplantologii, a v případě nutnosti jeho dávku přizpůsobit tak, aby se udržela podobná úroveň expozice takrolimu. Také je třeba pečlivě sledovat funkci ledvin, EKG včetně QT intervalu a klinický stav pacienta. Úpravu dávky je třeba provést na základě okolností individuálních pro každého pacienta. V době zahájení léčby může být nutné okamžité snížení dávky (viz bod 4.5).

Stejně tak může přerušení podávání inhibitorů CYP3A4 ovlivnit rychlost metabolismu takrolimu, což vede k subterapeutickým hladinám takrolimu v krvi. Proto je nutné pečlivé sledování a dohled odborníka na transplantologii.

Induktory CYP3A4

Současné podávání s induktory CYP3A4 může snížit hladinu takrolimu v krvi, což může vést k vyššímu riziku rejekce transplantátu. Doporučuje se vyhnout se současnému podávání takrolimu se silnými induktory CYP3A4 (jako rifampicin, fenytoin a karbamazepin). Pokud je nevyhnutelné, musí být od prvních dnů současného podávání pravidelně sledovány hladiny takrolimu v krvi pod dohledem odborníka na transplantologii a v případě nutnosti jeho dávka přizpůsobena tak, aby se udržela podobná úroveň expozice takrolimu. Také je třeba pečlivě sledovat funkci štěpu (viz bod 4.5).

Stejně tak může přerušení podávání induktorů CYP3A4 ovlivnit rychlost metabolismu takrolimu, což vede k supratherapeutickým hladinám takrolimu v krvi. Proto je nutné pečlivé sledování a dohled odborníka na transplantologii.

P-glykoprotein

Při současném podávání takrolimu s přípravky, které inhibují P-glykoprotein, je třeba postupovat opatrně, protože může dojít ke zvýšení hladin takrolimu. Je třeba pečlivě sledovat hladiny takrolimu v plné krvi a klinický stav pacienta. Může být nutná úprava dávky takrolimu (viz bod 4.5).

Rostlinné přípravky

Při užívání takrolimu je třeba se vyhnout užívání bylinných přípravků z třezalky tečkované (*Hypericum perforatum*) vzhledem k riziku interakcí vedoucích ke snížení koncentrací takrolimu v krvi i jeho terapeutického účinku (viz bod 4.5).

Jiné interakce

Je nutné vyhnout se současnému podávání cyklosporinu a takrolimu a při podávání takrolimu pacientům, kteří dříve užívali cyklosporin, je třeba postupovat opatrně (viz body 4.2 a 4.5).

Je nutné zabránit vysokému příjmu draslíku nebo podávání diuretik šetřících draslík (viz bod 4.5).

Určité kombinace takrolimu s látkami, o nichž je známo, že mají neurotoxické účinky, mohou zvyšovat riziko těchto účinků (viz bod 4.5).

Vakcinace

Imunosupresiva mohou ovlivňovat odpověď na očkování. Očkování během léčby takrolimem může být méně účinné. Živé oslabené vakcíny se nesmí používat.

Nefrotoxicita

Takrolimus může vyvolat poruchu funkce ledvin u pacientů po transplantaci. Akutní poškození ledvin může bez patřičného zásahu přejít do chronického poškození ledvin. Pacienty s poruchou funkce ledvin je třeba pečlivě sledovat, protože může být nutné snížení dávky takrolimu. Riziko nefrotoxicity se může zvýšit při současném podávání s jinými nefrotoxickými léky (viz bod 4.5). Je nutno vyhnout se současnému podávání s léky, které mají známé nefrotoxické účinky. Pokud je současné podávání nevyhnutelné, je nutno pečlivě sledovat minimální hladinu takrolimu v krvi a při výskytu nefrotoxicity zvážit snížení dávky.

Gastrointestinální poruchy

U pacientů léčených takrolimem byl hlášen výskyt gastrointestinální perforace. Protože gastrointestinální perforace je závažná zdravotní příhoda, která může vést k život ohrožujícímu nebo těžkému stavu, je třeba při výskytu příznaků nebo známek, které pro ni svědčí, ihned zvážit odpovídající léčbu.

Pokud dochází během léčby k významným změnám hladin takrolimu v důsledku epizody průjmu, je doporučeno zvláštní sledování hladin takrolimu během těchto příhod.

Oční poruchy

U pacientů léčených takrolimem byly hlášeny oční poruchy, které někdy vyústily až ve ztrátu zraku. V některých případech byl problém vyřešen převodem na jiné imunosupresivum. Pacienty je třeba poučit, aby hlásili změny zrakové ostroty, změny barevného vidění, rozmazané vidění nebo poruchy zorného pole.

V takových případech je doporučeno rychlé vyšetření a případné odeslání k oftalmologovi.

Trombotická mikroangiopatie (TMA) (včetně trombotické trombocytopenické purpury (TTP) a hemolyticko-uremického syndromu (HUS))

Diagnóza TMA včetně trombotické trombocytopenické purpury (TTP) a hemolyticko-uremického syndromu (HUS) může někdy vést k renálnímu selhání nebo fatálnímu výsledku a je třeba s ní počítat u pacientů s hemolytickou anémií, trombocytopenií, únavou, kolísavými neurologickými projevy, poruchou funkce ledvin a horečkou. Pokud je diagnostikována TMA je nutné okamžitě zahájit léčbu a ošetřující lékař má zvážit přerušení podávání takrolimu.

Současné podávání takrolimu s inhibitory mTOR (mammalian target of rapamycin) (např. sirolimus, everolimus) může zvýšit riziko vzniku trombotické mikroangiopatie (včetně trombotické trombocytopenické purpury a hemolyticko-uremického syndromu).

Srdeční poruchy

Vzácně byly u pacientů léčených takrolimem pozorovány komorová hypertrofie nebo hypertrofie septa popsané jako kardiomyopatie. Většina případů byla reverzibilní a vyskytly se v případech, kdy byly koncentrace takrolimu v krvi mnohem vyšší než doporučené maximální hladiny. Mezi další faktory, o nichž bylo zjištěno, že zvyšují riziko těchto klinických stavů, patří již dříve existující onemocnění srdce, užívání kortikosteroidů, hypertenze, porucha funkce ledvin nebo jater, infekce, retence tekutin v těle a edém. Podobně vysoce riziková pacientů, kteří užívají významné dávky imunosupresiv, musí být před transplantací a po transplantaci sledováni (např. zpočátku po 3 měsících a poté po 9 až 12 měsících) pomocí takových metod, jako je echokardiografie nebo EKG. Pokud dojde k rozvoji abnormalit, je nutné zvážit snížení dávky takrolimu nebo změnu léčby na jinou imunosupresivní látku. Takrolimus může prodlužovat interval QT, v současné době však neexistují žádné významné důkazy, že by způsoboval arytmiu *Torsades de pointes*. U pacientů s diagnostikovaným kongenitálním syndromem dlouhého QT intervalu nebo podezřením na něj je nutné postupovat opatrně.

Lymfoproliferativní poruchy a malignity

U pacientů léčených takrolimem byly hlášeny případy lymfoproliferativních poruch souvisejících s infekcí virem Epstein-Barrové (EBV) a další malignity, včetně kožních nádorů a Kaposiho sarkomu (viz bod 4.8). Kombinace se souběžně podávanými imunosupresivy, jako jsou antilymfocytární protilátky (např. basiliximab, daklizumab), zvyšuje riziko lymfoproliferativních poruch souvisejících s infekcí EBV. U pacientů negativních na antigen virové kapsidy EBV (Viral Capsid Antigen, VCA) bylo hlášeno zvýšené riziko rozvoje lymfoproliferativních poruch. Proto je třeba u této skupiny pacientů před zahájením léčby přípravkem Envarsus ověřit sérologii EBV-VCA. Během léčby se doporučuje pečlivé sledování pomocí metody EBV-PCR (polymerázová řetězová reakce). Pozitivita EBV-PCR může přetrvávat celé měsíce a sama o sobě není známkou lymfoproliferativního onemocnění nebo lymfomu.

Kaposiho sarkom, včetně případů s agresivními formami onemocnění a fatálními následky, byl hlášen u pacientů užívajících takrolimus. V některých případech byla pozorována regrese Kaposiho sarkomu po snížení intenzity imunosuprese.

Stejně jako u jiných vysoce účinných imunosupresivních látek je riziko vzniku sekundární rakoviny neznámé.

Stejně jako je tomu u jiných imunosupresivních látek, vzhledem k možnému riziku maligních kožních změn je nutné omezovat expozici slunečnímu světlu a UV záření nošením ochranného oděvu a používáním opalovacích krémů s vysokým ochranným faktorem.

Infekce včetně oportunních infekcí

Pacienti léčení imunosupresivy, včetně přípravku Envarsus, mají zvýšené riziko infekcí včetně oportunních infekcí (bakteriálních, mykotických, virových a protozoárních), jako CMV infekce,

nefropatie spojená s infekcí BK virem a progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) spojená s infekcí JC virem. Pacienti jsou rovněž vystaveni zvýšenému riziku infekcí spojených s virovou hepatitidou (například reaktivaci hepatitidy B a C a *de novo* infekci, jakož i hepatitidě E, která může přejít do chronické formy). Tyto infekce často souvisejí s vysokou celkovou imunosupresivní zátěží a mohou vést k vážným nebo dokonce fatálním stavům včetně rejekce štěpu, která musí mít lékaři na paměti při diferenciální diagnostice imunosuprimovaných pacientů se zhoršující se funkcí jater nebo ledvin nebo neurologickými symptomy. Prevence a léčba mají být v souladu s příslušnými klinickými pokyny.

Reverzibilní posteriorní encefalopatický syndrom (PRES)

U pacientů léčených takrolimem byl hlášen výskyt reverzibilního posteriorního encefalopatického syndromu (PRES). Jestliže jsou u pacientů užívajících takrolimus přítomny příznaky PRES, jako jsou bolesti hlavy, změny duševního stavu, epileptické záchvaty a poruchy vidění, je třeba provést radiologické vyšetření (např. magnetickou rezonanci – MR). Pokud je diagnostikován PRES, doporučuje se adekvátní léčba krevního tlaku a výskytu epileptických záchvatů a okamžité vysazení systémově podávaného takrolimu. Většina pacientů se po zavedení příslušných opatření úplně zotaví.

Čistá aplazie červené řady

U pacientů léčených takrolimem byly hlášeny případy čisté aplazie červené řady (PRCA). Všichni tito pacienti uváděli přítomnost rizikových faktorů pro PRCA, jako je například infekce parvovirem B19, základní onemocnění nebo souběžné užívání léčivého přípravku spojeného s PRCA.

Zvláštní populace

Zkušenosti s pacienty jiné než kavkazské rasy a pacienty se zvýšeným imunologickým rizikem (např. retransplantace, průkaz panel reaktivních protilátek [panel reactive antibodies, PRA]) jsou omezené. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater může být nezbytné snížení dávky (viz bod 4.2).

