

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Envarsus 0,75 mg depottabletter
Envarsus 1 mg depottabletter
Envarsus 4 mg depottabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Envarsus 0,75 mg depottabletter

Hver depottablet indeholder 0,75 mg tacrolimus (som monohydrat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 41,7 mg lactosemonohydrat.

Envarsus 1 mg depottabletter

Hver depottablet indeholder 1 mg tacrolimus (som monohydrat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 41,7 mg lactosemonohydrat.

Envarsus 4 mg depottabletter

Hver depottablet indeholder 4 mg tacrolimus (som monohydrat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 104 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Depottablet.

Envarsus 0,75 mg depottabletter

Oval, hvid til grålig hvid uovertrukket tablet præget med "0.75" på den ene side og "TCS" på den anden side.

Envarsus 1 mg depottabletter

Oval, hvid til grålig hvid uovertrukket tablet præget med "1" på den ene side og "TCS" på den anden side

Envarsus 4 mg depottabletter

Oval, hvid til grålig hvid uovertrukket tablet præget med "4" på den ene side og "TCS" på den anden side

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Profylakse af transplantatafstødning hos voksne patienter, der har fået nyre- eller leveralloraft.

Behandling af alloraft-afstødning hos voksne patienter, der ikke responderer på behandling med andre immunsuppressive lægemidler.

4.2 Dosering og administration

Envarsus er en oral formulering af tacrolimus, der tages én gang dagligt. Behandling med tacrolimus kræver omhyggelig overvågning af velkvalificeret og specielt uddannet personale. Kun læger med erfaring i immunsuppressiv behandling og behandling af transplanterede patienter må ordinere dette lægemiddel og initiere ændringer i den immunsuppressive behandling.

Utilsigtet, uforsætlig eller uovervåget substitution af øjeblikkeligt udløste eller depotformuleringer af tacrolimus er farlig. Dette kan føre til transplantatafstødning eller øget forekomst af bivirkninger, herunder under- og overimmunsuppression på grund af klinisk relevante forskelle i systemisk eksponering for tacrolimus. Patienterne skal behandles med kun én formulering af tacrolimus i overensstemmelse med det tilsvarende daglige dosisregime; ændringer i formulering eller regime bør kun ske under nøje supervision af en speciallæge i transplantation (se pkt. 4.4 og 4.8). Efter skift til enhver anden formulering er det nødvendigt at foretage terapeutisk lægemiddelmonitorering og at justere dosis for at sikre, at den systemiske eksponering for tacrolimus opretholdes.

Dosering

De nedenfor anførte anbefalede begyndelsesdoser er kun vejledende. Tacrolimus administreres rutinemæssigt sammen med andre immunsuppressive lægemidler i den første postoperative periode. Afhængigt af det valgte, immunsuppressive regime kan dosen variere.

Doseringen af Envarsus skal baseres primært på kliniske vurderinger af afstødning og tolerans hos den enkelte patient vejledt af monitorering af blodkoncentrationen (se nedenfor under "Terapeutisk lægemiddelmonitorering"). I tilfælde af tydelige kliniske tegn på afstødning skal det overvejes at ændre det immunsuppressive regime.

Da tacrolimus er et stof med lav clearance, kan det efter justering af dosisregimet tage adskillige dage, før steady-state opnås.

Immunsuppressionen skal opretholdes for at undertrykke transplantatafstødning. Der kan derfor ikke gives nogen tidsbegrænsning for oral behandling.

Doseringen af Envarsus reduceres sædvanligvis i perioden efter transplantationen. Ændringer i patientens tilstand efter transplantationen kan forandre tacrolimus' farmakokinetik, hvilket kan gøre det nødvendigt med yderligere dosisjusteringer.

Glemt dosis

En glemt dosis bør tages så hurtigt som muligt den samme dag. Der må ikke tages dobbelt dosis den næste dag.

Profylakse af nyretransplantatafstødning

Behandling med Envarsus bør påbegyndes med en dosis på 0,17 mg/kg/dag administreret én gang dagligt om morgenen. Administrationen bør påbegyndes inden for 24 timer efter afslutningen af det kirurgiske indgreb.

Profylakse af levertransplantatafstødning

Behandling med Envarsus bør påbegyndes med en dosis på 0,11-0,13 mg/kg/dag administreret én gang dagligt om morgenen. Administrationen bør påbegyndes inden for 24 timer efter afslutningen af det kirurgiske indgreb.

Overførsel af patienter behandlet med Prograf eller Advagraf til Envarsus - allograft-transplanterede patienter

Envarsus kan **ikke** substitueres med andre eksisterende lægemidler, der indeholder tacrolimus (tabletter med øjeblikkelig udløsning eller depottabletter) på et tilsvarende dosis-for-dosis-grundlag. Allograft-transplanterede patienter vedligeholdes på dosering med Prograf (øjeblikkelig udløsning) to gange dagligt eller Advagraf (én gang dagligt), som skal skifte til Envarsus én gang dagligt, skal skifte i forholdet 1:0,7 (mg:mg) total daglig dosis, så Envarsus-vedligeholdelsesdosen skal derfor være 30 % lavere end Prograf- eller Advagraf-dosen.

Hos stabile patienter, der skiftede fra tacrolimus-præparater med øjeblikkelig udløsning (to gange dagligt) til Envarsus (én gang dagligt) i forholdet 1:0,7 (mg:mg) total daglig dosis, var den gennemsnitlige systemiske eksponering for tacrolimus (AUC_{0-24}) sammenlignelig med den for tacrolimus med øjeblikkelig udløsning. Forholdet mellem tacrolimus-dalkoncentrationer (C_{24}) og systemisk eksponering (AUC_{0-24}) for Envarsus er sammenlignelig med det for tacrolimus med øjeblikkelig udløsning. Der er ikke udført studier vedrørende skift af patienter fra Advagraf til Envarsus. Data fra raske forsøgspersoner tyder dog på, at samme skiftrate gælder som ved skift fra Prograf til Envarsus.

Ved skift fra tacrolimus-præparater med øjeblikkelig udløsning (f.eks. Prograf-kapsler) eller fra Advagraf-depotkapsler til Envarsus bør dalkoncentrationerne måles før skiftet og inden for to uger efter skiftet. Ved skift fra tacrolimus-depotkapsler (Advagraf) til Envarsus bør dalkoncentrationer måles efter skiftet. Der bør foretages dosisjusteringer for at sikre, at samme systemiske eksponering opretholdes efter skiftet. Det bør bemærkes, at det hos sorte patienter kan være nødvendigt med en højere dosis for at opnå de målrettede dalkoncentrationer.

Skift fra behandling med ciclosporin til tacrolimus

Der bør udvises forsigtighed, når patienter skifter fra ciclosporinbaseret til tacrolimusbaseret behandling (se pkt. 4.4 og 4.5). Den kombinerede administration af ciclosporin og tacrolimus kan ikke anbefales. Blodkoncentrationerne af ciclosporin og patientens kliniske tilstand skal tages i betragtning, før behandling med tacrolimus påbegyndes. I tilfælde af forhøjede ciclosporinblodkoncentrationer bør doseringen udsættes. I praksis kan behandling med tacrolimus påbegyndes 12 - 24 timer efter seponering af ciclosporinbehandlingen. Monitorering af ciclosporinblodkoncentrationer skal fortsættes efter skiftet, da ciclosporins clearance kan være påvirket.

Behandling af allograft-afstødning

Øgede doser af tacrolimus, supplerende kortikosteroidbehandling og introduktion af korte behandlingsforløb med mono-/polyklonale antistoffer er alle blevet benyttet til at behandle afstødningsepisoder. Ved tegn på toksicitet som f.eks. alvorlige bivirkninger (se pkt. 4.8) kan det være nødvendigt at reducere dosis af Envarsus.

Behandling af allograft-afstødning efter nyre- og levertransplantation

Ved skift fra andre immunsuppressive lægemidler til tacrolimus én gang dagligt skal behandlingen påbegyndes med den anbefalede, orale initialdosis ved hhv. nyre- og levertransplantation for profylakse af transplantatafstødning.

Terapeutisk lægemiddelmonitorering

Doseringen af Envarsus skal primært baseres på kliniske vurderinger af afstødning og tolerance hos den enkelte patient vejledt af monitorering af dalkoncentrationen af tacrolimus i fuldblod.

Som hjælp til at optimere doseringen findes der adskillige immunassays til bestemmelse af koncentrationer af tacrolimus i fuldblod. Man skal være forsigtig med at sammenligne koncentrationer nævnt i offentliggjort litteratur med individuelle værdier i klinisk praksis uden at vide, hvilke assaymetoder der er benyttet. I nuværende klinisk praksis måles koncentrationer i fuldblod ved hjælp af immunassaymetoder. Der er god korrelation af sammenhængen mellem dalkoncentrationer af tacrolimus og den systemiske eksponering (AUC_{0-24}) og ligeledes mellem formuleringen med øjeblikkelig udløsning og Envarsus.

Dalkoncentrationerne for tacrolimus i blodet skal monitoreres i perioden efter transplantationen. Dalkoncentrationerne for tacrolimus i blodet skal bestemmes ca. 24 timer efter dosering af Envarsus, umiddelbart før næste dosis. Dalkoncentrationerne for tacrolimus i blodet bør også monitoreres nøje efter skift fra tacrolimus-præparater, dosisjustering, ændring i det immunsuppressive regime eller ved samtidig administration af stoffer, der kan ændre koncentrationen af tacrolimus i fuldblod (se pkt. 4.5). Hyppigheden af blodkoncentrationsmålinger skal baseres på det kliniske behov. Da tacrolimus er et stof med lav clearance, kan det efter justering af dosisregimet for Envarsus tage adskillige dage, før den ønskede steady state opnås.

Data fra kliniske studier antyder, at behandlingen forløber godt hos de fleste patienter, hvis bloddalkoncentrationerne for tacrolimus holdes under 20 ng/ml. Det er nødvendigt at tage patientens kliniske tilstand i betragtning ved vurdering af fuldblodskoncentrationer. I klinisk praksis har fuldblods dalkoncentrationerne generelt ligget på 5-20 ng/ml hos nyretransplanterede patienter i den tidlige periode efter transplantationen og 5-15 ng/ml under efterfølgende vedligeholdelsesbehandling.

Særlige populationer

Ældre patienter (> 65 år)

På nuværende tidspunkt er der intet, der tyder på, at doseringen justeres hos ældre patienter.

Nedsat leverfunktion

Dosisreduktion kan være nødvendig hos patienter med svært nedsat leverfunktion for at holde bloddalkoncentrationerne for tacrolimus inden for det anbefalede målområde.

Nedsat nyrefunktion

Da tacrolimus' farmakokinetik er upåvirket af nyrefunktionen (se pkt. 5.2), er dosisjustering ikke nødvendig. Omhyggelig monitorering af nyrefunktionen (herunder serumkreatinin koncentrationer, beregning af kreatininclearance og monitorering af diurese) anbefales dog på grund af tacrolimus' potentielle nefrotoksicitet.

Race

Sammenlignet med kaukasere kan sorte patienter have behov for en højere dosis af tacrolimus for at opnå samme dalkoncentration. I kliniske studier skiftede patienter fra Prograf to gange dagligt til en dosis Envarsus på 1:0,85 (mg:mg).

Køn

Der er ikke evidens for, at mandlige og kvindelige patienter har behov for forskellig dosis for at opnå samme dalkoncentration.

Pædiatrisk population

Envarsus' sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Envarsus er en oral formulering af tacrolimus, der tages én gang dagligt. Det anbefales, at den daglige orale dosis af Envarsus administreres én gang dagligt om morgenen. Tabletterne skal indtages hele med væske (helst vand) umiddelbart efter fjernelse fra blisteren. Envarsus bør generelt indtages på tom mave for at opnå maksimal absorption (se pkt. 5.2).

