

**VEDLEGG I**

**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Envarsus 0,75 mg depottabletter

Envarsus 1 mg depottabletter

Envarsus 4 mg depottabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Envarsus 0,75 mg depottabletter

Hver depottablett inneholder 0,75 mg takrolimus (som monohydrat).

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 41,7 mg laktose (som monohydrat).

Envarsus 1 mg depottabletter

Hver depottablett inneholder 1 mg takrolimus (som monohydrat).

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 41,7 mg laktose (som monohydrat).

Envarsus 4 mg depottabletter

Hver depottablett inneholder 4 mg takrolimus (som monohydrat).

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 104 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Depottablett.

0,75 mg:

Oval, hvit til off-white, ikke drasjert tablett, med "0.75" preget på én side og "TCS" på den andre siden.

1 mg:

Oval, hvit til off-white, ikke drasjert tablett, med "1" preget på én side og "TCS" på den andre siden.

4 mg:

Oval, hvit til off-white, ikke drasjert tablett, med "4" preget på én side og "TCS" på den andre siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Profylakse mot avstøting av transplantat hos voksne som har fått nyre- eller leverallograft.

Behandling ved avstøting av allograft ved behandlingsresistens mot andre immunsuppressive legemidler hos voksne pasienter.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Envarsus er en formulering av takrolimus som tas peroralt én gang daglig. Behandling med Envarsus krever nøye overvåking utført av kvalifisert personell med nødvendig utstyr. Dette legemidlet skal kun forskrives, og endringer i oppstartet immunsuppressiv behandling kun foretas, av leger med erfaring med immunsuppressiv behandling og behandling av transplantasjonspasienter.

Overgang mellom vanlig formulering og depotformulering av takrolimus er risikabelt, enten dette skjer uaktsomt, utilsiktet eller uten tilsyn. Dette kan medføre avstøting av transplantat eller økt forekomst av bivirkninger, inkludert under- eller overimmunsuppresjon, på grunn av klinisk relevante forskjeller ved systemisk eksponering av takrolimus. Pasienten bør opprettholdes på den samme formuleringen av takrolimus med tilsvarende daglig doseringsregime. Endringer i formulering eller regime må bare skje under tett oppfølging av en spesialist innen transplantasjon (se pkt. 4.4 og 4.8). Etter overgang til annen formulering, må terapeutisk overvåking gjennomføres og doseringsjusteringer foretas, slik at systemisk eksponering av takrolimus opprettholdes.

### Dosering

Anbefalte startdoser oppgitt nedenfor er kun veiledende. Envarsus administreres rutinemessig sammen med andre immunsuppressive midler i den innledende post-operative fasen. Dosen kan variere avhengig av hvilket immunsuppressivt regimet som er valgt.

Dosering av Envarsus skal hovedsakelig være basert på klinisk vurdering av avstøting og toleranse hos den enkelte pasient, understøttet av kontroller av blodnivået (se nedenfor under "Terapeutisk legemiddelovervåking"). Ved åpenbare kliniske tegn på avstøting, må det vurderes å endre det immunsuppressive regimet.

Siden takrolimus er et stoff med lav clearance, kan det ta flere dager før steady-state oppnås etter justering av doseringsregimet for Envarsus.

For å hindre avstøting av transplantat, må immunsuppresjonen opprettholdes. Det kan derfor ikke settes noen begrensninger på varigheten av den orale terapien.

Envarsus-doser blir vanligvis redusert i perioden etter transplantasjon. Endringer hos pasienten etter transplantasjon kan endre farmakokinetikken til takrolimus og gjøre det nødvendig å justere dosen ytterligere.

En glemt dose bør tas så raskt som mulig samme dag. Det bør ikke tas en dobbelt dose neste dag.

### Profylakse mot avstøting av nyretransplantat

Behandling med Envarsus bør starte med en dose på 0,17 mg/kg/dag gitt én gang daglig om morgenen. Administrasjon bør starte innen 24 timer etter avsluttet kirurgi.

### Profylakse mot avstøting av levertransplantat

Behandling med Envarsus bør starte med en dose på 0,11-0,13 mg/kg/dag gitt én gang daglig om morgenen. Administrasjon bør starte innen 24 timer etter avsluttet kirurgi.

### Behandling med Envarsus hos pasienter som tidligere har brukt Prograf eller Advagraf – transplantasjonspasienter som har fått allograft

Transplantasjonspasienter som har fått allograft og får vedlikeholdsbehandling med Prograf vanlige kapsler to ganger daglig eller Advagraf depotkapsler én gang daglig, og som skal gå over til Envarsus én gang daglig, bør settes på 1:0,7 (mg:mg) total daglig dose. Vedlikeholdsdosen av Envarsus bør derfor være 30 % mindre enn Prograf- eller Advagraf-dosen. Envarsus bør gis om morgenen.

Hos stabile pasienter som gikk over fra takrolimus vanlige kapsler (to ganger daglig) til Envarsus (én gang daglig) på en 1:0,7 (mg:mg) total daglig dose, var den gjennomsnittlige systemiske eksponeringen for takrolimus ( $AUC_{0-24}$ ) den samme som for takrolimus i vanlige kapsler. Sammenhengen mellom bunnkonsentrasjonen av takrolimus ( $C_{24}$ ) og systemisk eksponering ( $AUC_{0-24}$ ) for Envarsus er tilsvarende som for takrolimus i vanlige kapsler. Det er ikke utført studier hos pasienter ved overgang fra Advagraf til Envarsus, men data fra friske frivillige tyder på at den samme overgangsraten gjelder som med overgangen fra Prograf til Envarsus.

Ved overgang fra takrolimus i vanlige kapsler (f.eks. Prograf kapsler) eller fra Advagraf depotkapsler til Envarsus, bør bunnkonsentrasjonen måles før en eventuell overgang og innen to uker etter overgangen. Dosejusteringer bør foretas for å sikre at den samme systemiske eksponeringen opprettholdes etter overgangen. Det gjøres oppmerksom på at svarte pasienter kan trenge en høyere dose for å oppnå fastsatt bunnkonsentrasjon.

#### Overgang fra ciklosporin til takrolimus

Det må utvises forsiktighet når tidligere ciklosporinpasienter settes på takrolimusbasert terapi (se pkt. 4.4 og 4.5). Samtidig administrasjon av ciklosporin og takrolimus er ikke anbefalt. Envarsus-terapi bør starte etter vurdering av ciklosporinkonsentrasjoner i blod og pasientens kliniske tilstand. Doseringen bør utsettes ved forhøyet ciklosporinnivå i blodet. I praksis har takrolimus-basert terapi blitt innledet 12 til 24 timer etter seponering av ciklosporin. Kontroll av ciklosporinnivået i blodet bør fortsette etter overgangen, siden clearance for ciklosporin kan bli påvirket.

#### Behandling av allograftavstøting

Økte doser av takrolimus, supplerende kortikosteroidterapi samt bruk av korte kurer med mono-/polyklonale antistoffer er brukt for å håndtere avstøtingsepisoder. Ved tegn på toksisitet, slik som alvorlige bivirkninger (se pkt. 4.8), kan det være nødvendig å redusere dosen av Envarsus.

#### Behandling av allograftavstøting etter nyre- eller levertransplantasjon

Ved overgang fra andre immunsuppressive stoffer til Envarsus én gang daglig, bør behandlingen innledes med den perorale startdosen som anbefales ved profylakse mot avstøting av transplantat for henholdsvis nyre- og levertransplantasjon.

#### Terapeutisk legemiddelovervåking

Doseringen bør hovedsakelig være basert på kliniske vurderinger av avstøting og toleranse hos den enkelte pasient, understøttet av overvåking av bunnkonsentrasjonen av takrolimus i blod.

Som hjelp til å optimalisere doseringen finnes det flere immunologiske analyser for å bestemme takrolimuskonsentrasjoner i blod. Sammenligninger av konsentrasjoner fra publisert litteratur med individuelle verdier i klinisk praksis bør gjøres med forsiktighet, og kjennskap til analysemetodene som er brukt må vurderes. I gjeldende klinisk praksis blir fullstendige blodnivåer overvåket ved hjelp av immunologiske analysemetoder. Sammenhengen mellom bunnkonsentrasjoner av takrolimus og systemisk eksponering ( $AUC_{0-24}$ ) samsvarer godt, og er tilsvarende vanlige kapsler og Envarsus.

Bunnkonsentrasjoner av takrolimus i blodet bør overvåkes i perioden etter transplantasjon. Bunnkonsentrasjoner av takrolimus i blodet bør måles rundt 24 timer etter dosering av Envarsus, like før neste dose. Bunnkonsentrasjoner av takrolimus i blodet bør også overvåkes nøye etter overgang fra takrolimusprodukter, dosejusteringer, endringer i det immunsuppressive regimet eller samtidig administrasjon av forbindelser som kan endre takrolimuskonsentrasjonen i blod (se pkt. 4.5). Hyppigheten av blodnivåmålingene bør baseres på kliniske behov. Siden takrolimus er et stoff med lav clearance, kan det ta flere dager før ønsket steady state oppnås etter justering av doseringsregimet for Envarsus.