Pomocné látky

Envarsus obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, hereditárním deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Metabolické interakce

Systémově dostupný takrolimus je metabolizován jaterním cytochromem CYP3A4. Rovněž byl prokázán gastrointestinální metabolismus zprostředkovaný CYP3A4 ve střevní stěně. Současné užívání léčivých přípravků nebo rostlinných přípravků, o nichž je známo, že způsobují inhibici nebo indukci CYP3A4, může mít vliv na metabolismus takrolimu a tím zvyšovat nebo snižovat hladiny takrolimu v krvi. Stejně tak může přerušení podávání takových léčivých přípravků nebo rostlinných přípravků ovlivnit rychlost metabolismu takrolimu, a tím i hladiny takrolimu v krvi.

Farmakokinetické studie ukázaly, že zvýšení hladin takrolimu v krvi při současném podávání s inhibitory CYP3A4 je hlavně důsledkem zvýšení perorální biologické dostupnosti takrolimu vlivem inhibice gastrointestinálního metabolismu. Účinek na jaterní clearance není výrazný.

Důrazně se doporučuje důkladně sledovat hladiny takrolimu v krvi, a to pod dohledem odborníka na transplantologii, stejně jako sledovat funkci štěpu, prodloužení QT intervalu (EKG), funkci ledvin a jiné nežádoucí účinky, včetně neurotoxicity, pokud jsou souběžně podávány látky, které mohou ovlivňovat metabolismus prostřednictvím CYP3A4 a v případě nutnosti upravit nebo přerušit podávání takrolimu tak, aby jeho hladiny zůstaly stejné (viz body 4.2 a 4.4). Stejně tak je třeba pacienty pečlivě sledovat, pokud je jim podáván takrolimus současně s jinými látkami, které mají vliv na CYP3A4, protože účinky na expozici takrolimu tak mohou být zesíleny nebo potlačeny.

Léčivé přípravky, které mají vliv na takrolimus, jsou uvedeny v tabulce níže. Uvedené příklady lékových interakcí nelze považovat za kompletní nebo vyčerpávající a v případě jakéhokoli léku, který je podáván současně s takrolimem, je nutné následovat informace o daném přípravku týkající se cesty metabolismu, interakcí, potenciálních rizik a specifických opatření, které je třeba vzít v potaz při současném podávání.

Léčivé přípravky, které mají vliv na tacrolimus

Třída nebo název léku/látky	Účinek lékové interakce	Doporučení ohledně současného podávání
Grapefruit nebo grapefruitová šťáva	Může zvýšit minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a zvýšit riziko závažných nežádoucích účinků (např. neurotoxicita, prodloužení QT intervalu) [viz bod 4.4].	Vyvarujte se grapefruitu nebo grapefruitové šťávy.
Cyklosporin	Může zvýšit minimální koncentrace takrolimu v plné krvi. Kromě toho se mohou vyskytnout synergistické/aditivní nefrotoxické účinky.	Simultánního používání cyklosporinu a takrolimu je třeba se vyvarovat [viz bod 4.4].
Přípravky, o nichž je známo, že mají nefrotoxické nebo neurotoxické účinky: aminoglykosidy, inhibitory gyrázy, vankomycin, sulfamethoxazol + trimethoprim, NSA, ganciklovir, aciklovir, amfotericin B, ibuprofen, cidofovir, foskarnet	Může zesílit nefrotoxické nebo neurotoxické účinky takrolimu.	Je nutno vyhnout se současnému podávání s léky, které mají známé nefrotoxické nebo neurotoxické účinky. Pokud je současné podávání nevyhnutelné, sledujte funkci ledvin a jiné nežádoucí účinky a v případě nutnosti upravte dávku takrolimu.
Silné inhibitory CYP3A4: antimykotika (např. ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol), makrolidová antibiotika (např. telithromycin, troleandomycin, klarithromycin, josamycin), inhibitory HIV proteáz (např. ritonavir, nelfinavir, sachinavir), inhibitory HCV proteáz (např. telaprevir, boceprevir a kombinace ombitasviru a paritapreviru s ritonavirem při užívání s dasabuvirem i bez něj), nefazodon, látka k optimalizaci farmakokinetiky kobicistat	Může zvýšit minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a zvýšit riziko závažných nežádoucích účinků (např. nefrotoxicita, neurotoxicita, prodloužení QT intervalu), které vyžadují pečlivé sledování [viz bod 4.4]. Může dojít k rychlému a prudkému zvýšení hladiny takrolimu již během 1–3 dnů po současném podávání, a to navzdory okamžitému snížení dávky takrolimu. Celková expozice takrolimu se může zvýšit > 5krát. Při podávání v kombinaci s ritonavirem se expozice takrolimu může zvýšit > 50krát. Téměř u všech pacientů může být vyžadováno snížení dávky	Doporučuje se vyhnout se současnému podávání. Pokud je současné podávání silného inhibitoru CYP3A4 nevyhnutelné, zvažte vynechání dávky takrolimu v den zahájení podávání silného inhibitoru CYP3A4. Podávání takrolimu obnovte následující den ve snížené dávce podle koncentrace takrolimu v krvi. Změny v dávce takrolimu a/nebo ve frekvenci dávkování je třeba provádět individuálně, tedy v případě potřeby upravit na základě minimálních koncentrací takrolimu, které je třeba zhodnotit na začátku léčby, často sledovat v jejím průběhu (počínaje od prvních dnů) a znovu zhodnotit po

Třída nebo název léku/látky	Účinek lékové interakce	Doporučení ohledně současného podávání
a inhibitory kinázy idelalisib a ceritinib Silné interakce byly také pozorovány u makrolidového antibiotika erythromycinu	takrolimu a může být nezbytné i dočasné vysazení takrolimu. Účinek na koncentrace takrolimu v krvi může přetrvávat po dobu několika dnů od ukončení současného podávání.	ukončení podávání inhibitoru CYP3A4. Po jeho ukončení se vhodná dávka a dávkování řídí koncentracemi takrolimu v krvi. Pečlivě sledujte funkci ledvin, EKG z hlediska prodloužení QT intervalu a jiné nežádoucí účinky.
Středně silné nebo slabé inhibitory CYP3A4: antimykotika (např. flukonazol, isavuconazol, klotrimazol, mikonazol), makrolidová antibiotika (např. azithromycin), blokátory kalciového kanálu (např. nifedipin, nikardipin, diltiazem, verapamil), amiodaron, danazol, ethinylestradiol, lansoprazol, omeprazol, HCV antivirotika elbasvir/grazoprevir a glekaprevir/pibrentasvir, antivirotikum proti CMV letermovir a inhibitory tyrosinkinázy nilotinib, krizotinib a imatinib a (čínské) rostlinné přípravky obsahující extrakt z rostliny <i>Schisandra sphenanthera</i>	Může zvýšit minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a zvýšit riziko závažných nežádoucích účinků (např. neurotoxicita, prodloužení QT intervalu) [viz bod 4.4]. Může dojít k rychlému zvýšení hladiny takrolimu.	Pravidelně sledujte minimální koncentrace takrolimu v plné krvi, počínaje od prvních pár dnů současného podávání. V případě nutnosti snižte dávku takrolimu [viz bod 4.2]. Pečlivě sledujte funkci ledvin, EKG z hlediska prodloužení QT intervalu a jiné nežádoucí účinky.
<i>In vitro</i> bylo prokázáno, že následující látky jsou potenciálními inhibitory metabolismu takrolimu: bromokriptin, kortison, dapson, ergotamin, gestoden, lidokain, mefenytoin, midazolam, nilvadipin, norethisteron, chinidin, tamoxifen	Může zvýšit minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a zvýšit riziko závažných nežádoucích účinků (např. neurotoxicita, prodloužení QT intervalu) [viz bod 4.4].	Sledujte minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a v případě nutnosti snižte dávku takrolimu [viz bod 4.2]. Pečlivě sledujte funkci ledvin, EKG z hlediska prodloužení QT intervalu a jiné nežádoucí účinky.
Silné induktory CYP3A4: rifampicin, fenytoin, karbamazepin, apalutamid, enzalutamid, mitotan nebo třezalka tečkovaná (<i>Hypericum perforatum</i>)	Může snížit minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a zvýšit riziko rejekce [viz bod 4.4]. Maximálního účinku na koncentrace takrolimu v krvi lze dosáhnout za 1-2 týdny po současném podávání. Tento účinek může přetrvávat po dobu 1-2 týdnů od ukončení léčby.	Doporučuje se vyhnout se současnému podávání. Pokud je nevyhnutelné, u pacientů může být vyžadováno zvýšení dávky takrolimu. Změny v dávce takrolimu je třeba provádět individuálně, tedy v případě potřeby upravit na základě minimálních koncentrací takrolimu, které je třeba

Třída nebo název léku/látky	Účinek lékové interakce	Doporučení ohledně současného podávání
		zhodnotit na začátku léčby, sledovat je často po celou dobu léčby (počínaje od prvních dnů) a znovu je zhodnotit po ukončení podávání induktoru CYP3A4. Po ukončení podávání induktoru CYP3A4 může být nutné dávku takrolimu postupně upravit. Pečlivě sledujte funkci štěpu.
Středně silné induktory CYP3A4: metamizol, fenobarbital, isoniazid, rifabutin, efavirenz, etravirin, nevirapine Slabé induktory CYP3A4: flukloxacilin	Může snížit minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a zvýšit riziko rejekce [viz bod 4.4].	Sledujte minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a v případě nutnosti zvýšte dávku takrolimu [viz bod 4.2]. Pečlivě sledujte funkci štěpu.
Kasprofungin	Může snížit minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a zvýšit riziko rejekce. Mechanismus interakce nebyl zatím potvrzen.	Sledujte minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a v případě nutnosti zvýšte dávku takrolimu [viz bod 4.2]. Pečlivě sledujte funkci štěpu.
Přípravky, o nichž je známo, že mají vysokou afinitu k plazmatickým bílkovinám, např.: NSAID, perorální antikoagulancia nebo perorální antidiabetika	Takrolimus je velkou měrou vázán na plazmatické bílkoviny. Je třeba uvážit možné interakce s jinými léčivými látkami, o nichž je známo, že mají vysokou afinitu k plazmatickým bílkovinám.	Sledujte minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a v případě nutnosti upravte dávku takrolimu [viz bod 4.2].
Prokinetika: metoklopramid, cisaprid, cimetidin a hydroxid hořečnatý a hydroxid hlinitý	Může zvýšit minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a zvýšit riziko závažných nežádoucích účinků (např. neurotoxicita, prodloužení QT intervalu).	Sledujte minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a v případě nutnosti snižte dávku takrolimu [viz bod 4.2]. Pečlivě sledujte funkci ledvin, prodloužení QT intervalu na EKG a jiné nežádoucí účinky.
Udržovací dávky kortikosteroidů	Může snížit minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a zvýšit riziko rejekce [viz bod 4.4].	Sledujte minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a v případě nutnosti zvýšte dávku takrolimu [viz bod 4.2]. Pečlivě sledujte funkci štěpu.
Vysoká dávka prednisolonu nebo methylprednisolonu	Při podávání k léčbě akutní rejekce může mít vliv na hladiny takrolimu v krvi (zvýšení nebo snížení).	Sledujte minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a v případě nutnosti upravte dávku takrolimu.
Léčba přímo působícími antiviroty (DAA)	Může mít vliv na farmakokinetiku takrolimu způsobenou změnami ve funkci jater během léčby DAA v souvislosti s clearance viru	Sledujte minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a v případě nutnosti upravte dávku takrolimu, aby byla

