I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Envarsus 0,75 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
Envarsus 1 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
Envarsus 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Envarsus 0,75 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 0,75 mg takroliimust (monohüdraadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine
Üks tablett sisaldab 41,7 mg laktoosmonohüdraati.

Envarsus 1 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 1 mg takroliimust (monohüdraadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine
Üks tablett sisaldab 41,7 mg laktoosmonohüdraati.

Envarsus 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 4 mg takroliimust (monohüdraadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine
Üks tablett sisaldab 104 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett.

Envarsus 0,75 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

Ovaalne, valge kuni valkjas katteta tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „0.75“ ja teisel „TCS“.

Envarsus 1 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

Ovaalne, valge kuni valkjas katteta tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „1“ ja teisel „TCS“.

Envarsus 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

Ovaalne, valge kuni valkjas katteta tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „4“ ja teisel „TCS“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Envarsus on näidustatud siiriku äratõukereaktsiooni ennetamiseks neeru või maksa võõrsiirikuga täiskasvanud patsientidele.

Võõrsiiriku äratõukereaktsiooni ravi täiskasvanud patsientidel, kes on resistentsed ravi suhtes teiste immunosupressantidega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Envarsus on takroliimuse üks kord ööpäevas manustatav suukaudne ravimvorm. Ravi takroliimusega tuleb piisava kvalifikatsiooni ja varustusega personalil hoolikalt jälgida. Seda ravimit võib määrata ja immunosupressiivset ravi muuta ainult immunosupressiivses ravis ja siirdamispatsientide ravis kogenud arst.

Takroliimuse toimeainet kiiresti vabastava ja toimeainet prolongeeritult vabastava ravimvormi tähelepanematusest, tahtmatult või järelevalveta omavahel vahetamine ei ole ohutu. See võib põhjustada siiriku äratõuget või kõrvaltoimete, sealhulgas vähese või ülemäärase immunosupressiooni sagenemist kliiniliselt oluliste erinevuste tõttu takroliimuse süsteemses kontsentratsioonis. Patsiendid peavad saama ravi takroliimuse ühe ravimvormiga, sellele vastava igapäevase annustamisskeemiga; ravimvormi või raviskeemi võib muuta ainult siirdamisarsti hoolika järelevalve all (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Pärast üleminekut alternatiivsele ravimvormile tuleb ravi ravimiga jälgida ja annust kohandada, et tagada takroliimuse süsteemse kontsentratsiooni püsimine.

Annustamine

Allpool esitatud soovitatavad algannused on ainult orienteeruvad. Takroliimust manustatakse operatsioonijärgse perioodi algul rutiinselt koos teiste immunosupressiivsete ainetega. Annus võib sõltuda immunosupressiivse aine valitud raviskeemist.

Envarsuse annustamine peab põhinema eelkõige kliinilisel hinnangul iga patsiendi individuaalsele äratõukereaktsioonile ja taluvuse tõenäosusele, lähtudes sisalduse jälgimisest veres (vt allpool lõiku „Ravi jälgimine ravimiga“). Äratõukereaktsiooni kliiniliste nähtude tekkimisel tuleb kaaluda immunosupressiivse raviskeemi muutmist.

Takroliimus on aeglase kliirensiga aine, mistõttu annustamisskeemi kohandamisel võib kuluda tasakaalukontsentratsiooni saavutamisele mitu päeva.

Siiriku äratõukereaktsiooni supresseerimiseks tuleb immunosupressiooni alal hoida; seega ei saa suukaudse ravi kestust piirata.

Siirdamisjärgsel perioodil Envarsuse annuseid tavaliselt vähendatakse. Siirdamisjärgsed muutused patsiendi seisundis võivad muuta takroliimuse farmakokineetikat ja tingida annuse edasiste kohandamiste vajaduse.

Vahelejäänud annus
Unustatud annus tuleb võtta samal päeval niipea kui võimalik. Järgmisel päeval ei tohi võtta kahekordset annust.

Neerusiiriku äratõukereaktsiooni ennetamine
Ravi Envarsusega tuleb alustada annusega 0,17 mg/kg ööpäevas, mis manustatakse üks kord ööpäevas hommikul. Manustamist tuleb alustada 24 tunni jooksul alates operatsiooni lõpust.

Maksasiiriku äratõukereaktsiooni ennetamine
Ravi Envarsusega tuleb alustada annusega 0,11…0,13 mg/kg ööpäevas, mis manustatakse üks kord ööpäevas hommikul. Manustamist tuleb alustada 24 tunni jooksul alates operatsiooni lõpust.

Prografi või Advagrafiga ravitavate patsientide üleviimine ravile Envarsusega – võõrsiirikuga patsiendid
Envarsust **ei** tohi annust muutmata vahetada takroliimust sisaldavate teiste ravimitega (toimeainet kiiresti vabastavad või prolongeeritult vabastavad ravimvormid).
Patsientidel, kellele manustatakse kaks korda ööpäevas Prografi (toimeainet kiiresti vabastav ravimvorm) või Advagrafi (üks kord ööpäevas) ja kes on vaja viia üle Envarsuse manustamisele üks kord ööpäevas, tuleb kogu ööpäevane annus teisendada suhtega 1 : 0,7 (mg:mg), seega peab Envarsuse säilitusannus olema 30% väiksem Prografi või Advagrafi annusest.

Takroliimuse toimeainet kiiresti vabastavalt ravimvormilt (kaks korda ööpäevas) Envarsuse kasutamisele (üks kord ööpäevas) kogu ööpäevase annuse suhtega 1 : 0,7 (mg:mg) üleviidud stabiilsetel patsientidel oli takroliimuse keskmine süsteemne kontsentratsioon (AUC_{0-24}) sarnane takroliimuse toimeainet kiiresti vabastava ravimvormi kasutamisega. Envarsuse kasutamisel on takroliimuse väikseima sisalduse (C_{24}) suhe süsteemse kontsentratsiooniga (AUC_{0-24}) sarnane takroliimuse toimeainet kiiresti vabastava ravimvormi kasutamisega. Patsientide üleviimise kohta Advagrafilt Envarsuse kasutamisele ei ole uuringuid tehtud; tervete vabatahtlikega saadud andmete põhjal on kohaldatav sama teisendamismäär kui üleminekul Prografilt Envarsuse kasutamisele.

Üleminekul takroliimuse toimeainet kiiresti vabastavatelt ravimvormidelt (nt Prografi kapslid) või Advagrafi toimeainet prolongeeritult vabastavatelt kapslitelt Envarsuse kasutamisele tuleb enne üleminekut ja kahe nädala jooksul pärast üleminekut mõõta väikseimat sisaldust. Annust tuleb kohandada, et tagada pärast üleminekut sarnane süsteemne kontsentratsioon. Tuleb märkida, et mustanahalised patsiendid võivad vajada soovitud väikseima sisalduse saavutamiseks suuremaid annuseid.

Üleminek tsüklosporiinilt takroliimuse kasutamisele
Patsientide üleviimisel tsüklosporiinil põhinevalt ravilt takroliimusel põhinevale ravile tuleb olla ettevaatlik (vt lõigud 4.4 ja 4.5). Tsüklosporiini ja takroliimuse samaaegne manustamine ei ole soovitatav. Ravi alustamisel takroliimusega tuleb võtta arvesse tsüklosporiini kontsentratsiooni veres ja patsiendi kliinilist seisundit. Suure tsüklosporiinisisalduse korral veres tuleb annustamine edasi lükata. Praktikas on takroliimusepõhist ravi alustatud 12 kuni 24 tundi pärast ravi lõpetamist tsüklosporiiniga. Vere tsüklosporiinisisalduse jälgimist tuleb pärast üleminekut jätkata, sest see võib mõjutada tsüklosporiini kliirensit.

Võõrsiiriku äratõukereaktsiooni ravi
Äratõukereaktsiooni episoodide raviks on kasutatud takroliimuse annuste suurendamist, kortikosteroididega ravi lisamist ja lühiajalisi mono-/polüklonaalsete antikehade ravikuure. Toksilisuse nähtude, näiteks raskete kõrvaltoimete tekkimisel (vt lõik 4.8) võib osutuda vajalikuks Envarsuse annust vähendada.

Võõrsiiriku äratõukereaktsiooni ravi pärast neeru või maksa siirdamist
Üleminekuks teistelt immunosupressantidelt takroliimuse kasutamisele üks kord ööpäevas tuleb ravi alustada algse suukaudse annusega, mis on vastavalt neeru- ja maksasiirdamise korral soovitatav siiriku äratõukereaktsiooni ennetamiseks.

Ravi jälgimine ravimiga

Annustamisel tuleb eelkõige lähtuda äratõukereaktsiooni ja taluvuse kliinilisest hindamisest konkreetsel patsiendil, kasutades takroliimuse väikseima sisalduse jälgimist täisveres.

Annustamise optimeerimiseks on saadaval mitu immunoloogilist analüüsi takroliimuse kontsentratsiooni määramiseks täisveres. Kirjanduses avaldatud kontsentratsioonide võrdlemisel kliinilises praktikas saadud konkreetsete väärtustega peab olema hindamisel ettevaatlik ja võtma arvesse kasutatud analüüsimeetodeid. Praeguses kliinilises praktikas jälgitakse sisaldust täisveres immunoloogilise analüüsi meetoditega. Takroliimuse väikseimate sisAcceptalduste ja süsteemsete kontsentratsioonide (AUC_{0-24}) vaheline suhe on hästi korrelatsioonis ning on toimeainet kiiresti vabastaval ravimvormil ja Envarsusel sarnane.

Siirdamisjärgsel perioodil tuleb jälgida takroliimuse väikseimat sisaldust veres. Takroliimuse väikseim sisaldus veres tuleb määrata ligikaudu 24 tunni möödumisel Envarsuse annustamisest, vahetult enne järgmist annust. Takroliimuse väikseimat sisaldust veres tuleb hoolikalt jälgida ka pärast üleminekut takroliimusepõhistelt ravimitelt, annuse kohandamisi, muudatusi immunosupressiivses raviskeemis või samaaegset manustamist ainetega, mis võivad muuta takroliimuse kontsentratsioone täisveres (vt lõik 4.5). Veres sisalduste jälgimise sagedus oleneb kliinilisest vajadusest. Takroliimus on aeglase kliirensiga aine, mistõttu võib soovitud tasakaalukontsentratsiooni saavutamiseks pärast Envarsuse annustamisskeemi kohandamist kuluda mitu päeva.

Kliiniliste uuringute andmete kohaselt võib enamikul patsientidest ravi õnnestuda, kui takroliimuse väikseim sisaldus veres püsib alla 20 ng/ml. Täisveres esinevate sisalduste tõlgendamisel tuleb võtta arvesse patsiendi kliinilist seisundit. Kliinilises praktikas on olnud neerusiirdamise patsientide väikseimad sisaldused varajasel siirdamisjärgsel perioodil üldjuhul vahemikus 5…20 ng/ml ja sellele järgnenud säilitusravi ajal 5…15 ng/ml.

Erirühmad

Eakad patsiendid (> 65 aastat)
Praegu ei ole tõendeid selle kohta, et eakatel patsientidel tuleb annuseid kohandada.

Maksafunktsiooni kahjustus
Raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel võib osutuda vajalikuks annust vähendada, et hoida takroliimuse väikseim sisaldus veressoovitatud sihtvahemikus.

Neerufunktsiooni kahjustus
Takroliimuse farmakokineetikat neerufunktsioon ei mõjuta (vt lõik 5.2), mistõttu annuse kohandamine ei ole vajalik. Takroliimuse potentsiaalse nefrotoksilisuse tõttu on soovitatav siiski neerufunktsiooni hoolikalt jälgida (sealhulgas teha järjestikuseid seerumi kreatiniinisisalduse analüüse, arvutada kreatiniini kliirens ja jälgida uriinikoguseid).

Rass
Mustanahalised patsiendid võivad võrreldes europiidse rassiga vajada sarnaste väikseimate sisalduste saavutamiseks takroliimuse suuremaid annuseid. Kliinilistes uuringutes viidi kaks korda ööpäevas Prografi saanud patsiendid üle ravile Envarsusega suhtega 1 : 0,85 (mg:mg).

Sugu
Puuduvad tõendid selle kohta, et mees- ja naispatsiendid vajaksid sarnaste väikseimate sisalduste saavutamiseks erinevaid annuseid.