Data fra kliniske studier tyder på at de fleste pasienter kan behandles med godt resultat hvis bunnkonsentrasjonen av takrolimus i blodet holdes under 20 ng/ml. Den kliniske tilstanden til pasienten må tas i betraktning ved tolking av blodnivåene. I klinisk praksis har bunnkonsentrasjoner i blod generelt ligget i området 5-20 ng/ml hos nyretransplanterte pasienter rett etter transplantasjon og 5-15 ng/ml under påfølgende vedlikeholdsterapi.

#### Spesielle pasientgrupper

##### Nedsatt leverfunksjon

Det kan være nødvendig med dosereduksjon hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon for å holde bunnkonsentrasjonen av takrolimus i blodet innenfor anbefalt målområde.

##### Nedsatt nyrefunksjon

Siden farmakokinetikken til takrolimus ikke påvirkes av nyrefunksjonen (se pkt. 5.2), er det ikke nødvendig å justere dosen. På grunn av det nefrotoksiske potensialet til takrolimus anbefales det imidlertid å overvåke nyrefunksjonen nøye (inkludert gjentatte målinger av serumkreatininkonsentrasjoner, beregning av kreatininclearance og overvåking av urinmengden).

#### *Rase*

Sammenlignet med kaukasiere kan svarte pasienter trenge høyere takrolimusdoser for å oppnå de samme bunnkonsentrasjoner. I kliniske studier ble pasienter som gikk over fra Prograf to ganger daglig, satt på Envarsus med 1:0,85(mg: mg).

#### *Kjønn*

Det er ingen bevis for at mannlige og kvinnelige pasienter trenger forskjellige doser for å oppnå de samme bunnkonsentrasjoner.

#### *Eldre pasienter (> 65 år)*

Det er for tiden ingen holdepunkter for at dosen bør justeres hos eldre pasienter.

#### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av Envarsus hos barn under 18 år har ennå ikke blitt fastslått.

Det finnes ingen tilgjengelige data.

#### Administrasjonsmåte

Envarsus er en formulering av takrolimus som tas peroralt én gang daglig. Det anbefales at den daglige perorale dosen av Envarsus gis én gang daglig.

Pasientene bør få beskjed om at tørkemidlet ikke skal svelges. Tablettene skal svelges hele med drikke (helst vann) rett etter at den er tatt ut av blisterpakningen. Envarsus bør generelt tas på tom mage for å oppnå maksimal absorpsjon (se pkt. 5.2).

Envarsus kan **ikke** erstattes av andre eksisterende legemidler med takrolimus (vanlige kapsler eller depotkapsler) i samme dose-for-dose forhold.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Overfølsomhet overfor andre makrolider.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Medisineringsfeil, inkludert uaktsom, utilsiktet eller overgang uten tilsyn mellom kapsel- eller depotformuleringer av takrolimus, har blitt observert med takrolimus. Dette har medført alvorlige bivirkninger, inkludert avstøting av transplantat, eller andre bivirkninger som kan skyldes enten under- eller overeksponering av takrolimus. Pasienten bør opprettholdes på den samme formuleringen av takrolimus med tilsvarende daglig doseringsregime. Endringer i formulering eller regime må bare skje under nøye overvåking av en spesialist innen transplantasjon (se pkt. 4.2 og 4.8).

Det er for tiden ingen tilgjengelige kliniske studier for depotformuleringen av Envarsus, for behandling av allograftavstøting ved behandlingsresistens mot andre immunsuppressive legemidler hos voksne pasienter.

Det er for tiden ingen tilgjengelige kliniske data for Envarsus, ved profylakse mot avstøting av transplantat hos voksne som har fått hjerte-, lunge-, pankreas- eller tarmallograft,

I den første tiden etter transplantasjon bør følgende parametere overvåkes rutinemessig: blodtrykk, EKG, nevrologisk og visuell status, fastende blodglukosenivåer, elektrolytter (særlig kalium), lever- og

nyrefunksjonstester, hematologiske parametere, koagulasjonsverdier og plasmaproteinmålinger. Hvis det observeres klinisk relevante endringer, bør en justering av det immunsuppressive regimet vurdere.

Når forbindelser med interaksjonspotensiale (se pkt. 4.5) blir brukt sammen med takrolimus, bør blodnivået av takrolimus overvåkes for å justere takrolimusdosen etter behov, slik at den samme takrolimuseksponeringen opprettholdes. Dette gjelder særlig sterke hemmere av CYP3A4 (slik som telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, telitromycin eller klaritromycin) eller induktorer av CYP3A4 (slik som rifampicin eller rifabutin).

Naturlegemidler som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*) bør unngås ved bruk av Envarsus på grunn av risikoen for interaksjoner, som medfører både redusert blodkonsentrasjon og redusert terapeutisk effekt av takrolimus (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av ciklosporin og takrolimus bør unngås, og forsiktighet må utvises ved administrering av takrolimus til pasienter som tidligere har fått ciklosporin (se pkt. 4.2 og 4.5).

Høyt kaliuminntak og kaliumsparende diuretika bør unngås (se pkt. 4.5).

Visse kombinasjoner av takrolimus og forbindelser med kjente nefrotoksiske eller nevrotoksiske effekter, kan øke risikoen for disse effektene (se pkt. 4.5).

Immunsuppressive midler kan påvirke responsen på vaksinasjon, og vaksinasjon under behandling med takrolimus kan være mindre effektiv. Bruk av levende, svekkede vaksiner bør unngås.

#### Gastrointestinale sykdommer

Gastrointestinal perforasjon er rapportert hos pasienter behandlet med takrolimus. Siden gastrointestinal perforasjon er en medisinsk viktig hendelse som kan føre til livstruende eller alvorlige tilstander, må adekvat behandling vurderes umiddelbart ved mistenkelige symptomer eller tegn. Siden nivåer av takrolimus i blodet kan variere signifikant under diaréperioder, anbefales ekstra overvåking av takrolimuskonsentrasjonene i perioder med diaré.

#### Hjertesykdommer

Ventrikelhypertrofi eller hypertrofisk septum, rapportert som kardiomyopati, har blitt observert hos takrolimusbehandlede pasienter i sjeldne tilfeller. De fleste tilfellene har vært reversible, og har forekommet ved bunnkonsentrasjoner av takrolimus i blodet som er mye høyere enn anbefalte maksimumsnivåer. Andre faktorer som ser ut til å øke risikoen for disse kliniske tilstandene omfatter eksisterende hjertesykdom, bruk av kortikosteroider, hypertensjon, nedsatt nyre- eller leverfunksjon, infeksjoner, væskeansamling og ødem. Høyrisikopasienter som får kraftig immunsuppressiv behandling bør derfor overvåkes, ved hjelp av metoder som ekkokardiografi eller EKG før og etter transplantasjon (f.eks. innledende etter 3 måneder og deretter etter 9-12 måneder). Hvis det utvikler seg unormale tilstander, bør det vurderes å redusere dosen av Envarsus eller bytte til et annet immunsuppressivt legemiddel. Takrolimus kan forlenge QT-intervallet, men det er for tiden ingen sterke bevis for at det forårsaker *Torsades de Pointes*. Det må utvises forsiktighet hos pasienter som er diagnostisert med eller som mistenkes å ha medfødt lang QT-tid-syndrom.

#### Lymfoproliferative sykdommer og maligniteter

Det er rapportert at pasienter behandlet med takrolimus utvikler Epstein-Barr-virus (EBV)-assosierte lymfoproliferative sykdommer (se pkt. 4.8). En kombinasjon av immunsuppressive midler, slik som samtidig behandling med antilymfocytiske antistoffer (f.eks. basiliximab, daklizumab), øker risikoen for EBV-assosierte lymfoproliferative sykdommer. Det er blitt rapportert at EBV-viruskapsidantigen (VCA)-negative pasienter har økt risiko for å utvikle lymfoproliferative sykdommer. I denne pasientgruppen bør derfor EBV-VCA-serologi fastslås før behandlingsstart med Envarsus. Under behandling anbefales nøye overvåking ved bruk av EBV-PCR. Positiv EBV-PCR kan vedvare i flere måneder og er i seg selv ikke en indikasjon på lymfoproliferative sykdom eller lymfom.

Som med andre potente immunsuppressive forbindelser er risikoen for sekundær kreft ikke kjent (se pkt. 4.8).

Som med andre immunsuppressive midler bør eksponering for sollys og UV-stråling begrenses ved hjelp av beskyttende klær og solkrem med høy beskyttelsesfaktor. Dette på grunn av den potensielle risikoen for maligne endringer i huden.