Třída nebo název léku/látky	Účinek lékové interakce	Doporučení ohledně současného podávání
	hepatitidy. Může dojít ke snížení hladin takrolimu v krvi. Potenciál některých DAA k inhibici CYP3A4 však může tento účinek potlačit nebo vést ke zvýšení hladin takrolimu v krvi.	nadále zajištěna jeho účinnost a bezpečnost.
Kanabidiol (inhibitor P-gp)	Při současném užívání takrolimu a kanabidiolu byly hlášeny zvýšené hladiny takrolimu v krvi. To může být způsobeno inhibicí střevního P-glykoproteinu, což vede ke zvýšené biologické dostupnosti takrolimu.	Při současném podávání takrolimu a kanabidiolu je třeba pečlivě sledovat výskyt nežádoucích účinků. Sledujte minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a v případě potřeby upravte dávku takrolimu [viz body 4.2 a 4.4].

Současné podávání takrolimu s inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus) může zvýšit riziko výskytu trombotické mikroangiopatie (včetně trombotické trombocytopenické purpury a hemolyticko-uremického syndromu) (viz bod 4.4).

Vzhledem k tomu, že léčba takrolimem může zapříčinit hyperkalémii nebo může zvýšit již existující hyperkalémii, je třeba vyvarovat se vysokého příjmu draslíku nebo podávání diuretik šetřících draslík (např. amilorid, triamteren nebo spironolakton) (viz bod 4.4). Je třeba opatrnosti při současném podávání takrolimu s dalšími přípravky zvyšujícími hladinu draslíku jako například trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), protože o trimethoprimu je známo, že účinkuje jako diuretikum šetřící draslík stejně jako amilorid. Doporučuje se důsledná kontrola hladiny draslíku.

Účinek takrolimu na metabolismus jiných léčivých přípravků

Takrolimus je známý inhibitor CYP3A4; proto souběžné používání takrolimu s léčivými přípravky, o nichž je známo, že jsou metabolizovány prostřednictvím CYP3A4, může mít vliv na metabolismus takových léčivých přípravků.

Poločas cyklosporinu je při souběžném podávání takrolimu prodloužen. Navíc může docházet k synergickým/aditivním nefrotoickým účinkům. Z těchto důvodů se podávání kombinace cyklosporinu a takrolimu nedoporučuje a při podávání takrolimu pacientům, kteří dříve užívali cyklosporin, je třeba postupovat opatrně (viz body 4.2 a 4.4).

Bylo prokázáno, že takrolimus zvyšuje hladinu fenytoinu v krvi.

Protože takrolimus může snižovat clearanci antikoncepčních přípravků obsahujících steroidy, což vede ke zvýšeným expozicím hormonů, je třeba při rozhodování o antikoncepci postupovat s obzvláštní opatrností.

Znalosti o interakcích mezi takrolimem a statiny jsou omezené. Klinické údaje naznačují, že farmakokinetika statinů se souběžným podáváním takrolimu z velké míry nemění.

Údaje získané na zvířatech prokázaly, že takrolimus by případně mohl snižovat clearanci a prodlužovat poločas pentobarbitalu a antipyrinu.

Kyselina mykofenolová

U pacientů léčených souběžně kyselinou mykofenolovou a cyklosporinem je nutno dbát zvýšené opatrnosti při převodu z cyklosporinu, který zasahuje do enterohepatální recirkulace kyseliny mykofenolové, na takrolimus, který tento účinek postrádá. Převedení na takrolimus může vést ke změnám expozice kyselině mykofenolové. Léky, které zasahují do enterohepatálního oběhu, mají schopnost snižovat hladinu kyseliny mykofenolové v plazmě a její účinnost. Při přechodu z cyklosporinu na takrolimus nebo naopak může být vhodné monitorovat hladinu kyseliny mykofenolové.

Jiné interakce vedoucí ke klinicky škodlivým účinkům

Imunosupresiva mohou ovlivňovat odpověď na očkování a očkování během léčby takrolimem může být méně účinné. Živé oslabené vakcíny se nesmí používat (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje získané u žen ukazují, že takrolimus prostupuje placentou. Existuje riziko hyperkalemie u novorozenců (např. incidence u novorozenců 7,2 %, tj. 8 ze 111), která má tendenci se spontánně upravit. Léčbu takrolimem lze zvážit u těhotných žen v případech, kdy není k dispozici žádná bezpečnější možnost a kdy předpokládaný přínos ospravedlňuje možné riziko pro plod. V případě expozice *in utero* se doporučuje sledovat novorozence, zda nevykazuje možné nežádoucí účinky takrolimu (zejména účinky na ledviny).

Výsledky neintervenci poregistrační studie bezpečnosti [EUPAS37025]

Poregistrační studie bezpečnosti analyzovala 2 905 těhotenství z Mezinárodního registru těhotenství po transplantaci (TPRI; Transplant Pregnancy Registry International) a hodnotila výsledky u žen léčených takrolimem (383 hlášených prospektivně, včetně 247 pacientek po transplantaci ledviny a 136 pacientek po transplantaci jater) a u žen užívajících jiná imunosupresiva. Na základě omezených údajů (289 prospektivně hlášených těhotenství exponovaných takrolimu v 1. trimestru) výsledky studie nenaznačují zvýšené riziko závažných malformací. U žen léčených takrolimem byla pozorována vyšší prevalence spontánních potratů ve srovnání s alternativními imunosupresivy. U pacientek po transplantaci ledviny byla rovněž mezi ženami léčenými takrolimem zaznamenána vyšší prevalence preeklampsie. Celkově však nebyly k dispozici dostatečné důkazy pro vyvození závěrů o riziku těchto výsledků. Mezi pacientkami po transplantaci ledvin a jater vystavenými takrolimu bylo 45 % – 55 % živě narozených dětí předčasně narozených, přičemž 75 % – 85 % z nich mělo vzhledem ke gestačnímu věku normální porodní hmotnost. Podobné výsledky byly pozorovány i u jiných imunosupresiv, i když závěrům brání omezené množství údajů.

U potkanů a králíků vykazuje takrolimus embryofetální toxicitu, a to v dávkách, které byly toxické pro matku (viz bod 5.3).

Kojení

Údaje získané u člověka prokázaly, že takrolimus se vylučuje do mateřského mléka. Protože nelze vyloučit škodlivé účinky na novorozence, ženy užívající přípravek Envarsus nesmí kojit.

Fertilita

U potkanů byl pozorován nepříznivý účinek takrolimu na samčí fertilitu v podobě snížení počtu spermií a jejich snížené pohyblivosti (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Envarsus má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Takrolimus může způsobovat poruchy vidění a neurologické poruchy. Tento účinek může být zesílen, jestliže je přípravek Envarsus podán spolu s alkoholem.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí profilu bezpečnosti

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky takrolimu (vyskytujícími se u >10 % pacientů) jsou tremor, porucha funkce ledvin, hyperglykemický stav, diabetes mellitus, hyperkalemie, infekce, hypertenze a insomnie.

Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Frekvence nežádoucích účinků je definována následujícím způsobem: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Infekce a infestace

Pacienti užívatí takrolimu jsou často zvýšeně ohroženi infekcemi (virovými, bakteriálními, mykotickými, protozoálními). Průběh již existujících infekcí může být zhoršen. Může dojít jak k celkovým, tak k lokálním infekcím.

U pacientů léčených imunosupresivou včetně takrolimu byly hlášeny případy infekce CMV, nefropatie spojené s infekcí BK virem i případy progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) spojené s infekcí JC virem.

Neoplazmata benigní, maligní a nespecifikovaná (zahrnující cysty a polypy)

Pacienti na imunosupresivní léčbě jsou zvýšeně ohroženi vznikem maligních onemocnění.

V souvislosti s léčbou takrolimem byla hlášena benigní i maligní neoplazmata, včetně lymphoproliferativních poruch spojených s EBV, kožních malignit a Kaposiho sarkomu.

Poruchy imunitního systému

U pacientů užívatí takrolimu byly pozorovány alergické a anafylaktoidní reakce (viz bod 4.4).

Třída orgánového systému	Frekvence nežádoucích účinků					
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
<u>Poruchy krve a lymfatického systému</u>		anemie, trombocytopenie, leukopenie, abnormální výsledky analýzy erytrocytů, leukocytóza	koagulopatie, pancytopenie, neutropenie, abnormální výsledky analýzy koagulace a krvácení, trombotická mikroangio- patie	trombotická trombocytope- nická purpura, hypopro- trombinemie		čistá aplazie červené řady, agranulocytó- za, hemolytická anemie, febrilní neutropenie
<u>Endokrinní poruchy</u>				hirsutismus		

Třída orgánového systému	Frekvence nežádoucích účinků					
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
<u>Poruchy metabolismu a výživy</u>	diabetes mellitus, hyperglyke- mické stavy, hyperkale- mie	anorexie, metabolická acidóza, jiné abnormality elektrolytů, hyponatremie, retence tekutin v těle, hyperurikemie, hypomagnesemie, hypokalemie, hypokalcemie, snížená chuť k jídlu, hypercholesterole- mie, hyperlipidemie, hypertriacylglycero- lemie, hypofosfatemie	dehydratace, hypoglykemie, hypoproteine- mie, hyperfosfate- mie			
<u>Psychiatrické poruchy</u>	insomnie	zmatenost a dezorientace, deprese, úzkostné příznaky, halucinace, duševní poruchy, depresivní nálada, poruchy a abnormality nálady, noční děsy	psychotická porucha			
<u>Poruchy nervového systému</u>	bolesti hlavy, tremor	poruchy nervového systému, záchvaty, poruchy vědomí, periferní neuropatie, závratě, parestzie a dysestzie, poruchy psaní	encefalopatie, krvácení do centrálního nervového systému a cévní mozkové příhody, kóma, abnormality řeči a jazyka, paralýza a paréza, amnésie	hypertonie	myastenien	syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES)
<u>Poruchy oka</u>		rozmazané vidění, fotofobie	katarakta	slepota		neuropatie zrakového nervu
<u>Poruchy ucha a labyrintu</u>		tinitus	hypakuze	neurosenzo- rická hluchota	poškození sluchu	