Patienter bør informeres om ikke at indtage tørremidlet.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
Overfølsomhed over for andre makrolider.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Medicineringsfejl, herunder utilsigtet, uforsætlig eller uovervåget substitution af tacrolimus-formuleringer med øjeblikkelig udløsning eller depottabletter, er observeret med tacrolimus. Dette har ført til alvorlige bivirkninger, herunder transplantatafstødning, eller andre bivirkninger som mulig konsekvens af enten under- eller overeksponering for tacrolimus. Patienterne skal behandles med kun én formulering af tacrolimus i overensstemmelse med det daglige dosisregime; ændringer i formulering eller regime bør kun ske under nøje supervision fra en speciallæge i transplantation (se pkt. 4.2 og 4.8).

Til behandling af allograft-afstødning hos voksne patienter, der ikke responderer på behandling med andre immunsuppressive lægemidler, foreligger der endnu ikke kliniske studier for Envarsus-formuleringen af depottabletter.

Til profylakse af transplantatafstødning hos voksne patienter, der har fået hjerte-, lunge-, pancreas- eller intestinalallograft-transplantationer, foreligger der endnu ikke kliniske data for Envarsus.

I den første periode efter transplantationen skal følgende parametre kontrolleres rutinemæssigt: blodtryk, ekg, neurologisk og visuel status, fastende blodsukker, elektrolytter (især kalium), lever- og nyrefunktionstest, bestemmelse af hæmatologiske parametre, koagulationsværdier og plasmaprotein. Hvis der ses klinisk relevante ændringer, skal det overvejes at ændre det immunsuppressive regime.

Stoffer med interaktionspotentiale

CYP3A4-hæmmere eller -inducere må kun administreres sammen med tacrolimus efter konsultation med en transplantationsspecialist på grund af risikoen for lægemiddelinteraktioner, som kan medføre alvorlige bivirkninger, herunder afstødning eller toksicitet (se pkt. 4.5).

CYP3A4-hæmmere

Samtidig brug af CYP3A4-hæmmere kan øge blodkoncentrationen af tacrolimus, hvilket kan medføre alvorlige bivirkninger, herunder nefrotoksicitet, neurotoksicitet og QT-forlængelse. Det anbefales, at samtidig brug af stærke CYP3A4-hæmmere (såsom ritonavir, cobicistat, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telithromycin, clarithromycin eller josamycin) og tacrolimus bør undgås. Hvis det ikke kan undgås, bør tacrolimus' blodkoncentration overvåges hyppigt med start inden for de første dage efter samtidig administration under supervision fra en transplantationsspecialist, således at dosis af tacrolimus om nødvendigt kan justeres for at opretholde en konstant tacrolimuseksponering. Nyrefunktionen, EKG, herunder QT-intervallet, og patientens kliniske tilstand skal også monitoreres nøje.

En dosisjustering skal baseres på den enkelte patients situation. Der kan være behov for en øjeblikkelig dosisreduktion på det tidspunkt, hvor behandlingen indledes (se pkt. 4.5).

Ligeledes kan seponering af CYP3A4-hæmmere påvirke metaboliseringshastigheden for tacrolimus og dermed medføre subterapeutiske blodkoncentrationer af tacrolimus, og dette kræver derfor tæt monitorering samt supervision fra en transplantationsspecialist.

CYP3A4-inducere

Samtidig brug af CYP3A4-inducere kan reducere blodkoncentrationen af tacrolimus, hvilket potentielt kan øge risikoen for transplantatafstødning. Det anbefales, at samtidig brug af stærke CYP3A4-inducere (såsom rifampicin, phenytoin, carbamazepin) og tacrolimus bør undgås. Hvis det

ikke kan undgås, skal blodkoncentrationen af tacrolimus monitoreres hyppigt med start inden for de første dage efter samtidig administration under supervision fra en transplantationsspecialist, således at dosis af tacrolimus om nødvendigt kan justeres for at opretholde en konstant tacrolimuseksponering. Transplantatfunktionen skal også monitoreres nøje (se pkt. 4.5).

Ligeledes kan seponering af CYP3A4-inducere påvirke metaboliseringshastigheden for tacrolimus, dermed medføre supratherapeutiske blodkoncentrationer af tacrolimus, og dette kræver derfor tæt monitorering samt supervision fra en transplantationsspecialist.

P-glykoprotein

Der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af tacrolimus med lægemidler, der hæmmer P-glykoprotein, da dette kan medføre en stigning i indholdet af tacrolimus. Indholdet af tacrolimus i fuldblod og patientens kliniske tilstand bør overvåges tæt. Det kan være nødvendigt at justere dosen af tacrolimus (se pkt. 4.5).

Naturlægemidler

Naturlægemidler, der indeholder prikbladet perikum (*Hypericum perforatum*), bør undgås ved behandling med tacrolimus på grund af risikoen for interaktioner, som kan forårsage et fald i både blodkoncentrationer og den terapeutiske virkning af tacrolimus (se pkt. 4.5).

Andre interaktioner

Den kombinerede administration af ciclosporin og tacrolimus bør undgås, og der skal udvises forsigtighed ved administration af tacrolimus til patienter, der tidligere har fået ciclosporin (se pkt. 4.2 og 4.5).

Indtagelse af store mængder kalium eller kaliumbesparende diuretika bør undgås (se pkt. 4.5).

Visse kombinationer af tacrolimus og stoffer med kendte neurotoksiske bivirkninger kan øge risikoen for disse bivirkninger (se pkt. 4.5).

Vaccination

Immunsuppressive lægemidler kan påvirke responset på vaccination, og vaccination under behandling med tacrolimus kan være mindre effektiv. Anvendelse af levende, afsvækkede vacciner bør undgås.

Nefrotoksicitet

Tacrolimus kan medføre nedsat nyrefunktion hos patienter efter transplantation. Akut nyreinsufficiens uden aktiv indgriben, kan udvikle sig til kronisk nyreinsufficiens. Patienter med nedsat nyrefunktion bør monitoreres tæt, da det kan være nødvendigt at reducere tacrolimusdosis. Risikoen for nefrotoksicitet kan øges, når tacrolimus administreres samtidig med lægemidler, der forbindes med nefrotoksicitet (se pkt. 4.5). Samtidig brug af tacrolimus og lægemidler, som vides at have nefrotoksiske effekter, skal undgås. Når samtidig administration ikke kan undgås, skal dalblodniveauer for tacrolimus og nyrefunktionen monitoreres tæt, og en dosisreduktion skal overvejes, hvis der forekommer nefrotoksicitet.

Gastrointestinale lidelser

Der er rapporteret gastrointestinal perforation hos patienter behandlet med tacrolimus. Da gastrointestinal perforation er en vigtig bivirkning, som kan føre til en livstruende eller alvorlig tilstand, bør passende behandling overvejes umiddelbart efter forekomsten af formodede symptomer eller tegn.

Da blodets indhold af tacrolimus kan ændres signifikant under episoder med diarré, anbefales ekstra monitorering af tacrolimuskoncentrationer under episoder med diarré.

Øjensygdomme

Øjensygdomme, der i nogle tilfælde udvikler sig til synstab, er rapporteret hos patienter i behandling med tacrolimus. I nogle tilfælde er der rapporteret, at det gik over ved skift til alternativ immunsuppression. Patienterne bør rådes til at indberette ændringer i synets skarphed, ændringer i farvesynet, sløret syn eller defekter i synsfeltet, og i sådanne tilfælde anbefales hurtig vurdering med henvisning til en øjenlæge efter behov.

Trombotisk mikroangiopati (TMA) (inklusive trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) og hæmolytisk uræmisk syndrom (HUS)).

Diagnosen af TMA inklusive trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) og hæmolytisk uræmisk syndrom (HUS), der undertiden medfører nyresvigt eller fatalt udfald, bør overvejes hos patienter, der udviser hæmolytisk anæmi, trombocytopeni, træthed, fluktuerende neurologisk manifestation, nedsat nyrefunktion og feber. Hvis TMA diagnosticeres, er omgående behandling nødvendig, og seponering af tacrolimus bør overvejes efter den behandlende lægens skøn.

Samtidig administration af tacrolimus og *mammalian target of rapamycin* (mTOR)-hæmmere (f.eks. sirolimus og everolimus) kan øge risikoen for trombotisk mikroangiopati (inklusive trombotisk trombocytopenisk purpura og hæmolytisk uræmisk syndrom).

Hjertesygdomme

I sjældne tilfælde er ventrikulær hypertrofi eller hypertrofi af septum, rapporteret som kardiomyopati, observeret hos patienter, der er blevet behandlet med tacrolimus. De fleste tilfælde har været reversible og er forekommet hos patienter, der har haft langt højere bloddalkoncentrationer af tacrolimus end den anbefalede maksimale koncentration. Andre faktorer, som kan øge risikoen for disse kliniske tilstande, er tidligere forekommende hjertesygdom, behandling med kortikosteroider, hypertension, nedsat nyre- eller leverfunktion, infektion, overhydrering og ødem. Derfor skal højrisikopatienter, der behandles med betydelig immunsuppression, monitoreres med sådanne procedurer som ekkokardiografi eller ekg før og efter transplantationen (f.eks. initialt efter 3 måneder og derefter efter 9-12 måneder). Ved tegn på anomalier bør dosis af tacrolimus reduceres, eller det bør overvejes at skifte til et andet immunsuppressivt lægemiddel. Tacrolimus kan forlænge QT-intervallet, men der mangler væsentlig evidens for, at det forårsager *Torsades de pointes*. Der skal udvises forsigtighed hos patienter med diagnosticeret eller mistanke om medfødt langt QT-syndrom.

Lymfoproliferative lidelser og maligniteter

Det er rapporteret, at patienter, som får behandling med tacrolimus, har udviklet Epstein-Barr virus (EBV)-associerede lymfoproliferative lidelser og andre maligniteter, herunder hudcancer og Kaposi sarkom (se pkt. 4.8). En kombination af immunsuppressive lægemidler, såsom antilymfocytiske antistoffer (f.eks. basiliximab, daclizumab), givet samtidigt, øger risikoen for EBV-associerede lymfoproliferative lidelser. Det er rapporteret, at EBV-Viral Capsid Antigen (VCA)-negative patienter har øget risiko for at udvikle lymfoproliferative lidelser. I denne patientgruppe skal EBV-VCA-serologien derfor kendes, før behandlingen med Envarsus påbegyndes. Under behandlingen anbefales omhyggelig monitorering med EBV-PCR (polymerasekædereaktion). Positiv EBV-PCR kan vedvare i flere måneder, men er ikke *sådan* indikation på lymfoproliferativ sygdom eller lymfom. Der er rapporteret om Kaposi sarkom, herunder tilfælde med aggressive sygdomsformer og dødeligt udfald, hos patienter, som fik tacrolimus. I nogle tilfælde er der observeret regression af Kaposi sarkom efter reduktion af immunsuppressionens intensitet. Som med andre potente immunsuppressive lægemidler er risikoen for sekundær cancer ukendt.

Som med andre immunsuppressive lægemidler, på grund af den potentielle risiko for maligne hudændringer, bør eksponering for sollys eller UV-lys begrænses ved at benytte passende beskyttende beklædning og ved brug af solcreme med høj solfaktor.

Infektioner, herunder opportunistiske infektioner

Patienter, der behandles med immunsuppressive lægemidler, herunder Envarsus, har øget risiko for infektioner, herunder opportunistiske infektioner (med bakterier, svampe, vira og protozoer) såsom CMV-infektion, BK-virus-associeret nefropati og JC-virus-associeret progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Patienterne har desuden en øget risiko for infektion med viral hepatitis (f.eks. reaktivering af infektion og de novo-infektion med hepatitis B og C samt hepatitis E, som kan blive kronisk). Disse infektioner er ofte relateret til en høj total immunsuppressiv belastning og kan føre til alvorlige eller fatale tilstande, herunder transplantatafstødning, som læger bør overveje i differentialdiagnosticeringen af immunsupprimerede patienter med forringet lever- eller nyrefunktion eller neurologiske symptomer. Forebyggelse og håndtering bør være i overensstemmelse med passende klinisk vejledning.