Pasienter som behandles med immunsuppressive midler, inkludert Envarsus, har økt risiko for opportunistiske infeksjoner (bakterie-, protozo-, sopp- og virusinfeksjoner). Blant disse tilstandene er BK-virusassosiert nefropati og JC-virusassosiert progressiv multifokal levkoencefalopati (PML). Disse infeksjonene er ofte forbundet med en høy total immunsuppressiv belastning og kan medføre alvorlige eller livstruende tilstander, som leger bør overveie i differensialdiagnosen hos immunsupprimerte pasienter med forverret nyrefunksjon eller nevrologiske symptomer.

Det har vært rapportert at pasienter behandlet med takrolimus har utviklet posterior reversibelt encefalopatisyndrom (PRES). Hvis pasienter som tar takrolimus, har symptomer som indikerer PRES, slik som hodepine, endret mental status, kramper og synsforstyrrelser, bør det utføres en radiologisk undersøkelse (f.eks. MR). Hvis PRES diagnostiseres, anbefales tilstrekkelig kontroll av blodtrykk og kramper samt umiddelbar seponering av systemisk takrolimus. De fleste pasienter restitueres fullstendig etter at nødvendige tiltak er iverksatt.

#### Aplasi av røde blodceller

Tilfeller av aplasi av røde blodceller (PRCA) har blitt rapportert hos pasienter behandlet med takrolimus. Samtlige pasienter rapporterte risikofaktorer for PRCA, slik som parvovirus B19-infeksjon, underliggende sykdom eller samtidig bruk av legemidler assosiert med PRCA.

#### Spesielle pasientgrupper

Det er begrenset erfaring hos ikke-kaukasiske pasienter og pasienter med forhøyet immunologisk risiko (f.eks. retransplantasjon, påviste panelreaktive antistoffer, PRA).

Det kan være nødvendig å redusere dosen hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

#### Hjelpestoffer

Envarsus inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditære laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon, bør ikke bruke dette legemidlet.

#### Pediatrik populasjon

Envarsus anbefales ikke til bruk hos barn under 18 år på grunn av begrensede data vedrørende sikkerhet og/eller effekt.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Systemisk tilgjengelig takrolimus metaboliseres av CYP3A4 i leveren. Det er også holdepunkter for gastrointestinal metabolisme av CYP3A4 i tarmveggen. Samtidig bruk av forbindelser som er kjent for å hemme eller indusere CYP3A4, kan påvirke metabolismen av takrolimus og dermed øke eller redusere takrolimusnivået i blodet.

Det anbefales sterkt å overvåke takrolimusnivået i blodet, samt nyrefunksjon og andre bivirkninger grundig, når forbindelser som kan endre CYP3A4-metabolismen eller på annen måte påvirke takrolimusnivåene i blodet brukes samtidig, og å avbryte eller justere takrolimusdosen etter behov slik at den samme takrolimuseksponeringen opprettholdes (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### *CYP3A4-hemmere som potensielt fører til økte takrolimusnivåer i blodet*

Følgende forbindelser har klinisk vist seg å øke takrolimusnivået i blodet:

Sterke interaksjoner har vært observert med fungicider, som ketokonazol, flukonazol, itrakonazol og vorikonazol, makrolidantibiotikumet erytromycin, HIV-proteasehemmere (f.eks. ritonavir, nelfinavir, saquinavir) eller hepatitt C-virus (HCV) proteasehemmere (f.eks. telaprevir, boceprevir). Samtidig bruk av disse forbindelsene kan gjøre det nødvendig å redusere takrolimusdosen hos nesten alle pasienter.

Farmakokinetikkstudier indikerer at økningen i blodnivået hovedsakelig skyldes økt oral biotilgjengelighet av takrolimus, på grunn av hemmingen av gastrointestinal metabolisme. Virkningen på hepatisk clearance er mindre uttalt.

Svakere interaksjoner har blitt observert med klotrimazol, klaritromycin, josamycin, nifedipin, nikardipin, diltiazem, verapamil, amiodaron, danazol, etinylestradiol, omeprazol og nefazodon.

*In vitro* har følgende forbindelser vist å være potensielle hemmere av takrolimusmetabolismen: bromokriptin, kortison, dapson, ergotamin, gestoden, lidokain, mefenytoin, mikonazol, midazolam, nilvadipin, noretindron, kinidin, tamoksifen og (triacetyl)oleandomycin.

Grapefruktjuice har blitt rapportert å øke blodnivået av takrolimus og bør derfor unngås.

Lansoprazol og ciklosporin kan potensielt hemme CYP3A4-mediert metabolisme av takrolimus og dermed øke takrolimuskonsentrasjonen i blod.

#### *Andre interaksjoner som potensielt fører til økte takrolimusnivåer i blodet*

Takrolimus bindes i høy grad til plasmaproteiner. Mulige interaksjoner med andre virkestoffer med høy affinitet til plasmaproteiner bør vurderes (f.eks. NSAIDs, orale antikoagulantia eller orale antidiabetika).

Andre potensielle interaksjoner som kan øke systemisk eksponering av takrolimus, omfatter prokinetiske midler (som metoklopramid og cisaprid), cimetidin og magnesium-aluminiumhydroksid.

#### *CYP3A4-induktorer som potensielt fører til reduserte takrolimusnivåer i blodet*

Følgende forbindelser har klinisk vist seg å redusere takrolimusnivået i blod:

Interaksjoner har blitt observert med rifampicin, fenytoin og johannesurt (*Hypericum perforatum*) som kan gjøre det nødvendig å øke takrolimusdosen hos nesten alle pasienter. Klinisk signifikante interaksjoner har også blitt observert med fenobarbital. Vedlikeholdsdoser av kortikosteroider har vist seg å redusere takrolimusnivået i blod.

Høye doser av prednisolon eller metylprednisolon administrert for behandling av akutt avstøting har potensiale til å øke eller redusere takrolimusnivået i blod.

Karbamazepin, metamizol og isoniazid har potensiale til å redusere takrolimuskonsentrasjoner.

#### Effekt av takrolimus på metabolismen av andre legemidler

Takrolimus er en kjent CYP3A4-hemmer. Samtidig bruk av takrolimus og legemidler som metaboliseres av CYP3A4, kan derfor påvirke metabolismen til slike legemidler.

Halveringstiden til ciklosporin er forlenget når takrolimus gis samtidig. I tillegg kan synergistiske/additive nefrotoksiske effekter forekomme. Derfor anbefales ikke samtidig administrasjon av ciklosporin og takrolimus, og det må utvises forsiktighet ved administrering av takrolimus til pasienter som tidligere har fått ciklosporin (se pkt. 4.2 og 4.4).

Takrolimus har vist seg å øke blodnivået av fenytoin.

Siden takrolimus kan redusere clearance av steroidbaserte prevensjonsmidler og føre til økt hormoneksponering, må det utvises særlig forsiktighet ved valg av prevensjonsmidler.

Det finnes begrenset kunnskap om interaksjoner mellom takrolimus og statiner. Kliniske data tyder på at farmakokinetikken til statiner hovedsakelig er uendret ved samtidig administrasjon av takrolimus.

Data fra dyrestudier har vist at takrolimus kan redusere clearance og øke halveringstiden for pentobarbital og antipyrin.

#### Andre interaksjoner som medfører kliniske skadelige effekter

Samtidig bruk av takrolimus og legemidler med nefrotoksiske eller nevrotoksiske effekter kan forsterke disse effektene (f.eks. aminoglykosider, gyrasehemmere, vankomycin, kotrimoksazol, NSAIDs, ganciklovir eller aciklovir).

Økt nefrotoksisitet har blitt observert etter administrasjon av amfotericin B og ibuprofen sammen med takrolimus.



Siden takrolimusbehandling kan være assosiert med hyperkalemi eller kan øke eksisterende hyperkalemi, bør høyt kaliuminntak eller natriumsparende diuretika (f.eks. amilorid, triamteren eller spironolakton) unngås (se pkt. 4.4).

Immunsuppressive midler kan påvirke responsen på vaksinasjon, og vaksinasjon under behandling med takrolimus kan være mindre effektiv. Bruk av levende, svekkede vaksiner bør unngås (se pkt. 4.4).

#### Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Graviditet

Data viser at takrolimus krysser placenta hos mennesker. Begrensede data fra mottakere av organtransplantat viser ingen holdepunkter for økt risiko for skadelige effekter under og etter graviditetsforløpet ved behandling med takrolimus, sammenlignet med andre immunsuppressive legemidler. Det er imidlertid rapportert om tilfeller av spontanabort. Ingen andre relevante epidemiologiske data er tilgjengelige i dag. Takrolimusbehandling kan vurderes hos gravide når det ikke finnes noe sikrere alternativ, og når antatte fordeler rettferdiggjør den mulige risikoen for fosteret. Ved eksponering *in utero*, anbefales det å overvåke den nyfødte med hensyn på mulige bivirkninger av takrolimus (særlig effekter på nyrene). Det er risiko for prematur fødsel (< 37 uker) (forekomst hos 66 av 123 fødsler, dvs. 53,7 %. Data viste imidlertid at majoriteten av de nyfødte hadde normal fødselsvekt i forhold til deres gestagene alder). Det er også risiko for hyperkalemi hos den nyfødte (forekomst hos 8 av 111 nyfødte, dvs. 7,2 %), som imidlertid normaliseres spontant. Hos rotter og kaniner forårsaket takrolimus embryoføtal toksisitet ved doser som viste maternal toksisitet (se pkt. 5.3).

