LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Envarsus 0,75 mg depottabletit
Envarsus 1 mg depottabletit
Envarsus 4 mg depottabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Envarsus 0,75 mg depottabletit

Yksi depottabletti sisältää takrolimuusimonohydraattia vastaten 0,75 mg takrolimuusia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
Yksi tabletti sisältää 41,7 mg laktoosimonohydraattia.

Envarsus 1 mg depottabletit

Yksi depottabletti sisältää takrolimuusimonohydraattia vastaten 1 mg takrolimuusia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
Yksi tabletti sisältää 41,7 mg laktoosimonohydraattia.

Envarsus 4 mg depottabletit

Yksi depottabletti sisältää takrolimuusimonohydraattia vastaten 4 mg takrolimuusia

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
Yksi tabletti sisältää 104 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

Envarsus 0,75 mg depottabletit

Soikea, valkoinen tai luonnonvalkoinen päällystämätön tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä ”0.75” ja toiselle ”TCS”.

Envarsus 1 mg depottabletit

Soikea, valkoinen tai luonnonvalkoinen päällystämätön tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä ”1” ja toiselle ”TCS”.

Envarsus 4 mg depottabletit

Soikea, valkoinen tai luonnonvalkoinen päällystämätön tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä ”4” ja toiselle ”TCS”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Siirrännäisen hylkimisreaktion esto allogeenisen munuais- tai maksasiirteen saaneilla aikuisilla.

Allogeenista elimensiirtoa seuraavan, muihin immunosuppressiivisiin lääkevalmisteisiin reagoimattoman hylkimisreaktion hoito aikuisilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Envarsus on kerran vuorokaudessa suun kautta otettava takrolimuusimuoto. Takrolimuusihoito vaatii huolellista, asiantuntevan ja tarvittavan laitteiston omaavan henkilökunnan valvontaa. Tätä lääkevalmistetta saa määrätä ja immunosuppressiivista hoitoa muuttaa ainoastaan lääkäri, jolla on kokemusta immunosuppressiivisesta lääkityksestä ja elinsiirtopotilaiden hoidosta.

Huomaamatta tehty, tahaton tai ei-valvottu vaihtaminen välittömästi tai pitkitetysti lääkeainetta vapauttavasta takrolimuusilääkemuodosta toiseen ei ole turvallista. Tämä voi johtaa kliinisesti merkittäviin muutoksiin takrolimuusilääkeaineen pitoisuudessa elimistössä ja siirrännäisen hylkimiseen tai haittavaikutusten esiintymistiheyden nousuun, mukaan lukien ali- tai yli-immunosuppressio. Potilaiden tulisi pitäytyä vain yhdessä takrolimuusilääkemuodossa ja sitä vastaavassa päivittäisessä annostelutiheydessä. Muutokset lääkemuodossa tai annostelutiheydessä tulisi tehdä ainoastaan elinsiirtoihin erikoistuneen lääkärin valvonnassa (katso kohdat 4.4 ja 4.8). Mahdollisen lääkemuodon vaihdon yhteydessä lääkevastetta on seurattava ja annostusta säädettävä, jotta varmistutaan riittävän takrolimuusipitoisuuden säilymisestä elimistössä.

<u>Annostus</u>

Alla esitetyt aloitusannossuositukset on tarkoitettu vain ohjeiksi. Takrolimuusia annetaan yleensä yhdessä muiden immunosuppressiivisten aineiden kanssa postoperatiivisen vaiheen alussa. Annos saattaa vaihdella valitun immunosuppressiivisen hoito-ohjelman mukaisesti.

Envarsus-annostuksen tulee ensisijaisesti perustua yksilölliseen sekä hylkimisreaktion että lääkkeen siedettävyyden kliiniseen arviointiin, joka tapahtuu seuraamalla lääkeaineen pitoisuuksia veressä (ks. Lääkkeen pitoisuuden monitorointi). Jos potilaalle ilmaantuu kliinisiä hylkimisreaktion merkkejä, immunosuppressiivisen lääkityksen muuttamista tulee harkita.

Koska takrolimuusin puhdistuma on alhainen, saattaa kestää useita päiviä ennen kuin vakaa tila saavutetaan annoksen muuttamisen jälkeen.

Immunosuppression on oltava jatkuvaa siirteen hylkimisen estämiseksi, eikä oraalisen lääkityksen kestoa täten voida rajata.

Siirtoleikkauksen jälkeen Envarsus-annoksia yleensä pienennetään. Potilaan tilassa tapahtuva siirronjälkeinen muutos saattaa muuttaa takrolimuusin farmakokinetiikkaa ja edellyttää annoksen muuttamista uudelleen.

<u>Unohtunut annos</u>
Unohtunut annos on otettava mahdollisimman pian saman päivän aikana. Seuraavana päivänä ei saa ottaa kaksinkertaista annosta.