Posterior reversibel encefalopati-syndrom (PRES)

Det er rapporteret, at patienter, som får behandling med tacrolimus, har udviklet posterior reversibel encefalopati-syndrom (PRES). Hvis patienter, der tager tacrolimus, får symptomer, der indikerer PRES som f.eks. hovedpine, forandret mentaltilstand, krampeanfald og synsforstyrrelser, skal der udføres en radiologisk undersøgelse (f.eks. MR-scanning). Hvis PRES diagnosticeres, tilrådes det, at der udføres passende blodtryks- og anfaldskontrol, samt at systemisk tacrolimus omgående seponeres. De fleste patienter kommer sig fuldstændigt, efter at der er truffet passende foranstaltninger.

Ren erythrocyt aplasi

Der er rapporteret tilfælde af ren erythrocyt aplasi (PRCA) hos patienter behandlet med tacrolimus. Alle patienter rapporterede risikofaktorerne for PRCA som f.eks. parvovirus B19-infektion, tilgrundliggende sygdom eller samtidig behandling med lægemidler i forbindelse med PRCA.

Særlige populationer

Der er begrænset erfaring med ikke-kaukasiske patienter og patienter med forhøjet immunologisk risiko (f.eks. retransplantation, tegn på panel reaktive antistoffer, PRA). Dosisreduktion kan være nødvendig hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Hjælpstoffer

Envarsus indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Metaboliske interaktioner

Systemisk tilgængeligt tacrolimus metaboliseres via CYP3A4 i leveren. Der er også påvist gastrointestinal metabolisme via CYP3A4 i tarmvæggen. Samtidig brug af lægemidler eller naturlægemidler, som vides at hæmme eller inducere CYP3A4, kan påvirke metabolismen af tacrolimus og derved øge eller nedsætte blodkoncentrationerne af tacrolimus. Ligeledes kan seponering af sådanne produkter eller naturlægemidler påvirke metaboliseringshastigheden for tacrolimus og dermed blodkoncentrationen af tacrolimus.

Farmakokinetiske studier har indikeret, at stigningen i blodkoncentrationen af tacrolimus ved samtidig administration af CYP3A4-hæmmere hovedsageligt skyldes den øgede orale biotilgængelighed af tacrolimus på grund af hæmning af gastrointestinal metabolisme. Effekten på leverclearance er mindre udtalt.

Det anbefales kraftigt at monitorere koncentrationen af tacrolimus i blodet nøje under supervision af en transplantationsspecialist, såvel som at monitorere for transplantatfunktion, QT-forlængelse (med

EKG) nyrefunktionen og andre bivirkninger, herunder neurotoksicitet, ved samtidig brug af lægemidler, som kan ændre CYP3A4-metaboliseringen, og om nødvendigt at justere eller afbryde eller justere tacrolimusdosis tilsvarende for at vedligeholde opretholde en konstant tacrolimuseksponering (se pkt. 4.2 og 4.4). Ligeledes skal patienterne monitoreres tæt, når de bruger tacrolimus samtidig med flere stoffer, der påvirker CYP3A4, da indvirkningen på eksponering for tacrolimus kan forstærkes eller modvirkes.

De lægemidler, der har indvirkning på tacrolimus, er angivet i tabellen nedenfor. Eksemplerne på lægemiddelinteraktioner er ikke altomfattende eller udtømmende, og derfor skal mærkningen på alle lægemidler, der administreres sammen med tacrolimus, konsulteres for information om metaboliseringsvej, interaktionsveje, potentielle risici og specifikke handlinger, der skal overholdes i forbindelse med samtidig administration.

Lægemidler med indvirkning på tacrolimus

Klassificering eller navn for lægemiddel/aktivt stof	Effekt af lægemiddelinteraktion	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
Grapefrugt eller grapefrugtjuice	Kan øge fuldblodsdal-koncentrationerne af tacrolimus og øge risikoen for alvorlige bivirkninger (f.eks. neurotoksicitet, QT-forlængelse) [se pkt. 4.4].	Undgå grapefrugt eller grapefrugtjuice
Ciclosporin	Kan øge fuldblodsdalkoncentrationerne af tacrolimus. Derudover kan der forekomme synergistisk/additiv nefrotoksicitet.	Samtidig anvendelse af ciclosporin og tacrolimus skal undgås [se pkt. 4.4].
Produkter med kendt nefrotoksisk eller neurotoksisk effekt: aminoglycosider, gyrase-hæmmere, vancomycin, sulfamethoxazol + trimethoprim, NSAID, ganciclovir, aciclovir, amfotericin B, ibuprofen, cidofovir, foscarnet	Kan forstærke den nefrotoksiske eller neurotoksiske effekt af tacrolimus.	Samtidig anvendelse af tacrolimus og lægemidler, der vides at have nefrotoksiske eller neurotoksiske effekter, skal undgås. Hvis samtidig anvendelse ikke kan undgås, skal nyrefunktionen og andre bivirkninger monitoreres og tacrolimusdosis justeres efter behov.
Stærke CYP3A4-hæmmere: svampemidler (f.eks. ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol), makrolider (antibiotika) (f.eks. telithromycin, troleandomycin, clarithromycin, josamycin), hiv-protease-hæmmere (f.eks. ritonavir, nelfinavir, saquinavir), HCV-protease-hæmmere (f.eks. telaprevir, boceprevir og kombinationen af	Kan øge fuldblodsdalkoncentrationerne af tacrolimus og øge risikoen for alvorlige bivirkninger (f.eks. nefrotoksicitet, neurotoksicitet, QT-forlængelse), hvilket kræver tæt monitorering [se pkt. 4.4] Der kan forekomme hurtige og skarpe stigninger i tacrolimusuniveauet, allerede inden for 1-3 dage efter	Det anbefales at undgå samtidig anvendelse. Hvis samtidig administration af en stærk CYP3A4-hæmmer ikke kan undgås, skal det overvejes at springe tacrolimusdosis over på dagen, hvor den stærke CYP3A4-hæmmer initieres. Genoptag tacrolimus den næste dag i nedsat dosis, baseret på blodkoncentrationerne af tacrolimus. Ændringer i både tacrolimusdosis og/eller

Klassificering eller navn for lægemiddel/aktivt stof	Effekt af lægemiddelinteraktion	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
ombitasvir og paritaprevir sammen med ritonavir, når det anvendes med og uden dasabuvir), nefazodon, den farmakokinetiske forstærker cobicistat og kinasehæmmerne idelalisib, ceritinib Stærke interaktioner er også observeret med macrolidantibiotikummet erythromycin	samtidig administration, på trods af øjeblikkelig reduktion af tacrolimusdosis. Den samlede eksponering for tacrolimus kan stige >5 gange. Når der administreres kombinationer med ritonavir samtidig, kan tacrolimuseksponeringen stige >50 gange. Næsten alle patienter kan have brug for en reduktion i tacrolimusdosis, og midlertidig afbrydelse af behandling med tacrolimus kan også være nødvendig. Indvirkningen på blodkoncentrationerne af tacrolimus kan vare ved i flere dage efter afslutning af den samtidige administration.	doseringsfrekvens individualiseres og justeres efter behov på baggrund af tacrolimusdalkoncentrationer, som skal vurderes ved start, monitoreres hyppigt i hele forløbet (begyndende inden for de første dage) og vurderes igen ved og efter afslutning af CYP3A4-hæmmeren. Efter afslutningen skal dosis og doseringshyppighed for tacrolimus baseres på blodkoncentrationerne af tacrolimus. Nyrefunktionen, EKG mht. QT-forlængelse og andre bivirkninger skal monitoreres tæt.
Moderate eller svage CYP3A4-hæmmere: svampemidler (f.eks. fluconazol, isavuconazol, clotrimazol, miconazol), makrolider (antibiotika) (f.eks. azithromycin), calciumkanalblokkere (f.eks. nifedipin, nicardipin, diltiazem, verapamil), amiodaron, danazol, ethinylestradiol, lansoprazol, omeprazol, de HCV-antivirale midler elbasvir/grazoprevir og glecaprevir/pibrentasvir, det CMV-antivirale middel letermovir og tyrosinkinasehæmmerne nilotinib, crizotinib og imatinib og (kinesiske) naturlægemidler indeholdende ekstrakt af <i>Schisandra sphenanthera</i>	Kan øge fuldblodsalkoncentrationerne af tacrolimus og øge risikoen for alvorlige bivirkninger (f.eks. neurotoksicitet, QT-forlængelse) [se pkt. 4.4]. Der kan forekomme en hurtig stigning i tacrolimusniveauet.	Fuldblodsalkoncentrationerne af tacrolimus skal monitoreres hyppigt med start inden for de første dage efter den samtidige administration. Reducér tacrolimusdosis efter behov [se pkt. 4.2]. Nyrefunktionen, EKG mht. QT-forlængelse og andre bivirkninger skal monitoreres tæt.
Det er påvist <i>in vitro</i> , at de følgende stoffer er potentielle hæmmere af tacrolimus' metabolisme: bromcriptin, kortison, dapson, ergotamin, gestoden, lidocain, mephentyoin, midazolam, nilvadipin, norethisteron, quinidin, tamoxifen	Kan øge fuldblodsalkoncentrationerne af tacrolimus og øge risikoen for alvorlige bivirkninger (f.eks. neurotoksicitet, QT-forlængelse) [se pkt. 4.4].	Fuldblodsalkoncentrationerne af tacrolimus skal monitoreres og tacrolimusdosis reduceres efter behov [se pkt. 4.2]. Nyrefunktionen, EKG mht. QT-forlængelse og andre bivirkninger skal monitoreres tæt.

Klassificering eller navn for lægemiddel/aktivt stof	Effekt af lægemiddelinteraktion	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
Stærke CYP3A4-inducere: rifampicin, phenytoin, carbamazepin, apalutamid, enzalutamid, mitotan eller perikon (<i>Hypericum perforatum</i>)	Kan reducere fuldblodsdalkoncentrationerne af tacrolimus og øge risikoen for afstødning [se pkt. 4.4]. Den maksimale påvirkning af blodkoncentrationerne af tacrolimus kan opnås 1-2 uger efter samtidig administration. Påvirkningen kan vare ved i 1-2 uger efter afslutning af behandlingen.	Det anbefales at undgå samtidig anvendelse. Hvis det ikke kan undgås, kan patienter kræve en øget tacrolimusdosis. Ændringer i tacrolimusdosis skal individualiseres og justeres efter behov på baggrund af tacrolimusdalkoncentrationerne, som skal vurderes ved initiering, monitoreres hyppigt under hele behandlingen (begyndende inden for de første dage) og igen vurderes ved og efter afslutningen af CYP3A4-induceren. Når brugen af CYP3A4-inducer er afsluttet, kan det være nødvendigt at justere tacrolimusdosis gradvist. Transplantatfunktionen skal monitoreres tæt.
Moderate CYP3A4-inducere: metamizol, fenobarbital, isoniazid, rifabutin, efavirenz, etravirin, nevirapine Svage CYP3A4-induktorer: flucloxacillin	Kan reducere fuldblodsdalkoncentrationerne af tacrolimus og øge risikoen for afstødning [se pkt. 4.4].	Fuldblodsdalkoncentrationer af tacrolimus skal monitoreres og tacrolimusdosis øges efter behov [se pkt. 4.2]. Transplantatfunktionen skal monitoreres tæt.
Caspofungin	Kan reducere fuldblodsdalkoncentrationerne af tacrolimus og øge risikoen for afstødning. Interaktionsmekanismen er ikke fastlagt.	Fuldblodsdalkoncentrationer af tacrolimus skal monitoreres og tacrolimusdosis øges efter behov [se pkt. 4.2]. Transplantatfunktionen skal monitoreres tæt.
Produkter med kendt høj affinitet for plasmaproteiner, f.eks.: NSAID, orale antikoagulantia, orale antidiabetika	Tacrolimus er i høj grad bundet til plasmaproteiner. Mulige interaktioner med andre aktive stoffer med kendt høj affinitet for plasmaproteiner skal tages i betragtning.	Fuldblodsdalkoncentrationerne af tacrolimus skal monitoreres og tacrolimusdosis justeres efter behov [se pkt. 4.2].
Prokinetiske midler: metoclopramid, cisaprid, cimetidin og magnesium-aluminium-hydroxid	Kan øge fuldblodsdalkoncentrationerne af tacrolimus og øge risikoen for alvorlige bivirkninger (f.eks. neurotoksicitet, QT-forlængelse).	Fuldblodsdalkoncentrationerne af tacrolimus skal monitoreres og tacrolimusdosis reduceres efter behov [se pkt. 4.2]. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt, og der skal monitoreres for QT-forlængelse med EKG og for andre bivirkninger.