### Amming

Data viste at takrolimus skilles ut i morsmelk hos mennesker. Siden skadelige effekter på den nyfødte ikke kan utelukkes, bør ikke kvinner amme mens de får Envarsus.

### Fertilitet

Negativ effekt av takrolimus på fertilitet hos hanner i form av redusert spermantall og -motilitet ble sett hos rotter (se pkt. 5.3).

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Envarsus kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Takrolimus kan forårsake synsforstyrrelser og nevrologiske forstyrrelser. Denne effekten kan forsterkes hvis Envarsus brukes sammen med alkohol.

Det er ikke utført studier på virkningen av takrolimus (Envarsus) på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkningsprofilen assosiert med immunsuppressive midler er ofte vanskelig å fastslå på grunn av den underliggende sykdommen og samtidig bruk av flere legemidler. De hyppigst rapporterte bivirkningene for takrolimus (forekommer hos > 10 % av pasientene) er skjelving, nedsatt nyrefunksjon, hyperglykemiske tilstander, diabetes mellitus, hyperkalemi, infeksjoner, hypertensjon og insomni.

### Liste over bivirkninger

Frekvensen til bivirkninger defineres slik: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ) svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

### Infeksiøse og parasittære sykdommer

Som med andre potente immunsuppressive midler, er pasienter som får takrolimus oftere utsatt for infeksjoner (bakterie-, protozo-, sopp- og virusinfeksjoner). Forløpet til eksisterende infeksjoner kan bli forverret. Både generelle og lokale infeksjoner kan forekomme.

Tilfeller av BK-virusassosiert nefropati, samt tilfeller av JC-virusassosiert progressiv multifokal levkoencefalopati (PML), har blitt rapportert hos pasienter behandlet med immunsuppressive midler, inkludert takrolimus.

### Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)

Pasienter som får immunsuppressiv terapi har økt risiko for å utvikle maligniteter. Både godartede og ondartede svulster, inkludert EBV-assosierte lymfoproliferative sykdommer og hudmaligniteter har blitt rapportert i forbindelse med takrolimusbehandling.

### Forstyrrelser i immunsystemet

Allergiske og anafylaktoide reaksjoner har blitt observert hos pasienter som får takrolimus (se pkt. 4.4).

Organklasser	Frekvens av bivirkninger					
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
<u>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</u>		anemi, trombocytopeni, leukopeni, unormalt antall røde blodceller, leukocytose	koagulopati, pancytopeni, nøytropeni, unormale koagulasjons- og blødningsanalyser	trombotisk trombocytopenisk purpura, hypoprotrombinemi		aplasi av røde blodceller, agranulocytose, hemolytisk anemi
<u>Endokrine sykdommer</u>				hirsutisme		
<u>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</u>	diabetes mellitus, hyperglykemiske tilstander, hyperkalemi	anoreksi, metabolske acidose, andre elektrolyttavvik, hyponatremi, væskeansamling, hyperurikemi, hypomagnesemi, hypokalemi, hypokalsemi, nedsatt appetitt, hyperkolesterolemi, hyperlipidemi, hypertriglyceridemi, hypofosfatemi	dehydrering, hypoglykemi, hypoproteinemie, hyperfosfatemi			
<u>Psykiatriske lidelser</u>	insomni	forvirring og desorientering, depresjon, angstsymptomer, hallusinasjon, mentale forstyrrelser, nedstemthet, humørlidelser og forstyrrelser, mareritt	psykotiske lidelser			

Organklassesystem	Frekvens av bivirkninger					
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
<u>Nevrologiske sykdommer</u>	hodepine, skjelving	nevrologiske sykdommer, kramper, forstyrrelser i bevisstheten, perifere nevropatier, svimmelhet, parestesier og dysestesier, svekket skriveevne	encefalopati, blødninger i sentralnervesystemet og cerebrovaskulære hendelser, koma, tale- og språkproblemer, paralyse og parese, amnesi	hypertoni	myasteni	
<u>Øyesykdommer</u>		Øyesykdommer, tåkesyn, fotofobi	katarakt	blindhet		
<u>Sykdommer i øre og labyrint</u>		tinnitus	hypoacusis	nevrosensorisk døvhhet	nedsatt hørsel	
<u>Hjertesykdommer</u>		iskemisk kransarterielidelse, takykardi	hjertesvikt, ventrikkelarytmi og hjertestans, supraventrikkelarytmi, kardiomyopati, unormale EKG-tester, ventrikkelhypertrofi, palpitasjoner, unormale hjerterytmeg og pulstester	perikardial effusjon	unormalt ekkokardiogram	
<u>Karsykdommer</u>	hypertensjon	Tromboemboliske og iskemiske hendelser, vaskulære hypotensive forstyrrelser, blødning, perifere vaskulære forstyrrelser	dyp venetrombose, sjokk, infarkt			
<u>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</u>		parenkymal lungesykdom, dyspné, pleuraeffusjon, hoste, faryngitt, nesetetthet og inflammasjoner	respirasjonssvikt, sykdom i luftveiene, astma	akutt respiratorisk stressyndrom		

Organklassesy- stem	Frekvens av bivirkninger					
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
<u>Gastrointestinale sykdommer</u>	diaré, kvalme	gastrointestinale tegn og symptomer, oppkast, gastrointestinale og abdominale smerter, gastrointestinale inflammasjonstilstander, gastrointestinale blødninger, gastrointestinal ulserasjon og -perforasjon, ascites, stomatitt og ulserasjon, konstipasjon, dyspeptiske tegn og symptomer, flatulens, oppblåsthet og utspiling, løs avføring	akutt og kronisk pankreatitt, peritonitt, økt blodamylase, paralytisk ileus, gastroesofageal refluks, svekket tarmtømming	pankreatisk pseudocyste, subileus		
<u>Sykdommer i lever og galleveier</u>	unormale leverfunksjonstester	sykdommer i gallegangene, hepatocellulær skade og hepatitt, kolestase og gulsott		veneokklusiv leversykdom, hepatisk arterietrombose	leversvikt	
<u>Hud- og underhudssykdommer</u>		utslett, pruritus, alopeci, akne, økt svetting	dermatitt, fotosensitivitet	toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom)	Stevens-Johnson syndrom	
<u>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</u>		artralgi, ryggsmarter, muskelkramper, smerter i ekstremiteter	leddplager			
<u>Sykdommer i nyre og urinveier</u>	nedsatt nyrefunksjon	nyresvikt, akutt nyresvikt, toksisk nefropati, nyretubulær nekrose, unormale urinveisfunksjon, oliguri, blære og urinrørssymptomer	hemolytisk-uremisk syndrom, anuri		nefropati, cystitt-blødning	
<u>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</u>			dysmenoré og uterin blødning			

Organklassesytem	Frekvens av bivirkninger					
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
<u>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</u>		febersykdommer, smerter og ubehag, asteniske plager, ødem, forstyrret opplevelse av kroppstemperatur, økt alkalisk fosfatase i blodet, vektøkning	vekttap, influensalignende sykdom, økt laktatdehydrogenase i blodet, nervøsitet, unormal følelse, multiorgansvikt, tetthet i brystet, overfølsomhet for temperatur	fall, ulcus, stramhet i brystet, nedsatt mobilitet, tørste	økt fettvev	
<u>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</u>		primær graftdysfunksjon				

Medisineringsfeil, inkludert uaktsom, utilsiktet eller overgang uten tilsyn mellom kapsel- eller depotformuleringer av takrolimus, har blitt observert. En rekke assosierte tilfeller av transplantatavstøting har blitt rapportert.

I kliniske studier med nyretransplantasjonspasienter som fikk Envarsus, var de vanligste bivirkningene (minst hos 2 % av pasientene) skjelving, diabetes mellitus, økt blodkreatinin, urinveisinfeksjon, hypertensjon, BK-virusinfeksjon, nedsatt nyrefunksjon, diaré, toksisitet overfor ulike midler og toksisk nefropati, som alle er kjent for å forekomme i de respektive pasientpopulasjonene under immunsuppressiv behandling. Alt i alt synes det ikke å være noen signifikant forskjell i bivirkningsprofilene som mistenkes å ha årsakssammenheng med studielegemidlet Envarsus én gang daglig og takrolimus i vanlige kapsler (Prograf).