Lapsed
Envarsuse ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Envarsus on takroliimuse üks kord ööpäevas manustatav suukaudne ravimvorm. Envarsuse suukaudne ööpäevane annus on soovitatav manustada üks kord ööpäevas hommikuti.
Tabletid tuleb tervelt alla neelata koos vedelikuga (eelistatavalt veega) kohe pärast nende blistrist väljavõtmist. Maksimaalse imendumise saavutamiseks tuleb Envarsust üldjuhul võtta tühja kõhuga (vt lõik 5.2).
Patsientidele tuleb öelda, et desikanti ei tohi alla neelata.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
Ülitundlikkus teiste makroliidide suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Takroliimuse kasutamisel on täheldatud vigu ravimi annustamisel, sealhulgas takroliimuse toimeainet kiiresti vabastavate ja toimeainet prolongeeritult vabastavate ravimvormide tahtmatut või järelevalveta vahetamist. See on põhjustanud tõsiseid kõrvaltoimeid, sealhulgas siiriku äratõuget või teisi kõrvaltoimeid, mis võivad olla takroliimuse vähese või ülemäärase kontsentratsiooni tagajärjed. Patsiendid peavad saama ravi takroliimuse ühe ravimvormiga, sellele vastava igapäevase annustamisskeemiga; ravimvormi või raviskeemi võib muuta ainult siirdamisarsti hoolika järelevalve all (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Teiste immunosupressiivsete ainete suhtes resistentse võõrsiiriku äratõukereaktsiooni ravi kohta täiskasvanud patsientidel Envarsuse toimeainet prolongeeritult vabastava ravimvormiga puuduvad seni kliiniliste uuringute andmed.

Siiriku äratõukereaktsiooni ennetamise kohta südame, kopsu, pankrease või soole võõrsiirikuga täiskasvanud patsientidel Envarsuse kasutamise kliiniliste uuringute andmed seni puuduvad.

Siirdamisjärgse perioodi algul tuleb rutiinselt jälgida järgmisi parameetreid: vererõhk, EKG, neuroloogiline ja nägemise seisund, tühja kõhuga vere glükoosisisaldus, elektrolüütide (eelkõige kaaliumi) sisaldus, maksa- ja neerufunktsiooni analüüsid, hematoloogilised parameetrid, hüübimisparameetrite väärtused ja plasmavalkude määramine. Kliiniliselt oluliste muutuste korral tuleb kaaluda immunosupressantide raviskeemi muutmist.

<u>Potentsiaalselt koostoimeid omavad ained</u>

CYP3A4 inhibiitoreid või indutseerijaid võib manustada koos takroliimusega ainult pärast siirdamisspetsialistiga nõu pidamist, sest võivad tekkida ravimite koostoimed, mis võivad põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid, sealhulgas äratõukereaktsiooni või toksilisust (vt lõik 4.5).

CYP3A4 inhibiitorid
Samaaegsel kasutamisel CYP3A4 inhibiitoritega võib suureneda takroliimuse kontsentratsioon veres, mis võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid, sealhulgas nefrotoksilisust, neurotoksilisust ja QT-intervalli pikenemist. Takroliimuse samaaegset manustamist tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (nagu ritonaviir, kobitsistaat, ketokonasool, itrakonasool, posakonasool, vorikonasool, telitromütsiin, klaritromütsiin või josamütsiin) on soovitatav vältida. Kui see on vältimatu, tuleb takroliimuse sisaldust veres siirdamise eriarsti järelevalve all sageli jälgida, alustades samaaegse manustamise esimestest päevadest, ja vajaduse korral takroliimuse annust kohandada, et takroliimuse kontsentratsioon jääks samaks. Hoolikalt tuleb jälgida ka patsiendi neerufunktsiooni, EKG-d, sealhulgas QT-intervalli, ja kliinilist seisundit.
Annust tuleb kohandada iga patsiendi individuaalse seisundi põhjal. Võib osutuda vajalikuks vähendada annust kohe ravi alustamisel (vt lõik 4.5).

Takroliimuse metabolismi kiirust võib mõjutada ka CYP3A4 inhibiitorite kasutamise lõpetamine, mille tagajärjel võib takroliimuse kontsentratsioon veres langeda alla terapeutilise taseme; seetõttu vajab see siirdamisspetsialisti poolset hoolikat jälgimist ja järelevalvet.

CYP3A4 indutseerijad
Samaaegne kasutamine CYP3A4 indutseerijatega võib vähendada takroliimuse sisaldust veres, mis võib potentsiaalselt suurendada siiriku äratõuke riski. Takroliimuse samaaegset manustamist tugevate CYP3A4 indutseerijatega (nagu rifampitsiin, fenütoiin, karbamasepiin) on soovitatav vältida. Kui see on vältimatu, tuleb takroliimuse sisaldust veres siirdamise eriarsti järelevalve all sageli jälgida, alustades samaaegse manustamise esimestest päevadest, ja vajaduse korral takroliimuse annust kohandada, et takroliimuse kontsentratsioon jääks samaks. Samuti tuleb hoolikalt jälgida siiriku funktsiooni (vt lõik 4.5).

Takroliimuse metabolismi kiirust võib mõjutada ka CYP3A4 indutseerijate kasutamise lõpetamine, mille tagajärjel võib takroliimuse kontsentratsioon veres tõusta üle terapeutilise taseme; seetõttu vajab see siirdamisspetsialisti poolset hoolikat jälgimist ja järelevalvet.

P-glükoproteiin
Takroliimuse samaaegsel manustamisel P-glükoproteiini inhibeerivate ravimitega tuleb olla ettevaatlik, sest takroliimuse sisaldus võib suureneda. Takroliimuse sisaldust täisveres ja patsiendi kliinilist seisundit tuleb hoolikalt jälgida. Takroliimuse annust võib olla vaja kohandada (vt lõik 4.5).

Taimsed preparaadid

Takroliimuse kasutamise ajal tuleb vältida naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavaid taimseid preparaate koostoimete tekkimise ohu tõttu, mis põhjustavad nii takroliimuse kontsentratsiooni vähenemist veres kui ka selle ravitoime vähenemist (vt lõik 4.5).

Muud koostoimed

Tuleb vältida tsüklosporiini ja takroliimuse samaaegset kasutamist ja olla ettevaatlik takroliimuse manustamisel patsientidele, kes on varem saanud tsüklosporiini (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Tuleb vältida rohket kaaliumi tarbimist või kaaliumi säästvate diureetikumide tarbimist (vt lõik 4.5).

Takroliimuse kasutamine samaaegselt teatavate ainetega, millel on teadaolevalt neurotoksiline toime, võib nende toimete riski suurendada (vt lõik 4.5).

Vaktsineerimine

Immunosupressandid võivad kahjustada immuunvastuse tekkimist vaktsineerimisele ning vaktsineerimise toime võib ravi ajal takroliimusega väheneda. Tuleb vältida nõrgestatud elusvaktsiinide kasutamist.

Nefrotoksilisus

Takroliimus võib kahjustada siirdamisjärgselt patsientide neerufunktsiooni. Äge neerukahjustus ilma aktiivse sekkumiseta võib progresseeruda krooniliseks neerukahjustuseks. Neerufunktsiooni kahjustusega patsiente tuleb hoolikalt jälgida, sest neil võib olla vajalik takroliimuse annust vähendada. Takroliimuse manustamisel samaaegselt nefrotoksilisusega seostatavate ravimitega võib nefrotoksilisuse tekkimise risk suureneda (vt lõik 4.5). Takroliimuse samaaegset kasutamist teadaolevate nefrotoksiliste toimetega ravimitega tuleb vältida. Kui samaaegset manustamist ei ole võimalik vältida, tuleb hoolikalt jälgida takroliimuse minimaalset sisaldust veres ja neerufunktsiooni ning nefotoksilisuse tekkimisel tuleb kaaluda annuse vähendamist.

Seedetrakti häired

Takroliimusega ravitavatel patsientidel on esinenud seedetrakti perforatsiooni. Seedetrakti perforatsioon on tähtis meditsiiniline näht, mis võib viia eluohtliku või tõsise seisundini, mistõttu tuleb kohe pärast sümptomite või tunnuste kahtlust kaaluda adekvaatse ravi alustamist. Kuna kõhulahtisuse episoodi ajal võib takroliimuse tase veres märkimisväärselt muutuda, on kõhulahtisuse episoodi ajal soovitatav täiendavalt jälgida takroliimuse kontsentratsiooni.

Silma kahjustused

Takroliimusega ravitud patsientidel on teatatud silma kahjustusest, mis mõnikord progresseerub kuni nägemise kadumiseni. Mõnedel juhtudel on teatatud nägemise taastumisest üleminekul alternatiivsele immunosupressioonile. Patsientidel tuleb soovitada teatada nägemisteravuse muutustest, värvide nägemise muutustest, nägemise ähmastumisest või nägemisvälja defektist ning sellistel juhtudel on soovitatav viivitamatult pöörduda silmaarsti poole.

Trombootiline mikroangiopaatia (TMA) (sealhulgas trombootiline trombotsütopeeniline purpur (TTP) ja hemolüütilis-ureemiline sündroom (HUS))

Trombootiline mikroangiopaatia (TMA), sealhulgas trombootilise trombotsütopeenilise purpura (TTP) ja hemolüütilise ureemilise sündroom (HUS) diagnoosi, mis mõnikord viib neerupuudulikkuse või fataalse lõpptulemuseni, tuleb kaaluda patsientidel, kellel esineb hemolüütiline aneemia, trombotsütopeenia, väsimus, kõikuvad neuroloogilised ilmingud, neerukahjustus ja palavik. TMA diagnoosimisel on vajalik kiire ravi ning raviarsti äranägemisel tuleb kaaluda takroliimuse kasutamise katkestamist.

Takroliimuse samaaegne manustamine koos imetajate rapamütsiini sihtmärgi (mTOR) inhibiitoriga (nt siroliimus, everoliimus) võib suurendada trombootilise mikroangiopaatia (sh trombootiline trombotsütopeeniline purpur ja hemolüütiline ureemiline sündroom) tekkeriski.

Südame häired

Takroliimusega ravitavatel patsientidel on harvadel juhtudel teatatud kardiomüopaatiatena vatsakeste hüpertroofiast või vaheseina hüpertroofiast. Enamik juhtumeid on olnud pöörduvad ja tekkinud soovitatud maksimaalsetest takroliimuse madalaimatest kontsentratsioonidest veres palju kõrgemate kontsentratsioonide puhul. Teised nende kliiniliste seisundite riski suurendanud täheldatud tegurid olid olemasolev südamehaigus, kortikosteroidide kasutamine, hüpertensioon, neeru- või maksafunktsiooni häire, infektsioonid, vedeliku ülekoormus ja turse. Seega tuleb olulist immunosupressiooni saavaid kõrge riskiga patsiente jälgida selliste siirdamiseelsete ja -järgsete protseduuridega nagu ehhokardiograafia või EKG (nt algul iga 3 kuu järel ja seejärel 9…12 kuu järel). Kõrvalekallete tekkimisel tuleb kaaluda takroliimuse annuse vähendamist või asendamist mõne teise immunosupressiivse ainega. Takroliimus võib pikendada QT-intervalli, kuid praegu puuduvad kindlad tõendid pöörduvate tippude tahhükardia (*Torsades de pointes*) põhjustamise kohta. Kaasasündinud pikenenud QT-intervalli sündroomi diagnoosi või kahtlusega patsientide puhul tuleb olla ettevaatlik.

Lümfoproliferatiivsed häired ja pahaloomulised kasvajad

Takroliimusega ravitavatel patsientidel on teatatud Epsteini-Barri viirusega seotud lümfoproliferatiivsete häirete tekkimisest (vt lõik 4.8). Samaaegselt kasutatavad immunosupressiivsed ained, näiteks lümfotsüütide vastased antikehad (nt basiliksimab, daklitsumab) suurendavad Epsteini-Barri viirusega seotud lümfoproliferatiivsete häirete riski. Epsteini-Barri viiruse kapsiidi antigeenisuhtes negatiivsetel patsientidel on suurenenud lümfoproliferatiivsete häirete tekkimise risk. Seetõttu tuleb selles patsientide rühmas Epsteini-Barri viiruse kapsiidi antigeeni seroloogia enne ravi alustamist Envarsusega kindlaks määrata. Ravi ajal on soovitatav patsienti hoolikalt jälgida Epsteini-Barri viiruse polümeraasi ahelreaktsiooni suhtes. Positiivne Epsteini-Barri viiruse polümeraasi ahelreaktsioon võib püsida kuid ega näita iseenesest lümfoproliferatiivset haigust ega lümfoomi.

Nagu teistegi tugevatoimeliste immunosupressiivsete ühendite puhul, on teisese vähi tekkimise risk teadmata (vt lõik 4.8).

Nagu teistegi immunosupressiivsete ainete kasutamisel, tuleb pahaloomuliste nahamuutuste võimaliku ohu tõttu piirata kokkupuudet päikesevalguse ja ultraviolettkiirtega, kandes kaitsvaid rõivaid ja kasutades kõrge kaitsefaktoriga päevituskreemi.