Klassificering eller navn for lægemiddel/aktivt stof	Effekt af lægemiddelinteraktion	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
Vedligeholdelsesdoser af kortikosteroider	Kan reducere fuldblodsalkoncentrationerne af tacrolimus og øge risikoen for afstødning [se pkt. 4.4].	Fuldblodsalkoncentrationer af tacrolimus skal monitoreres og tacrolimusdosis øges efter behov [se pkt. 4.2]. Transplantatfunktionen skal monitoreres tæt.
Høj dosis af prednisolon eller methylprednisolon	Kan påvirke blodkoncentrationen af tacrolimus (stigning eller fald) ved administration til behandling af akut afstødning.	Fuldblodsalkoncentrationerne af tacrolimus skal monitoreres og tacrolimusdosis justeres efter behov.
Direkte virkende antiviral (DAA)-behandling	Kan påvirke tacrolimus' farmakokinetik via ændringer i leverfunktionen under DAA-behandling, hvilket er relateret til clearance af hepatitisvirus. Der kan forekomme et fald i tacrolimusblodkoncentrationen. Det CYP3A4-hæmmende potentiale af nogle DAA'er kan imidlertid modvirke denne effekt eller føre til øget blodkoncentration af tacrolimus.	Fuldblodsalkoncentrationerne af tacrolimus skal monitoreres og tacrolimusdosis justeres efter behov for at sikre fortsat virkning og sikkerhed.
Cannabidiol (Pgp-hæmmer)	Ved samtidig anvendelse af tacrolimus med cannabidiol er der rapporteret om forhøjet indhold af tacrolimus i blodet. Dette kan skyldes øget biotilgængelighed af tacrolimus som følge af hæmning af det intestinale P-glykoprotein.	Ved samtidig administration af tacrolimus og cannabidiol bør der udvises forsigtighed, og bivirkningerne bør overvåges nøje. Overvåg tacrolimus-dal-koncentrationen i fuldblod, og juster om nødvendigt dosen af tacrolimus [se pkt. 4.2 og 4.4].

Samtidig administration af tacrolimus og mTOR-hæmmere (f.eks. sirolimus og everolimus) kan øge risikoen for trombotisk mikroangiopati (inklusiv trombotisk trombocytopenisk purpura og hæmolytisk uræmisk syndrom) (se pkt. 4.4).

Da tacrolimus kan give hyperkaliæmi eller forstærke en allerede eksisterende hyperkaliæmi, bør høj kaliumindtagelse eller kaliumbesparende diuretika (f.eks. amilorid, triameteren eller spironolacton) undgås (se pkt. 4.4). Der skal udvises forsigtighed, når tacrolimus administreres sammen med andre lægemidler, der øger serumkalium, såsom trimethoprim og cotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), da trimethoprim er kendt for at virke som et kaliumbesparende diuretikum som amilorid. Tæt monitorering af serumkalium anbefales.

Tacrolimus' virkning på metabolismen af andre lægemidler

Tacrolimus er en kendt CYP3A4-hæmmer. Derfor kan samtidig brug af tacrolimus med andre lægemidler, der vides at blive metaboliseret af CYP3A4, påvirke metabolismen af sådanne lægemidler.

Halveringstiden for ciclosporin forlænges, når tacrolimus gives samtidig. Endvidere kan der opstå synergistiske/additive nefrotoksiske bivirkninger. Af disse grunde frarådes den kombinerede administration af ciclosporin og tacrolimus, og der skal udvises forsigtighed ved administration af tacrolimus til patienter, der tidligere har fået ciclosporin (se pkt. 4.2 og 4.4).

Det er påvist, at tacrolimus øger blodkoncentrationen af fenytoin.

Da tacrolimus kan reducere clearance af steroidbaserede antikonceptionsmidler og dermed øge hormoneksponeringen, skal der udvises særlig omhu ved valg af antikonceptionsmidler.

Der er begrænset viden om interaktionen mellem tacrolimus og statiner. Kliniske data tyder på, at statiners farmakokinetik stort set er uændret ved samtidig brug af tacrolimus.

Data fra dyrestudier har vist, at tacrolimus potentielt kan reducere clearance og øge halveringstiden for pentobarbital og antipyrin.

Mycophenolsyre

Der bør udvises forsigtighed ved skift af kombinationsbehandling fra ciclosporin, der interfererer med enterohepatisk recirkulation af mycophenolsyre, til tacrolimus, som ikke har denne effekt, da det kan medføre ændringer i eksponering for mycophenolsyre. Lægemidler, der interfererer med mycophenolsyres enterohepatiske cyklus kan potentielt reducere plasmaniveauet og virkningen af mycophenolsyre. Terapeutisk lægemiddelmonitorering af mycophenolsyre kan være relevant ved skift fra ciclosporin til tacrolimus eller *vice versa*.

Andre interaktioner, der har medført klinisk skadelige virkninger

Immunsuppressive lægemidler kan påvirke responset på vaccination, og vaccination under behandling med tacrolimus kan være mindre effektiv. Anvendelse af levende, afsvækkede vacciner bør undgås (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Data fra kvinder viser, at tacrolimus passerer placenta. Der er risiko for hyperkaliæmi hos den nyfødte (f.eks. forekomst hos nyfødte på 7,2 %, dvs. 8 ud af 111), hvilket som regel normaliseres spontant.. Behandling med tacrolimus kan overvejes til gravide kvinder, når der ikke findes andre sikre alternativer, og når de forventede fordele opvejer den potentielle risiko for fosteret. I tilfælde af eksponering *in utero* anbefales det at monitorere den nyfødte for potentielle bivirkninger af tacrolimus (især virkningen på nyrerne).

Resultater fra et ikke interventionelt sikkerhedsstudie efter tilladelse til markedsføring [EUPAS37025]

Et sikkerhedsstudie efter tilladelse til markedsføring analyserede 2.905 graviditeter fra det internationale graviditetsregister for transplanterede (*Transplant Pregnancy Registry International*, TPRI) og vurderede graviditetsudfald hos kvinder, der blev behandlet med tacrolimus (383 rapporteret prospektivt, herunder 247 nyretransplanterede patienter og 136 levertransplanterede patienter), og kvinder, der blev behandlet med andre immunsuppressiva. Baseret på begrænsede data (289 prospektivt rapporterede graviditeter med eksponering for tacrolimus i 1. trimester) viste studieresultaterne ikke en øget risiko for alvorlige misdannelser. Der blev observeret en højere forekomst af spontan abort hos kvinder, der blev behandlet med tacrolimus, sammenlignet med alternative immunsuppressiva. Blandt nyretransplanterede patienter var der også en højere forekomst af præeklamsi hos kvinder, der blev behandlet med tacrolimus. Samlet set var der dog utilstrækkelig evidens til at drage konklusioner vedrørende risikoen for disse udfald. Blandt nyre og levertransplanterede patienter, som blev eksponeret for tacrolimus, var 45 % – 55 % af deres levendefødte præmature, hvor 75 % – 85 % havde en normal fødselsvægt i forhold til gestationsalderen. Der blev observeret lignende resultater for andre immunsuppressiva, selvom der ikke kunne drages konklusioner på grund af begrænset evidens.

Hos rotter og kaniner forårsagede tacrolimus embryoføtal toksicitet ved doser, som var toksiske for moderen (se pkt. 5.3)

Amning

Humane data viser, at tacrolimus udskilles i modermælk. Da skadelige virkninger på den nyfødte ikke kan udelukkes, bør kvinder i behandling med Envarsus ikke amme.

Fertilitet

Tacrolimus havde en negativ virkning på hanrotters fertilitet i form af et nedsat antal sædceller og nedsat sædmotilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Envarsus påvirker kun i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Tacrolimus kan forårsage visuelle og neurologiske forstyrrelser. Denne virkning kan forstærkes, hvis Envarsus administreres sammen med alkohol.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger ved tacrolimus (der forekommer hos >10 % af patienter) er tremor, nedsat nyrefunktion, hyperglykæmiske tilstande, diabetes mellitus, hyperkaliæmi, infektioner, hypertension og insomnia.

Tabel over bivirkninger

Hyppigheden af bivirkninger defineres som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$); meget sjælden ($< 1/10\ 000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er.

Infektioner og parasitære sygdomme

Patienter, der får tacrolimus, har hyppigt øget risiko for infektioner (virus, bakterier, svampe og protozoer). Sygdomsforløbet af eksisterende infektioner kan forværres. Der kan både opstå generaliserede og lokale infektioner.

Der er rapporteret om tilfælde af CMV-infektion, BK-virus-associeret nefropati samt tilfælde af JC-virus-associeret progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) hos patienter, der er behandlet med immunosuppressiva, herunder tacrolimus.

Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)

Patienter i immunsuppressiv behandling har øget risiko for at udvikle maligne lidelser. Såvel benigne som maligne neoplasmer, herunder EBV-associerede lymfoproliferative lidelser, maligne tilstande i huden og Kaposi sarkom er rapporteret i forbindelse med behandling med tacrolimus.

Immunsystemet

Allergiske og anafylaktoide reaktioner er observeret hos patienter, der får tacrolimus (se pkt. 4.4).

Systemorgan- klasse	Hyppighed af bivirkninger					
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
<u>Blod og lymfesystem</u>		anæmi, trombocytopeni, leukopeni, abnorme analyser af røde blodlegemer, leukocytose	koagulopatient, pancytopeni, neutropeni, abnorme analyser af koagulation og blødning, trombotisk mikroangiopati	trombotisk trombocyto- penisk purpura, hypopro- trombinæmi		ren erythrocyt aplasti, agranulo- cytose, hæmolytisk anæmi, febril neutropeni
<u>Det endokrine system</u>				hirsutisme		
<u>Metabolisme og ernæring</u>	diabetes mellitus, hyper- glykæmiske tilstande, hyper- kaliæmi	anoreksi, metabolisk acidose, andre elektrolyt- forstyrrelser, hyponatræmi, overhydrering, hyperurikæmi, hypomagnesiæmi, hypokaliæmi, hypokalcæmi, nedsat appetit, hyperkolesterolemie , hyperlipidæmi, hyper- triglyceridæmi, hypofosfatæmi	dehydrering, hypoglykæmi, hypoprotein- æmi, hyperfosfatæmi			
<u>Psykkiske forstyrrelser</u>	søvnløshed	konfusion og desorientering, depression, angstsymptomer, hallucinationer, psykkiske lidelser, nedtrykt humørsvingninger og -forstyrrelser, mareridt	psykkiske lidelser			
<u>Nervesystemet</u>	hovedpine, tremor	forstyrrelser i nervesystemet, krampeanfald, bevidstheds- forstyrrelser, perifer neuropati, svimmelhed, paræstesi og dysæstesi, nedsat evne til at skrive	encefalopati, blødninger i centralnerv- systemet, og slagtilfælde, koma, tale- og sprog- forstyrrelser, paralyse og parese, amnesi	hypertoni	myasteni	posterior reversibel encefalopati syndrom (PRES)
<u>Øjne</u>		øjnelidelse, tågesyn, fotofobi	katarakt	blindhed		optisk neuropati
<u>Øre og labyrint</u>		tinnitus	hypoakusis	neuro- sensorisk døvhed	nedsat hørelse	