Třída orgánového systému	Frekvence nežádoucích účinků					
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
<u>Srdeční poruchy</u>		ischemická choroba srdeční, tachykardie	srdeční selhání, komorové arytmie a srdeční zástava, supraventrikulární arytmie, kardiomyopatie, komorová hypertrofie, palpitace,	perikardiální výpotek	Torsades de pointes	
<u>Cévní poruchy</u>	hypertenze	tromboembolické a ischemické příhody, hypotenzní cévní poruchy, krvácení, periferní cévní poruchy	hluboká žilní trombóza končetin, šok, infarkt			
<u>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</u>		poruchy plicního parenchymu, dyspnoe, pleurální výpotek, kašel, faryngitida, kongesce a záněty nosní sliznice	respirační selhání, poruchy dýchacího ústrojí, astma	syndrom akutní dechové tísně		
<u>Gastrointestinální poruchy</u>	průjem, nauzea	gastrointestinální známky a příznaky, zvracení, bolesti trávicího ústrojí a břicha, zánětlivá onemocnění trávicího ústrojí, krvácení do trávicího ústrojí, gastrointestinální ulcerace a perforace, ascites, stomatitida a ulcerace, zácpa, dyspeptické známky a příznaky, flatulence, plynatost a distenze břicha, řídká stolice	akutní a chronická pankreatitida, peritonitida, paralytický ileus, gastroezofageální refluxní onemocnění, porucha vyprazdňování žaludku	pankreatická pseudocysta, subileus		
<u>Poruchy jater a žlučových cest</u>		poruchy žlučových cest, hepatocelulární poškození a hepatitida, cholestáza a žloutenka		veno-okluzivní onemocnění jater, trombóza jaterní tepny	jaterní selhání	

Třída orgánového systému	Frekvence nežádoucích účinků					
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
<u>Poruchy kůže a podkožní tkáň</u>		vyrážka, svědění, alopecie, akné, zvýšené pocení	dermatitida, fotosenzitivita	toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom)	Stevensův-Johnsonův syndrom	
<u>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</u>		artralgie, bolesti zad, svalové křeče, bolesti končetin	poruchy kloubů	snížená pohyblivost		
<u>Poruchy ledvin a močových cest</u>	porucha funkce ledvin	selhání ledvin, akutní selhání ledvin, toxická nefropatie, renální tubulární nekróza, abnormality moči, oligurie, příznaky v oblasti močového měchýře a močové trubice	hemolyticko-uremický syndrom, anurie		nefropatie, hemoragická cystitida	
<u>Poruchy reprodukčního systému a prsu</u>			dysmenorea a krvácení z dělohy			
<u>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</u>		febrilní poruchy, bolest a diskomfort, astenické stavy, edém, poruchy vnímání tělesné teploty	onemocnění podobné chřipce, pocit nervozity, abnormální pocity, multiorgánové selhání, pocit tlaku na hrudníku, špatná snášenlivost teploty	pád, vřed, tíseň na hrudníku, žízeň	zmnožení tukové tkáň	
<u>Vyšetření</u>	abnormální výsledky jaterních testů	zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, zvýšená tělesná hmotnost	zvýšená amyláza, abnormality EKG, abnormální srdeční frekvence a pulz, snížená tělesná hmotnost, zvýšená laktátdehydrogenáza v krvi		abnormální echokardiogram	
<u>Poranění, otravy a procedurální komplikace</u>		primární dysfunkce štěpu				

Byly pozorovány chyby při medikaci, včetně nepromyšleného, neúmyslného nebo bez patřičného dohledu provedeného nahrazení lékové formy takrolimu s okamžitým uvolňováním nebo s prodlouženým uvolňováním. Bylo hlášeno několik souvisejících případů rejekce transplantátu.

V klinických studiích s pacienty po transplantaci ledviny užívajícími přípravek Envarsus byly nejčastějšími nežádoucími účinky (nejméně u 2 % pacientů) třes, diabetes mellitus, zvýšený krevní kreatinin, infekce močového ústrojí, hypertenze, infekce virem BK, porucha funkce ledvin, průjem, toxicita po podání různých látek a toxická nefropatie, přičemž o všech těchto stavech je známo, že se vyskytují v příslušné populaci pacientů užívajících imunosupresivní léčbu. Ve všech těchto případech se mezi přípravkem Envarsus podávaným jednou denně a tobolkami s okamžitým uvolňováním takrolimu (Prograf) neprojevil žádný významný rozdíl ve struktuře nežádoucích účinků, o nichž se předpokládá, že s hodnoceným lékem kauzálně souvisejí.

V klinických studiích s pacienty po transplantaci jater užívajícími přípravek Envarsus byly mezi nejčastějšími nežádoucími účinky (nejméně u 2 % pacientů) třes, bolest hlavy, únava, hyperkalemie, hypertenze, selhání ledvin, zvýšený krevní kreatinin, závratě, hepatitida C, svalové spazmy, dermatofytóza (tinea), leukopenie, sinusitida a infekce horních cest dýchacích, přičemž o všech těchto stavech je známo, že se vyskytují v příslušné populaci pacientů užívajících imunosupresivní léčbu. Stejně jako u příjemců transplantátů ledvin, mezi přípravkem Envarsus podávaným jednou denně a tobolkami s okamžitým uvolňováním takrolimu (Prograf) se neprojevil žádný významný rozdíl ve skladbě předpokládaných nežádoucích účinků.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Zkušenosti s předávkováním jsou omezené. Ve spojení s takrolimem bylo hlášeno několik případů náhodného předávkování. Mezi příznaky patřil třes, bolest hlavy, nauzea a zvracení, infekce, kopřivka, letargie a zvýšení hladin močoviny v krvi, sérového kreatininu a alaninaminotransferázy. Žádné specifické antidotum léčby takrolimem není k dispozici. Pokud dojde k předávkování, je třeba zavést všeobecná podpůrná opatření a symptomatickou léčbu.

Na základě vysoké molekulové hmotnosti takrolimu a jeho špatné rozpustnosti ve vodě a rozsáhlé vazby na erytrocyty a plazmatické proteiny se předpokládá, že takrolimus nelze odstranit dialýzou. V izolovaných případech pacientů s velmi vysokými plazmatickými hladinami byly při snižování toxických koncentrací účinné hemofiltrace nebo diafiltrace. V případech intoxikace po perorálním užití mohou pomoci výplach žaludku a/nebo použití adsorpčních přípravků (jako je například aktivní uhlí), pokud jsou užity krátce po požití.

Je však třeba mít na paměti, že s předávkováním přípravku Envarsus nejsou k dispozici žádné přímé zkušenosti.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, inhibitory kalcineurinu, ATC kód: L04AD02

Mechanismus účinku

Na molekulární úrovni jsou účinky takrolimu patrně zprostředkovány vazbou na cytosolický protein (FKBP12), který je zodpovědný za intracelulární akumulaci této sloučeniny. Komplex FKBP12-takrolimus se specificky a kompetitivně váže na kalcineurin, tím způsobuje jeho inhibici, a následně vyvolá kalciumdependentní inhibici signálu v transdukčních drahách T-buněk a tím zabrání transkripci určité skupiny genů pro cytokiny.

Farmakodynamické účinky

Takrolimus je vysoce účinné imunosupresivum, které prokázalo svou účinnost v pokusech *in vitro* i v pokusech *in vivo*.

Takrolimus inhibuje zejména vznik cytotoxických lymfocytů, které hlavně zodpovídají za rejekci transplantátu. Takrolimus potlačuje aktivaci T-buněk a proliferaci B-buněk, závislých na pomocných T-buňkách, a potlačuje také tvorbu lymfokinů (např. interleukinu-2, -3, a γ -interferonu) a expresi receptoru pro interleukin-2.

Klinická účinnost a bezpečnost

Výsledky klinických studií s takrolimem podávaným jednou denně

Transplantace ledviny

U 543 příjemců *de novo* transplantátu ledviny byly v randomizované, dvojité zaslepené a dvojité matoucí studii srovnávány účinnost a bezpečnost přípravků Envarsus a Prograf, v obou případech podávaných v kombinaci s mykofenolát mofetilem (MMF), kortikosteroidy a antagonistou receptoru pro IL-2 podle léčebných standardů.

Procento pacientů s jednou nebo více než jednou epizodou rejekce stanovenou na základě klinického podezření a léčenou během studie trvající 360 dní bylo 13,8 % ve skupině užívající přípravek Envarsus (n=268) a 15,6 % ve skupině užívající přípravek Prograf (n=275). Míra četnosti epizod centrálně diagnostikované a biopsií prokázané akutní rejekce (biopsy-confirmed acute rejection, BPAR) během studie trvající 360 dní byla 13,1 % ve skupině užívající přípravek Envarsus (n=268) a 13,5 % ve skupině užívající přípravek Prograf (n=275). Míra selhání účinku, posuzovaná podle kompozitního cílového parametru, kterým byly úmrtí, ztráta štěpu, centrálně diagnostikovaná BPAR a výpadek pacienta ze sledování, byla 18,3 % ve skupině užívající přípravek Envarsus a 19,6 % ve skupině užívající přípravek Prograf. Rozdíl mezi oběma léčbami (Envarsus - Prograf) byl -1,35 % (95% interval spolehlivosti [-7,94 %, 5,27 %]). K fatálním nežádoucím účinkům vzniklým během léčby došlo u 1,8 % pacientů užívajících přípravek Envarsus a u 2,5 % pacientů užívajících přípravek Prograf.

U 324 stabilizovaných příjemců transplantátu ledviny byly srovnávány účinnost a bezpečnost přípravků Envarsus a Prograf, v obou případech podávaných v kombinaci s mofetil-mykofenolátem (MMF) nebo s natrium-mykofenolátem (MPS) a kortikosteroidy. Míra četnosti epizod BPAR, diagnostikované na místním pracovišti, během studie, která trvala 360 dní, byla 1,2 % ve skupině užívající Envarsus (N=162) po převedení z přípravku Prograf při převodním poměru dávek 1:0,7 (mg:mg), a 1,2 % ve skupině, která nadále užívala přípravek Prograf (N=162). Míra selhání účinku, posuzovaná podle kompozitního cílového parametru, kterým byly úmrtí, ztráta štěpu, BPAR diagnostikovaná na místním pracovišti a výpadek pacienta ze sledování, byla 2,5 % jak ve skupině užívající přípravek Envarsus, tak ve skupině užívající přípravek Prograf. Rozdíl mezi oběma léčbami (Envarsus – Prograf) byl 0 % (95% interval spolehlivosti [-4,21 %, 4,21 %]). Míra selhání léčby, posuzovaná podle stejného kompozitního cílového parametru, avšak s centrálně diagnostikovanou BPAR, byla 1,9 % ve skupině užívající přípravek Envarsus a 3,7 % ve skupině užívající přípravek Prograf (95% interval spolehlivosti [-6,51 %, 2,31 %]). Ke fatálním nežádoucím účinkům vzniklým během léčby došlo u 1,2 % pacientů užívajících přípravek Envarsus a u 0,6 % pacientů užívajících přípravek Prograf.