Infektsioonid, sh oportunistlikud infektsioonid

Immunosupressiivsete ainetega, sealhulgas Envarsusega ravitavatel patsientidel on suurenenud infektsioonide, sh oportunistlike (bakteriaalsete, seen-, viirus- ja algloomadest põhjustatud) infektsioonide, näiteks CMV infektsioon, BK-viirusega seotud nefropaatia ja JC-viirusega seotud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) risk. Patsientidel on ka viirusliku hepatiidi infektsiooni suurenenud risk (nt B- ja C-hepatiidi taasaktiveerumine ja uus infektsioon, samuti E-hepatiit, mis võib muutuda krooniliseks). Nende infektsioonidega kaasneb sageli suur üldine

immunosupressiivne koormus ja need võivad põhjustada tõsiseid või surmaga lõppevaid seisundeid, sealhulgas siiriku äratõukereaktsiooni, mida arst peab võtma arvesse halveneva maksa- või neerufunktsiooniga või neuroloogiliste sümptomitega immunosupressiooniga patsientide diferentsiaaldiagnoosi määramisel. Ennetamine ja ravi peab toimuma kooskõlas asjakohaste kliiniliste juhenditega.

Posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom

Takroliimusega ravitavatel patsientidel on esinenud posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroomi. Kui takroliimust kasutavatel patsientidel tekivad posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroomile viitavad sümptomid nagu peavalu, vaimse seisundi muutused, krambihood ja nägemishäired, tuleb teha radioloogiline uuring (nt MRT). Posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroomi diagnoosimisel on soovitatav korrigeerida vererõhku ja ravida krambihooge ning lõpetada kohe takroliimuse süsteemne kasutamine. Enamik patsientidest paraneb pärast sobivate meetmeid täielikult.

Isoleeritud punavererakuline aplaasia

Takroliimusega ravitavatel patsientidel on esinenud isoleeritud punavererakulise aplaasia juhtumeid. Kõikidel patsientidel esines isoleeritud punavererakulise aplaasia riskifaktoreid nagu parvoviiruse B19 infektsioon, olemasolev haigus või isoleeritud punavererakulise aplaasiaga seostatava ravimi samaaegne kasutamine.

Erirühmad

Mitteeuropiidsest rassist patsientidega ja kõrgenenud immunoloogilise riskiga patsientidega (nt uuesti siirdamine, tõendid paneeli reaktiivsuse antikehade esinemise kohta) on kogemused piiratud. Raske maksakahjustusega patsientidel võib osutuda vajalikuks annust vähendada (vt lõik 4.2).

Abiained

Envarsus sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorbtsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Metaboolsed koostoimed

Süsteemne takroliimus metaboliseerub maksas CYP3A4 vahendusel. Tõendeid on ka metabolismist seedetraktis CYP3A4 toimel sooleseinas. Teadaolevalt CYP3A4-d inhibeerivate või indutseerivate ravimite või taimsete preparaatide samaaegne kasutamine võib mõjutada takroliimuse metabolismi ja suurendada või vähendada selle kaudu takroliimuse sisaldust veres. Ka selliste ravimite või taimsete preparaatide kasutamise lõpetamine võib mõjutada takroliimuse metabolismi kiirust ja seega takroliimuse sisaldust veres.

Farmakokineetilised uuringud on näidanud, et takroliimuse sisalduse tõus veres samaaegsel kasutamisel CYP3A4 inhibiitoritega tuleneb põhiliselt takroliimuse suukaudse biosaadavuse suurenemisest gastrointestinaalse metabolismi inhibeerimise tõttu. Toime maksa kliirensile on vähem väljendunud.

Potentsiaalselt CYP3A4 metabolismi muutvate ainete samaaegsel kasutamisel on tungivalt soovitatav siirdamisspetsialisti järelevalve all tähelepanelikult jälgida takroliimuse kontsentratsiooni veres, samuti jälgida siiriku funktsiooni, QT pikenemist (EKG-l), neerufunktsiooni ja muid kõrvaltoimeid, sealhulgas neurotoksilisust, ja kohandada vastavalt takroliimuse annust või katkestada manustamine, et säiliks samasugune ekspositsioon (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Patsiente tuleb hoolikalt jälgida ka takroliimuse samaaegsel kasutamisel mitme CYP3A4 mõjutava ainega, sest need võivad mõju takroliimuse ekspositsioonile suurendada või avaldada vastupidist mõju.

Takroliimust mõjutavad ravimid on loetletud allpool tabelis. Esitatud näited ravimite koostoimete kohta ei hõlma kõiki võimalikke toimeid, seetõttu tuleb iga ravimi manustamisel koos takroliimusega tutvuda selle ravimi ravimiteabes esitatud andmetega selle metabolismi tee, koostoimete radade, sellega seotud potentsiaalsete riskidega ning erimeetmetega, mida tuleb nende koos manustamisel võtta.

Takroliimust mõjutavad ravimid

Ravimi/aine rühm või nimetus	**Ravimite koostoime**	**Soovitused koos manustamiseks**
Greip või greibimahl	Võib suurendada takroliimuse minimaalseid kontsentratsioone täisveres ja suurendada tõsiste kõrvaltoimete tekkimise riski (nt neurotoksilisus, QT-intervalli pikenemine) *[vt lõik 4.4]*.	Vältida greibi või greibimahla tarbimist.
Tsüklosporiin	Võib suurendada takroliimuse minimaalseid kontsentratsioone täisveres. Peale selle võivad tekkida sünergilised/aditiivsed nefrotoksilised toimed.	Tuleb vältida tsüklosporiini ja takroliimuse samaaegset kasutamist *[vt lõik 4.4]*.
Teadaolevalt nefrotoksilise või neurotoksilise toimega ravimid: aminoglükosiidid, güraasi inhibiitorid, vankomütsiin, sulfametoksasool + trimetoprim, mittesteroidsed põletikuvastased ravimid, gantsükloviir, atsikloviir, amfoteritsiin B, ibuprofeen, tsidofoviir, foskarnet	Võivad tugevdada takroliimuse nefrotoksilist või neurotoksilist toimet.	Takroliimuse samaaegset kasutamist teadaolevalte nefrotoksiliste või neurotoksilise toimetega ravimitega tuleb vältida. Kui samaaegset manustamist ei ole võimalik vältida, tuleb jälgida neerufunktsiooni ja teisi kõrvaltoimeid ning vajaduse korral kohandada takroliimuse annust.
Tugevatoimelised CYP3A4 inhibiitorid: seenevastased ained (nt ketokonasool, itrakonasool, posakonasool, vorikonasool), makroliidantibiootikumid (nt telitromütsiin, troleandomütsiin, klaritromütsiin, josamütsiin), HIV proteaasi inhibiitorid (nt ritonaviir, nelfinaviir, sakvinaviir), HCV proteaasi inhibiitorid (nt telapreviir, botsepreviir ning ombitasviiri ja paritapreviiri kombinatsioon ritonaviiriga kasutamisel koos dasabuviiriga ja ilma), nefasodoon, farmakokineetilist toimet tugevdav aine kobitsistaat	Võivad suurendada takroliimuse minimaalseid kontsentratsioone täisveres ja suurendada tõsiste kõrvaltoimete tekkimise riski (nt nefrotoksilisus, neurotoksilisus, QT-intervalli pikenemine), mida on vaja hoolikalt jälgida *[vt lõik 4.4]*. Takroliimuse sisalduste kiire ja järske tõuse võib tekkida juba 1...3 päeva möödumisel koosmanustamise alustamisest hoolimata takroliimuse annuse kohesest vähendamisest. Takroliimuse ekspositsioon võib üldiselt tõusta > 5 kordselt. Ritonaviiri sisaldavate kombinatsioonravide samaaegsel manustamisel võib	Samaaegset kasutamist on soovitatav vältida. Kui samaaegne manustamine tugeva CYP3A4 inhibiitoriga on vältimatu, kaaluge takroliimuse annuse vahelejätmist päeval, mil alustatakse tugevatoimelise CYP3A4 inhibiitori manustamist. Jätkake takroliimuse manustamist järgmisel päeval vähendatud annuses, mis põhineb takroliimuse sisaldusel veres. Takroliimuse annuses ja/või annustamissageduses tuleb individuaalselt muudatusi teha ja neid vajaduse korral kohandada takroliimuse minimaalsete kontsentratsioonide alusel,

Ravimi/aine rühm või nimetus	Ravimite koostoime	Soovitused koos manustamiseks
ning kinaasi inhibiitorid idelalisiib ja tseritiniib Tugevaid koostoimeid on täheldatud ka makroliidantibiootikumi erütromütsiiniga	takroliimuse ekspositsioon suureneda > 50 korda. Peaaegu kõigil patsientidel võib olla vajalik takroliimuse annust vähendada ning võib olla vajalik ka takroliimuse kasutamine ajutiseks katkestada. Toime takroliimuse sisaldusele veres võib püsida mitu päeva pärast samaaegse manustamise lõpetamist.	mida tuleb hinnata ravi alustamisel ning jälgida kogu ravi ajal sageli (alustades mõne päeva möödumisel ravi alustamisest) ning hinnata uuesti CYP3A4 inhibiitori kasutamise lõpetamisel ja pärast seda. Pärast lõpetamist tuleb leida takroliimuse sobiv annus ja annustamissagedus, lähtudes takroliimuse minimaalsetest kontsentratsioonidest veres. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida neerufunktsiooni, EKG-l QT-intervalli pikenemise ja muude kõrvaltoimete suhtes.
Mõõdukad või nõrgad CYP3A4 inhibiitorid: seenevastased ained (nt flukonasool, isavukonasool, klotrimasool, mikonasool), makroliidantibiootikumid (nt asitromütsiin), kaltsiumikanali blokaatorid (nt nifedipiin, nikardipiin, diltiaseem, verapamiil), amiodaroon, danasool, etünüülöstradiool, lansoprasool, omeprasool, C-hepatiidi viiruse vastased ravimid elbasviir/grasopreviir ja glekapreviir/pibrentasviir, tsütomegaloviiruse vastane ravim letermoviir ja türosiinkinaasi inhibiitorid nilotiniib, krisotiniib, imatiniib ning *Schisandra sphenanthera* ekstrakti sisaldavad (Hiina) taimsed preparaadid	Võivad suurendada takroliimuse minimaalseid kontsentratsioone täisveres ja suurendada tõsiste kõrvaltoimete tekkimise riski (nt neurotoksilisus, QT-intervalli pikenemine) [*vt lõik 4.4*]. Takroliimuse sisaldus võib kiiresti tõusta.	Takroliimuse minimaalseid sisaldusi täisveres tuleb sageli jälgida alates samaaegse manustamise esimestest päevadest. Vajadusel tuleb takroliimuse annust vähendada *[vt lõik 4.2]*. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida neerufunktsiooni, EKG-l QT-intervalli pikenemise ja muude kõrvaltoimete suhtes.
In vitro on olnud takroliimuse metabolismi potentsiaalsed inhibiitorid järgmised ained: bromokriptiin, kortisoon, dapsoon, ergotamiin, gestodeen, lidokaiin, mefenütoiin, midasolaam, nilvadipiin, noretisteroon, kinidiin, tamoksifeen	Võivad suurendada takroliimuse minimaalseid kontsentratsioone täisveres ja suurendada tõsiste kõrvaltoimete tekkimise riski (nt neurotoksilisus, QT-intervalli pikenemine) *[vt lõik 4.4]*.	Jälgida takroliimuse minimaalseid kontsentratsioone täisveres ja vajadusel takroliimuse annust vähendada *[vt lõik 4.2]*. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida neerufunktsiooni, EKG-l QT-intervalli pikenemise ja muude kõrvaltoimete suhtes.
Tugevad CYP3A4 indutseerijad: rifampitsiin, fenütoiin, karbamasepiin, apalutamiid, ensalutamiid,	Võivad vähendada takroliimuse minimaalseid kontsentratsioone täisveres ja suurendada äratõukereaktsiooni	Samaaegset kasutamist on soovitatav vältida. Kui see on vältimatu, võib patsientidel olla vajalik suurendada