Systemorgan- klasse	Hyppighed af bivirkninger					
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
<u>Hjerte</u>		iskæmisk koronararterie-sygdom, takykardi	hjertesvigt, ventrikulære arytmier og hjertestop, supraventrikulære arytmier, kardiomyopati, ventrikulær hypertrofi, palpitationer,	perikardie-ekssudat	Torsades de pointes	
<u>Vaskulære sygdomme</u>	hypertension	tromboemboliske og iskæmiske hændelser, vaskulære hypotensive lidelser, blødning, perifere vaskulære lidelser	dyb venetrombose, shock, infarkt			
<u>Luftveje, thorax og mediastinum</u>		parenkymatøs lungesygdom, dyspnø, pleuraekssudat, hoste, pharyngitis, tilstoppet næse og betændelse i næsen	respirations-svigt, luftvejs-lidelser, astma	akut respiratorisk distress-syndrom		
<u>Mave-tarm-kanalen</u>	diarré, kvalme	gastrointestinale tegn og symptomer, opkastning, gastrointestinale og abdominalsmerter, gastrointestinale betændelses-tilstande, gastrointestinale blødninger, gastrointestinal ulceration og perforation, ascites, stomatitis og ulceration, obstipation, dyspeptiske tegn og symptomer, flatulens, oppustethed og udspilethed, løs afføring	akut og kronisk pankreatitis, peritonitis, paralytisk ileus, gastroøsofageal reflukssygdom, nedsat ventrikel-tømning	pseudocyster i pancreas, subileus		
<u>Lever og galdeveje</u>		galdevejslidelser, hepatocellulær skade og hepatitis, kolestase og gulsot		venookklusiv leversygdom, hepatisk arterie-trombose	leversvigt	
<u>Hud og subkutane væv</u>		udslæt, pruritus, alopeci, akne, øget svedtendens	dermatitis, lys-overfølsomhed	toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom)	Stevens-Johnsons syndrom	

Systemorgan- klasse	Hyppighed af bivirkninger					
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
<u>Knogler, led, muskler og bindevæv</u>		artralgi, rygsmerter, muskelkramper, smerter i ekstremiteter	ledsygdomme	nedsat mobilitet		
<u>Nyrer og urinveje</u>	nedsat nyrefunktion	nyresvigt, akut nyresvigt, toksisk nefropati, nekrose i de renale tubuli, abnormiteter i urinen, oliguri, symptomer i blære og urinrør	hæmolytisk uræmisk syndrom, anuri		nefropati, hæmorrhagisk cystitis	
<u>Det reproduktive system og mammae</u>			dysmenoré og uterin blødning			
<u>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</u>		febertilstande, smerter og ubehag, asteniske tilstande, ødem, ændret opfattelse af legemstemperatur,	influenza-lignende sygdom, nervøsitet, abnorm følelsetilstand, multiorgansvigt, trykken for brystet, temperatur-intolerance	fald, sår, stramhed i brystet, tørst	øget fedtvæv	
<u>Undersøgelser</u>	abnorme lever-funktions-tests	forhøjet alkalisk fosfatase i blodet. vægtstigning	øget amylase, abnormt ekg, abnorm hjerterefrekvens og puls, vægttab, forhøjet laktatdehydrogenase i blodet,		abnormt ekkokardiogram	
<u>Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer</u>		primær dysfunktion af transplanteret				

Medicineringsfejl, herunder utilsigtet, uforsætlig eller uovervåget substitution af tacrolimus-formuleringer med øjeblikkelig udløsning eller depottabletter, er observeret. Der er rapporteret et antal tilknyttede tilfælde af transplantatafstødning.

I kliniske studier med nyretransplanterede patienter, der fik Envarsus, var de hyppigste bivirkninger (hos mindst 2 % af patienter) tremor, diabetes mellitus, forhøjet blodkreatinin, urinvejsinfektion, hypertension, BK-virus infektion, nedsat nyrefunktion, diarré, toksicitet over for forskellige midler og toksisk nefropati, som alle vides at forekomme hos den pågældende patientpopulation i immunsuppressiv behandling. Hos alle lader der ikke til at være nogen signifikant forskel i mønsteret af bivirkninger, som formodes at være kausalt relateret til forsøgslægemidlet, mellem Envarsus-tabletter, der indtages én gang dagligt og tacrolimus-kapsler med øjeblikkelig udløsning (Prograf). Blandt de hyppigste bivirkninger (hos mindst 2 % af patienter) i kliniske studier med levertransplanterede patienter, der fik Envarsus, var tremor, hovedpine, træthed, hyperkaliæmi, hypertension, nyresvigt, forhøjet blodkreatinin, svimmelhed, hepatitis C, muskelkramper, tineainfektion, leukopeni, sinusitis og infektion i de øvre luftveje, som alle vides at forekomme hos den pågældende patientpopulation i immunsuppressiv behandling. Ligesom hos nyretransplanterede

patienter lader der ikke til at være nogen betydningsfuld forskel i mønsteret af formodede bivirkninger mellem Envarsus-tabletter, der tages én gang dagligt og tacrolimus-kapsler med øjeblikkelig udløsning (Prograf).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er begrænset erfaring med overdosering. Der er rapporteret om adskillige tilfælde af utilsigtet overdosering med tacrolimus. Blandt symptomerne har været tremor, hovedpine, kvalme og opkastning, infektioner, urticaria, letargi og forhøjede koncentrationer af urinkvælstof i blodet samt forhøjede koncentrationer af serumkreatinin og alanin-aminotransferase.

Der findes ingen specifik antidot mod tacrolimus-behandling. I tilfælde af overdosering skal der benyttes generelle, understøttende foranstaltninger og symptomatisk behandling.

På grund af den høje molekylvægt, den ringe vandopløselighed og den stærke binding til erythrocytter og plasmaproteiner forventes tacrolimus ikke at være dialyserbart. Hos enkelte patienter med meget høje plasmakoncentrationer har hæmofiltration eller -diafiltration været effektivt til at reducere toksiske koncentrationer. I tilfælde af oral overdosering kan maveskylning og/eller administration af absorberende stoffer (f.eks. aktivt kul) kort efter indtagelsen være hensigtsmæssigt.

Det bør dog bemærkes, at der ikke har været nogen direkte erfaring med Envarsus i forbindelse med overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, calcineurinhæmmere, ATC-kode: L04AD02

Virkningsmekanisme

På molekylært niveau synes virkningen af tacrolimus at være medieret af binding til et cytosolprotein (FKBP12), som er ansvarligt for den intracellulære akkumulation af stoffet. FKBP12-tacrolimus-komplekset bindes specifikt og kompetitivt til calcineurin, som det hæmmer. Dette medfører en calciumafhængig hæmning af T-cellernes signaltransduktionsveje, således at transkriptionen af en række diskrete lymfokingener forhindres.

Farmakodynamisk virkning

Tacrolimus er et meget potent immunsuppressivt middel med påvist aktivitet i både *in vitro*- og *in vivo*-eksperimenter.

Tacrolimus hæmmer især dannelsen af cytotoxiske lymfocytter, som hovedsagelig er årsagen til transplantatafstødning. Tacrolimus undertrykker T-celleaktivering og T-hjælpecelle-afhængig B-celleproliferation samt dannelsen af lymfokiner (f.eks. interleukin 2, -3 og γ -interferon) og ekspresionen af interleukin-2-receptoren.

Klinisk virkning og sikkerhed

Resultater fra kliniske studier med tacrolimus, der tages én gang dagligt

Nyretransplantation

Envarsus' og Prograf's virkning og sikkerhed, både i kombination med mycophenolatmofetil (MMF) kortikosteroider, og IL-2 receptor-antagonist i henhold til standardbehandling blev sammenlignet i et randomiseret, dobbeltblindt, dobbelt-dummy studie hos 543 *de novo* nyretransplanterede patienter. Procentdelen af patienter med en eller flere end en episode af klinisk formodede og behandlede afstødninger under det 360-dages studie var 13,8 % for Envarsus-gruppen (N=268) og 15,6 % for Prograf-gruppen (N=275). Bivirkningsraten for centralt aflæst, biopsibekræftet akut afstødning (BPAR) under det 360 dages studie var 13,1 % i Envarsus-gruppen (N=268) og 13,5 % i Prograf-gruppen (N=275). Raten af virkningssvigt målt ved det sammensatte endepunkt af død, transplantattab, centralt aflæst BPAR og umulig opfølgning var 18,3 % i Envarsus-gruppen og 19,6 % i Prograf-gruppen. Behandlingsforskellen (Envarsus-Prograf) var -1,35 % (95 % konfidensinterval [-7,94 %, 5,27 %]). Behandlingsafledte, fatale bivirkninger forekom hos 1,8 % af Envarsus-patienter og 2,5 % af Prograf-patienter.

Envarsus' og Prograf's virkning og sikkerhed, både i kombination med mycophenolatmofetil (MMF) eller mycophenolatsodium (MPS) og kortikosteroider, blev sammenlignet hos 324 stabile nyretransplanterede patienter. Bivirkningsraten for lokalt aflæst BPAR i løbet af det 360-dages studie var 1,2 % i Envarsus-gruppen (N=162) efter skift fra Prograf med et dosisforhold på 1:0,7 (mg:mg) og 1,2 % i gruppen vedligeholdt på Prograf (N=162). Raten af virkningssvigt målt ved det sammensatte endepunkt af død, transplantattab, lokalt aflæst BPAR og umulig opfølgning var 2,5 % i både Envarsus- og Prograf-gruppen. Behandlingsforskellen (Envarsus-Prograf) var 0 % (95 % konfidensinterval [-4,21 %, 4,21 %]). Raten af behandlingssvigt ved brug af samme sammensatte endepunkt med centralt aflæst BPAR var 1,9 % i Envarsus-gruppen og 3,7 % i Prograf-gruppen (95 % konfidensinterval [-6,51 %, 2,31 %]). Behandlingsafledte, fatale bivirkninger forekom hos 1,2 % af Envarsus-patienter og 0,6 % af Prograf-patienter.

Levertransplantation

Farmakokinetik, virkning og sikkerhed af Envarsus og tacrolimus-kapsler med øjeblikkelig udløsning, begge i kombination med kortikosteroider, blev sammenlignet hos 117 levertransplanterede patienter, hvoraf 88 blev behandlet med Envarsus. I det *de novo* levertransplantatstudie blev 29 forsøgspersoner behandlet med Envarsus. Bivirkningsraten af biopsibekræftet akut afstødning i den 360-dages studieperiode var ikke signifikant forskellig mellem Envarsus-gruppen og tacrolimus-gruppen med øjeblikkelig udløsning. Den totale forekomst af fatale behandlingsafledte bivirkninger for den kombinerede *de novo* og stabile levertransplantatpopulation var ikke signifikant forskellig mellem Envarsus-gruppen og tacrolimus-gruppen med øjeblikkelig udløsning.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Den orale biotilgængelighed af Envarsus faldt, når lægemidlet blev administreret efter et måltid; omfanget af absorption faldt med 55 % og den maksimale plasmakonzentration faldt med 22 %, når præparatet blev taget direkte efter et måltid med højt fedtindhold. Derfor bør Envarsus generelt indtages på tom mave for at opnå maksimal absorption.

Hos mennesker er det påvist, at tacrolimus kan absorberes i hele mave-tarm-kanalen. Tilgængeligt tacrolimus absorberes som regel hurtigt. Envarsus er en depotformulering af tacrolimus med forlænget udløsning, hvilket medfører en forlænget oral absorptionsprofil med en gennemsnitlig tid til maksimal blodkoncentration (C_{max}) på ca. 6 timer (t_{max}) ved steady state.

Absorptionen er variabel og den orale gennemsnitlige biotilgængelighed af tacrolimus ligger mellem 20 %-25 % (individuel hos voksne patienter 6 %-43 %). Den orale biotilgængelighed er ca. 40 %

højere for Envarsus sammenlignet med den samme dosis af formuleringen af tacrolimus med øjeblikkelig udløsning (Prograf) hos nyretransplanterede patienter.

Højere C_{avg} (~50 %), reduceret spids-/dalfluktuation (C_{max}/C_{min}) og længere T_{max} blev set for Envarsus sammenlignet med både tacrolimus-formuleringen med øjeblikkelig udløsning (Prograf) og en tacrolimus-formulering, der tages én gang dagligt (Advagraf). Gennemsnitsværdier for C_{max} , procentgrad af fluktuation og procentgrad af udsving var signifikant lavere ved administration af Envarsus-tabletter.

Der er god korrelation mellem AUC og dalkoncentrationerne i fuldblod ved steady-state for Envarsus. Monitorering af dalkoncentrationerne i fuldblod giver derfor et godt estimat af den systemiske eksponering.

In vitro-testresultater indikerer, at der ikke er nogen risiko for *in vivo*-dosisdumpning i forbindelse med indtagelse af alkohol.