<u>Munuaissiirrännäisen hylkimisreaktion esto</u>
Envarsus-aloitusannos on 0,17 mg/kg/vrk otettuna kerran vuorokaudessa aamulla. Lääkkeen antaminen aloitetaan 24 tunnin kuluessa leikkauksen päättymisestä.

Maksasiirrännäisen hylkimisreaktion esto
Envarsus-aloitusannos on 0,11–0,13 mg/kg/vrk otettuna kerran vuorokaudessa aamulla. Lääkkeen antaminen aloitetaan 24 tunnin kuluessa leikkauksen päättymisestä.

Vaihto Prograf- tai Advagraf-valmisteesta Envarsukseen – allogeenisen siirteen saaneet potilaat
Envarsus **ei ole** suoraan vaihdettavissa muiden takrolimuusia sisältävien lääkevalmisteiden (lääkeaineen välittömästi vapauttaviin tai depotmuotoisiin) vastaaviin annoskokoihin. Allogeenisen siirteen saaneilla potilailla, jotka ovat käyttäneet kahdesti vuorokaudessa otettavaa Prograf-valmistetta (lääkeaineen välittömästi vapauttava) tai kerran vuorokaudessa otettavaa Advagraf-valmistetta ja joiden lääkitys vaihdetaan kerran vuorokaudessa otettaviin Envarsus-depottabletteihin, kokonaisvuorokausiannoksen on oltava suhteessa 1:0,7 (mg:mg). Envarsus-ylläpitoannos on siis 30 % pienempi kuin Prograf- tai Advagraf-annos.

Potilaiden, joiden tila on stabiili ja jotka siirtyivät lääkeaineen välittömästi vapauttavasta takrolimuusivalmisteesta (kahdesti vuorokaudessa) Envarsus-valmisteeseen (kerran vuorokaudessa) ja joiden kokonaisvuorokausiannos oli suhteessa 1:0,7 (mg:mg), keskimääräinen systeeminen altistus takrolimuusille ($AUC_{0–24}$) oli samankaltainen kuin lääkeaineen välittömästi vapauttavaa takrolimuusia käytettäessä. Takrolimuusijäännöspitoisuuksien (C_{24}) ja systeemisen altistuksen (AUC_{0-24}) välinen suhde on Envarsus-valmistetta käytettäessä samankaltainen kuin lääkeaineen välittömästi vapauttavaa takrolimuusia käytettäessä. Potilaiden siirtymisestä Advagraf-hoidosta Envarsus-hoitoon ei ole tehty tutkimuksia. Terveistä vapaaehtoisista saadut tiedot kuitenkin viittaavat siihen, että annosta voidaan muuttaa samassa suhteessa kuin siirryttäessä Prograf-valmisteesta Envarsus-valmisteeseen.

Vaihdettaessa lääkeaineen välittömästi vapauttavasta takrolimuusivalmisteesta (esim. Prograf-kapselit) tai pitkitetysti lääkeainetta vapauttavista Advagraf-kapseleista Envarsus-valmisteeseen on jäännöspitoisuudet mitattava ennen vaihtoa sekä kahden viikon kuluessa sen jälkeen. Vaihtamisen jälkeen on tarvittaessa muutettava annosta saman systeemisen altistuksen ylläpitämiseksi. On huomattava, että mustaihoiset potilaat saattavat tarvita suurempia annoksia saavuttaakseen tavoitellut jäännöspitoisuudet.

Siirtyminen siklosporiinihoidosta takrolimuusihoitoon
Varovaisuutta on noudatettava siirrettäessä potilaita siklosporiinihoidosta takrolimuusiin perustuvaan hoitoon (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Yhdistetty siklosporiini- ja takrolimuusikäyttö ei ole suositeltavaa. Takrolimuusihoito tulee aloittaa huomioimalla veren siklosporiinipitoisuudet ja potilaan kliininen tila. Lääkkeen aloittamista tulee siirtää, jos siklosporiinipitoisuudet ovat korkeita. Käytännössä takrolimuusihoito on aloitettu 12–24 tunnin kuluttua siklosporiinihoidon lopettamisesta. Veren siklosporiinipitoisuuksien seurantaa on jatkettava hoidon vaihtamisvaiheen jälkeen, koska siklosporiinin puhdistuma saattaa muuttua.

Allograftisiirteen hyljinnän hoito
Hyljintäepisodien hoidossa on käytetty tavallista suurempia takrolimuusiannoksia, lääkitykseen lisättyä kortikosteroidihoitoa sekä lyhytkestoisia hoitojaksoja monoklonaalisia/polyklonaalisia vasta-aineita. Jos havaitaan merkkejä toksisuudesta, kuten vakavia haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8), Envarsus-annosta saatetaan joutua pienentämään.