Ravimi/aine rühm või nimetus	**Ravimite koostoime**	**Soovitused koos manustamiseks**
mitotaan või naistepuna (*Hypericum perforatum*)	riski *[vt lõik 4.4]*. Maksimaalne toime takroliimuse sisaldusele veres võidakse saavutada 1...2 nädala möödumisel koosmanustamisest. See toime võib püsida 1...2 nädalat pärast ravi lõpetamist.	takroliimuse annust. Takroliimuse annust tuleb muuta individuaalselt ja vajadusel kohandada takroliimuse minimaalsete kontsentratsioonide alusel, mida tuleb hinnata ravi alustamisel ning jälgida kogu ravi ajal sageli (alustades mõne päeva möödumisel ravi alustamisest) ning hinnata uuesti CYP3A4 indutseerija kasutamise lõpetamisel ja pärast seda. Pärast CYP3A4 indutseerija kasutamise lõpetamist võib olla vajalik takroliimuse annust järk-järgult kohandada. Jälgida hoolikalt siiriku funktsiooni.
Mõõdukad CYP3A4 indutseerijad: metamisool, fenobarbitaal, isoniasiid, rifabutiin, efavirens, etraviriin, nevirapiin Nõrgad CYP3A4 indutseerijad: flukloksatsilliin	Võivad vähendada takroliimuse minimaalseid kontsentratsioone täisveres ja suurendada äratõukereaktsiooni riski *[vt lõik 4.4]*.	Jälgida takroliimuse minimaalseid kontsentratsioone täisveres ja vajadusel takroliimuse annust suurendada *[vt lõik 4.2]*. Jälgida hoolikalt siiriku funktsiooni.
Kaspofungiin	Võib vähendada takroliimuse minimaalset kontsentratsiooni täisveres ja suurendada äratõuke riski. Koostoimemehhanism ei ole kinnitust leidnud.	Jälgige takroliimuse minimaalset kontsentratsiooni täisveres ja vajadusel suurendage takroliimuse annust [*vt lõik 4.2*]. Jälgige tähelepanelikult transplantaadi funktsiooni.
Teadaolevalt plasmavalkude suhtes suurt afiinsust omavad ravimid, nt mittesteroidsed põletikuvastased ravimid, suukaudsed antikoagulandid, suukaudsed diabeediravimid	Takroliimus seondub ulatuslikult plasmavalkudega. Tuleb võtta arvesse võimalikke koostoimeid teiste toimeainetega, millel on teadaolevalt suur afiinsus plasmavalkudega.	Jälgida takroliimuse minimaalseid kontsentratsioone täisveres ja vajadusel takroliimuse annust kohandada *[vt lõik 4.2]*.
Prokineetilised ained: metoklopramiid, tsisapriid, tsimetidiin ja magneesium-alumiiniumhüdroksiid	Võivad suurendada takroliimuse minimaalseid kontsentratsioone täisveres ja suurendada tõsiste kõrvaltoimete tekkimise riski (nt neurotoksilisus, QT-intervalli pikenemine).	Jälgida takroliimuse minimaalseid kontsentratsioone täisveres ja vajadusel takroliimuse annust vähendada *[vt lõik 4.2]*. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida neerufunktsiooni, EKG-l QT-intervalli pikenemise ja muude kõrvaltoimete suhtes.
Kortikosteroidide säilitusannused	Võivad vähendada takroliimuse minimaalseid kontsentratsioone täisveres ja	Jälgida takroliimuse minimaalseid kontsentratsioone täisveres ja

Ravimi/aine rühm või nimetus	Ravimite koostoime	Soovitused koos manustamiseks
	suurendada äratõukereaktsiooni riski *[vt lõik 4.4]*.	vajadusel takroliimuse annust suurendada [*vt lõik 4.2*]. Jälgida hoolikalt siiriku funktsiooni.
Suures annuses prednisoloon või metüülprednisoloon	Manustamisel ägeda äratõukereaktsiooni raviks võib mõjutada (suurendada või vähendada) takroliimuse sisaldust veres.	Jälgida takroliimuse minimaalseid kontsentratsioone täisveres ja vajadusel takroliimuse annust kohandada.
Otsese toimega viirusvastased ravimid	Võivad mõjutada takroliimuse farmakokineetikat otsese toimega viirusvastase ravi käigus maksafunktsioonis toimuvate muutuste tõttu, mis on seotud C-hepatiidi viiruse eemaldamisega. Takroliimuse kontsentratsioon veres võib väheneda. Kuid mõningate otsese toimega viirusvastaste ravimite potentsiaalne CYP3A4 inhibeeriv toime võib olla sellele vastupidine või põhjustada takroliimuse sisalduse tõusu veres.	Jälgida takroliimuse minimaalseid kontsentratsioone täisveres ja efektiivsuse ja ohutuse püsimise tagamiseks vajadusel takroliimuse annust kohandada.
Kannabidiool (P-gp inhibiitor)	Takroliimuse ja kannabidiooli samaaegsel kasutamisel on teatatud takroliimuse sisalduse suurenemisest veres. See võib olla tingitud soole P-glükoproteiini inhibeerimisest, mis suurendab takroliimuse biosaadavust.	Takroliimuse ja kannabidiooli samaaegsel manustamisel tuleb olla ettevaatlik, jälgides hoolikalt kõrvalnähte. Jälgige takroliimuse minimaalset kontsentratsiooni täisveres ja kohandage takroliimuse annust, kui vaja *[vt lõigud 4.2 ja 4.4]*.

Takroliimuse samaaegne manustamine koos imetajate rapamütsiini sihtmärgi (mTOR) inhibiitoriga (nt siroliimus, everoliimus) võib suurendada trombootilise mikroangiopaatia (sh trombootiline trombotsütopeeniline purpur ja hemolüütiline ureemiline sündroom) tekkeriski (vt lõik 4.4).

Kuna takroliimuse ravi võib olla seotud hüperkaleemiaga või suurendada olemasolevat hüperkaleemiat, siis suurt kaaliumi tarbimist või kaaliumi säästvaid diureetikume (nt amiloriid, triamtereen või spironolaktoon) tuleb vältida (vt lõik 4.4). Ettevaatlik tuleb olla takroliimusega samaaegselt manustatavate toimeainetega, mis suurendavad kaaliumi taset seerumis, näiteks trimetoprim ja kotrimoksasool (trimetoprim/sulfametoksasool), sest on teada, et trimetoprim toimib nagu kaaliumi säästev diureetikum amiloriid. Soovitatav on seerumi kaaliumisisalduse hoolikas jälgimine.

<u>Takroliimuse toime teiste ravimite metabolismile</u>

Takroliimus on teadaolev CYP3A4 inhibiitor; seega võib takroliimuse samaaegne kasutamine ravimitega, mida teadaolevalt metaboliseerib CYP3A4, mõjutada nende ravimite metabolismi. Samaaegsel kasutamisel takroliimusega pikeneb tsüklosporiini poolväärtusaeg. Peale selle võivad tekkida sünergilised/aditiivsed nefrotoksilised toimed. Seetõttu ei ole tsüklosporiini ja takroliimuse

samaaegne kasutamine soovitatav ja tuleb olla ettevaatlik takroliimuse manustamisel patsientidele, kes on varem saanud tsüklosporiini (vt lõigud 4.2 ja 4,4).
Takroliimus suurendas fenütoiinisisaldust veres.
Takroliimus võib vähendada steroididel põhinevate rasestumisvastaste vahendite kliirensit, suurendades hormooni kontsentratsiooni, mistõttu tuleb olla rasestumisvastaste vahendite valimisel ettevaatlik.
Takroliimuse koostoimete kohta statiinidega on vähe andmeid. Kliiniliste andmete kohaselt jääb takroliimuse samaaegsel manustamisel statiinide farmakokineetika suures osas muutumatuks. Loomadega saadud andmed näitavad, et takroliimus võib vähendada pentobarbitaali ja antipüriini kliirensit ja pikendada nende poolväärtusaega.

Mükofenoolhape
Ettevaatlik tuleb olla kombineeritud ravi muutmisel tsüklosporiinilt takroliimusele, kuna see häirib mükofenoolhappe enterohepaatilist retsirkulatsiooni ja võib põhjustada mükofenoolhappe ekspositsiooni muutusi. Ravimid, mis mõjutavad mükofenoolhappe enterohepaatilist tsüklit võivad vähendada mükofenoolhappe plasmataset ja efektiivsust. Ravi muutmisel tsüklosporiinilt takroliimusele või vastupidi võib vajalik olla mükofenoolhappe terapeutiline jälgimine.

Teised kliiniliselt kahjulike tagajärgedega koostoimed

Immunosupressandid võivad kahjustada immuunvastuse tekkimist vaktsineerimisele ning vaktsineerimise toime võib ravi ajal takroliimusega väheneda. Tuleb vältida nõrgestatud elusvaktsiinide kasutamist (vt lõik 4.4).

Lapsed

Koostoimete uuringuid on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Andmed inimeste kohta näitavad, et takroliimus läbib platsenta. Siirdatud organitega patsientidelt saadud vähesed andmed ei näita ravi ajal takroliimusega kõrvaltoimete riski suurenemist raseduse kulule ja tulemusele võrreldes teiste immunosupressiivsete ravimite kasutamisega. Teatatud on siiski iseeneslike abortide juhtumitest. Praeguseks puuduvad teised asjakohased epidemioloogilised andmed. Rasedate ravi takroliimusega võib kaaluda, kui puudub ohutum alternatiiv ja kui võimalik risk lootele on põhjendatav ravi eeldatava kasulikkusega. Kokkupuute korral emakas on soovitatav jälgida vastsündinut takroliimuse võimalike kõrvaltoimete suhtes (eelkõige toimeid neerudele). Esineb enneaegse sünnituse (< 37 nädalat) (esinemissagedus 66 sündi 123-st, s.t 53,7%; andmed näitavad siiski, et enamikul vastsündinutest oli oma sünni rasedusnädala kohta normaalne sünnikaal) ja vastsündinu hüperkaleemia oht (esinemissagedus 8 vastsündinul 111-st, s.t 7,2%), mis siiski spontaanselt normaliseerub. Rottidel ja küülikutel põhjustas takroliimus embrüo ja loote toksilisust emasloomale toksilistes annustes (vt lõik 5.3).

Imetamine

Inimestega saadud andmed näitavad, et takroliimus eritub rinnapiima. Kahjulikke toimeid vastsündinule ei saa välistada ja seetõttu ei tohi naised Envarsuse kasutamise ajal imetada.

Fertiilsus

Rottidel täheldati takroliimuse kahjulikku toimet isasloomade fertiilsusele spermatosoidide arvu ja liikuvuse vähenemisena (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Envarsus mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Takroliimus võib põhjustada nägemishäireid või neuroloogilisi häireid. Seda toimet võib tugevdada Envarsuse manustamine koos alkoholiga.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Takroliimuse kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed (tekkisid > 10% patsientidest) on treemor, neerufunktsiooni kahjustus, hüperglükeemilised seisundid, suhkurtõbi, hüperkaleemia, infektsioonid, hüpertensioon ja unetus.

Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoimete esinemissagedus on määratletud järgmiselt: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10); aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100); harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000); väga harv (< 1/10 000), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Infektsioonid ja infestatsioonid
Takroliimust kasutavatel patsientidel on sageli suurenenud (viirus-, bakteriaalsete, seen- ja algloomadest põhjustatud) infektsioonide risk. Olemasolevad infektsioonid võivad süveneda. Võib tekkida nii generaliseerunud kui ka paikseid infektsioone.
Immunosupressantidega, sealhulgas takroliimusega ravitavatel patsientidel, on esinenud CMV-infektsiooni, BK-viirusega seotud nefropaatia juhtumeid, samuti JC-viirusega seotud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) juhtumeid.

Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)
Immunosupressiivset ravi saavatel patsientidel on suurenenud pahaloomuliste kasvajate tekkimise risk. Seoses takroliimusega teostatud raviga on esinenud hea- ja pahaloomulisi kasvajaid, sealhulgas Epsteini-Barri viirusega seotud lümfoproliferatiivseid häireid ja pahaloomulisi nahakasvajaid.

Immuunsüsteemi häired
Takroliimust kasutavatel patsientidel on esinenud allergilisi ja anafülaksialaadseid reaktsioone (vt lõik 4.4).