Fordeling

Hos mennesker kan fordelingen af tacrolimus efter intravenøs infusion beskrives som bifasisk.

I det systemiske kredsløb bindes tacrolimus stærkt til erythrocytter, hvilket medfører et fordelingsforhold på ca. 20:1 i fuldblods-/plasmakoncentrationer. I plasma bindes tacrolimus stærkt (> 98,8 %) til plasmaproteiner, hovedsagelig til serumalbumin og α -1-syreglycoprotein. Tacrolimus fordeles ekstensivt i kroppen. Baseret på plasmakoncentrationerne er fordelingsvolumenet ved steady state ca. 1 300 l (hos raske forsøgspersoner). Baseret på fuldblodskoncentrationerne er den i gennemsnit 47,6 l.

Biotransformation

Tacrolimus metaboliseres i udstrakt grad i leveren, primært af cytokrom P450-3A4 (CYP3A4) og cytokrom P450-3A5 (CYP3A5). Tacrolimus metaboliseres også i betydeligt omfang i tarmvæggen. Der er identificeret adskillige metabolitter. Kun en enkelt af disse har vist sig at have immunsuppressiv aktivitet *in vitro*, der ligner tacrolimus'. De øvrige metabolitter har kun svag eller ingen immunsuppressiv aktivitet. I det systemiske kredsløb findes der kun lave koncentrationer af en enkelt af de inaktive metabolitter. Derfor bidrager metabolitter ikke til tacrolimus' farmakologiske aktivitet.

Elimination

Tacrolimus er et stof med lav clearance. Hos raske forsøgspersoner var den gennemsnitlige totale kropsclearance, estimeret ud fra fuldblodskoncentrationerne, 2,25 l/time. Hos voksne lever-, nyre- og hjertetransplanterede patienter er der observeret værdier på hhv. 4,1 l/time, 6,7 l/time og 3,9 l/time. Den øgede clearance, der observeres efter transplantation, anses for at skyldes faktorer som f.eks. lave hæmatokrit- og proteinniveauer, som medfører en øget ubunden fraktion af tacrolimus, eller kortikosteroidinduceret øget metabolisme.

Tacrolimus har en lang og variabel halveringstid. Hos raske forsøgspersoner er den gennemsnitlige halveringstid i fuldblod ca. 30 timer.

Efter intravenøs og oral administration af ^{14}C -mærket tacrolimus blev størstedelen af radioaktiviteten elimineret i fæces. Ca. 2 % af radioaktiviteten blev elimineret i urinen. Mindre end 1 % af uomdannet tacrolimus blev fundet i urin og fæces, hvilket indikerer, at tacrolimus bliver næsten fuldstændigt metaboliseret inden elimination. Den primære eliminationsvej er via galden.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Toksicitetsstudier med rotter og bavianer viste, at de primære organer, der blev påvirket, var nyrer og pancreas. Hos rotter forårsagede tacrolimus toksiske bivirkninger på nervesystem og øjne. Der blev

observeret reversible kardiotoksiske virkninger hos kaniner efter intravenøs administration af tacrolimus.

Embryoføtal toksicitet blev observeret hos rotter og kaniner, men var begrænset til doser, som forårsagede signifikant toksicitet hos moderdyr. Hos hunrotter blev den reproduktive funktion, herunder fødsel, nedsat ved toksiske doser, og der sås lavere fødselsvægt, levedygtighed og vækst hos afkommet.

Hos rotter havde tacrolimus en negativ virkning på hannernes fertilitet i form af et nedsat antal sædceller og nedsat sædmotilitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Hypromellose
Lactosemonohydrat
Macrogol 6000
Poloxamer 188
Magnesiumstearat
Vinsyre (E334)
Butylhydroxytoluen (E321)
Dimeticon 350

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

30 måneder.

Efter åbning af alufolieemballage: 45 dage.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevares i den originale alufoliepakning for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC/alu-blisterkort med 10 depottabletter. 3 blisterkort er pakket sammen i en alufoliepakning med et tørremiddel.

Pakningsstørrelser med 30, 60 og 90 depottabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

Italien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Envarsus 0,75 mg depottabletter

EU/1/14/935/001

EU/1/14/935/002

EU/1/14/935/003

Envarsus 1 mg depottabletter

EU/1/14/935/004

EU/1/14/935/005

EU/1/14/935/006

Envarsus 4 mg depottabletter

EU/1/14/935/007

EU/1/14/935/008

EU/1/14/935/009

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 18. juli 2014

Dato for seneste fornyelse: 06. juni 2019

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
 UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN
 TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via San Leonardo 96
43122 Parma
Italien

Rottendorf Pharma GmbH

Ostenfelder Strasse 51-61
D-59320 Ennigerloh
Tyskland

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Østrig

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en særlig recept (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP. En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Før lancering af lægemidlet i de enkelte medlemslande skal indehaveren af markedsføringstilladelsen aftale indholdet og formen af uddannelsesprogrammet med den relevante nationale myndighed. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal samtidig med lanceringen af Envarsus sikre, at sundhedspersonale, som vil udskrive, udlevere eller administrere Envarsus, får en pakke med uddannelsesmateriale til læger og sundhedspersonale.

Pakken med uddannelsesmateriale skal indeholde følgende:

- Produktresumé og indlægsseddel
- Uddannelsesmateriale til læger og sundhedspersonale
- Huskekort, som udleveres til patienter samtidig med produktet

Uddannelsesmateriale til læger og sundhedspersonale skal indeholde oplysninger om de følgende hovedpunkter:

- De godkendte indikationer.
- Vigtigheden af at ordinering og udlevering skal tage hensyn til lægemiddelform (depotpræparat) og dosering (administration én gang dagligt).
- Vigtigheden af at undgå utilsigtet skift mellem tacrolimus-indeholdende produkter og risikoen for under- og overdosering, hvis monitorering er utilstrækkelig.
- De kliniske risici ved over- og underdosering.
- Behovet for professionel overvågning og monitorering, hvis der træffes en klinisk beslutning om at skifte en patient til et andet tacrolimus-indeholdende produkt.
- Den rolle patientens huskekort spiller i at sikre, at patienten er bekendt med det produkt vedkommende tager og anbefalingerne omkring sikker og effektiv anvendelse, især dosering én gang dagligt, og vigtigheden af ikke at skifte mellem andre tacrolimus-indeholdende produkter, med mindre dette sker i samråd med og under tilsyn af vedkommendes læge.

Hvert huskekort til patienter skal indeholde oplysninger om de følgende hovedpunkter:

- Produktnavnet
- At dosen er én gang dagligt
- Vigtigheden af at undgå at skifte mellem andre tacrolimus-indeholdende produkter, med mindre dette sker i samråd med og under tilsyn af en læge.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE TIL BLISTRE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Envarsus 0,75 mg depottabletter
tacrolimus

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver depottablet indeholder 0,75 mg tacrolimus (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Læs indlægssedlen inden brug.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 depottabletter
60 depottabletter
90 depottabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.
Én gang dagligt.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Tørremidlet må ikke indtages

8. UDLØBSDATO

EXP
Brug alle depottabletterne inden for 45 dage efter åbning af alufolieemballagen.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale alufoliepakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSSENSNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Envarsus 0,75 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Envarsus 0,75 mg depottabletter
tacrolimus

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Chiesi

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Én gang dagligt.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ALUFOLIEPAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Envarsus 0,75 mg depottabletter
tacrolimus
Til oral anvendelse.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

30 tabletter

6. ANDET

Brug alle depottabletterne inden for 45 dage efter åbning af alufoliepakningen.
Opbevares i den originale alufoliepakning for at beskytte mod lys.
Én gang dagligt.

Chiesi

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE TIL BLISTRE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Envarsus 1 mg depottabletter
tacrolimus

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver depottablet indeholder 1 mg tacrolimus (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Læs indlægssedlen inden brug.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 depottabletter
60 depottabletter
90 depottabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.
Én gang dagligt.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Tørremidlet må ikke indtages

8. UDLØBSDATO

EXP
Brug alle depottabletterne inden for 45 dage efter åbning af alufolieemballagen.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale alufoliepakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSSENSNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Envarsus 1 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Envarsus 1 mg depottabletter
tacrolimus

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Chiesi

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Én gang dagligt.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ALUFOLIEPAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Envarsus 1 mg depottabletter
tacrolimus
Til oral anvendelse.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

30 tabletter

6. ANDET

Brug alle depottabletterne inden for 45 dage efter åbning af alufoliepakningen.
Opbevares i den originale alufoliepakning for at beskytte mod lys.
Én gang dagligt.

Chiesi

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE TIL BLISTRE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Envarsus 4 mg depottabletter
tacrolimus

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver depottablet indeholder 4 mg tacrolimus (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Læs indlægssedlen inden brug.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 depottabletter
60 depottabletter
90 depottabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.
Én gang dagligt.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Tørremidlet må ikke indtages

8. UDLØBSDATO

EXP
Brug alle depottabletterne inden for 45 dage efter åbning af alufolieemballagen.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale alufoliepakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSSENSNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Envarsus 4 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Envarsus 4 mg depottabletter
tacrolimus

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Chiesi

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Én gang dagligt.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ALUFOLIEPAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Envarsus 4 mg depottabletter
tacrolimus
Til oral anvendelse.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

30 tabletter

6. ANDET

Brug alle depottabletterne inden for 45 dage efter åbning af alufoliepakningen.
Opbevares i den originale alufoliepakning for at beskytte mod lys.
Én gang dagligt.

Chiesi

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Envarsus 0,75 mg depottabletter

Envarsus 1 mg depottabletter

Envarsus 4 mg depottabletter

tacrolimus

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Envarsus
3. Sådan skal du tage Envarsus
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Envarsus indeholder det aktive stof tacrolimus. Det er et immunhæmmende lægemiddel. Efter en nyre- eller levertransplantation vil din krops immunforsvar forsøge at afstøde det nye organ.

Envarsus anvendes til at kontrollere kroppens immunreaktion, så kroppen kan acceptere det transplanterede organ.

Du kan også få Envarsus ved en igangværende afstødning af den transplanterede lever, nyre, hjerte eller andet organ, når din tidligere behandling ikke har kunnet kontrollere immunforsvarets reaktion efter transplantationen.

Envarsus anvendes til voksne.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Envarsus

Tag ikke Envarsus

- hvis du er allergisk over for tacrolimus eller et af de øvrige indholdsstoffer i Envarsus (angivet i punkt 6).
- hvis du er allergisk over for sirolimus eller et makrolid-antibiotikum (f.eks. erythromycin, clarithromycin, josamycin).

Advarsler og forsigtighedsregler

Envarsus indeholder det aktive stof tacrolimus i en depotformulering (med forlænget udløsning). Envarsus tages én gang dagligt og kan **ikke** erstattes med andre eksisterende lægemidler, der indeholder tacrolimus (med øjeblikkelig udløsning eller depottabletter) på et tilsvarende dosis-for-dosis-grundlag.

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Envarsus:

- hvis du har eller har haft leverproblemer.
- hvis du har diarré i mere end én dag.
- hvis du tager nogen af de lægemidler, som er nævnt under "Brug af andre lægemidler sammen med Envarsus".
- hvis du har en ændret elektrisk aktivitet i hjertet, der kaldes "QT-forlængelse".
- hvis du får kraftige mavesmerter enten med eller uden andre symptomer, såsom kulderystelser, feber, kvalme og opkastning.
- en infektion, der fører til nyreproblemer eller neurologiske symptomer.
- hovedpine, forandret mentaltilstand, krampeanfald og synsforstyrrelser.
- svaghed, ændret hud- eller øjenfarve, tendens til blå mærker, infektion, hoste, blodmangel (anæmi).
- hvis du har eller har haft beskadigelse af de mindste blodkar, også kendt som trombotisk mikroangiopati/trombotisk trombocytopenisk purpura/hæmolytisk uræmisk syndrom. Fortæl det til læge, hvis du oplever feber, blå mærker under huden (kan vise sig som røde prikker), uforklarlig træthed, forvirring, gulfarvning af huden eller øjnene, lav urinmængde, synstab eller krampeanfald (se punkt 4). Når tacrolimus tages sammen med sirolimus eller everolimus, kan risikoen for at udvikle disse symptomer stige.