Blant de vanligste bivirkningene (hos minst 2 % av pasientene) i kliniske studier med levertransplantasjonspasienter som fikk Envarsus, var skjelving, hodepine, fatigue, hyperkalemi, hypertensjon, nyresvikt, økt blodkreatinin, svimmelhet, hepatitt C, muskelkramper, tineainfeksjon, leukopeni, sinusitt og URTI, som alle er kjent for å forekomme i den respektive pasientpopulasjonen under immunsuppressiv behandling. Som hos mottakere av nyretransplantat, synes det ikke å være noen signifikant forskjell i bivirkningsprofilene av legemidlet mellom Envarsus én gang daglig og takrolimus i vanlige kapsler (Prograf).

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via nettside: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema)

## 4.9 Overdosering

Det er begrenset erfaring med overdosering. Flere tilfeller av utilsiktet overdose har blitt rapportert med takrolimus. Symptomer omfatter skjelving, hodepine, kvalme og oppkast, infeksjoner, urtikari, letargi og økt konsentrasjon av ureanitrogen i blodet, serumkreatinin og alanin aminotransferase.

Det finnes ingen spesifikk motgift mot takrolimus. Ved overdosering iverksettes generelle støttetiltak og symptomatisk behandling.

Basert på den høye molekylvekten, den lave vannløseligheten og den sterke bindingen til erytrocytter og plasmaproteiner, antas det at takrolimus ikke kan fjernes ved dialyse. Hos enkelte pasienter med svært høye

plasmanivåer, har hemofiltrering eller hemodiafiltrering vært effektivt for å redusere toksiske konsentrasjoner. Ved oral forgiftning kan mageskylling og/eller bruk av adsorpsjonsmidler (som aktivt kull) være nyttig rett etter inntak.

Det gjøres imidlertid oppmerksom på at det ikke har vært noen direkte erfaring med overdosering av Envarsus.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressive legemidler, kalsineurinhemmere, ATC-kode: L04A D02

#### Virkningsmekanisme

På molekylnivå synes virkningene av takrolimus å være mediert gjennom binding til et cytosolisk protein (FKBP12) som er ansvarlig for den intracellulære akkumuleringen av preparatet. FKBP12-takrolimus-komplekset binder seg spesifikt og kompetitivt til og hemmer kalsineurin, noe som fører til kalsiumavhengig hemming av signaltransduksjonsveiene i T-celler. Dette hindrer dermed transkripsjon av en bestemt type cytokingener.

#### Farmakodynamiske effekter

Takrolimus er et svært potent immunsuppressivt middel og har vist aktivitet både i *in vitro*- og *in vivo*-forsøk. Først og fremst hemmer takrolimus dannelsen av cytotoxiske lymfocytter, som hovedsakelig er ansvarlig for graftavstøting. Takrolimus hemmer aktiveringen av T-celler og B-celleproliferasjon som er avhengig av T-hjelpeceller, samt dannelsen av lymfokiner (slik som interleukin -2, -3 og  $\gamma$ -interferon) og fremstilling av interleukin-2-reseptoren.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

Resultater fra kliniske studier utført med takrolimus som Envarsus én gang daglig

#### *Nyretransplantasjon*

Effekt og sikkerhet av Envarsus og Prograf, begge i kombinasjon med mykofenolatmofetil (MMF) og kortikosteroider, og IL-2 reseptorantagonist i henhold til standard behandling, ble sammenlignet i en randomisert, dobbeltblindet, dobbeltdummy studie hos 543 pasienter som hadde gjennomgått *de novo* nyretransplantasjon.

Andelen pasienter med en eller flere episoder med klinisk mistenkelige og behandlede avstøtinger i løpet av 360-dagers studien var 13,8 % for Envarsus-gruppen (n=268) og 15,6 % for Prograf-gruppen (n=275). Forekomsten av akutt avstøting, sentralt registrert og bekreftet ved biopsi (BPAR), i løpet av 360-dagers studien var 13,1 % i Envarsus-gruppen (n=268) og 13,5 % i Prograf-gruppen (n=275). Effekresultatene, målt ved et kombinert endepunkt som inkluderte død, grafttap, sentralt registrert BPAR og manglende oppfølging, var 18,3 % i Envarsus-gruppen og 19,6 % i Prograf-gruppen. Forskjellene mellom behandlingene (Envarsus-Prograf) var -1,35 % (95 % konfidensintervall [-7,94 %, 5,27 %]). Akutte livstruende bivirkninger under behandlingen forekom hos 1,8 % av Envarsus-pasientene og 2,5 % av Prograf-pasientene.

Effekt og sikkerhet av Envarsus og Prograf, begge i kombinasjon med mykofenolatmofetil (MMF) eller mykofenolatrium (MPS) og kortikosteroider, ble sammenlignet hos 324 stabile pasienter som hadde fått nyretransplantat. Forekomsten av akutt avstøting, lokalt registrert og bekreftet ved biopsi (BPAR), i løpet av 360-dagers studien var 1,2 % i Envarsus-gruppen (n=162) etter overgang fra Prograf i et doseforhold på 1:0,7 (mg:mg) og 1,2 % i gruppen som fortsatte med Prograf (n=162). Effekresultatene, målt ved et kombinert endepunkt som inkluderte død, grafttap, lokalt registrert BPAR og manglende oppfølging, var 2,5 % i både Envarsus- og Prograf-gruppen. Forskjellene mellom behandlingene (Envarsus - Prograf) var 0 % (95 % konfidensintervall [-4,21 %, 4,21 %]). Forekomsten av feilbehandlinger ved bruk av det samme kombinerte endepunktet med sentralt registrert BPAR var 1,9 % i Envarsus-gruppen og 3,7 % i Prograf-gruppen (95 % konfidensintervall [-6,51 %, 2,31 %]). Akutte livstruende bivirkninger under behandlingen forekom hos 1,2 % av Envarsus-pasientene og 0,6 % av Prograf-pasientene.

### Levertransplantasjon

Farmakokinetikk, effekt og sikkerhet av Envarsus og takrolimus vanlige kapsler (Prograf), begge i kombinasjon med kortikosteroider, ble sammenlignet hos 117 pasienter som hadde fått levertransplantat, hvorav 88 ble behandlet med Envarsus. I studien med *de novo* levertransplantasjon ble 29 personer behandlet med Envarsus. Forekomsten av akutt avstøting, bekreftet ved biopsi, i løpet av 360-dagers studien var ikke signifikant forskjellig mellom Envarsus-gruppen og gruppen som fikk depottabletter med takrolimus. Den samlede forekomsten av akutte livstruende bivirkninger under behandling for den kombinerte *de novo* og stabile levertransplantatpopulasjonen var ikke signifikant forskjellig mellom Envarsus-gruppen og gruppen som fikk depottabletter med takrolimus.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Den orale biotilgjengeligheten av Envarsus ble redusert når produktet ble administrert etter matinntak. Absorpsjonsgraden ble redusert med 55 % og maksimal plasmakonsentrasjon ble redusert med 22 % ved inntak rett etter et fettrikt måltid. Derfor bør Envarsus vanligvis tas på tom mage for å oppnå maksimal absorpsjon.

Hos mennesker har takrolimus vist seg å kunne absorberes i mage-tarmkanalen. Tilgjengelig takrolimus absorberes vanligvis raskt. Envarsus er en depottablettformulering av takrolimus som gir en forlenget oral absorpsjonsprofil med en gjennomsnittlig tid til maksimal blodkonsentrasjon ( $C_{max}$ ) på ca. 6 timer ( $t_{max}$ ) ved steady-state.

Absorpsjonen varierer og den gjennomsnittlige orale biotilgjengeligheten til takrolimus ligger i området 20-25 % (individuell område hos voksne pasienter er 6-43 %). Den orale biotilgjengeligheten er ca. 40 % høyere for Envarsus enn for samme dose takrolimus vanlige kapsler (Prograf) hos nyretransplantasjonspasienter.

Høyere  $C_{avg}$  (~50 %), reduserte svingninger mellom topp-/bunnkonsentrasjoner ( $C_{max}/C_{min}$ ) og en lengre  $t_{max}$  ble registrert for Envarsus sammenlignet med både takrolimus vanlige kapsler (Prograf) og takrolimus én gang daglig (Advagraf). Gjennomsnittlige verdier for  $C_{max}$ , prosentvis fluktasjonsgrad og prosentvis svingningsgrad var signifikant lavere ved administrasjon av Envarsus-tabletter.

Det er en sterk korrelasjon mellom AUC og bunnkonsentrasjoner i blod ved steady-state for Envarsus. Overvåking av bunnkonsentrasjoner i fullblod gir derfor et godt estimat for systemisk eksponering.

*In vitro* testresultater indikerer at det ikke er noen risiko for *in vivo* dosefall relatert til alkoholinntak.

### Distribusjon

Hos mennesker kan fordelingen av takrolimus etter intravenøs infusjon beskrives som bifasisk.