Organsüsteemi klass	**Kõrvaltoimete esinemissagedus**					
	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Vere ja lümfi-süsteemi häired		aneemia, trombo-tsütopeenia, leuko-peenia, kõrvale-kalded vere puna-liblede analüüside tulemustes, leukotsütoos	koagulo-paatiad, pantsüto-peenia, neutropeenia, kõrvalekalded hüübimis- ja veritsus-analüüsides, trombootiline mikro-angiopaatia	trom-bootiline trombotsüto-peeniline purpur, hüpopro-trombineemia		isoleeritud puna-vererakuline aplaasia, agranulo-tsütoos, hemolüütiline aneemia, febriilne neutropeenia
Endokriinsüsteemi häired				hirsutism		

Organsüsteemi klass	**Kõrvaltoimete esinemissagedus**					
	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Ainevahetus- ja toitumishäired	suhkurtõbi, hüper-glükeemilised seisundid, hüper-kaleemia	anoreksia, metaboolsed atsidoosid, teised elektrolüütide tasakaalu muutused, hüponatreemia, vedeliku ülekoormus, hüperurikeemia, hüpomagneseemia, hüpokaleemia, hüpokaltseemia, söögiisu vähenemine, hüperkolestero-leemia, hüperlipideemia, hüpertriglütseri-deemia, hüpofosfateemia	dehüdratsioon, hüpoglü-keemia, hüpoprotei-neemia, hüperfosfa-teemia			
Psühhiaatrilised häired	unetus	segasus ja desorientatsioon, depressioon, ärevuse sümptomid, hallutsinatsioon, vaimsed häired, depressiivne meeleolu, meeleolu muutused ja häired, hirmuunenäod	psühhootiline häire			
Närvisüsteemi häired	peavalu, treemor	närvisüsteemi häired, krambid, teadvuse häired, perifeersed neuropaatiad, peapööritus, paresteesiad ja düsesteesiad, kirjutamishäired	entsefalo-paatia, aju verevalumid ja tserebrovasku-laarsed atakid, kooma, kõne- ja keelelised häired, halvatus ja parees, mälukaotus	hüpertoonia	müasteenia	pöörduv posterioore entsefalopaatia sündroom (PRES)
Silma kahjustused		silma kahjustused, ähmane nägemine, fotofoobia	kae	pimedus		nägemisnärvi neuropaatia
Kõrva ja labürindi kahjustused		tinnitus	hüpakuusia	neurosensoorne kurtus	Kuulmis-kahjustus	

Organsüsteemi klass	**Kõrvaltoimete esinemissagedus**					
	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Südame häired		pärgarterite isheemilised häired, tahhükardia	südamepuudu-likkused, ventrikulaar-sed arütmiad ja südame-seiskus, supraventriku-laarsed arütmiad, kardiomüo-paatiad, ventrikulaarne hüpertroofia, südamepekslemine	perikardi efusioon	*Torsades de pointes*	
Vaskulaarsed häired	hüpertensioon	trombemboolsed ja isheemilised tüsistused, hüpotensiivsed vaskulaarsed häired, verejooks, perifeersed vaskulaarsed häired	jäsemete süvaveeni-tromboos, šokk, infarkt			
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		parenhümatoossed kopsu häired, düspnoe, pleura efusioon, köha, farüngiit, ninakinnisus ja põletikud	hingamis-puudulikkus, hingamisteede häired, astma	äge respiratoorne distressi sündroom		
Seedetrakti häired	kõhulahtisus, iiveldus	seedetrakti nähud ja sümptomid, oksendamine, seedetrakti- ja kõhuvalud, seedetrakti põletikulised seisundid, seedetrakti verejooksud, seedetrakti haavand ja perforatsioon, astsiit, stomatiit ja haavandid, kõhukinnisus, düspeptilised nähud ja sümptomid, kõhugaasid, kõhupuhitus ja kõhu suurenemine, vedel väljaheide	äge ja krooniline pankreatiit, peritoniit, paralüütiline iileus, gastroöso-fageaalne reflukshaigus, mao tühjenemise halvenemine	pankrease pseudotsüst, subiileus		
Maksa ja sapiteede häired		sapijuha häired, maksarakkude kahjustus ja hepatiit, kolestaas ja kollatõbi		venooklusiivne maksahaigus, maksaarteri tromboos	Maksa-puudulikkus	

Organsüsteemi klass	**Kõrvaltoimete esinemissagedus**					
	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		lööve, kihelus, alopeetsia, akne, suurenenud higistamine	dermatiit, valgustund-likkus	toksiline epidermaalnekrolüüs (Lyelli sündroom)	Stevensi-Johnsoni sündroom	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		artralgia, seljavalu, lihaskrambid, jäsemevalu	liigese kahjustused	vähenenud liikuvus		
Neerude ja kuseteede häired	neerufunkt-siooni kahjustus	neerupuudulikkus, äge neerupuudu-likkus, toksiline nefropaatia, neerutuubulite nekroos, kuseteede häired, oliguuria, põie ja kusitiga seotud sümptomid	Hemolüütilis-ureemiline sündroom, anuuria		nefropaatia, hemorraagi-line tsüstiit	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			düsmenorröa ja emaka-verejooks			
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		palavik, valu ja ebamugavustunne, asteenilised seisundid, turse, kehatemperatuuri tajumise häired,	gripilaadne haigus, närvilisuse-tunne, ebanormaalne enesetunne, hulgiorgan-puudulikkus, survetunne rindkeres, temperatuuri talumatus	kukkumine, haavand, pitsitustunne rindkeres, janu	rasvkoe osakaalu suurenemine	
Uuringud	kõrvale-kalded maksafunkt-siooni analüüside vastustes	vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine, kehakaalu suurenemine	amülaasi aktiivsuse suurenemine veres, kõrvalekalded EKG uuringutule-mustes, kõrvalekalded südame löögisageduse ja pulsi uuringutule-mustes, kehakaalu vähenemine, vere laktaat-dehüdro-genaasi aktiivsuse suurenemine		kõrvalekalde d ehhokardio-grammis	
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		esmane siiriku funktsioonihäire				

Täheldatud on vigu ravimi annustamisel, sealhulgas takroliimuse toimeainet kiiresti vabastavate ja toimeainet prolongeeritult vabastavate ravimvormide tahtmatut või järelevalveta vahetamist. Seoses sellega on esinenud mitmeid siiriku äratõukereaktsiooni juhtumeid.

Envarsust kasutavate neerusiirdamise läbi teinud patsientide kliinilistes uuringutes olid kõige sagedamad kõrvaltoimed (vähemalt 2% patsientidest) treemor, suhkurtõbi, vere kreatiniinisisalduse suurenemine, kuseteede infektsioon, hüpertensioon, BK-viiruse infektsioon, neerufunktsiooni kahjustus, kõhulahtisus, erinevate ainete toksiline toime ja toksiline nefropaatia, mida kõiki teadaolevalt esineb sellel immunosupressiivset ravi saaval patsientide populatsioonil. Kokkuvõttes ei olnud olulisi erinevusi uuritava ravimina üks kord ööpäevas manustatava Envarsuse ja takroliimuse toimeainet kiiresti vabastavate kapslitega (Prograf) eeldatavalt põhjuslikult seotud kõrvaltoimete profiilides.
Envarsust kasutavate maksasiirdamise läbi teinud patsientide kliinilistes uuringutes olid kõige sagedamad kõrvaltoimed (vähemalt 2% patsientidest) treemor, peavalu, väsimus, hüperkaleemia, hüpertensioon, neerupuudulikkus, vere kreatiniinisisalduse suurenemine, peapööritus, C-hepatiit, lihasspasmid, naha seeninfektsioon, leukopeenia, sinusiit ja ülemiste hingamisteede infektsioon, mida kõiki teadaolevalt esineb sellel immunosupressiivset ravi saaval patsientide populatsioonil. Nagu neerusiirdamise läbi teinud patsientidelgi, ei olnud olulisi erinevusi üks kord ööpäevas manustatava Envarsuse ja takroliimuse toimeainet kiiresti vabastavate kapslitega (Prograf) eeldatavate kõrvaltoimete profiilides.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisega on vähe kogemusi. Takroliimuse kasutamisel on esinenud mitu juhusliku üleannustamise juhtumit. Sümptomiteks on olnud treemor, peavalu, iiveldus ja oksendamine, infektsioonid, nõgestõbi, letargia ja vere uurea lämmastiku, seerumi kreatiniinisisalduse ja alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine.
Spetsiifilist antidooti takroliimusega ravile ei ole. Üleannustamise korral tuleb rakendada üldtoetavaid meetmeid ja sümptomaatilist ravi.
Suure molekulmassi, vähese vesilahustuvuse ning ulatusliku erütrotsüütide ja plasmavalkudega seondumise tõttu ei ole takroliimus dialüüsitav. Üksikutel patsientidel, kellel on sisaldus vereplasmas olnud väga suur, on toksiliste kontsentratsioonide vähendamisel olnud efektiivsed hemofiltratsioon või diafiltratsioon. Suukaudse mürgistuse korral võib aidata maoloputus ja/või adsorbendid (nt aktiivsüsi), kui neid kasutatakse kohe pärast manustamist.
Tuleb siiski märkida, et Envarsuse üleannustamisega otsene kogemus puudub.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, kaltsineuriini inhibiitorid, ATC-kood: L04AD02

Toimemehhanism

Molekulaarsel tasandil näib takroliimuse toimeid vahendavat seondumine tsütosoolse valguga (FKBP12), mis kutsub esile ühendi rakkudesisest akumulatsiooni. FKBP12-takroliimuse kompleks seondub spetsiifiliselt ja konkureerivalt kaltsineuriiniga ja inhibeerib kaltsineuriini, põhjustades T-rakkude signaali edastamisteede kaltsiumist sõltuvat inhibeerimist, takistades sellega tsütokiini geenide diskreetse kogumi transkriptsiooni.

Farmakodünaamilised toimed

Takroliimus on väga tugevatoimeline immunosupressiivne aine, mille aktiivsust on tõestatud *in vitro* ja *in vivo* katsetes.
Takroliimus inhibeerib eelkõige tsütotoksiliste lümfotsüütide moodustumist, mis on siiriku äratõukereaktsiooni peamised põhjustajad. Takroliimus supresseerib T-rakkude aktiveerumist ja T-abistajarakkudest sõltuvat B-rakkude proliferatsiooni, samuti lümfokiinide moodustumist (nt interleukiin-2, -3, ja γ-interferoon) ning interleukiin-2 retseptori ekspressiooni.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Üks kord ööpäevas manustatava takroliimuse kliiniliste uuringute tulemused

Neeru siirdamine
Envarsuse ja Prografi efektiivsust ja ohutust kasutamisel kombinatsioonis mükofenolaatmofetiili (MMF), kortikosteroididega ja IL-2 retseptori antagonistiga vastavalt standardravile, võrreldi randomiseeritud topeltpimedas topeltplatseeboga uuringus 543-l patsiendil, kellele oli tehtud *de novo* neerusiirdamine.
Ühe või rohkem kui ühe kliiniliselt oletatud ja ravitud äratõukereaktsiooni episoodiga patsientide osakaal 360-päevases uuringus oli Envarsuse rühmas (N = 268) 13,8% ja Prografi rühmas (N = 275) 15,6%. Kekselt hinnatud, biopsiaga kinnitatud ägeda äratõukereaktsiooni esinemissagedus 360-päevase uuringu jooksul oli Envarsuse rühmas (N = 268) 13,1% ja Prografi rühmas (N = 275) 13,5%. Ebaõnnestumise määr, mõõdetuna liittulemusnäitajaga, mis hõlmas surma, siiriku kaotust, keskselt hinnatud biopsiaga kinnitatud ägedat äratõukereaktsiooni ja patsiendi kadumist jälgimisel, oli Envarsuse rühmas 18,3% ja Prografi rühmas 19,6%. Ravimitevaheline (Envarsus – Prograf) erinevus oli –1,35% (95% usaldusvahemik [–7,94%, 5,27%]). Seoses raviga tekkinud surmaga lõppenud kõrvaltoimete esinemissagedus oli Envarsust kasutanud patsientidel 1,8% ja Prografi kasutanud patsientidel 2,5%.

Envarsuse ja Prografi efektiivsust ja ohutust, kasutamisel koos mükofenolaatmofetiili (MMF) või mükofenolaatnaatriumi (MPS) ja kortikosteroididega, võrreldi 324-l stabiilsel patsiendil, kellele oli tehtud neerusiirdamine. Kohalikul hinnangul biopsiaga kinnitatud ägeda äratõukereaktsiooni esinemissagedus 360 päeva kestnud uuringu jooksul oli pärast Prografilt üleminekut annuse suhtega 1 : 0,7 (mg:mg) Envarsuse rühmas (N = 162) 1,2% ja Prografiga jätkanud rühmas (N = 162) 1,2%. Ebaõnnestumise määr, mõõdetuna liittulemusnäitajaga, mis hõlmas surma, siiriku kaotust, kohalikul hinnangul biopsiaga kinnitatud ägedat äratõukereaktsiooni ja patsiendi kadumist jälgimisel, oli nii Envarsuse kui ka Prografi rühmas 2,5%. Ravimitevaheline (Envarsus – Prograf) erinevus oli 0% (95% usaldusintervall [-4,21%, 4,21%]). Ravi ebaõnnestumise määr, kasutades sama liittulemusnäitajat, keskselt hinnatud biopsiaga kinnitatud ägedat äratõukereaktsiooni oli Envarsuse rühmas 1,9% ja Prografi rühmas 3,7% (95% usaldusintervall [–6,51%, 2,31%]). Seoses raviga tekkinud surmaga lõppenud kõrvaltoimete esinemissagedus oli 1,2% Envarsust kasutanud patsientidel ja 0,6% Prografi kasutanud patsientidel.