Undlad at tage naturlægemidler, f.eks. perikon (*Hypericum perforatum*) eller andre naturlægemidler, da dette kan påvirke virkningen og den dosis af Envarsus, som du har brug for. Spørg lægen, før du tager nogen naturlægemidler eller urtemedicin, hvis du er i tvivl.

Det kan være nødvendigt for lægen at justere din dosis af Envarsus, eller lægen kan beslutte at stoppe behandlingen med tacrolimus.

Du skal holde regelmæssig kontakt med din læge. Fra tid til anden kan det være nødvendigt for lægen at tage blod- og urinprøver eller at undersøge dit hjerte og dine øjne for at fastslå den korrekte dosis af Envarsus.

Mens du tager Envarsus, skal du begrænse din udsættelse for sollys og UV- (ultraviolet) lys. Dette skyldes at lægemidlet hæmmer immunforsvaret og derfor kan det øge risikoen for hudkræft. Anvend passende beskyttende beklædning, og brug en solcreme med høj solfaktor.

Børn og unge

Envarsus anbefales ikke til børn og unge under 18 år.

Brug af andre lægemidler sammen med Envarsus

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Dette gælder også lægemidler, som ikke er købt på recept samt naturlægemidler.

Det frarådes at tage Envarsus sammen med ciclosporin (et andet lægemiddel, der anvendes til forebyggelse af afstødning af transplanterede organer).

Hvis du har brug for at gå til en anden læge end din transplantationsspecialist, skal du fortælle lægen, at du tager tacrolimus. Din læge kan have brug for at kontakte din transplantationsspecialist, hvis du bruger andre lægemidler, der kan øge eller reducere blodkoncentrationen af tacrolimus.

Blodkoncentrationer af Envarsus kan påvirkes af andre lægemidler, du tager, og koncentrationer af andre lægemidler kan påvirkes af at tage Envarsus. Det kan derfor være nødvendigt at afbryde, øge eller sænke dosen af Envarsus.

Nogle patienter har oplevet forhøjede blodkoncentrationer af tacrolimus, mens de har taget andre lægemidler. Dette kan medføre alvorlige bivirkninger, såsom problemer med nyrerne, problemer med nervesystemet og forstyrrelser i hjerterytmen (se punkt 4).

Der kan ses en påvirkning af blodkoncentrationen af Envarsus meget kort tid efter, du er begyndt at bruge en andre lægemidler. Derfor kan det fortsat være nødvendigt med hyppig overvågning af blodkoncentrationen af Envarsus i de første dage efter start på et andre lægemidler og hyppigt under fortsat behandling med det andre lægemidler. Nogle andre lægemidler kan få blodkoncentrationen af tacrolimus til at falde, hvilket kan øge risikoen for, at det transplanterede organ afstødes. Du skal især fortælle det til lægen, hvis du tager lægemidler eller har gjort det fornylig som:

- svampemidler og antibiotika, især såkaldte makrolide antibiotika, der anvendes til behandling af infektioner (f.eks. ketoconazol, fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, clotrimazol, isavuconazol, miconazol, caspofungin, telithromycin, erythromycin, clarithromycin, josamycin, azithromycin, rifampicin, rifabutin, isoniazid og flucloxacillin)
- letermovir, bruges til at forebygge sygdomme forårsaget af CMV (human cytomegalovirus)
- hiv-protease-hæmmere (f.eks. ritonavir, nelfinavir, saquinavir), boosterlægemidlet cobicistat og kombinationstabletter, eller non-nukleosid revers transkriptase-hæmmere mod hiv (efavirenz, etravirin, nevirapin), der anvendes til behandling af hiv-infektion
- HCV-protease-hæmmere (f.eks. telaprevir, boceprevir, kombinationen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uden dasabuvir, elbasvir/grazoprevir og glecaprevir/pibrentasvir), der anvendes til behandling af hepatitis C
- nilotinib og imatinib, idelalisib, ceritinib, crizotinib, apalutamid, enzalutamid eller mitotan (bruges til behandling af visse typer cancer)
- mycophenolsyre, der bruges til at undertrykke immunsystemet for at forhindre afstødning af et transplantat
- lægemidler mod mavesår og halsbrand (f.eks. omeprazol, lansoprazol eller cimetidin)
- antiemetika, der anvendes til behandling af kvalme og opkastning (f.eks. metoclopramid)
- cisaprid eller magnesium-aluminium-hydroxid, et syreneutraliserende middel, der anvendes til behandling af halsbrand
- p-piller eller anden hormonbehandling med ethinylestradiol, hormonbehandling med danazol
- lægemidler, der anvendes til at behandle forhøjet blodtryk eller hjerteproblemer (f.eks. nifedipin, nicardipin, diltiazem og verapamil)
- lægemidler mod arytmi (f.eks. amiodaron), der anvendes til behandling af rytmeforstyrrelser (ujævnt hjerteslag)
- lægemidler kendt som "statiner", der anvendes til behandling af forhøjet kolesteroltal og triglycerider
- carbamazepin, fenytoin eller fenobarbital, der anvendes til behandling af epilepsi
- metamizol, som bruges til behandling af smerter og feber
- kortikosteroiderne prednisolon og methylprednisolon, der tilhører gruppen af kortikosteroider og anvendes til at behandle betændelse og undertrykke immunforsvaret (f.eks. mod afstødning af transplantat)
- nefazodon, der anvendes til behandling af depression
- naturlægemidler, der indeholder prikbladet perikum (*Hypericum perforatum*) eller ekstrakt af *Schisandra sphenanthera*.
- cannabidiol (anvendes bl.a. til behandling af krampeanfald)

Du skal fortælle det til lægen, hvis du får behandling mod hepatitis C. Behandlingen med lægemidler mod hepatitis C kan ændre din leverfunktion og kan påvirke blodkoncentrationen af tacrolimus. Blodkoncentrationen af tacrolimus kan falde eller stige afhængigt af, hvilken lægemidler der er udskrevet mod hepatitis C. Det kan være nødvendigt, at lægen overvåger blodkoncentrationen af tacrolimus tæt og foretager nødvendige justeringer af din Envarsus dosis, efter du er startet på behandling af hepatitis C.

Fortæl det til din læge, hvis du tager eller har brug for at tage ibuprofen (der anvendes til behandling af feber, betændelse og smerter), antibiotika (cotrimoxazol, vancomycin eller aminoglykosid-antibiotika, såsom gentamicin), amphotericin B (der anvendes til behandling af svampeinfektioner) eller virusmidler (der anvendes til behandling af virusinfektioner, f.eks. aciclovir, ganciclovir, cidofovir,

foscarnet). Disse midler kan forværre problemer med nyrerne eller nervesystemet, hvis de tages sammen med Envarsus.

Fortæl det til din læge, hvis du tager sirolimus eller everolimus. Når tacrolimus tages sammen med sirolimus eller everolimus, kan risikoen for at udvikle trombotisk mikroangiopati, trombotisk trombocytopenisk purpura og hæmolytisk uræmisk syndrom stige (se punkt 4).

Mens du tager Envarsus, skal din læge også vide det, hvis du tager kaliumtilskud eller visse typer vanddrivende lægemidler, der anvendes mod hjertesvigt, forhøjet blodtryk eller nyresygdom (f.eks. amilorid, triamteren eller spironolakton), eller antibiotikaene trimethoprim eller cotrimoxazol, der kan øge niveauet af kalium i dit blod, ikke-steroid betændelseshæmmende lægemidler (NSAID'er, f.eks. ibuprofen), der anvendes mod feber, betændelse og smerter, blodfortyndende lægemidler (antikoagulantia) eller orale lægemidler mod sukkersyge.

Hvis du har behov for at blive vaccineret, skal din læge oplyses herom, inden det sker.

Brug af Envarsus sammen med mad og drikke

Undgå grapefrugt (også grapefrugtjuice), mens du behandles med Envarsus, da det kan påvirke koncentrationerne af Envarsus i blodet.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel. Et studie vurderede graviditetsudfald hos kvinder, der blev behandlet med tacrolimus, og kvinder, der blev behandlet med andre immundæmpende lægemidler. Der var ikke tilstrækkelig evidens i dette studie til, at der kunne drages konklusioner, men der blev indberettet et højere antal aborter blandt nyre- og levertransplanterede patienter, der blev behandlet med tacrolimus, samt højere forekomst af vedvarende forhøjet blodtryk forbundet med proteintab i urinen, som blev udviklet under graviditeten eller i perioden efter fødslen (en tilstand, der kaldes svangerskabsforgiftning (præeklamsi)) blandt nyretransplanterede patienter. Der blev ikke fundet øget risiko for alvorlige medfødte misdannelser forbundet med brug af Envarsus. Tacrolimus udskilles i modermælk. Derfor bør du ikke amme, mens du tager Envarsus.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du må ikke føre motorkøretøj, arbejde med værktøj eller betjene maskiner, hvis du føler dig svimmel eller søvngig eller har problemer med at se klart, efter du har taget Envarsus. Disse virkninger ses oftere, hvis du også drikker alkohol.

Envarsus indeholder lactose

Envarsus indeholder lactose (mælkesukker).

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

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan skal du tage Envarsus

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Dette lægemiddel må kun ordineres til dig af en læge med erfaring i behandling af transplanterede patienter.

Vigtig information

Sørg for, at du får samme tacrolimuslægemiddel hver gang, du henter din recept, medmindre speciallægen i transplantation har aftalt at skifte over til et andet tacrolimuslægemiddel.

Dette lægemiddel skal tages én gang om dagen. Hvis dette lægemiddel ikke ser ud som normalt, eller hvis dosisvejledningen er ændret, skal du tale med din læge eller apotekspersonalet hurtigst muligt for at sikre, at du har fået det korrekte lægemiddel.

Hvor meget Envarsus skal jeg tage?

Din læge vil beregne den rigtige startdosis for at forebygge afstødning af det transplanterede organ ud fra din kropsvægt.

Den første daglige dosis efter transplantationen vil generelt være inden for området:
0,11 - 0,17 mg pr. kg kropsvægt pr. dag,
afhængigt af hvilket organ der er transplanteret. Ved behandling af afstødning kan samme doser anvendes.

Din dosis afhænger af din almene tilstand og hvilke andre immunhæmmende lægemidler du tager. Efter begyndelsen af din behandling med dette lægemiddel vil din læge hyppigt tage blodprøver for at bestemme den korrekte dosis. Herefter vil din læge jævnligt tage blodprøver for at bestemme den korrekte dosis og justere dosen fra tid til anden. Din læge vil som regel reducere din Envarsus-dosis, når din tilstand har stabiliseret sig.

Hvordan skal jeg tage Envarsustabletterne?

Envarsus tages gennem munden én gang dagligt, sædvanligvis på tom mave.

Tag tabletterne, lige efter de er taget ud af blisteren. Tabletterne skal sluges **hele** med et glas vand. Tørremidlet i alufoliepakningen må ikke indtages.

Hvor længe skal jeg tage Envarsustabletterne?

Du skal tage Envarsus hver dag, så længe du har brug for immundæmpende lægemidler for at forebygge afstødning af dit transplanterede organ. Du skal være i regelmæssig kontakt med din læge.

Hvis du har taget for mange Envarsus-tabletter

Hvis du ved en fejltagelse har taget for mange Envarsus-tabletter, skal du straks kontakte din læge eller nærmeste skadestue.

Hvis du har glemt at tage Envarsus

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet. Tag tabletten så hurtigt som muligt samme dag.

Hvis du holder op med at tage Envarsus

Hvis du ophører med din behandling med Envarsus, kan det øge risikoen for afstødning af det transplanterede organ. Du må ikke ophøre med behandlingen, medmindre din læge siger, at du skal.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Tacrolimus hæmmer kroppens forsvarsmekanisme (immunforsvar), som derefter ikke vil kunne bekæmpe infektioner så godt som normalt. Derfor kan du være mere tilbøjelig til at få infektioner, mens du tager Envarsus.

Nogle infektioner kan være alvorlige eller dødelige og kan omfatte infektioner forårsaget af bakterier, vira, svampe, parasitter eller andre infektioner.