I systemisk sirkulasjon bindes takrolimus sterkt til erytrocytter, noe som gir et distribusjonsforhold på rundt 20:1 for blod-/plasmakonsentrasjoner. I plasma bindes takrolimus i høy grad (> 98,8 %) til plasmaproteiner, hovedsakelig til serumalbumin og  $\alpha$ -1-syreglykoprotein.

Takrolimus har en utstrakt distribusjon i kroppen. Steady-state distribusjonsvolum basert på plasmakonsentrasjoner er ca. 1300 liter (friske personer). Tilsvarende data basert på blod var gjennomsnittlig 47,6 liter.

### Biotransformasjon

Takrolimus blir i høy grad metabolisert i leveren, hovedsakelig av cytokrom P450-3A4. Takrolimus blir også betydelig metabolisert i tarmveggen. Det er identifisert flere metabolitter. Kun én av disse har vist seg å ha samme immunsuppressive virkning *in vitro* som takrolimus. De andre metabolittene har kun svak eller ingen immunsuppressiv virkning. I systemisk sirkulasjon finnes bare én av de inaktive metabolittene ved lave konsentrasjoner. Metabolitter bidrar derfor ikke til den farmakologiske aktiviteten av takrolimus.

### Eliminasjon

Takrolimus er en forbindelse med lav clearance. Hos friske personer var gjennomsnittlig total kroppsclearance beregnet ut fra blodkonsentrasjoner på 2,25 liter/time. Hos voksne pasienter som har fått lever-, nyre- og hjertetransplanasjon har verdier på henholdsvis 4,1 liter/time, 6,7 liter/time og 3,9 liter/time blitt observert. Faktorer som lave hematokritt- og proteinnivåer, som medfører en økt ubundet fraksjon av takrolimus, eller kortikosteroidindusert økt metabolisme, ansett for å være ansvarlig for de forhøyede clearanceverdiene som er observert etter transplantasjon.

Halveringstiden til takrolimus er lang og variabel. Hos friske personer er gjennomsnittlig halveringstid i blod ca. 30 timer.

Etter intravenøs og peroral administrasjon av <sup>14</sup>C-merket takrolimus, ble det meste av radioaktiviteten eliminert i feces. Rundt 2 % av radioaktiviteten ble eliminert i urin. Mindre enn 1 % av uendret takrolimus ble registrert i urin og feces, noe som indikerer at takrolimus blir nesten fullstendig metabolisert før eliminering, med gallen som den viktigste eliminasjonsveien.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Nyrene og pankreas var de primære organene som ble berørt i toksisitetsstudier hos rotter og bavianer. Hos rotter forårsaket takrolimus toksiske effekter i nervesystemet og øynene. Reversible kardiotoxiske effekter ble observert hos kaniner etter intravenøs administrasjon av takrolimus.

Embryoføtal toksisitet ble observert hos rotter og kaniner og var begrenset til doser som forårsaket signifikant toksisitet hos maternelle dyr. Hos rotter ble kvinnelig forplantningsfunksjon, inkludert fødsel, svekket ved toksiske doser og avkommet viste redusert fødselsvekt, levedyktighet og vekst.

En negativ effekt av takrolimus på fertilitet hos hanner i form av redusert spermantall og -motilitet ble observert hos rotter.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Hypromellose  
Laktosemonohydrat  
Makrogol 6000  
Poloksamer 188  
Magnesiumstearat  
Vinsyre (E334)  
Butylert hydroksytoluen (E321)  
Dimetikon 350

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

30 måneder.

Etter åpning av aluminiumsemballasjen: 45 dager.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i den originale aluminiumsemballasjen for å beskytte mot lys.



## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

PVC blisterpakninger med 10 depottabletter. Tre blisterpakninger pakkes sammen i en aluminiumsemballasje som inneholder tørkemiddel.

Pakningsstørrelser: 30, 60 og 90 depottabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ingen spesielle forholdsregler.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

0,75mg	1mg	4mg
EU/1/14/935/001	EU/1/14/935/004	EU/1/14/935/007
EU/1/14/935/002	EU/1/14/935/005	EU/1/14/935/008
EU/1/14/935/003	EU/1/14/935/006	EU/1/14/935/009

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 18.07.2014

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

### **Chiesi Farmaceutici S.p.A.**

Via San Leonardo 96  
43122 Parma  
Italia

### **Rottendorf Pharma GmbH**

Ostenfelder Strasse 51-61  
D-59320 Ennigerloh  
Tyskland

### **Chiesi Pharmaceuticals GmbH**

Gonzagagasse 16/16  
1010 Wien  
Østerrike

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon. Videre skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lansering i hvert medlemsland, skal innehaver av markedsføringstillatelsen bli enig om innholdet og formatet på det pedagogiske opplegget med nasjonale myndigheter. Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sikre at ved lansering, er alt helsepersonell som forventes å forskrive eller utlevere Envarsus utstyrt med en opplæringspakke.

Opplæringspakken skal inneholde følgende:

- Preparatomtale og pakningsvedlegg
- Opplæringsmateriell for helsepersonell
- Pasientkort som skal gis til pasienter sammen med produktet

Opplæringsmateriell for helsepersonell bør inneholde informasjon om følgende hovedelementer:

- De godkjente indikasjonene
- Behovet for forskrivning og utlevering med hensyn til legemiddelform (depot) og dosering (én gang daglig).
- Betydningen av å unngå utilsiktet bytting mellom produkter som inneholder takrolimus og faren for under- og overdosering hvis overvåkingen er utilstrekkelig.
- De kliniske risikoene forbundet med over- og underdosering.
- Behovet for spesialisttilsyn og overvåking hvis det foreligger en klinisk beslutning om å skifte en pasient til et annet produkt som inneholder takrolimus.
- Rollen pasientkortet spiller for å sikre at pasientene er klar over hvilket produkt de tar og anbefalingene for sikker og effektiv bruk, i særdeleshet dosen én gang daglig og betydningen av å unngå å bytte med andre produkter som inneholder takrolimus, bortsett fra etter råd og veiledning av legen.

Pasientkortet skal inneholde opplysninger om følgende hovedelementer:

- Produktnavnet
- At dosen tas én gang daglig
- Betydningen av å unngå å bytte med andre produkter som inneholder takrolimus, bortsett fra etter råd og veiledning av leger.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE****ESKE MED BLISTERPAKNINGER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Envarsus 0,75 mg depottabletter  
takrolimus

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver depottablett inneholder 0,75 mg takrolimus (som monohydrat).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose. Les pakningsvedlegget for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 tabletter  
60 tabletter  
90 tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.  
Én gang daglig.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Tørkemidlet skal ikke svelges.

**8. UTLØPSDATO**

EXP  
Bruk alle depottablettene innen 45 dager etter åpning av aluminiumsemballasjen.

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i den originale aluminiumsemballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Envarsus 0,75 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC: {nummer}

SN: {nummer}

NN: {nummer}



**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE****ESKE MED BLISTERPAKNINGER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Envarsus 1 mg depottabletter  
takrolimus

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver depottablett inneholder 1 mg takrolimus (som monohydrat).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose. Les pakningsvedlegget for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 tabletter  
60 tabletter  
90 tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.  
Én gang daglig.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Tørkemidlet skal ikke svelges.

**8. UTLØPSDATO**

EXP  
Bruk alle depottablettene innen 45 dager etter åpning av aluminiumsemballasjen.

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i den originale aluminiumsemballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/14/935/004

EU/1/14/935/005

EU/1/14/935/006

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Envarsus 1 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC: {nummer}

SN: {nummer}

NN: {nummer}

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**ESKE MED BLISTERPAKNINGER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Envarsus 4 mg depottabletter  
takrolimus

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver depottablett inneholder 4 mg takrolimus (som monohydrat).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose. Les pakningsvedlegget for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 tabletter  
60 tabletter  
90 tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.  
Én gang daglig.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Tørkemidlet skal ikke svelges.

**8. UTLØPSDATO**

EXP  
Bruk alle depottablettene innen 45 dager etter åpning av aluminiumsemballasjen.

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i den originale aluminiumsemballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Envarsus 4 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC: {nummer}  
SN: {nummer}  
NN: {nummer}

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**BLISTERPAKNING**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Envarsus 0,75 mg depottabletter  
Tacrolimus

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Chiesi

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

Én gang daglig.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**BLISTERPAKNING**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Envarsus 1 mg depottabletter  
Tacrolimus

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Chiesi

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

Én gang daglig.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**BLISTERPAKNING**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Envarsus 4 mg depottabletter  
Tacrolimus

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Chiesi

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

Én gang daglig.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**ALUMINIUMSFOLIEEMBALLASJE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Envarsus 0,75 mg depottabletter  
Tacrolimus  
Til oral bruk.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Les pakningsvedlegget før bruk.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

30 tabletter

**6. ANNET**

Bruk alle depottablettene innen 45 dager etter åpning av aluminiumsemballasjen.  
Oppbevares i den originale aluminiumsemballasjen for å beskytte mot lys.  
Én gang daglig.