Maksa siirdamine
Envarsuse ja takroliimuse toimeainet kiiresti vabastavate kapslite farmakokineetikat, efektiivsust ja ohutust kasutamisel koos kortikosteroididega võrreldi 117-l patsiendil, kellele oli tehtud maksa siirdamine, kellest 88 said ravi Envarsusega. *De novo* maksasiirdamise uuringus raviti Envarsusega 29 uuringus osalejat. Biopsiaga kinnitatud ägeda äratõukereaktsiooni esinemissagedus 360-päevasel uuringuperioodil ei olnud Envarsuse rühmas ja takroliimuse toimeainet kiiresti vabastava ravimvormi rühmas oluliselt erinev. Seoses raviga tekkinud surmaga lõppenud kõrvaltoimete üldine esinemissagedus koondpopulatsioonis, *de novo* ja stabiilsetel patsientidel, kellele oli tehtud neerusiirdamine, ei olnud Envarsuse rühmas ja takroliimuse toimeainet kiiresti vabastava ravimvormi rühmas oluliselt erinev.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Envarsuse suukaudne biosaadavus vähenes ravimpreparaadi manustamisel pärast sööki; manustamisel kohe pärast suure rasvasisaldusega söögikorda vähenes imendumise ulatus 55% ja maksimaalne kontsentratsioon plasmas vähenes 22%. Seetõttu tuleb maksimaalse imendumise saavutamiseks tuleb Envarsust üldjuhul võtta tühja kõhuga.
Inimestel saab takroliimus imenduda kogu seedetrakti kaudu. Saadaval olev takroliimus imendub üldjuhul kiiresti. Envarsus on takroliimuse toimeainet prolongeeritult vabastav ravimvorm, millel on pikaajalisem suukaudse imendumise profiil ja keskmine aeg maksimaalse kontsentratsioonini veres (C_{max}) tasakaalukontsentratsioonil ligikaudu 6 tundi (t_{max}).

Takroliimuse imendumine varieerub ja keskmine suukaudne biosaadavus on vahemikus 20…25% (individuaalne varieerumine täiskasvanud patsientidel 6…43%). Siirdatud neeruga patsientidel on Envarsuse suukaudne biosaadavus ligikaudu 40% suurem kui takroliimuse toimeainet kiiresti vabastava ravimvormi (Prograf) sama annuse puhul.

Envarsuse puhul täheldati suuremat C_{avg} (~50%), väiksemat madalaima sisalduse maksimaalset varieerumist (C_{max}/C_{min}) ja pikemat T_{max}-i kui nii takroliimuse toimeainet kiiresti vabastaval ravimvormil (Prograf) kui ka takroliimuse üks kord ööpäevas manustataval ravimvormil (Advagraf). Envarsuse tablettide manustamisel olid C_{max}-i keskmised väärtused ning varieerumise ulatus ja aste protsentides tunduvalt väiksemad.

Envarsuse puhul on tasakaalukontsentratsioonil AUC ja väikseimate kontsentratsioonide vahel täisveres tugev korrelatsioon. Seetõttu võimaldab väikseimate kontsentratsioonide jälgimine täisveres süsteemset kontsentratsiooni hästi hinnata.

In vitro analüüsitulemused näitavad, et puudub risk *in vivo* annuse enneaegseks vabanemiseks seoses alkoholi tarbimisega.

Jaotumine

Takroliimuse jaotumist inimorganismis pärast intravenoosset infusiooni võib kirjeldada kahefaasilisena.

Takroliimus seondub süsteemses vereringes tugevasti erütrotsüütidega, mille tulemusena toimub täisvere/plasma kontsentratsioonide jaotumine ligikaudu suhtega 20 : 1. Takroliimus seondub plasmas tugevasti (> 98,8%) plasmavalkudega, põhiliselt seerumi albumiini ja α-1-happe glükoproteiiniga. Takroliimus jaotub kehas ulatuslikult. Plasmakontsentratsioonidel põhinev jaotusmaht tasakaalukontsentratsioonil on ligikaudu 1300 l (tervetel uuringus osalejatel). Vastav täisverel põhinev keskmine jaotusmaht on 47,6 l.

Biotransformatsioon

Takroliimus metaboliseerub laialdaselt maksas, eelkõige tsütokroom P450-3A4 (CYP3A4) ja tsütokroom P450-3A5 (CYP3A5) toimel. Takroliimus metaboliseerub olulisel määral ka sooleseinas. On määratud kindlaks mitu metaboliiti. Ainult ühel neist on leitud *in vitro* takroliimusega sarnast immunosupressiivset aktiivsust. Teistel metaboliitidel on vaid nõrk immunosupressiivne aktiivsus või see puudub. Süsteemses vereringes esineb madalatel kontsentratsioonidel vaid üht inaktiivset metaboliiti. Seega ei osale metaboliidid takroliimuse farmakoloogilises aktiivsuses.

Eritumine

Takroliimus on aeglase kliirensiga aine. Tervetel uuringus osalejatel oli täisveres esinenud kontsentratsioonide põhjal hinnatud keskmine kogu keha kliirens 2,25 l/h. Täiskasvanud maksa-, neeru- ja südamesiirdamise läbi teinud patsientidel on täheldatud vastavalt väärtusi 4,1 l/h, 6,7 l/h ja

3,9 l/h. Siirdamisjärgselt täheldatud kõrgemaid kliirenseid arvatakse põhjustavat sellised tegurid nagu väike hematokriti ja valkude sisaldus, mille tulemusena suureneb takroliimuse seondumata fraktsioon, või kortikosteroidide toimel suurenenud metabolism.
Takroliimuse poolväärtusaeg on pikk ja varieeruv. Tervetel uuringus osalejatel on keskmine poolväärtusaeg täisveres ligikaudu 30 tundi.
Pärast ^{14}C-märgistusega takroliimuse intravenoosset ja suukaudset manustamist väljus enamus radioaktiivsusest väljaheitega. Ligikaudu 2% radioaktiivsusest eritus uriiniga. Uriinist ja väljaheitest leiti vähem kui 1% muutumatul kujul eritunud takroliimusest, mis näitas, et takroliimus metaboliseerub enne eritumist peaaegu täielikult: põhiline eritumistee on eritumine sapiga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottide ja paavianidega tehtud toksilisuse uuringutes oli esmased kahjustunud elundid neerud ja pankreas. Rottidel põhjustas takroliimus toksilisi toimeid närvisüsteemile ja silmadele. Küülikutel täheldati pärast takroliimuse intravenoosset manustamist pöörduvaid kardiotoksilisi toimeid.
Rottidel ja küülikutel täheldati toksilisust embrüol ja lootel vaid annustel, mis põhjustasid emasloomadel olulist toksilisust. Toksilised annused kahjustasid rottide emasloomade reproduktiivfunktsiooni, sealhulgas poegimist, ja järglastel oli vähenenud sünnikaal, elujõulisus ja kasv.
Rottidel täheldati takroliimuse kahjulikku toimet isasloomade fertiilsusele spermatosoidide arvu ja liikuvuse vähenemisena.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Hüpromelloos
Laktoosmonohüdraat
Makrogool 6000
Poloksameer 188
Magneesiumstearaat
Viinhape (E334)
Butüülhüdroksütolueen (E321)
Dimetikoon 350

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

30 kuud.

Pärast alumiiniumkilest ümbrise avamist: 45 päeva.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Hoida alumiiniumkilest originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Polüvinüülkloriid-/alumiiniumblistrid, mis sisaldavad 10 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti. Alumiiniumkilest ümbrisesse on pakitud 3 blistrit koos desikandiga.

Pakendid suurusega 30, 60 ja 90 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Envarsus 0,75 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

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

Envarsus 1 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

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

Envarsus 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18. juuli 2014
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 06. juuni 2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
http://www.ema.europa.eu.

II LISA

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51-61
D-59320 Ennigerloh
Saksamaa

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Austria

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:
- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne ravimi turuletulekut igas liikmesriigis, peab müügiloa hoidja kooskõlastama koolitusprogrammi formaadi ja sisu riikliku pädeva asutusega. Müügiloa hoidja peab tagama, et ravimi turuletulekul oleksid kõik tervishoiutöötajad, kes oodatavalt hakkavad Envarsust määrama või välja jagama, on varustatud koolitusmaterjalidega.
Koolitusmaterjalid peavad sisaldama järgmist:
- ravimi omaduste kokkuvõte ja pakendi infoleht;
- koolitusmaterjal tervishoiutöötajatele;
- patsiendi kaart, mis antakse patsiendile koos ravimiga.
-

Koolitusmaterjal tervishoiutöötajale peab sisaldama järgmisi põhikomponente:
- registreeritud näidustused;
- ravimit määrates ja välja jagades on vajalik juhtida tähelepanu ravimivormile (prolongeeritud toimeaine vabanemine) ja annustamisele (manustamine üks kord ööpäevas);
- oluline on vältida tahtmatut üleminekut takroliimust sisaldavate teistele ravimitele ning teadlik olla üle- või alaannustamise ohust juhul, kui jälgimine on ebapiisav;
- üle- ja alaannustamisega kaasnevad terviseriskid;
- vajalik on spetsialistiga konsulteerida ja spetsialistipoolne jälgimine, kui tehakse kliiniline otsus viia patsient üle takroliimust sisaldavale teisele ravimile;
- patsiendi kaardi roll on tagada, et patsiendid on teadlikud ravimist mida nad võtavad ning anda soovitusi ohutuks ja tõhusaks kasutamiseks, eelkõige et üks kord ööpäevas manustada ning oluline on vältida takroliimust sisaldavate erinevate ravimite vahetamist, v.a arsti otsusel ja järelevalvel.

Patsiendi kaart peab sisaldama järgmisi põhikomponente:
- ravimi nimi;
- ravimit manustatakse üks kord ööpäevas;
- oluline, et vältida takroliimust sisaldavate erinevate ravimite vahetamist, v.a arsti otsusel ja järelevalvel.

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

BLISTRITE KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Envarsus 0,75 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
tacrolimusum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 0,75 mg takroliimust (monohüdraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
60 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
90 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Üks kord ööpäevas.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Desikanti mitte alla neelata.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Kõik toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid tuleb ära kasutada 45 päeva jooksul alates alumiiniumümbrise avamisest.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Hoida alumiiniumkilest originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBRID

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Envarsus 0,75 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Envarsus 0,75 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
tacrolimus

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Chiesi

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Üks kord ööpäevas.

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

ALUMIINIUMKILEST ÜMBRIS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Envarsus 0,75 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
tacrolimus
Suukaudne.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

30 tabletti

6. MUU

Kõik toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid tuleb ära kasutada 45 päeva jooksul alates alumiiniumümbrise avamisest.
Hoida alumiiniumkilest originaalpakendis, valguse eest kaitstult.
Üks kord ööpäevas.

Chiesi

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

BLISTRITE KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Envarsus 1 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
tacrolimusum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 1 mg takroliimust (monohüdraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
60 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
90 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Üks kord ööpäevas.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Desikanti mitte alla neelata.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Kõik toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid tuleb ära kasutada 45 päeva jooksul alates alumiiniumümbrise avamisest.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Hoida alumiiniumkilest originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBRID

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Envarsus 1 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Envarsus 1 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
tacrolimus

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Chiesi

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Üks kord ööpäevas.

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

ALUMIINIUMKILEST ÜMBRIS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Envarsus 1 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
tacrolimus
Suukaudne.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

30 tabletti

6. MUU

Kõik toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid tuleb ära kasutada 45 päeva jooksul alates alumiiniumümbrise avamisest.
Hoida alumiiniumkilest originaalpakendis, valguse eest kaitstult.
Üks kord ööpäevas.

Chiesi

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

BLISTRITE KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Envarsus 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
tacrolimusum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 4 mg takroliimust (monohüdraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
60 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
90 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Üks kord ööpäevas.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Desikanti mitte alla neelata.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Kõik toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid tuleb ära kasutada 45 päeva jooksul alates alumiiniumümbrise avamisest.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Hoida alumiiniumkilest originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBRID

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Envarsus 4 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Envarsus 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
tacrolimus

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Chiesi

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Üks kord ööpäevas.

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

ALUMIINIUMKILEST ÜMBRIS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Envarsus 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
tacrolimus
Suukaudne.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

30 tabletti

6. MUU

Kõik toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid tuleb ära kasutada 45 päeva jooksul alates alumiiniumümbrise avamisest.
Hoida alumiiniumkilest originaalpakendis, valguse eest kaitstult.
Üks kord ööpäevas.

Chiesi

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Envarsus 0,75 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
Envarsus 1 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
Envarsus 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

takroliimus

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord
1. Mis ravim on Envarsus ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Envarsuse võtmist
3. Kuidas Envarsust võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Envarsust säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Envarsus ja milleks seda kasutatakse

Envarsus sisaldab toimeainena takroliimust. See on immunosupressant. Teie keha immuunsüsteem püüab pärast teile neeru või maksa siirdamist uut elundit ära tõugata.

Envarsust kasutatakse teie keha immuunvastuse vähendamiseks, et võimaldada kehal siirdatud elund vastu võtta.

Teile võidakse anda Envarsust ka siirdatud maksa, neeru, südame või muu elundi jätkuva äratõukereaktsiooni korral, kui teie varasema raviga ei õnnestunud seda siirdamisjärgset immuunvastust vähendada.

Envarsust kasutatakse täiskasvanutel.