Allograftisiirteen hyljinnän hoito munuais- ja maksansiirron jälkeen
Siirryttäessä muusta immunosuppressiohoidosta kerran vuorokaudessa otettavaan takrolimuusiin hoito tulee aloittaa munuais- ja maksasiirrännäisen hylkimisreaktion estohoidossa suositellulla oraalisella aloitusannoksella.

Lääkkeen pitoisuuksien monitorointi (Therapeutic drug monitoring)

Annostuksen tulee pääasiallisesti perustua hyljinnän kliiniseen arvioon ja kunkin potilaan yksilölliseen lääkkeen sietokykyyn. Tässä käytetään apuvälineenä kokoveren takrolimuusijäännöspitoisuuden tarkkailua.

Annostuksen optimoimiseksi takrolimuusin pitoisuuksien määrittämiseen kokoveressä on saatavilla useita immuunimääritysmenetelmiä. Julkaistuissa artikkeleissa esitettyjen pitoisuuksien vertailu potilaista kliinisesti todettuihin yksilöllisiin pitoisuuksiin tulee tehdä varovaisuutta noudattaen ja käytetyt määritysmenetelmät tuntien. Tämänhetkisessä kliinisessä käytännössä kokoveren pitoisuuksia seurataan immuunimääritysmenetelmillä. Takrolimuusin jäännöspitoisuuksien ja systeemisen altistuksen (AUC_{0-24}) välillä vallitsee voimakas korrelaatio ja se on lääkeaineen välittömästi vapauttavilla valmisteilla ja Envarsus-valmisteella samanlainen.

Veren takrolimuusijäännöspitoisuuksia tulee tarkkailla elimensiirron jälkeisessä vaiheessa. Takrolimuusin jäännöspitoisuudet tulee mitata noin 24 tuntia Envarsus-annoksen jälkeen, juuri ennen seuraavaa annosta. Takrolimuusin jäännöspitoisuuksia tulee seurata tarkasti myös siirryttäessä takrolimuusivalmisteesta toiseen, annoksen tai immunosuppressiivisen lääkityksen muutosten jälkeen tai annettaessa samanaikaisesti aineita, jotka saattavat muuttaa kokoveren takrolimuusipitoisuuksia (ks. kohta 4.5). Veripitoisuuden seurantatiheyden on perustuttava kliinisiin tarpeisiin. Koska takrolimuusilääkeaineen puhdistuma on alhainen, saattaa kestää useita päiviä Envarsus-annosmuutoksesta ennen kuin haluttu vakaa tila saavutetaan.

Kliinisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että suurinta osaa potilaista voidaan hoitaa menestyksellisesti, mikäli veren takrolimuusijäännöspitoisuudet ovat alle 20 ng/ml. Potilaan kliininen tila on otettava huomioon tulkittaessa kokoveren lääkepitoisuuksia. Varhaisen siirronjälkeisen vaiheen kokoveren jäännöspitoisuudet munuaisensiirtopotilailla ovat kliinisessä käytännössä olleet noin 5−20 ng/ml. Myöhemmin ylläpitohoidon aikana jäännöspitoisuudet ovat olleet 5−15 ng/ml.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat (> 65-vuotiaat)
Ei ole näyttöä siitä, että iäkkäiden annoksia tulisi muuttaa.

Maksan vajaatoiminta
Annoksen pienentäminen saattaa olla aiheellista vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla veren takrolimuusijäännöspitoisuuksien pitämiseksi suositelluissa viiterajoissa.

Munuaisten vajaatoiminta
Koska munuaisten toiminta ei vaikuta takrolimuusin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 5.2), annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Takrolimuusin mahdollisen nefrotoksisuuden vuoksi suositellaan kuitenkin munuaistoiminnan huolellista seurantaa (mukaan lukien toistuvat seerumin kreatiniinipitoisuuksien mittaukset, kreatiniinipuhdistuman määrittäminen ja virtsanerityksen seuraaminen).

Rotu
Valkoihoisiin verrattuna mustaihoiset potilaat saattavat tarvita suurempia takrolimuusiannoksia saavuttaakseen samat jäännöspitoisuudet. Kliinisissä tutkimuksissa kahdesti vuorokaudessa otettavasta Prograf-valmisteesta Envarsus-valmisteen käyttöön siirtyneille potilaille annettiin Envarsus-valmistetta suhteessa 1:0,85 (mg:mg).

Sukupuoli
Ei ole näyttöä siitä, että miehet ja naiset tarvitsisivat erilaisia annoksia saavuttaakseen samat jäännöspitoisuudet.