Chiesi



**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**ALUMINIUMSFOLIEEMBALLASJE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Envarsus 1 mg depottabletter  
Tacrolimus  
Til oral bruk.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Les pakningsvedlegget før bruk.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

30 tabletter

**6. ANNET**

Bruk alle depottablettene innen 45 dager etter åpning av aluminiumsemballasjen.  
Oppbevares i den originale aluminiumsemballasjen for å beskytte mot lys.  
Én gang daglig.

Chiesi

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**ALUMINIUMSFOLIEEMBALLASJE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Envarsus 4 mg depottabletter  
Tacrolimus  
Til oral bruk.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Les pakningsvedlegget før bruk.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

30 tabletter

**6. ANNET**

Bruk alle depottablettene innen 45 dager etter åpning av aluminiumsemballasjen.  
Oppbevares i den originale aluminiumsemballasjen for å beskytte mot lys.  
Én gang daglig.

Chiesi

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

**Envarsus 0,75 mg depottabletter**

**Envarsus 1 mg depottabletter**

**Envarsus 4 mg depottabletter**

takrolimus

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Envarsus er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Envarsus
3. Hvordan du bruker Envarsus
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Envarsus
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### **1. Hva Envarsus er og hva det brukes mot**

Envarsus inneholder virkestoffet takrolimus. Det er et immunhemmende middel. Etter at du har gjennomgått nyre- eller levertransplantasjon vil kroppens immunsystem prøve å avstøte det nye organet. Envarsus brukes til å kontrollere immunforsvaret ditt slik at kroppen vil godta det transplanterte organet.

Du kan også få Envarsus dersom du har en avstøtingsreaksjon mot en transplantert lever, nyre, hjerte eller annet organ, når du tidligere har fått behandling som ikke kunne kontrollere immunresponsen etter transplantasjon.

Envarsus brukes til voksne.

### **2. Hva du må vite før du bruker Envarsus**

**Bruk ikke Envarsus:**

- dersom du er allergisk overfor takrolimus eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er allergisk overfor sirolimus eller andre makrolidantibiotika (f.eks. erytromycin, klaritromycin, josamycin).

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Envarsus inneholder virkestoffet takrolimus i form av en depottablett. Envarsus tas én gang daglig og kan **ikke** erstattes av andre eksisterende legemidler med takrolimus (kapsel eller depottabletter) i samme dose-for-dose forhold.

Informér lege dersom noe av følgende gjelder for deg:

- Hvis du har eller har hatt leverproblemer.

- Hvis du har diaré i mer enn én dag.

Legen vil kanskje justere dosen av Envarsus.

Du bør holde regelmessig kontakt med legen din. Fra tid til annen kan legen ønske å gjøre undersøkelser av blod, urin, hjerte eller øyne for å kunne fastsette korrekt dose av Envarsus.

Du bør unngå å utsette deg for mye sollys og UV (ultrafiolett)-lys mens du bruker Envarsus. Immunhemmende midler kan nemlig øke risikoen for hudkreft. Bruk beskyttende klær og solkrem med høy beskyttelsesfaktor.

### **Barn og ungdom**

Bruk av Envarsus anbefales ikke til barn og ungdom under 18 år.

### **Andre legemidler og Envarsus**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler og urtelegemidler.

Det anbefales ikke å bruke Envarsus samtidig med ciklosporin (et annet legemiddel som brukes til å forebygge avstøting av transplanterte organer).

Mengden av Envarsus i blodet kan påvirkes av andre legemidler du bruker, og blodnivåene av andre legemidler kan påvirkes ved at du bruker Envarsus. Dette kan gjøre det nødvendig å avbryte, øke eller redusere dosen av Envarsus. Du bør særlig informere legen hvis du bruker eller nylig har brukt legemidler som:

- soppmidler og antibiotika, særlig såkalte makrolidantibiotika, som brukes til å behandle infeksjoner (f.eks. ketokonazol, flukonazol, itraconazol, vorikonazol, klotrimazol, erytromycin, klaritromycin, josamycin og rifampicin)
- HIV-proteasehemmere (f.eks. ritonavir, nelfinavir, saquinavir), som brukes til å behandle HIV-infeksjon
- HCV-proteasehemmere (f.eks. telaprevir, boceprevir), som brukes til å behandle hepatitt C-infeksjon
- legemidler mot magesår og sure oppstøt (f.eks. omeprazol, lansoprazol eller cimetidin)
- antiemetika, som brukes til å behandle kvalme og oppkast (f.eks. metoklopramid)
- cisaprid eller syrenøytraliserende midler med magnesium-aluminiumhydroksid, som brukes til å behandle halsbrann
- p-piller eller annen hormonbehandling med etinyløstradiol, hormonbehandling med danazol
- legemidler som brukes til å behandle høyt blodtrykk eller hjerteproblemer (f.eks. nifedipin, nikardipin, diltiazem og verapamil)
- antiarytmiske stoffer (f.eks. amiodaron) som brukes til å kontrollere arytmi (ujevn hjerterytme)
- legemidler kjent som "statiner", som brukes til å behandle høyt kolesterol og fettstoffer (triglyserider)
- fenytoin eller fenobarbital, som brukes til å behandle epilepsi
- prednisolon og metylprednisolon, som tilhører gruppen kortikosteroider, som brukes til å behandle betennelser eller undertrykke immunsystemet (f.eks. ved avstøting av transplantat)
- nefazodon, som brukes til å behandle depresjon
- naturlegemidler som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*)

Si fra til legen din hvis du bruker eller trenger å bruke ibuprofen (brukes til å behandle feber, betennelse og smerter), amfotericin B (brukes til behandling av soppinfeksjoner) eller antivirale midler (brukes til å behandle virusinfeksjoner, f.eks. aciklovir). Disse kan forverre problemer med nyrene eller nervesystemet når de tas sammen med Envarsus.

Mens du bruker Envarsus må legen også vite om du bruker kaliumtilskudd eller visse urindrivende midler som brukes ved hjertesvikt, hypertensjon og nyresykdom (f.eks. amilorid, triamteren eller spironolakton), ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID, f.eks. ibuprofen) som brukes mot

feber, betennelse og smerter, blodfortynnende midler eller legemidler mot diabetes som tas ved svelging.

Hvis du trenger vaksinasjon, må du si fra til legen på forhånd.

#### **Inntak av Envarsus sammen med mat og drikke**

Unngå grapefrukt (også som juice) under behandlingen med Envarsus, da det kan påvirke nivået av Envarsus i blodet.

#### **Graviditet og amming**

Takrolimus krysser morkaken. Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Takrolimus skilles ut i morsmelk. Du bør derfor ikke amme mens du tar Envarsus.

#### **Kjøring og bruk av maskiner**

Du må bare kjøre bil eller utføre risikofylt arbeid når det er trygt for deg. Legemidler kan påvirke din evne til å kjøre bil eller utføre risikofylt arbeid. Les informasjonen i pakningsvedlegget nøye. Er du i tvil må du snakke med lege eller apotek.

Ikke kjør bil eller bruk verktøy eller maskiner hvis du føler deg svimmel eller søvnnig, eller har problemer med å se klart etter at du har tatt Envarsus. Disse virkningene er vanligere hvis du også drikker alkohol.

#### **Envarsus inneholder laktose**

Envarsus inneholder laktose (melkesukker). Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

### **3. Hvordan du bruker Envarsus**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Dette legemidlet skal bare forskrives av en lege med erfaring i behandling av transplantasjonspasienter.

Kontroller at du får den samme takrolimusmedisinen hver gang du henter resepten, med mindre din spesialist innen transplantasjon har bestemt å bytte til et annet takrolimuslegemiddel.

Dette legemidlet skal bare tas én gang om dagen. Hvis legemidlet ikke ser ut som vanlig, eller hvis doseringsangivelsen er endret, må du rådføre deg med lege eller apotek så raskt som mulig for å bekrefte at du har fått riktig medisin.

Startdosen for å hindre avstøting av det transplanterte organet vil bli fastsatt av legen og beregnes ut ifra kroppsvekten din. De første dosene like etter transplantasjon vil normalt ligge i området:

0,11 – 0,17 mg per kg kroppsvekt per dag,

avhengig av hvilket organ som er transplantert. Ved behandling av avstøting kan de samme dosene bli brukt.

Dosen avhenger av allmenntilstanden din og hvilke andre immunhemmende legemidler du tar. Etter oppstart av behandling med dette legemidlet vil legen ta hyppige blodprøver for å bestemme riktig dose. Deretter vil legen ta regelmessige blodprøver for å bestemme riktig dose og for å justere dosen fra tid til annen. Legen vil normalt redusere dosen av Envarsus når tilstanden er stabilisert.

Du må ta Envarsus hver dag så lenge du trenger immunhemmende behandling for å hindre avstøting av det transplanterte organet. Du bør holde regelmessig kontakt med legen din.