Transplantace jater

Farmakokinetika, účinnost a bezpečnost přípravku Envarsus a takrolimu ve formě tobolek s okamžitým uvolňováním, v obou případech podávaných v kombinaci s kortikosteroidy, byly porovnávány u 117 příjemců transplantátu jater, z nichž 88 bylo léčeno přípravkem Envarsus. Ve studii *de novo* transplantátů jater bylo 29 subjektů léčeno přípravkem Envarsus. Míra četnosti epizod akutní rejekce prokázané biopsií za 360denní období studie ve skupině užívající přípravek Envarsus a skupině užívající takrolimus s okamžitým uvolňováním nebyla významně odlišná. Celková incidence fatálních nežádoucích účinků vzniklých během léčby společně pro populaci transplantovaných *de novo* a stabilizovanou populaci po transplantaci jater ve skupině užívající přípravek Envarsus a skupině užívající takrolimus s okamžitým uvolňováním nebyla významně odlišná.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Jestliže byl léčivý přípravek Envarsus podáván po jídle, jeho biologická dostupnost po perorálním podání byla snížena; pokud byl přípravek užit přímo po jídle s vysokým obsahem tuku, míra absorpce byla snížena o 55 % a maximální koncentrace v plazmě byla snížena o 22 %. Proto se přípravek Envarsus má obecně užívat nalačno, aby byla absorpce maximální.

Bylo prokázáno, že u člověka může docházet k absorpci takrolimu v celém gastrointestinálním traktu. Dostupný takrolimus je obecně rychle absorbován. Takrolimus v přípravku Envarsus je v lékové formě s prodlouženým uvolňováním, což vede k prodlouženému absorpčnímu profilu po perorálním podání s průměrnou dobou do dosažení maximální koncentrace v krvi (C_{max}) přibližně 6 hodin (t_{max}) v ustáleném stavu.

Absorpce je proměnlivá a průměrná biologická dostupnost takrolimu po perorálním podání je v rozmezí 20-25 % (u dospělých pacientů je rozmezí individuální, 6-43 %). U pacientů s transplantovanou ledvinou je biologická dostupnost přípravku Envarsus po perorálním podání přibližně o 40 % vyšší než po stejné dávce takrolimu v lékové formě s okamžitým uvolňováním (Prograf).

U přípravku Envarsus byly ve srovnání jak s lékovou formou s okamžitým uvolňováním (Prograf), tak s lékovou formou podávanou jednou denně (Advagraf), zjištěny vyšší C_{avg} (~50 %), menší fluktuační maximálních a minimálních koncentrací (C_{max}/C_{min}) a delší T_{max} . Průměrné hodnoty C_{max} , procento fluktuační a procento rozdílu byly při podávání přípravku Envarsus tablety významně nižší.

U přípravku Envarsus existuje v ustáleném stavu silná korelace mezi AUC a minimálními hladinami v plné krvi. Sledování minimálních hladin takrolimu v krvi je proto dobrým odhadem systémové expozice.

Výsledky testu *in vitro* naznačují, že v souvislosti s požitím alkoholu nebude *in vivo* přítomno riziko dávkového dumpingu.

Distribuce

Distribuci takrolimu po intravenózním podání u člověka lze popsat jako bifázickou.

V systémové cirkulaci se takrolimus silně váže na erytrocyty, což vede k přibližnému distribučnímu poměru koncentrací plná krev/plazma 20:1. V plazmě se takrolimus ve velké míře (>98,8 %) váže na plazmatické proteiny, především na sérový albumin a na α -1-kyselý glykoprotein.

Takrolimus je v těle rozsáhle distribuován. Distribuční objem v ustáleném stavu, stanovený na základě koncentrací v plazmě, je přibližně 1 300 litrů (u zdravých osob). Odpovídající údaj vycházející ze zprůměrované koncentrace v plné krvi je 47,6 litrů.

Biotransformace

Takrolimus je z velké části metabolizován v játrech, především prostřednictvím cytochromu P450-3A4 (CYP3A4) a cytochromu P450-3A5 (CYP3A5). Takrolimus je také významně metabolizován ve střevní stěně. Bylo identifikováno několik metabolitů. Pouze u jednoho z nich byla *in vitro* prokázána imunosupresivní aktivita podobná jako u takrolimu. Ostatní metabolity mají pouze slabou nebo žádnou imunosupresivní aktivitu. V systémové cirkulaci je přítomen pouze jeden z neaktivních metabolitů v nízkých koncentracích. Metabolity proto nepřispívají k farmakologické aktivitě takrolimu.

Eliminace

Clearance takrolimu je nízká. U zdravých subjektů byla na základě koncentrací v krvi průměrná celotělová clearance odhadována na 2,25 l/h. U dospělých pacientů po transplantaci jater, ledviny a srdce byly zjištěny hodnoty 4,1 l/h, 6,7 l/h a 3,9 l/h (v uvedeném pořadí). Předpokládá se, že za vyšší hodnoty clearance pozorované po transplantacích zodpovídají faktory, které vedou ke zvýšení volné frakce takrolimu, jako je například nízký hematokrit a nízké hladiny proteinů, nebo zvýšený metabolismus indukovaný kortikosteroidy.

Takrolimus má dlouhý a proměnlivý poločas. Průměrný poločas v krvi u zdravých subjektů je přibližně 30 hodin.

Po intravenózním i perorálním podání takrolimu značeného ^{14}C se většina radioaktivity vyloučila stolicí. Přibližně 2 % radioaktivity se vyloučilo močí. V moči a stolici bylo zjištěno méně než 1 % nezměněného takrolimu, což naznačuje, že takrolimus je před exkrecí téměř úplně metabolizován; hlavní cestou eliminace je tedy žluč.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích toxicity provedených na potkanech a paviánech byly hlavními postiženými orgány ledviny a pankreas. U potkanů měl takrolimus toxické účinky na nervový systém a oči. U králíků po intravenózním podání takrolimu byly pozorovány reverzibilní kardiotoxické účinky.

U potkanů a králíků byly pozorovány projevy embryofetální toxicity, které se omezovaly na dávky způsobující významnou toxicitu i u matek. U potkanů byly při toxických dávkách poškozeny samičí reprodukční funkce včetně porodu a u potomstva bylo zjištěno snížení porodní hmotnosti, snížení životaschopnosti a zpomalení růstu.

U potkanů byl pozorován nepříznivý účinek takrolimu na samčí fertilitu v podobě snížení počtu spermií a jejich snížené pohyblivosti.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hypromelosa
Monohydrát laktosy
Makrogol 6000
Poloxamer 188
Magnesium-stearát
Kyselina vinná (E334)
Butylhydroxytoluen (E321)
Dimetikon 350

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců.

Po otevření vnitřního obalu z hliníkové fólie: 45 dnů.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním vnitřním obalu z hliníkové fólie, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/Al blistry obsahující 10 tablet s prodlouženým uvolňováním. 3 blistry jsou společně zabaleny ve vnitřním obalu z hliníkové fólie obsahující vysoušedlo.

Velikosti balení: 30, 60 a 90 tablet s prodlouženým uvolňováním.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Envarsus 0,75 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

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

Envarsus 1 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

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

Envarsus 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. července 2014
Datum posledního prodloužení registrace: 6. června 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via San Leonardo 96
43122 Parma
Itálie

Rottendorf Pharma GmbH

Ostenfelder Strasse 51-61
D-59320 Ennigerloh
Německo

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Rakousko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání pravidelně PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením na trh v jednotlivých členských státech se držitel rozhodnutí o registraci dohodne s příslušným kompetentním orgánem na obsahu a formě vzdělávacího programu. Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby při uvedení na trh všichni lékaři, kteří budou přípravek Envarsus předepisovat, dostali edukační balíček.

Edukační balíček má obsahovat následující části:

- Souhrn údajů o přípravku a Příbalovou informaci pro pacienta
- Příručku pro zdravotnické pracovníky
- Kartu pacienta, kterou pacient obdrží spolu s léčivým přípravkem

Příručka pro zdravotnické pracovníky bude obsahovat následující klíčové informace:

- Schválené indikace.
- Nutnost předepisování a vydávání léčivého přípravku s opatrností vzhledem k lékové formě (prodloužené uvolňování) a dávkování (podávání jedenkrát denně).
- Upozornění na nutnost vyvarovat se náhodné záměny za jiný léčivý přípravek obsahující takrolimus a na riziko poddávkování nebo předávkování při nedostatečném sledování.
- Klinická rizika poddávkování nebo předávkování.
- Nutnost sledování a supervize specialistou při převedení pacienta na jiný léčivý přípravek obsahující takrolimus.
- Úloha karty pacienta, kdy informace uvedené na kartě zajistí, že pacient bude informován o léčivém přípravku a obdrží doporučení o bezpečném a účinném podávání zejména s ohledem na dávkování jednou denně a o důležitosti vyvarovat se záměny za jiné léčivé přípravky obsahující takrolimus, kromě situací podle doporučení lékaře a pod dohledem lékaře.

Karta pacienta bude obsahovat následující klíčové informace:

- Název léčivého přípravku
- Informace o dávkování jednou denně
- Důležitosti vyvarovat se záměny za jiné léčivé přípravky obsahující takrolimus, kromě situací podle doporučení lékaře a pod dohledem lékaře.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA NA BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Envarsus 0,75 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
tacrolimusum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje tacrolimusum 0,75 mg (ve formě monohydrátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktosu. Další podrobnosti viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 tablet s prodlouženým uvolňováním
60 tablet s prodlouženým uvolňováním
90 tablet s prodlouženým uvolňováním

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.
Jednou denně.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Nepolykejte vysoušedlo.

8. POUŽITELNOST

EXP
Užijte všechny tablety s prodlouženým uvolňováním do 45 dnů od otevření obalu z hliníkové fólie.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

Uchovávejte v původním vnitřním obalu z hliníkové fólie, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Envarsus 0,75 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Envarsus 0,75 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
tacrolimusum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Chiesi

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

LOT

5. JINÉ

Jednou denně.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**VNITŘNÍ OBAL Z HLINÍKOVÉ FÓLIE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Envarsus 0,75 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
tacrolimusum
Perorální podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

LOT

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

30 tablet

6. JINÉ

Užijte všechny tablety s prodlouženým uvolňováním do 45 dnů od otevření obalu z hliníkové fólie.
Uchovávejte v původním vnitřním obalu z hliníkové fólie, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Jednou denně.