2. Mida on vaja teada enne Envarsuse võtmist

Envarsust ei tohi võtta
- kui olete takroliimuse või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui olete siroliimuse või ükskõik millise makroliidantibiootikumi (nt erütromütsiin, klaritromütsiin, josamütsiin) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud
Envarsus sisaldab toimeainena takroliimust, mis on toimeainet prolongeeritult vabastava ravimvormina. Envarsust võetakse üks kord ööpäevas ja seda **ei** saa annust muutmata vahetada takroliimust sisaldavate teiste (toimeainet kiiresti või prolongeeritult vabastavate) ravimitega.

Enne Envarsuse võtmist pidage nõu oma arstiga või apteekriga,
- kui teil on või on olnud maksahäireid;
- kui teil on rohkem kui üks päev kestev kõhulahtisus;
- kui te võtate mõnda ravimit, mida on nimetatud lõigus „Muud ravimid ja Envarsus“;

- kui teil on südame elektrilise aktiivsuse muutused, mida nimetatakse QT-intervalli pikenemiseks.
- kui tunnete tugevat kõhuvalu koos muude sümptomitega, sh külmavärinad, palavik, iiveldus või oksendamine, või ilma nendeta;
- infektsioon, mis toob kaasa probleemid neerudega või neuroloogilised sümptomid;
- peavalu, vaimse seisundi muutus, krambihood ja nägemishäired;
- nõrkus, naha või silma värvuse muutus, lihtsalt tekkivad verevalumid, infektsioon, köha, aneemia;
- kui teil on või on olnud väikseimate veresoonte kahjustus, mida nimetatakse trombootiliseks mikroangiopaatiaks/trombootiliseks trombotsütopeeniliseks purpuraks/hemolüütiliseks ureemiliseks sündroomiks. Rääkige oma arstile, kui teil tekib palavik, verevalumid naha all (mis võivad ilmneda punaste punktidena), seletamatu väsimus, segasus, naha või silmade kollasus, vähenenud uriinieritus, nägemiskadu ja krambid (vt lõik 4). Kui takroliimus võetakse koos siroliimuse või everoliimusega, võib nende sümptomite tekkerisk suureneda.

Vältige taimsete ravimite, nt naistepuna (*Hypericum perforatum*) või muude taimsete ravimite kasutamist, sest need võivad mõjutada Envarsuse efektiivsust ja teile vajaliku annuse suurust. Kahtluse korral pidage enne taimsete toodete või ravimite võtmist nõu oma arstiga.

Arstil võib osutuda vajalikuks teie Envarsuse annust kohandada või ta otsustab ravi takroliimusega lõpetada.

Peate oma arstiga regulaarselt ühendust võtma. Arstil võib osutuda vajalikuks teha teile aeg-ajalt vere või uriinianalüüse, südame- või silmauuringuid Envarsuse õige annuse määramiseks.

Envarsuse võtmise ajal peate piirama viibimist päikese käes ja ultraviolettkiirguse mõju. Põhjus on selles, et immunosupressandid võivad suurendada nahavähi riski. Kandke sobivaid kaitsvaid rõivaid ja kasutage suure kaitsefaktoriga päikesekreemi.

Lapsed ja noorukid
Envarsust ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta.

Muud ravimid ja Envarsus
Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid ja taimseid preparaate.

Envarsust ei ole soovitatav võtta koos tsüklosporiiniga (samuti siiriku äratõukereaktsiooni ennetamiseks kasutatav ravim).

Kui teil on vaja konsulteerida mõne muu arstiga peale siirdamisspetsialisti, öelge arstile, et võtate takroliimust. Teie arstil võib olla vajalik konsulteerida teie siirdamisspetsialistiga, kui peate kasutama muud ravimit, mis võib suurendada või vähendada takroliimuse sisaldust teie veres.

Envarsuse sisaldust veres võivad mõjutada teised teie poolt kasutatavad ravimid ning Envarsuse kasutamine võib mõjutada teiste ravimite sisaldust veres, mistõttu võib osutuda vajalikuks ravi katkestada või suurendada või vähendada Envarsuse annust.

Mõnedel patsientidel on teiste ravimite võtmise ajal suurenenud takroliimuse kontsentratsioon veres. See võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid, nagu neerude häired, närvisüsteemi häired ja südame rütmihäired (vt lõik 4).
Toime Envarsuse sisaldusele veres võib avalduda üsna varsti pärast teise ravimi kasutamise alustamist, seetõttu võib olla vajalik jälgida sageli Envarsuse sisaldust teie veres alates teise ravimi kasutamise esimestest päevadest ning sageli ravi ajal teise ravimi kasutamise jätkamisel. Mõned teised ravimid võivad põhjustada takroliimuse sisalduse vähenemist veres, mis võib suurendada siiratud elundi

äratõukereaktsiooni riski. Eelkõige peate arstile ütlema, kui kasutate või olete hiljuti kasutanud järgmisi ravimeid:

- seenevastased ravimid ja antibiootikumid, eelkõige makroliidantibiootikumid, mida kasutatakse infektsioonide raviks (nt ketokonasool, flukonasool, itrakonasool, posakonasool, vorikonasool, klotrimasool, isavukonasool, mikonasool, kaspofungiin, telitromütsiin, erütromütsiin, klaritromütsiin, josamütsiin, asitromütsiin, , rifampitsiin, rifabutin, isoniasiid ja flukloksatsilliin);
- letermoviir, mida kasutatakse inimese tsütomegaloviiruse põhjustatud haiguse ennetamiseks;
- HIV-i proteaasi inhibiitorid (nt ritonaviir, nelfinaviir, sakvinaviir), võimendav ravim kobitsistaat ja kombinatsioontabletid, või HIV mitte-nuklosiidsed pöördtanskriptaasi inhibiitorid (efavirens, etraviriin, nevirapiin), mida kasutatakse HIV-infektsiooni raviks;
- HCV proteaasi inhibiitorid (nt telapreviir, botsepreviir, kombinatsioon ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir koos dasabuviiriga või ilma, elbasviir/grasopreviir ja glekapreviir/pibrentasviir), mida kasutatakse C-hepatiidi raviks;
- nilotiniib ja imatiniib, idelalisiib, tseritiniib, krisotiniib, apalutamiid, ensalutamiid või mitotaan (kasutatakse teatud kasvajate raviks);
- mükofenoolhape, mida kasutatakse immuunsüsteemi pärssimiseks, et ära hoida transplantaadi äratõuget;
- maohaavandite ja reflukshaiguse ravimid (nt omeprasool, lansoprasool või tsimetidiin);
- antiemeetikumid, mida kasutatakse iivelduse ja oksendamise raviks (nt metoklopramiid);
- tsisapriid või antatsiid magneesium- ja alumiiniumhüdroksiid, mida kasutatakse kõrvetiste raviks;
- rasestumisvastased tabletid või muu hormoonravi etünüülöstradiooliga, hormoonravi danasooliga;
- kõrge vererõhu või südamehäirete ravimid (nt nifedipiin, nikardipiin, diltiaseem ja verapamiil);
- rütmihäirete ravimid (nt amiodaroon), mida kasutatakse arütmia (ebaühtlase südametegevuse) raviks;
- statiinid, mida kasutatakse kõrge kolesteroolisisalduse ja triglütseriididesisalduse raviks;
- karbamasepiin, fenütoiin või fenobarbitaal, mida kasutatakse epilepsia raviks;
- metamisool, mida kasutatakse valu ja palaviku raviks
- kortikosteroidid prednisoloon ja metüülprednisoloon, mis kuuluvad kortikosteroidide rühma ja mida kasutatakse põletike raviks või immuunsüsteemi supressiooniks (nt siiriku äratõukereaktsiooni korral);
- nefasodoon, kasutatakse depressiooni raviks;
- naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavad taimsed preparaadid või *Schisandra sphenanthera* ekstrakte sisaldavad taimsed preparaadid;
- kannabidiool (kasutatakse muu hulgas epilepsiahoogude raviks).

Teatage oma arstile, kui te saate C-hepatiidi ravi. C-hepatiidi ravimite kasutamine võib muuta teie maksafunktsiooni ja mõjutada takroliimuse sisaldust veres. Olenevalt C-hepatiidi raviks määratud ravimitest võib takroliimuse kontsentratsioon veres väheneda või suureneda. Pärast C-hepatiidi ravi alustamist võib teie arstil olla vajalik jälgida hoolikalt takroliimuse sisaldust veres ja vajadusel Envarsuse annust kohandada.

Teatage oma arstile, kui te võtate või teil on vaja võtta ibuprofeeni (kasutatakse palaviku, põletiku ja valu raviks), antibiootikume (kotrimoksasool, vankomütsiin või aminoglükosiid-antibiootikumid, nagu gentamütsiin), amfoteritsiin B-d (kasutatakse seeninfektsioonide raviks), või viirusvastaseid ravimeid (kasutatakse viiruslike infektsioonide raviks, nt atsikloviir, gantsikloviir, tsidofoviir, foskarnet). Need võivad samaaegsel kasutamisel Envarsusega neerude või närvisüsteemi häireid süvendada.

Öelge oma arstile, kui te võtate siroliimust või everoliimust. Kui takroliimus võetakse koos siroliimuse või everoliimusega, võib suureneda risk trombootilise mikroangiopaatia, trombootilise trombotsütopeenilise purpura ja hemolüütilise ureemilise sündroomi tekkeks (vt lõik 4).

Envarsuse võtmise ajal on teie arstil vaja ka teada, kui te kasutate kaaliumilisandeid või teatavaid diureetikume, mida kasutatakse südamepuudulikkuse, hüpertensiooni ja neeruhaiguste raviks (nt amiloriid, triamtereen või spironolaktoon) ning antibiootikume trimetoprim või kotrimoksasool, mis

võivad suurendada kaaliumi sisaldust teie veres, mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid (nt ibuprofeen), mida kasutatakse palaviku, põletiku ja valu korral, antikoagulante (verd vedeldavad ained) või suukaudseid diabeediravimeid.

Kui vajate vaktsineerimist, teatage sellest eelnevalt arstile.

Envarsus koos toidu ja joogiga
Ravi ajal Envarsusega vältige greibi söömist (ja greibimahla joomist), sest see võib mõjutada ravimi sisaldust veres.

Rasedus ja imetamine
Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.
Takroliimus eritub rinnapiima. Seetõttu ei tohi Envarsuse võtmise ajal last imetada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
Ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid, kui teil tekib pärast Envarsuse võtmist peapööritus või unisus või nägemise hägustumine. Need toimed on sagedamad, kui tarvitate ka alkoholi.

Envarsus sisaldab laktoosi
Envarsus sisaldab laktoosi (piimasuhkur).
- Envarsus 0,75 mg tabletid: 41,7 mg
- Envarsus 1 mg tabletid: 41,7 mg
- Envarsus 4 mg tabletid: 104 mg.

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas Envarsust võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
Seda ravimit võib teile määrata ainult siirdamispatsientide ravis kogenud arst.

Oluline teave
Veenduge retseptiravimit kätte saades alati, et olete saanud sama takroliimuse ravimi, välja arvatud, kui teie siirdamisarst ei ole teiega kokku leppinud ülemineku suhtes muule takroliimuse ravimile. Seda ravimit tuleb võtta üks kord ööpäevas. Kui see ravim ei ole väliselt samasugune või kui juhised annuse kohta on muutunud, pidage niipea kui võimalik nõu oma arsti või apteekriga, et olla kindel, et teil on õige ravim.

Kui palju Envarsust peab võtma
Algannuse teie siirdatud elundi äratõukereaktsiooni ennetamiseks määrab teie arst teie kehakaalu põhjal.

Algsed ööpäevased annused vahetult pärast siirdamist on üldjuhul vahemikus 0,11…0,17 mg kehakaalu 1 kg kohta ööpäevas, olenevalt siirdatud elundist. Äratõukereaktsiooni ravimisel võib kasutada samu annuseid.

Teie annus sõltub teie üldisest seisundist ja teistest immunosupressiivsetest ravimitest, mida kasutate. Pärast ravi alustamist selle ravimiga teeb arst teile õige annuse määramiseks sageli vereanalüüse. Edaspidi on vaja teha regulaarselt vereanalüüse õige annuse kindlaksmääramiseks ja annuse aeg-ajalt kohandamiseks. Teie seisundi stabiliseerumisel teie arst tavaliselt vähendab teie Envarsuse annust.

Kuidas tuleb Envarsuse tablette võtta
Envarsust võetakse suu kaudu üks kord ööpäevas, üldjuhul tühja kõhuga.

Võtke tabletid kohe pärast blistrist väljavõtmist. Tabletid tuleb koos klaasi veega **tervelt** alla neelata. Ärge neelake alla kileümbrises sisalduvat kuivatusainet (desikanti).

Kui kaua tuleb Envarsuse tablette võtta
Peate võtma Envarsust iga päev, kuni vajate immunosupressiooni oma siirdatud elundi äratõukereaktsiooni ennetamiseks. Peate oma arstiga regulaarselt ühendust pidama.

Kui te võtate Envarsust rohkem kui ette nähtud
Kui olete võtnud juhuslikult liiga palju Envarsust, pöörduge kohe oma arsti poole või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda.