Envarsus tas oralt én gang daglig, som regel på tom mage.

Ta tablettene umiddelbart etter at den er tatt ut av blisterpakningen. Tablettene skal svelges **hele** sammen med et glass vann. Ikke svelg tørkemidlet som ligger i foliepakningen.

#### **Dersom du tar for mye av Envarsus**

Kontakt lege, sykehus eller Giftinformasjonen (tlf. 22 59 13 00) hvis du har fått i deg for mye legemiddel eller hvis barn har fått i seg legemiddel ved et uhell. For andre spørsmål om legemidlet, kontakt lege eller apotek.

#### **Dersom du har glemt å ta Envarsus**

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt tablett. Ta tablettene så raskt som mulig samme dag.

#### **Dersom du avbryter behandling med Envarsus**

Avbrytelse av behandling med Envarsus kan øke risikoen for avstøting av det transplanterte organet. Ikke avbryt behandlingen med mindre legen gir beskjed om det.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Takrolimus reduserer kroppens forsvarsmekanisme (immunsystem), som ikke vil være så effektivt til å bekjempe infeksjoner. Du kan derfor bli mer utsatt for infeksjoner mens du bruker Envarsus.

Kontakt lege umiddelbart hvis du får alvorlige bivirkninger.

Du kan oppleve alvorlige bivirkninger, inkludert allergiske og anafylaktiske reaksjoner. Godartede og ondartede svulster har blitt rapportert etter behandling med Envarsus.

Svært vanlige bivirkninger (rammer mer enn 1 av 10 personer):

- Økt blodsukker, diabetes mellitus, økt kaliumnivå i blodet
- Søvnproblemer
- Skjelving, hodepine
- Økt blodtrykk
- Unormale leverfunksjonstester
- Diaré, kvalme
- Nyreproblemer

Vanlige bivirkninger (rammer opptil 1 av 10 personer):

- Redusert antall blodceller (blodplater, røde eller hvite blodceller), øknt antall hvite blodceller, endringer i antall røde blodceller (sett ved blodprøver)
- Redusert mengde magnesium, fosfat, kalium, kalsium eller natrium i blodet, væskeansamling, økt mengde urinsyre eller lipider i blodet, nedsatt matlyst, økt syreinnhold i blodet, andre endringer i saltinnholdet i blodet (sett ved blodprøver)
- Symptomer på angst, forvirring og desorientering, depresjon, humørsvingninger, mareritt, hallusinasjoner, mentale lidelser
- Kramper, forstyrret bevissthet, kriblinger og nummenhet (iblant smertefullt) i hender og føtter, svimmelhet, svekket håndskrift, nervelidelser
- Uklart syn, økt lysfølsomhet, øyelidelser
- Øresus
- Redusert blodgjennomstrømming i årene i hjertet, raskere hjerteslag
- Blødning, delvis eller fullstendig blokkering av blodårer, redusert blodtrykk
- Kortpustethet, sykdommer i lungevevet, væskeansamling rundt lungene, halsbetennelse, hoste, influensalignende symptomer
- Mageproblemer slik som betennelse eller magesår som forårsaker magesmerter eller diaré, mageblødning, betennelse eller sår i munnen, væskeansamling i buken, oppkast, magesmerter, fordøyelsesproblemer, forstoppelse, tarmgass, oppblåsthet, løs avføring

- Sykdommer i gallegangene, gulhet i huden på grunn av leverproblemer, vevsskade i leveren og betennelse i leveren
- Kløe, utslett, hårtap, kviser, økt svetting
- Smerter i ledd, armer, bein eller rygg, muskelkramper
- Nedsatt nyrefunksjon, redusert urinproduksjon, svekket eller smertefull vannlating
- Generell svakhet, feber, væskeansamling i kroppen, smerter og ubehag, økning av enzymet alkalisk fosfatase i blodet, vektøkning, temperaturforstyrrelse
- Nedsatt funksjon i det transplanterte organet

Mindre vanlige bivirkninger (rammer opptil 1 av 100 personer):

- Endringer i blodlevringen, redusert antall av alle typer blodceller (sett ved blodprøver)
- Dehydrering, umulig å late vannet
- Unormale blodprøveresultater: redusert mengde protein eller sukker, økt fosfatnivå, økning i enzymet laktatdehydrogenase
- Koma, hjerneblødning, slag, lammelse, hjernesykdom, tale- og språkproblemer, hukommelsesproblemer
- Tilslørte øyelinser, svekket hørsel
- Uregelmessig hjerterytme, hjertestans, redusert hjertefunksjon, forstyrrelser i hjertermuskelen, forstørret hjertermuskel, sterkere hjerteslag, unormal EKG, unormal hjerterytme og puls
- Blodpropp i en vene (blodåre) i armen eller beinet, sjokk
- Pusteproblemer, sykdom i luftveiene, astma
- Blokkering i tarmene, økt blodnivå av enzymet amylase, sure oppstøt, forsinket tømming av magen
- Hudbetennelse, brennende følelse i sollys
- Leddplager
- Smertefull menstruasjon og unormal menstruasjonsblødning
- Multiorgansvikt, influensalignende sykdom, økt følsomhet overfor varme og kulde, følelse av trykk i brystet, nervøs eller unormal følelse, vekttap

Sjeldne bivirkninger (rammer opptil 1 av 1 000 personer):

- Små blødninger i huden som skyldes blodpropper
- Økt muskelstivhet
- Blindhet, døvhet
- Væskeansamling rundt hjertet
- Akutt anpustenhet
- Dannelse av svulster i skjoldbruskkjertelen
- Problemer med blodgjennomstrømmingen i leveren
- Alvorlig sykdom med blemmer på huden, i munnen, øynene og på kjønnsorganene, økt hårvekst
- Tørste, tendens til å falle, trangpustethet, redusert bevegelighet, sår

Svært sjeldne bivirkninger (rammer opptil 1 av 10 000 personer):

- Muskelsvakhet
- Unormale resultater ved hjerteundersøkelse
- Leversvikt
- Smertefull vannlating med blod i urinen
- Økt mengde fettvev

Ikke kjente bivirkninger (rammer mindre enn 1 av 10 000 personer):

- Tilfeller av aplasi av røde blodceller (en svært alvorlig reduksjon i antall røde blodceller)
- Agranulocytose (en alvorlig reduksjon i antall hvite blodceller)
- Hemolytisk anemi ( redusert antall røde blodceller på grunn av unormal nedbrytning)

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via nettside:



[www.legemiddelverket.no/pasientmelding](http://www.legemiddelverket.no/pasientmelding). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Envarsus

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen og emballasjen etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i den originale aluminiumsemballasjen for å beskytte mot lys.

Bruk alle depottabletter innen 45 dager etter åpning av aluminiumsemballasjen.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Envarsus

- Virkestoff er takrolimus.  
Hver depottablett inneholder 0,75 mg takrolimus (som monohydrat).  
Hver depottablett inneholder 1 mg takrolimus (som monohydrat).  
Hver depottablett inneholder 4 mg takrolimus (som monohydrat).
- Andre innholdsstoffer er hypromellose, laktosemonohydrat, makrogol 6000, poloksamer 188, magnesiumstearat, vinsyre (E334), butylert hydroksytoluen (E321), dimetikon 350.

### Hvordan Envarsus ser ut og innholdet i pakningen

Envarsus 0,75 mg depottablett er oval, hvit til gråhvitt og ikke drasjert, merket med "0.75" på den ene siden og "TCS" på den andre.

Envarsus 1 mg depottablett er oval, hvit til gråhvitt og ikke drasjert, merket med "1" på den ene siden og "TCS" på den andre.

Envarsus 4 mg depottablett er oval, hvit til gråhvitt og ikke drasjert, merket med "4" på den ene siden og "TCS" på den andre.

Envarsus leveres i PVC blisterpakninger med 10 tabletter. Tre blisterpakninger pakkes sammen i en beskyttende aluminiumsemballasje som inneholder tørkemiddel. Leveres i pakninger med 30, 60 eller 90 depottabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo, 26/A

43122 Parma

### Tilvirker

Rottendorf Pharma GmbH

Ostenfelder Straße 51 - 61

59320 Ennigerloh

North Rhine-Westphalia

Tyskland

eller

Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Via San Leonardo 96  
43122 Pharma  
Italia  
eller  
Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Gonzagagasse 16/16  
1010 Wien  
Østerrike

For ytterligere opplysninger om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

**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 Ltd  
Tel: + 44 0161 4885555

**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

**Ísland**

Chiesi Pharma AB  
Sími:+46 8 753 35 20

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + + 43 1 4073919

**Slovenská republika**

Chiesi Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 259300060

**Suomi/Finland**

Chiesi Pharma AB  
Tlf: +46 8 753 35 20

**Sverige**

Chiesi Pharma AB  
Tlf: +46 8 753 35 201

**United Kingdom**

Chiesi Ltd  
Tel: + 44 0161 4885555

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/YYYY.**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