Chiesi

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA NA BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Envarsus 1 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
tacrolimusum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje tacrolimusum 1 mg (ve formě monohydrátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktosu. Další podrobnosti viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 tablet s prodlouženým uvolňováním
60 tablet s prodlouženým uvolňováním
90 tablet s prodlouženým uvolňováním

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.
Jednou denně.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Nepolykejte vysoušedlo.

8. POUŽITELNOST

EXP
Užijte všechny tablety s prodlouženým uvolňováním do 45 dnů od otevření obalu z hliníkové fólie.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

Uchovávejte v původním vnitřním obalu z hliníkové fólie, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Envarsus 1 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČÍTELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Envarsus 1 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
tacrolimusum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Chiesi

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

LOT

5. JINÉ

Jednou denně.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**VNITŘNÍ OBAL Z HLINÍKOVÉ FÓLIE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Envarsus 1 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
tacrolimusum
Perorální podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

LOT

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

30 tablet

6. JINÉ

Užijte všechny tablety s prodlouženým uvolňováním do 45 dnů od otevření obalu z hliníkové fólie.
Uchovávejte v původním vnitřním obalu z hliníkové fólie, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Jednou denně.

Chiesi

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA NA BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Envarsus 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
tacrolimusum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje tacrolimusum 4 mg (ve formě monohydrátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktosu. Další podrobnosti viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 tablet s prodlouženým uvolňováním
60 tablet s prodlouženým uvolňováním
90 tablet s prodlouženým uvolňováním

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.
Jednou denně.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Nepolykejte vysoušedlo.

8. POUŽITELNOST

EXP
Užijte všechny tablety s prodlouženým uvolňováním do 45 dnů od otevření obalu z hliníkové fólie.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

Uchovávejte v původním vnitřním obalu z hliníkové fólie, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Envarsus 4 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Envarsus 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
tacrolimusum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Chiesi

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

LOT

5. JINÉ

Jednou denně.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**VNITŘNÍ OBAL Z HLINÍKOVÉ FÓLIE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Envarsus 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
tacrolimusum
Perorální podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

LOT

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

30 tablet

6. JINÉ

Užijte všechny tablety s prodlouženým uvolňováním do 45 dnů od otevření obalu z hliníkové fólie.
Uchovávejte v původním vnitřním obalu z hliníkové fólie, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Jednou denně.

Chiesi

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Envarsus 0,75 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Envarsus 1 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Envarsus 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

tacrolimusum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Envarsus a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Envarsus užívat
3. Jak se přípravek Envarsus užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Envarsus uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Envarsus a k čemu se používá

Přípravek Envarsus obsahuje léčivou látku takrolimus. Je to imunosupresivum. Po transplantaci ledviny nebo jater se imunitní systém Vašeho těla bude snažit nový orgán odloučit.

Přípravek Envarsus se používá k řízení imunitní odpovědi Vašeho těla tak, aby Vaše tělo transplantovaný orgán přijalo.

Přípravek Envarsus Vám také může být podáván, pokud již dochází k odlučování jater, ledviny, srdce nebo jiného orgánu, který Vám byl transplantován a pokud veškerá předchozí Vámi užívaná léčba nebyla pro kontrolu Vaší imunitní odpovědi po transplantaci dostačující.

Přípravek Envarsus se používá k léčbě dospělých.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Envarsus užívat

Neužívejte přípravek Envarsus

- jestliže jste alergický(á) na takrolimus nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste alergický(á) na sirolimus nebo na jakékoli makrolidové antibiotikum (např. erythromycin, klarithromycin, josamycin).

Upozornění a opatření

Přípravek Envarsus obsahuje léčivou látku takrolimus v lékové formě s prodlouženým uvolňováním. Přípravek Envarsus se užívá jednou denně a **nelze** jej vzájemně zaměňovat se stejnými dávkami jiného existujícího léčivého přípravku obsahujícího takrolimus (ať již s okamžitým nebo s prodlouženým uvolňováním).

Dříve než užijete Envarsus, sdělte svému lékaři nebo lékárníkovi:

- jestliže máte nebo jste v minulosti měl(a) problémy s játry,
- jestliže máte průjem delší dobu než jeden den,
- jestliže užíváte některý z léků uvedený níže v odstavci „Další léčivé přípravky a přípravek Envarsus“,
- jestliže máte změny v elektrické aktivitě srdce nazývané „prodloužení intervalu QT“.
- jestliže budete mít silné bolesti břicha spolu s dalšími příznaky, jako je zimnice, horečka, pocit na zvracení nebo zvracení, nebo bez těchto příznaků,
- infekci, která způsobí potíže s ledvinami nebo nervové příznaky,
- bolest hlavy, poruchy duševního stavu, záchvaty a poruchy zraku
- slabost, změnu barvy kůže nebo očí, infekci, kašel, chudokrevnost nebo se Vám budou snadno tvořit modřiny,
- pokud máte nebo jste měl(a) poškození malých krevních cév známé jako trombotická mikroangiopatie/trombotická trombocytopenická purpura/hemolyticko-uremický syndrom, pak sdělte svému lékaři, pokud budete mít horečku, podkožní podlitiny (mohou vypadat jako červené tečky), nevysvětlitelné vyčerpání, zmatenost, zežloutnutí kůže nebo očí, snížený výdej moči, ztrátu zraku a epileptické záchvaty (viz bod 4). Pokud se současně užívají takrolimus a sirolimus nebo everolimus, je riziko vzniku těchto příznaků vyšší.

Vyhněte se užívání rostlinných přípravků, např. třezalky tečkované (*Hypericum perforatum*) i jiných rostlinných přípravků, protože mohou ovlivnit účinek a potřebnou dávku přípravku Envarsus. Pokud jste na pochybách, poraďte se se svým lékařem dříve, než užijete jakýkoli rostlinný přípravek nebo léčivo.

Váš lékař možná bude potřebovat upravit Vaši dávku přípravku Envarsus nebo se rozhodne, že léčbu takrolimem ukončí.

Buďte v pravidelném kontaktu se svým lékařem. Váš lékař Vám možná občas bude potřebovat provést vyšetření krve, moči, srdce nebo zraku, aby mohl stanovit správnou dávku přípravku Envarsus.

Pokud užíváte přípravek Envarsus, nemáte se příliš vystavovat slunečnímu nebo UV (ultrafialovému) záření, protože imunosupresiva mohou zvýšit riziko vzniku rakoviny kůže. Noste vhodné ochranné oblečení a používejte opalovací krém s vysokým ochranným faktorem.

Děti a dospívající

Použití přípravku Envarsus u dětí a dospívajících ve věku do 18 let se nedoporučuje.

Další léčivé přípravky a přípravek Envarsus

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, včetně léků dostupných bez lékařského předpisu a bylinných přípravků.

Nedoporučuje se užívat přípravek Envarsus současně s cyklosporinem (jiný přípravek používaný k předcházení odloučení orgánu po transplantaci).

Pokud potřebujete navštívit jiného lékaře než svého odborného transplantologa, sdělte mu, že užíváte takrolimus. Pokud byste měl(a) užívat jiný lék, který může zvyšovat nebo snižovat hladinu takrolimu v krvi, může být nutné, aby se Váš lékař poradil s Vaším transplantologem.

Hladiny přípravku Envarsus v krvi mohou být ovlivněny jinými léky, které užíváte, a naopak hladiny jiných léků v krvi mohou být ovlivněny užíváním přípravku Envarsus, takže může být nezbytné přerušit podávání, zvýšení nebo snížení dávky přípravku Envarsus.

U některých pacientů došlo během užívání jiných léků ke zvýšení hladin takrolimu v krvi. To by mohlo vést k závažným nežádoucím účinkům, jako jsou problémy s ledvinami, problémy s nervovým systémem a poruchy srdečního rytmu (viz bod 4).

Účinek na hladinu přípravku Envarsus v krvi se může objevit velmi brzy po zahájení užívání jiného léku, proto může být nutné časté průběžné sledování hladiny přípravku Envarsus v krvi během několika prvních dnů po zahájení léčby jiným lékem a často i během léčby jiným přípravkem. Některé další léky mohou způsobit snížení hladiny takrolimu v krvi, což by mohlo zvýšit riziko odmítnutí transplantovaného orgánu. Zejména máte upozornit svého lékaře, pokud užíváte nebo jste v nedávné době užíval(a) tyto nebo podobné léky:

- léky k léčbě plísní a antibiotika, zejména takzvaná makrolidová antibiotika, používaná k léčbě infekcí (např. ketokonazol, flukonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, klotrimazol, isavuconazol, mikonazol, kaspofungin, telithromycin, erythromycin, klarithromycin, josamycin, azithromycin, rifampicin, rifabutin, isoniazid a flukloxacilin),
- letermovir používaný k prevenci onemocnění způsobeného CMV (lidský cytomegalovirus),
- inhibitory HIV proteázy (např. ritonavir, nelfinavir, sachinavir), kobicistat (lék zlepšující účinnost některých léků) a kombinované tablety nebo nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy HIV (efavirenz, etravirin, nevirapin) používané k léčbě infekce HIV,
- inhibitory HCV proteázy (např. telaprevir, boceprevir a kombinace ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru s dasabuvirem i bez něj, elbasvir/grazoprevir a glekaprevir/pibrentasvir), používané k léčbě hepatitidy typu C,
- nilotinib a imatinib, idelalisib, ceritinib, krizotinib, apalutamid, enzalutamid nebo mitotan (používané k léčbě určitého druhu rakoviny),
- kyselinu mykofenolovou, používanou k potlačení imunitního systému, aby se zabránilo odmítnutí transplantátu,
- léky k léčbě žaludečních vředů a kyselého refluxu (např. omeprazol, lansoprazol nebo cimetidin),
- antiemetika, používaná k léčbě pocitu na zvracení a zvracení (např. metoklopramid),
- cisaprid nebo antacida (léky snižující kyselost žaludečního obsahu), hydroxid hořečnatý a hydroxid hlinitý používané k léčbě pálení žáhy,
- antikoncepční pilulky nebo jiné hormonální přípravky s ethinylestradiolem, hormonální léčba danazolem,
- léky používané k léčbě vysokého krevního tlaku nebo problémů se srdcem (např. nifedipin, nikardipin, diltiazem a verapamil),
- antiarytmika (např. amiodaron), používaná k léčbě arytmie (nepravidelná činnost srdce),
- léky nazývané „statiny“, které se používají k léčbě zvýšeného cholesterolu a triacylglycerolů,
- karbamazepin, fenytoin nebo fenobarbital, používané k léčbě epilepsie,
- metamizol, používaný k léčbě bolesti a horečky
- kortikosteroidy prednisolon a methylprednisolon, léky ze skupiny kortikosteroidů, používané k léčbě zánětů nebo k potlačení imunitního systému (např. při odloučení transplantátu),
- nefazodon, užívaný k léčbě deprese
- rostlinné přípravky z třezalky tečkované (*Hypericum perforatum*) či extrakt z rostliny *Schisandra sphenanthera* (klanopraška klínovitá)
- kanabidiol (používá se mimo jiné k léčbě epileptických záchvatů)

Sdělte svému lékaři, pokud podstupujete léčbu žloutenky typu C (hepatitida C). Léčba žloutenky typu C může změnit funkci jater a ovlivnit hladinu takrolimu v krvi. Hladiny takrolimu v krvi mohou klesat nebo se mohou zvyšovat v závislosti na lécích předepsaných k léčbě žloutenky typu C. Po zahájení léčby žloutenky typu C bude možná nutné, aby Váš lékař pečlivě sledoval hladiny takrolimu v krvi a provedl nezbytné úpravy dávky.