Kui te unustate Envarsust võtta
Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata. Võtke tablett samal päeval niipea kui võimalik.

Kui te lõpetate Envarsuse võtmise
Ravi lõpetamine Envarsusega võib suurendada teie siirdatud elundi äratõukereaktsiooni ohtu. Ärge lõpetage ravi, enne kui arst annab teile selleks juhise.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Takroliimus vähendab teie keha kaitsemehhanismi (immuunsüsteem) ning see ei suuda enam nii hästi infektsioonidega võidelda. Seega võib suureneda teil Envarsuse võtmise ajal kalduvus infektsioonidele.
Mõned infektsioonid võivad olla rasked või surmavad ja sealhulgas võivad tekkida infektsioonid, mida põhjustavad bakterid, viirused, seened, parasiidid või teised infektsioonid.
Teatage kohe oma arstile, kui teil tekivad infektsiooni sümptomid, sealhulgas:
- palavik, köha, kurguvalu, nõrkus või üldine halb enesetunne
- mälukaotus, mõtlemisraskused, kõndimisraskused või nägemise kaotus – need võivad olla põhjustatud väga haruldasest ja raskest ajuinfektsioonist, mis võib olla surmav (progressiivne multifokaalne leukoentsefalopaatia, PML).

Raskete toimete tekkimisel võtke otsekohe ühendust oma arstiga.
Võib tekkida raskeid toimeid, sealhulgas allergilisi ja anafülaktilisi reaktsioone. Pärast ravi Envarsusega on esinenud hea- ja pahaloomuliste kasvajate teket.

Teatage oma arstile kohe, kui teil on või kui te kahtlustate endal ükskõik millist järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest:

Tõsised sagedad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):
- seedetrakti perforatsioon: tugev kõhuvalu koos muude sümptomitega, nagu külmavärinad, palavik, iiveldus või oksendamine, või ilma;
- siirdatud elundi ebapiisav talitlus;
- ähmane nägemine.

Tõsised aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st):
- trombootiline mikroangiopaatia (väikseimate veresoonte kahjustus), sealhulgas hemolüütilis-ureemiline sündroom on järgmiste sümptomitega seisund: vähene uriinieritus või uriinipeetus (äge neerupuudulikkus), äärmuslik väsimus, naha või silmade kollaseks muutumine (ikterus) ja ebanormaalne verevalumite tekkimine või veritsemine ja infektsiooni nähud.

Tõsised harvad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st):
- trombootiline trombotsütopeeniline purpur: on seisund, millega kaasneb väikseimate veresoonte kahjustus ja millele on iseloomulikud palavik ja nahaalused verevalumid, mis võivad avalduda punaste täppidena, koos või ilma seletamatu äärmusliku väsimuse, segasuse, naha või silmade kollaseks muutumisega (ikterus) ja ägeda neerupuudulikkuse sümptomitega (vähene uriinieritus või uriinipeetus) , nägemiskaotus ja krambihood;
- toksiline epidermaalne nekrolüüs: naha või limaskestade erosioon ja villidega kattumine, naha punetus ja turse naha koorumisega keha suurtel aladel;
- pimedus.

Tõsised väga harvad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 10 000-st):
- Stevensi-Johnsoni sündroom: seletamatu laialt levinud nahavalu, näoturse; tõsine haigestumine villidega nahal, suus, silmades ja suguelunditel; nõgestõbi, keele turse, punane või lilla edasileviv nahalööve, naha koorumine;
- *torsades de pointes*: südame löögisageduse muutus, millega võivad kaasneda, kuid ei pruugi sellised sümptomid nagu rindkerevalu (stenokardia), minestustunne, peapööritus või iiveldus, südamepekslemine (südamelöökide tundmine) ja hingamisraskus.

Tõsised kõrvaltoimed – esinemissagedus teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):
- oportunistlikud infektsioonid (bakteriaalsed, seen- ja viirusinfektsioonid ja algloomadest tingitud infektsioonid): pikaajaline kõhulahtisus, palavik ja kurguvalu;
- hea- ja pahaloomulisi kasvajaid on esinenud ravi järgselt immunosupressiooni tõttu;
- esinenud on isoleeritud erütrotsütaarse aplaasia (väga raskekujuline vere punaliblede arvu vähenemine), hemolüütilise aneemia (vere punaliblede vähenemine nende ebanormaalse lagunemise tõttu koos väsimusega) ja febriilse neutropeenia (infektsioonidega võitlevate üht tüüpi vere valgeliblede vähenemine koos palavikuga) juhtumeid. Nende kõrvaltoimete täpne esinemissagedus ei ole teada. Teil ei pruugi sümptomeid olla või olenevalt teie seisundi raskusest võib tekkida: väsimus, apaatia, ebanormaalne nahakahvatus, õhupuudus, pearinglus, peavalu, valu rinnus ning käe- ja jalalabade külmatunne;
- agranulotsütoosi juhtumid (vere valgeliblede raskekujuline vähenemine koos suuhaavandite, palaviku ja infektsiooni(de)ga). Teil ei pruugi sümptomeid olla või teil võib äkki tekkida palavik, vappekülm ja kurguvalu;
- allergilised ja anafülaktilised reaktsioonid järgmiste sümptomitega: äkki tekkiv sügelev lööve (nõgestõbi), käte, jalgade, pahkluupiirkonna, näo, huulte, suu või kõri turse (mis võib tekitada neelamis- või hingamisraskusi) ja minestustunne;
- pöörduv posterioorne entsefalopaatia sündroom (PRES): peavalu, segasus, meeleolu muutused, krambid ja nägemishäired. Need võivad olla mõnedel takroliimusega ravitud patsientidel esinenud häire, pöörduva posterioorse entsefalopaatia sündroomi (PRES) nähud;
- nägemisnärvi neuropaatia (nägemisnärvi häire): probleemid nägemisega, nagu nägemise ähmastumine, värvide nägemise muutus, nägemisteravuse muutus või nägemisvälja piiratus.

Allpool loetletud kõrvaltoimed võivad tekkida ka pärast Envarsuse saamist ja võivad olla tõsised:

Väga sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):
- veresuhkrusisalduse suurenemine, suhkurtõbi, vere kaaliumisisalduse suurenemine;
- unehäired;
- värinad, peavalu;
- vererõhu tõus;
- maksafunktsiooni analüüside vastustes kõrvalekalded;
- kõhulahtisus, iiveldus;
- neeruprobleemid.

Sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):
- vererakkude arvu vähenemine (trombotsüüdid, vere puna- või valgelibled), vere valgeliblede arvu suurenemine, muutused vere punaliblede arvus (vereanalüüside põhjal);
- vere magneesiumi-, fosfaatide-, kaaliumi-, kaltsiumi- või naatriumisisalduse vähenemine, vedeliku ülekoormus, vere kusihappe- või lipiididesisalduse suurenemine, söögiisu halvenemine, söögiisu kaotus, vere happesuse suurenemine, muud muutused vere sooladesisalduses (vereanalüüside põhjal);
- ärevuse sümptomid, segasus ja orientatsioonihäired, depressioon, meeleolu muutused, hirmuunenäod, hallutsinatsioonid, vaimsed häired;
- krambihood, teadvuse häired, käe- ja jalalabade (vahel valulik) kipitustunne ja tuimus, peapööritus, kirjutamisvõime halvenemine, närvisüsteemi häired;
- suurenenud valgustundlikkus, silmade häired;
- kohin kõrvus;
- südame veresoonte verevoolu vähenemine, südametegevuse kiirenemine;
- verejooks, veresoonte osaline või täielik ummistus, vererõhu langus;
- hingeldus, kopsukoe muutused, vedeliku kogunemine kopsude ümbrusse, kõripõletik, köha, gripilaadsed sümptomid;
- näiteks põletikud või haavandid, mis põhjustavad kõhuvalu või kõhulahtisust, seedetrakti verejooks, suuõõne põletikud või haavandid, vedeliku kogunemine kõhuõõnes, oksendamine, kõhuvalu, seedehäire, kõhukinnisus, puhitus, kõhu suurenemine, vedel iste, maohäired;
- sapijuha häired, naha kollaseks värvumine maksahäirete tõttu, maksakoe kahjustus ja maksapõletik;
- kihelus, lööve, juuste väljalangemine, akne, suurenenud higistamine;
- liigese-, jäseme- või seljavalu, lihaskrambid;
- neerufunktsiooni kahjustus, vähenenud uriinieritus, kahjustatud või valulik urineerimine;
- üldine nõrkus, palavik, vedeliku kogunemine kehas, valu ja ebamugavustunne, ensüümi alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres, kehakaalu suurenemine, temperatuuri tajumise häire.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st):
- muutused vere hüübimises, igat liiki vererakkude arvu vähenemine (vereanalüüside põhjal);
- dehüdratsioon;
- psühhootiline käitumine, nt luulud, hallutsinatsioonid ja segasusseisund;
- valgu- või suhkrusisalduse vähenemine veres, vere fosfaadisisalduse suurenemine, ensüümi laktaatdehüdrogenaasi aktiivsuse suurenemine;
- kooma, ajuverejooks, insult, halvatus, ajuhäire, kõne- ja keelelised häired, mäluhäired;
- silmaläätse hägustumine, kuulmise osaline või täielik kadumine;
- südame rütmihäired, südametegevuse seiskumine, südame jõudluse vähenemine, südamelihase häire, südamelihase suurenemine, südamelöökide tugevnemine, EKG kõrvalekalded, südame löögisageduse ja pulsi kõrvalekalded;
- tromb jäseme veenis, šokk;
- hingamisraskused, hingamisteede häired, astma;
- äge või krooniline pankreasepõletik, kõhukelmepõletik, sooleummistus, ensüümi amülaasi aktiivsuse suurenemine veres, maosisu tagasivool kurku, mao tühjenemise aeglustumine;
- nahapõletik, kõrvetustunne päikese käes viibides;
- liigeste häired;
- suutmatus urineerida, valulik menstruatsioon ja menstruatsiooniverejooksu häired;
- hulgielundipuudulikkus, gripilaadne haigus, suurenenud kuuma- ja külmatundlikkus, survetunne rindkeres, närvilisus või ebatavaline enesetunne, ensüümi laktaadi dehüdrogenaasi sisalduse suurenemine veres, kehakaalu langus.

Harvad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st):
- väikesed naha veritsemised trombide tõttu;
- suurenenud lihasejäikus;
- kurtus;
- vedeliku kogunemine südame ümbrusse;
- äge õhupuudus;
- tsüsti moodustumine pankreases, soolesulguse eelne seisund;

- maksa verevoolu häired;
- nahal, suuõõnes, silmadel ja suguelunditel villide tekkimisega kulgev raske haigus;
- suurenenud karvakasv;
- janu, kukkumine, pitsitustunne rindkeres, vähenenud liikuvus, haavand.

Väga harvad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10 000-st):
- lihaste nõrkus;
- kuulmiskahjustus;
- südameuuringu kõrvalekalded;
- maksapuudulikkus;
- valulik urineerimine vere sisaldumisega uriinis;
- rasvkoe suurenemine.

Kõrvaltoimetest teatamine
Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Envarsust säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil, blistril ja ümbrisel pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Hoida alumiiniumkilest originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Kõik toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid tuleb ära kasutada 45 päeva jooksul alates alumiiniumümbrise avamisest.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Envarsus sisaldab
- Toimeaine on takroliimus.

  Envarsus 0,75 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
  Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 0,75 mg takroliimust (monohüdraadina).

  Envarsus 1 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
  Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 1 mg takroliimust (monohüdraadina).

  Envarsus 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
  Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 4 mg takroliimust (monohüdraadina).

- Teised koostisosad on hüpromelloos, laktoosmonohüdraat, makrogool 6000, poloksameer 188, magneesiumstearaat, viinhape (E334), butüülhüdroksütolueen (E321), dimetikoon 350.

Kuidas Envarsus välja näeb ja pakendi sisu
Envarsus 0,75 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid on ovaalsed, valged kuni valkjad katteta tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „0.75“ ja teisel „TCS“.

Envarsus 1 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid on ovaalsed, valged kuni valkjad katteta tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „1“ ja teisel „TCS“.
Envarsus 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid on ovaalsed, valged kuni valkjad katteta tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „4“ ja teisel „TCS“.

Envarsust turustatakse polüvinüülkloriid-/alumiiniumblistrites, mis sisaldavad 10 tabletti. Kaitsvasse alumiiniumkilest ümbrisesse on pakitud 3 blistrit koos kuivatusainega (desikant). Pakendis on 30, 60 ja 90 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

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

Tootja
Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straβe 51 - 61
59320 Ennigerloh
Saksamaa
või
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via San Leonardo 96
43122 Parma
Itaalia
või
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Austria

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

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

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

Latvija
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

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

Sverige
Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

United Kingdom (Northern Ireland)
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: +39 0521 2791

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: http://www.ema.europa.eu.