Fortæl det straks til din læge, hvis du får tegn på en infektion, herunder:

- feber, hoste, ondt i halsen, føler sig svag eller generelt utilpas.

- hukommelsestab, problemer med at tænke, gangbesvær eller synstab – disse kan skyldes en meget sjælden, alvorlig hjerneinfektion, som kan være dødelig (Progressiv Multifokal leukoencefalopati (PML)).

Hvis du oplever alvorlige bivirkninger, bør du straks kontakte din læge.

Der kan forekomme alvorlige bivirkninger, herunder allergiske og anafylaktiske reaktioner. Der er rapporteret godartede og ondartede svulster efter behandling med Envarsus.

Fortæl det straks til din læge, hvis du har eller mistænker, at du har nogen af følgende alvorlige bivirkninger:

Alvorlige almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 behandlede):

- Perforation af mave-tarm-kanalen: stærke mavesmerter ledsaget (eller ikke) af andre symptomer, såsom kuldegysninger, feber, kvalme eller opkastning.
- Utilstrækkelig funktion af det transplanterede organ.
- Sløret syn.

Alvorlige ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 behandlede):

- Trombotisk mikroangiopati (beskadigelse af de mindste blodkar), herunder hæmolytisk uræmisk syndrom, en sygdom med følgende symptomer: lav eller ingen urinmængde (akut nyresvigt), ekstrem træthed, gulfarvning af huden eller øjnene (gulsot) og unormale blå mærker eller blødning og tegn på infektion.

Alvorlige sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 behandlede):

- Trombotisk trombocytopenisk purpura: en sygdom, der involverer beskadigelse af de mindste blodkar og er kendetegnet ved feber og blå mærker under huden, der kan forekomme som små røde prikker, med eller uden uforklarlig ekstrem træthed, forvirring, gulfarvning af huden eller øjnene (gulsot) med symptomer på akut nyresvigt (lav eller ingen urinmængde), synstab og krampeanfald.
- Toksik epidermal nekrolyse: nedbrydning af og blæredannelse på huden eller i slimhinder, rød hævet hud, der kan falde af kroppen i store stykker.
- Blindhed.

Alvorlige meget sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 behandlede):

- Stevens-Johnson syndrom: uforklarlige udbredte smerter i huden, hævelse i ansigtet, alvorlig sygdom med blærer på huden, i munden, øjnene og på kønsorganerne, nældefeber, hævet tunge, rødt eller lilla hududslæt, der breder sig, afskalning af huden.
- *Torsades de pointes*: forandringer i hjerterytmen, der kan være ledsaget (eller ikke) af symptomer, såsom brystmerter (angina), mathed, svimmelhed eller kvalme, hjertebanken (du kan mærke dit hjerteslag) og vejrtrækningsbesvær.

Alvorlige bivirkninger, hvor hyppigheden ikke er kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- Opportunistiske infektioner (bakterie-, svampe-, virus- og protozoainfektioner): langvarig diarré, feber og ondt i halsen.
- Der er rapporteret om godartede og ondartede tumorer efter behandling som følge af immunsuppression, herunder ondartet hudcancer og en sjælden type cancer, som kan omfatte hudlæsioner, der kaldes Kaposi sarkom. Symptomerne omfatter hudforandringer såsom ny eller skiftende misfarvning, læsioner eller knuder.
- Der er rapporteret tilfælde af *Pure Red Cell Aplasia* (en meget alvorlig reduktion i antallet af røde blodlegemer), hæmolytisk anæmi (nedsat antal røde blodlegemer på grund af unormal nedbrydning ledsaget af træthed) og febril neutropeni (et fald i typen af hvide blodlegemer der bekæmper infektion, ledsaget af feber). Det vides ikke nøjagtigt, hvor ofte disse bivirkninger forekommer. Det kan være, at du ingen symptomer har, eller afhængigt af sygdommens sværhedsgrad kan du opleve: træthed, ligegyldighed, unormalt bleg hud, kortåndethed, svimmelhed, hovedpine, brystmerter og kolde hænder og fødder.

- Tilfælde af agranulocytose (alvorligt reduceret antal hvide blodlegemer ledsaget af sår i munden, feber og infektion(er)). Det kan være, at du ingen symptomer har, eller du kan få pludselig feber, stivhed og ondt i halsen.
- Allergiske og anafylaktiske reaktioner med følgende symptomer: et pludseligt kløende udslæt (nældefeber), hævelse af hænder, fødder, ankler, ansigt, læber, mund eller hals (som kan forårsage besvær med at synke eller trække vejret), og det kan føles, som om du skal besvime.
- Posterior reversibel encefalopati-syndrom (PRES): hovedpine, forvirring, humørsvingninger, kramper og synsforstyrrelser. Dette kan være tegn på en sygdom, der kaldes posterior reversibel encefalopati-syndrom, som er rapporteret hos nogle patienter, der er behandlet med tacrolimus.
- Optisk neuropati (forandringer i synsnerven): problemer med dit syn såsom sløret syn, ændringer i farvesynet, problemer med at se detaljer eller begrænsning af dit synsfelt.

Bivirkningerne, der er opstillet nedenfor, kan også forekomme efter, at du har fået Envarsus, og de kan være alvorlige:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 behandlede):

- Forhøjet blodsukker, sukkersyge, øget kalium i blodet
- Søvnproblemer
- Rysten, hovedpine
- Forhøjet blodtryk
- Unormal leverfunktionstest
- Diarré, kvalme
- Nyreproblemer

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 behandlede):

- Nedsat antal blodceller (blodplader, røde eller hvide blodlegemer), øget antal hvide blodlegemer, ændret antal røde blodlegemer (set i blodprøver)
- Nedsat indhold af magnesium, fosfat, kalium, calcium eller natrium i blodet, overhydrering, øget urinsyre eller mere fedt i blodet, nedsat appetit, appetitløshed, forhøjet surhed i blodet, andre ændringer i blodsalte (set i blodprøver)
- Angstsymptomer, forvirring og desorientering, depression, humørsvingninger, mareridt, hallucinationer, forstyrret sindstilstand
- Anfald, bevidsthedsforstyrrelser, prikken og følelsesløshed (undertiden smertefuld) i hænder og fødder, svimmelhed, nedsat skriveevne, forstyrrelser i nervesystemet
- Øget lysfølsomhed, problemer med øjnene
- Ringen for øret
- Nedsat blodgennemstrømning i hjertets blodkar, øget puls
- Blødning, delvis eller fuldstændig blokering af blodkar, nedsat blodtryk
- Kortåndethed, forandring i lungevæv, væskeansamling omkring lungen, betændelse i svælget, hoste, influenzalignende symptomer
- Betændelse eller mavesår, der giver mavesmerter eller diarré, maveblødning, betændelse eller sår i munden, væskeansamling i bughulen, opkastning, mavesmerter, fordøjelsesbesvær, forstoppelse, flatulens, oppustethed, løs afføring, maveproblemer
- Galdevejslidelser, gulfarvning af huden på grund af leverproblemer, ødelæggelse af levervæv og leverbetændelse
- Kløe, udslæt, hårtab, akne, øget svedafsondring
- Smerter i led, lemmer eller ryg, muskelkramper
- Utilstrækkelig nyrefunktion, nedsat urindannelse, forringet eller smertefuld vandladning
- Almen svækkelse, feber, væskeansamling i kroppen, smerter og ubehag, stigning i enzymet alkalisk fosfatase i blodet, vægtstigning, ændret opfattelse af legemstemperatur

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 behandlede):

- Ændringer i blodstørkning, nedsat antal af alle typer blodceller (set i blodprøver)
- Dehydrering
- Psykotisk adfærd, såsom vrangforestillinger, hallucinationer og forvirring
- Nedsat protein eller sukker i blodet, øget fosfat i blodet

- Koma, blødning i hjernen, slagtilfælde, lammelse, hjerneforstyrrelse, tale- og sprogforstyrrelser, hukommelsesproblemer
- Uklarhed af øjenlinse, delvist eller helt mistet hørelse
- Uregelmæssigt hjerteslag, hjertestop, hjertesvigt, forstyrrelser i hjertemuskulaturen, forstørret hjertemuskulatur, stærkere puls, unormalt ekg, unormalt hjerteslag og puls
- Blodprop i vene i et lem, shock
- Åndedrætsbesvær, lidelser i luftvejene, astma
- Akut eller kronisk betændelse i bugspytkirtlen, betændelse i bughinden, tarmslyng, øget blodkoncentration af enzymet amylase, tilbageløb af maveindhold i halsen, forsinket tømning af mavesækken
- Hudbetændelse, brændende fornemmelse i sollys
- Ledsygdomme
- Manglende evne til at lade vandet, smertefuld menstruation og unormal menstruationsblødning
- Svigt af flere organer, influenzalignende sygdom, øget følsomhed over for varme og kulde, trykken for brystet, nervøsitet eller unormal følelse, stigning i enzymet laktatdehydrogenase i blodet, vægttab

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 behandlede):

- Små blødninger i huden på grund af blodpropper
- Øget muskelstivhed
- Døvhed
- Væskeansamling omkring hjertet
- Akut åndenød
- Cystedannelse i bugspytkirtlen, begyndende stadie af tarmblokering
- Problemer med blodomløbet i leveren
- Alvorlig sygdom med blærer i huden, munden, øjnene og kønsorganerne
- Øget behåring
- Tørst, øget tendens til at falde, stramhed i brystet, nedsat bevægelighed, sår

Meget sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 behandlede):

- Muskelsvækkelse
- Nedsat hørelse
- Unormal hjertescanning
- Leversvigt
- Smertefuld vandladning med blod i urinen
- Øget fedtvæv

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken, blisteren og pakningen efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevar lægemidlet i den originale alufoliepakning for at beskytte mod lys.

Brug alle depottabletterne inden for 45 dage efter åbning af alufoliepakningen.

Spørg apoteketspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Envarsus indeholder:

- Aktivt stof: tacrolimus.

Envarsus 0,75 mg depottabletter

Hver depottablet indeholder 0,75 mg tacrolimus (som monohydrat).

Envarsus 1 mg depottabletter

Hver depottablet indeholder 1,0 mg tacrolimus (som monohydrat).

Envarsus 4 mg depottabletter

Hver depottablet indeholder 4,0 mg tacrolimus (som monohydrat).

- Øvrige indholdsstoffer (hjelpestoffer): hypromellose, lactosemonohydrat, macrogol 6000, poloxamer 188, magnesiumstearat, vinsyre (E334), butylhydroxytoluen (E321), dimeticon 350.

Udseende og pakningsstørrelser

Envarsus 0,75 mg depottabletter er ovale, hvide til grålighvide, uovertrukne tabletter præget med "0.75" på den ene side og "TCS" på den anden side.

Envarsus 1 mg depottabletter er ovale, hvide til grålighvide, uovertrukne tabletter præget med "1" på den ene side og "TCS" på den anden side.

Envarsus 4 mg depottabletter er ovale, hvide til grålighvide, uovertrukne tabletter præget med "4" på den ene side og "TCS" på den anden side.

Envarsus leveres i PVC/alu-blisterkort med 10 tabletter. 3 blisterkort er pakket sammen i en alufoliepakning med et tørremiddel. De findes i pakninger med 30, 60 og 90 depottabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Tyskland

eller

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

eller

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Østrig

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG IV

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSE FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for tacrolimus (systemiske formuleringer) er PRAC nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

I lyset af de tilgængelige data om tilfælde af Kaposi sarkom fra kliniske forsøgsdata, litteraturen og spontane rapporter, herunder tilfælde med en tæt tidsmæssig sammenhæng og et antal tilfælde med dødelig udgang, og i lyset af en sandsynlig virkningsmekanisme, er PRAC af den opfattelse, at en årsagssammenhæng mellem systemisk tacrolimus og Kaposi sarkom i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for produkter, der indeholder systemisk tacrolimus, bør ændres i overensstemmelse hermed.

CHMP har gennemgået PRAC's anbefaling og er enig i de overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for tacrolimus (systemiske formuleringer) er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder tacrolimus (systemiske formuleringer), forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.