Informujte svého lékaře, pokud užíváte nebo potřebujete užívat ibuprofen (užívaný k léčbě horečky, zánětu a bolesti), antibiotika (kotrimoxazol, vankomycin nebo aminoglykosidová antibiotika, jako je gentamicin), amfotericin B (užívaný k léčbě plísníových infekcí), nebo protivirové léky (užívané k léčbě virových infekcí, např. aciklovir, ganciklovir, cidofovir, foskarnet). Jejich současné podávání s přípravkem Envarsus může zhoršit problémy s ledvinami nebo s nervovým systémem.

Sdělte svému lékaři, pokud užíváte sirolimus nebo everolimus. Pokud se takrolimus užívá se sirolimem nebo everolimem, může se zvýšit riziko vzniku trombotické mikroangiopatie, trombotické trombocytopenické purpury a hemolyticko- uremického syndromu (viz bod 4).

Pokud užíváte přípravek Envarsus, Váš lékař také potřebuje vědět, zda užíváte přípravky doplňující draslík nebo některá diuretika užívaná při selhání srdce, vysokém krevním tlaku a chorobách ledvin (např. amilorid, triamteren nebo spironolakton) nebo antibiotika trimethoprim a kotrimoxazol, která mohou zvýšit hladinu draslíku v krvi, nesteroidní antirevmatické léky (NSAID, např. ibuprofen) užívané při horečce, zánětech a bolesti, antikoagulanty (léky na „ředění krve“) nebo perorální (ústí podávané) léky k léčbě cukrovky.

Pokud potřebujete podstoupit jakékoli očkování, informujte prosím svého lékaře předem.

Přípravek Envarsus s jídlem a pitím

Pokud užíváte přípravek Envarsus, nejezte grapefruity (ani nepijte grapefruitovou šťávu), protože mohou ovlivnit jeho hladiny v krvi.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Výsledky těhotenství u žen léčených takrolimem a u žen léčených jinými imunosupresivy byly hodnoceny ve studii. Ačkoli v této studii nebyl dostatek údajů k vyvození závěrů, u pacientek po transplantaci jater a ledvin léčených takrolimem byl hlášen vyšší výskyt potratů a u pacientek po transplantaci ledvin vyšší výskyt přetrvávající hypertenze (vysokého krevního tlaku) spojené se ztrátou bílkovin v moči, která se rozvíjí během těhotenství nebo v období po porodu (stav nazývaný preeklampsie). Nebylo zjištěno zvýšené riziko závažných vrozených vad spojených s užíváním přípravku Envarsus.

Takrolimus se vylučuje do mateřského mléka. Proto pokud užíváte přípravek Envarsus, nesmíte kojit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neříďte dopravní prostředky ani neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje, pokud po užití přípravku Envarsus pocítíte ospalost, máte závratě nebo problémy s ostrým viděním. Tyto účinky se vyskytují častěji, pokud také pijete alkohol.

Přípravek Envarsus obsahuje laktosu.

Přípravek Envarsus obsahuje laktosu (mléčný cukr).

- Envarsus 0,75 mg tablety: 41,7 mg
- Envarsus 1 mg tablety: 41,7 mg
- Envarsus 4 mg tablety: 104 mg

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

3. Jak se přípravek Envarsus užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Tento přípravek Vám smí předepsat pouze lékař se zkušenostmi s léčbou pacientů po transplantacích.

Důležité informace

Při převzetí předepsaného léku v lékárně se vždy ujistěte, že dostáváte stále stejný přípravek obsahující takrolimus, kromě případů, kdy Váš lékař specializovaný na transplantace rozhodl o přechodu na jiný přípravek s takrolimem.

Tento přípravek se užívá jednou denně. Pokud přípravek vypadá jinak než obvykle nebo pokud se změnila pokyny ohledně dávky, poraďte se co nejdříve se svým lékařem nebo lékárníkem a ověřte, že máte správný přípravek.

Kolik přípravku Envarsus mám užívat

Počáteční dávku k prevenci odloučení transplantovaného orgánu stanoví Váš lékař výpočtem na základě Vaší tělesné hmotnosti.

Počáteční denní dávky v období těsně po transplantaci obvykle bývají v rozmezí:

0,11–0,17 mg/kg tělesné hmotnosti/den
v závislosti na transplantovaném orgánu. Při léčbě odloučení mohou být užívány stejné dávky.

Užívaná dávka závisí na Vašem celkovém zdravotním stavu a na tom, která další imunosupresiva užíváte. Po zahájení léčby tímto přípravkem Vám lékař bude provádět častá vyšetření krve, aby mohl stanovit správnou dávku přípravku. Později bude potřeba, aby Vám lékař pravidelně vyšetřoval krev a podle vyšetření stanovil správnou dávku přípravku a čas od času ji upravil. Jakmile se Váš stav upraví, lékař obvykle dávku přípravku Envarsus sníží.

Jak mám přípravek Envarsus užívat

Přípravek Envarsus se užívá ústy jednou denně, obvykle nalačno.

Užijte tablety ihned po vyjmutí z blistru. Tablety se polykají **celé** a zapíjí se sklenicí vody. Nepolykejte vysoušedlo, které je přiloženo do vnitřního obalu z hliníkové fólie.

Jak dlouho mám tablety přípravku Envarsus užívat

Přípravek Envarsus budete muset užívat každý den, dokud budete potřebovat potlačení imunitního systému, aby se zabránilo odloučení transplantovaného orgánu. Budete muset být v pravidelném kontaktu se svým lékařem.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Envarsus, než jste měl(a)

Pokud jste nedopatřením užil(a) příliš mnoho přípravku Envarsus, okamžitě navštivte svého lékaře nebo pohotovost v nejbližší nemocnici.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Envarsus

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Užijte tabletu co nejdříve též den.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Envarsus

Přerušení léčby přípravkem Envarsus může zvýšit nebezpečí odloučení transplantovaného orgánu. Nepřerušujte léčbu, pokud Vám to nedoporučil Váš lékař.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Takrolimus potlačuje obranný mechanismus těla (imunitní systém), který pak není tak výkonný v boji s infekcemi. Proto při užívání přípravku Envarsus můžete být náchylnější k infekcím. Některé mohou být závažné až fatální, patří k nim infekce způsobené bakteriemi, viry, plísněmi, parazity a další infekce.

Sdělte okamžitě svému lékaři, pokud zaznamenáte známky infekce jako:

- horečka, kašel, sucho v krku, pocit únavy nebo obecně se necítíte dobře
- ztráta paměti, ztížené myšlení, potíže s chůzí, ztráta zraku – mohou být důsledkem velmi vzácné závažné infekce v mozku, která může být i fatální (progresivní multifokální leukoencefalopatie - PML).

Pokud zpozorujete závažné účinky, okamžitě vyhledejte svého lékaře.

Mohou se vyskytnout závažné účinky včetně alergických a anafylaktických reakcí. Po léčbě přípravkem Envarsus byly hlášeny nezhoubné i zhoubné nádory.

Okamžitě informujte svého lékaře, pokud máte nebo se domníváte, že byste mohl(a) mít, některý z následujících nežádoucích účinků:

Závažné časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 pacientů):

- Perforace v trávicím traktu: silné bolesti břicha doprovázené nebo nedoprovázené zimnicí, horečkou, pocitem na zvracení nebo zvracením.
- Nedostatečná funkce transplantovaného orgánu.
- Rozmazané vidění.

Závažné méně časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 pacientů):

- Trombotická mikroangiopatie (poškození malých krevních cév) včetně hemolyticko-uremického syndromu, stav s následujícími příznaky: slabé nebo žádné vylučování moči (akutní selhání ledvin), extrémní únava, zežloutnutí kůže nebo očí (žloutenka) a neobvyklé podlitiny nebo krvácení a příznaky infekce.

Závažné vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 z 1 000 pacientů):

- Trombotická trombocytopenická purpura je stav projevující se poškozením malých krevních cév a charakterizovaný horečkou a tvorbou podlitin pod kůží, které mohou vypadat jako malé červené tečky, doprovázený nebo nedoprovázený nevysvětlitelnou extrémní únavou, zmateností, zežloutnutím kůže nebo očí (žloutenka), s příznaky akutního selhání ledvin (slabé nebo žádné vylučování moči), ztráta zraku a epileptické záchvaty.
- Toxická epidermální nekrolýza: narušená a puchýřkovitá kůže nebo sliznice, červená otékající kůže, která může pokrýt velkou část těla.
- Slepota.

Závažné velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 000 pacientů):

- Stevensův-Johnsonův syndrom: nevysvětlitelná rozsáhlá bolest kůže, otok obličeje, závažné onemocnění projevující se výskytem puchýřů na kůži, ústech, očích a na pohlavním ústrojí, kopřivka, otok jazyka, rudá nebo nachová vyrážka kůže, která se rozšiřuje, olupování kůže.
- *Torsades de pointes*: změny v srdeční frekvenci, která může nebo nemusí být spojená s příznaky jako bolest na hrudi (angina pectoris), mdloby, závrať nebo pocit na zvracení, pocit zrychleného bušení srdce a těžkosti s dýcháním.

Závažné nežádoucí účinky – četnost není známa (z dostupných údajů nelze určit):

- Infekce při oslabení (bakteriální, plísňová, virová a parazitární): dlouhodobý průjem, horečka, bolest v krku.
- Po léčbě přípravkem Envarsus byly hlášeny nezhoubné i zhoubné nádory jako důsledek imunosuprese, včetně zhoubných kožních nádorů a vzácného typu rakoviny, která se může projevovat kožními lézemi a je známá jako Kaposiho sarkom. Mezi příznaky patří změny na kůži, jako je nově vzniklé nebo měnící se zabarvení, léze nebo hrbolky.
- Byly hlášeny případy tzv. čisté aplazie červené krevní řady (velmi závažné snížení počtu červených krvinek), hemolytické anemie (snížení počtu červených krvinek následkem jejich zvýšeného rozpadu doprovázené únavou) a febrilní neutropenie (horečkou doprovázené snížení počtu bílých krvinek, které jsou zodpovědné za boj s infekcí). Není známo, jak často dochází k těmto nežádoucím účinkům. Nemusíte mít žádné příznaky nebo v závislosti na závažnosti stavu můžete pociťovat vyčerpání, apatii, abnormální bledost kůže, zkrácený dech, závrať, bolest hlavy, bolest na hrudi, pocit chladu na rukou a nohou.
- Případy agranulocytózy (závažné snížení počtu bílých krvinek doprovázené vřídky v ústech, horečkou a infekcí (infekcemi)). Nemusíte mít žádné příznaky nebo můžete mít náhlý pocit horečky, třesavky nebo bolesti v krku.
- Alergické a anafylaktické reakce s následujícími příznaky: náhlá svědivá vyrážka (kopřivka), otoky rukou, nohou, kotníku, tváře, rtů, úst a hrdla (což může způsobit těžkosti s polykáním nebo dýcháním) a můžete mít pocit na omdlení.
- Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie: bolest hlavy, zmatenost, změny nálady, záchvaty a poruchy vidění. Tyto známky mohou být známkou poruchy označované jako syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie, který byl zaznamenán u některých pacientů léčených takrolimem.

- Optická neuropatie (abnormalita zrakového nervu): potíže s viděním, jako je rozmazané vidění, změny v barevném vidění, potíže s viděním podrobností nebo omezení zorného pole.

Při užívání přípravku Envarsus se mohou vyskytnout následující nežádoucí účinky, které mohou být závažné:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 osobu z 10):

- Zvýšená hladina cukru v krvi, cukrovka, zvýšená hladina draslíku v krvi.
- Potíže se spánkem.
- Třes, bolest hlavy.
- Zvýšený krevní tlak.
- Abnormální výsledky testů jaterních funkcí.
- Průjem, pocit na zvracení.
- Problémy s ledvinami.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10):

- Snížení počtu krevních elementů (krevních destiček, červených nebo bílých krvinek), zvýšení počtu bílých krvinek, změny v červeném krevním obraze (patrné z krevních testů).
- Snížené hladiny hořčíku, fosfátů, draslíku, vápníku nebo sodíku v krvi, nadbytek tekutin v těle, zvýšené hladiny kyseliny močové nebo tuků v krvi, snížená chuť k jídlu, ztráta chuti k jídlu, zvýšená kyselost krve, jiné změny obsahu solí v krvi (patrné z krevních testů).
- Příznaky úzkosti, zmatenost a dezorientace, deprese, změny nálady, noční děsy, halucinace, duševní poruchy.
- Záchvaty, poruchy vědomí, brnění a necitlivost (někdy bolestivé) v rukou a nohou, závratě, poruchy schopnosti psaní, poruchy nervového systému.
- Zvýšená citlivost na světlo, oční poruchy.
- Ušní šelest.
- Snížený průtok krve srdečními cévami, zrychlená srdeční činnost.
- Krvácení, částečné nebo úplné ucpání krevních cév, snížený krevní tlak.
- Dušnost, změny tkáně v plicích, hromadění tekutiny kolem plic, zánět hltanu, kašel, příznaky podobné chřipce.
- Záněty nebo vředy způsobující bolesti břicha nebo průjem, žaludeční krvácení, záněty nebo vředy v ústech, hromadění tekutiny v břiše, zvracení, bolest břicha, špatné trávení, zácpa, plynatost, nadýmání, řídká stolice, žaludeční problémy.
- Poruchy žlučových cest, zežloutnutí kůže způsobené problémy s játry, poškození jaterní tkáně a zánět jater.
- Svědění, vyrážka, vypadávání vlasů, akné, zvýšené pocení.
- Bolest kloubů, končetin nebo zad, svalové křeče.
- Nedostatečná funkce ledvin, snížená tvorba moči, ztížené nebo bolestivé močení.
- Celková slabost, horečka, hromadění tekutin v těle, bolest a nepříjemné pocity, zvýšení enzymu alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení tělesné hmotnosti, poruchy vnímání teploty.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu ze 100):

- Změny srážlivosti krve, pokles počtu všech druhů krevních elementů (patrný z krevních testů).
- Dehydratace.
- Psychotické chování, jako jsou bludy, halucinace a zmatenost.
- Snížení bílkovin nebo cukru v krvi, zvýšení fosfátů v krvi.
- Kóma, krvácení do mozku, cévní mozková příhoda, ochrnutí, mozkové poruchy, abnormality řeči a používání jazyka, problémy s pamětí.
- Zákal čočky, částečná či úplná ztráta sluchu.
- Nepravidelná srdeční akce, zástava srdce, snížený srdeční výkon, poruchy srdečního svalu, zbytnění srdeční svaloviny, bušení srdce, abnormální EKG, abnormality srdeční frekvence a pulzu.
- Krevní sraženina v žíle končetiny, šok.
- Potíže s dýcháním, poruchy dýchacího ústrojí, astma.

- Akutní nebo chronický zánět slinivky břišní, zánět výstelky vnitřní stěny dutiny břišní, neprůchodnost střeva, zvýšená hladina enzymu amylázy v krvi, zpětný tok žaludečního obsahu do krku, opožděné vyprazdňování žaludku.
- Zánět kůže, pocit pálení při oslunění.
- Poruchy kloubů.
- Neschopnost se vymočit, bolestivá menstruace a abnormální menstruační krvácení.
- Selhání několika orgánů, onemocnění podobné chřipce, zvýšená citlivost na teplo a chlad, pocit tlaku na hrudníku, pocit roztřesenosti nebo abnormální pocity, zvýšená hladina enzymu laktát-dehydrogenázy v krvi, pokles tělesné hmotnosti.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000 osob):

- Drobná krvácení do kůže v důsledku krevních sraženin.
- Zvýšená ztuhlost svalů.
- Hluchota.
- Nahromadění tekutiny kolem srdce.
- Akutní zástava dechu.
- Tvorba cyst ve slinivce břišní, stav předcházející ucpání střev.
- Problémy s průtokem krve játry.
- Vážné onemocnění s výskytem puchýřů na kůži, v ústech, očích a pohlavních orgánech.
- Zvýšené ochlupení.
- Žízeň, pád, pocit sevření hrudníku, snížená pohyblivost, vřed.

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10 000 osob):

- Svalová slabost.
- Poruchy sluchu.
- Abnormální nález při zobrazovacích vyšetřeních srdce.
- Selhání jater.
- Bolestivé močení s výskytem krve v moči.
- Zmnožení tukové tkáně.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Envarsus uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce, blistru a vnitřním obalu za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C

Uchovávejte v původním vnitřním obalu z hliníkové fólie, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Užijte všechny tablety s prodlouženým uvolňováním do 45 dnů od otevření vnitřního obalu z hliníkové fólie.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Envarsus obsahuje

- Léčivou látkou je tacrolimusum.

Envarsus 0,75 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje tacrolimusum 0,75 mg (ve formě monohydrátu).

Envarsus 1 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje tacrolimusum 1 mg (ve formě monohydrátu).

Envarsus 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje tacrolimusum 4 mg (ve formě monohydrátu).

- Dalšími složkami jsou hypromelosa, monohydrát laktosy, makrogol 6000, poloxamer 188, magnesium-stearát, kyselina vinná (E334), butylhydroxytoluen (E321), dimetikon 350.

Jak přípravek Envarsus vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Envarsus 0,75 mg tablety s prodlouženým uvolňováním jsou oválné, bílé až téměř bílé nepotahované tablety, s vyraženým „0.75“ na jedné straně a „TCS“ na druhé straně.

Přípravek Envarsus 1 mg tablety s prodlouženým uvolňováním jsou oválné, bílé až téměř bílé nepotahované tablety, s vyraženým „1“ na jedné straně a „TCS“ na druhé straně

Přípravek Envarsus 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním jsou oválné, bílé až téměř bílé nepotahované tablety, s vyraženým „4“ na jedné straně a „TCS“ na druhé straně

Envarsus se dodává v blistrech z PVC/Al obsahujících 10 tablet. 3 blistry jsou společně zabaleny ve vnitřním ochranném obalu z hliníkové fólie spolu s vysoušedlem. K dispozici jsou balení obsahující 30, 60 a 90 tablet s prodlouženým uvolňováním.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Německo
nebo

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

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Rakousko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: +32 (0)2 788 42 00

България

Chiesi Bulgaria EOOD

Тел.: +359 29201205

Česká republika

Chiesi CZ s.r.o.

Tel: +420 261221745

Danmark

Chiesi Pharma AB

Tlf: +46 8 753 35 20

Deutschland

Chiesi GmbH

Tel: +49 40 89724-0

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: +43 1 4073919

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE

Τηλ: +30 210 6179763

España

Chiesi España, S.A.U.

Tel: +34 93 494 8000

France

Chiesi S.A.S

Tél: +33 1 47688899

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: +43 1 4073919

Ireland

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Tel: +39 0521 2791

Ísland

Chiesi Pharma AB

Sími: +46 8 753 35 20

Italia

Chiesi Italia S.p.A.

Tel: +39 0521 2791

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: +43 1 4073919

Luxembourg/Luxemburg

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: +32 (0)2 788 42 00

Magyarország

Chiesi Hungary Kft.

Tel.: +36-1-429 1060

Malta

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Tel: +39 0521 2791

Nederland

Chiesi Pharmaceuticals B.V.

Tel: +31 0 88 5016400

Norge

Chiesi Pharma AB

Tlf: +46 8 753 35 20

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: +43 1 4073919

Polska

Chiesi Poland Sp. z.o.o.

Tel.: +48 22 620 1421

Portugal

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Tel: +39 0521 2791

România

Chiesi Romania S.R.L.

Tel: +40 212023642

Slovenija

CHIESI SLOVENIJA, d.o.o.

Tel: +386-1-43 00 901

Slovenská republika

Chiesi Slovakia s.r.o.

Tel: +421 259300060

Suomi/Finland

Chiesi Pharma AB

Puh/Tel: +46 8 753 35 20

Κύπρος

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA IV
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) takrolimu (systémové formulaci) dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

S ohledem na dostupné údaje o případech Kaposiho sarkomu z klinických hodnocení, odborné literatury a spontánních hlášení, včetně případů s blízkou časovou souvislostí a několika případů s fatálními následky, a s ohledem na možný mechanismus účinku, výbor PRAC považuje kauzální vztah mezi systémově podávaným takrolimem a Kaposiho sarkomem za přinejmenším možný. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravku pro přípravky obsahující systémově podávaný takrolimus mají být odpovídajícím způsobem aktualizovány.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se takrolimu (systémové formulace) výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících takrolimus zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.