Pediatriset potilaat
Envarsus-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu.
Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Envarsus on kerran päivässä suun kautta annosteltava takrolimuusivalmiste. Oraalinen vuorokausiannos suositellaan annettavaksi kerran vuorokaudessa aamuisin.
Tabletti tulee niellä kokonaisena nesteen (mieluiten veden) kanssa välittömästi sen jälkeen, kun se on otettu läpipainopakkauksesta. Envarsus pitää yleensä ottaa tyhjään vatsaan maksimaalisen imeytymisen varmistamiseksi (ks. kohta 5.2).
Potilasta on neuvottava olemaan nielemättä kuivausainetta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
Yliherkkyys muille makrolideille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Lääkitysvirheitä, mukaan lukien huomaamatta tehtyjä, tahattomia tai ei-valvottuja vaihtoja välittömästi tai pitkitetysti lääkeainetta vapauttavasta takrolimuusilääkemuodosta toiseen on havaittu. Tämä on johtanut vakaviin haittavaikutuksiin, mukaan lukien siirrännäisten hylkiminen, tai muihin haittavaikutuksiin, jotka voivat johtua joko ali- tai ylialtistumisesta takrolimuusille. Potilaiden tulisi pitäytyä vain yhdessä takrolimuusimuodossa ja sitä vastaavassa päivittäisessä annostelutiheydessä. Muutokset lääkemuodossa tai annostelutiheydessä saa tehdä ainoastaan elinsiirtoihin erikoistuneen lääkärin valvonnassa (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Allogeenista elimensiirtoa seuraavan, muihin immunosuppressiivisiin lääkevalmisteisiin reagoimattoman hylkimisreaktion hoidossa aikuisilla pitkävaikutteisesta Envarsus-muodosta ei vielä ole kliinistä kokemusta.

Siirrännäisen hylkimisreaktion estossa aikuisilla allogeenisen sydän-, keuhko-, haima- tai suolisiirteen saaneilla potilailla Envarsus-valmisteen käytöstä ei vielä ole kliinistä kokemusta.

Siirronjälkeisen vaiheen alussa seuraavien parametrien valvonnan on tapahduttava säännönmukaisesti: verenpaine, EKG, neurologinen status ja näöntutkimus, paastoverensokeri, elektrolyytit (erikoisesti kalium), maksa- ja munuaisfunktiotestit, hematologiset parametrit, hyytymistekijät ja plasman proteiinimääritykset. Jos kliinisesti merkittäviä muutoksia havaitaan, immunosuppressiivisen hoito-ohjelman muuttamista on harkittava.

Aineet, jotka voivat aiheuttaa yhteisvaikutuksia

CYP3A4:n estäjiä tai induktoreja saa antaa samanaikaisesti takrolimuusin kanssa vain elinsiirtoihin erikoistuneen lääkärin suostumuksella, koska lääkeyhdistelmän mahdolliset yhteisvaikutukset voivat aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, kuten hyljintää tai toksisuutta (ks. kohta 4.5).

CYP3A4:n estäjät
CYP3A4:n estäjien samanaikainen käyttö voi suurentaa veren takrolimuusipitoisuuksia ja aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, kuten nefrotoksisuutta, neurotoksisuutta ja QT-ajan pidentymistä. Voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (kuten ritonaviirin, kobisistaatin, ketokonatsolin, itrakonatsolin, posakonatsolin, vorikonatsolin, telitromysiinin, klaritromysiinin tai josamysiinin) samanaikaista käyttöä takrolimuusin kanssa suositellaan välttämään. Jos yhteiskäyttö on välttämätöntä, veren takrolimuusipitoisuuksia on seurattava usein (ensimmäisen kerran muutaman päivän kuluttua yhteiskäytöstä) elinsiirtoihin erikoistuneen lääkärin valvonnassa, jotta takrolimuusiannosta voidaan tarvittaessa säätää ja takrolimuusipitoisuus pitää samana. Myös potilaan munuaistoimintaa, EKG:tä (mukaan lukien QT-aika) ja kliinistä tilaa on seurattava tiiviisti.
Annoksen säätäminen on tehtävä potilaan yksilöllisen tilanteen perusteella. Hoidon aloitusvaiheessa annosta voi olla tarpeen pienentää välittömästi (ks. kohta 4.5).

Myös CYP3A4:n estäjien käytön lopettaminen vaatii tiivistä seurantaa ja elinsiirtoihin erikoistuneen lääkärin valvontaa, sillä se voi vaikuttaa takrolimuusin metaboloitumisnopeuteen, jolloin veren takrolimuusipitoisuudet voivat jäädä subterapeuttisiksi.

CYP3A4:n induktorit
CYP3A4:n induktorien samanaikainen käyttö voi pienentää veren takrolimuusipitoisuuksia ja mahdollisesti suurentaa siirteen hyljinnän riskiä. Voimakkaiden CYP3A4:n induktorien (kuten rifampisiinin, fenytoiinin tai karbamatsepiinin) samanaikaista käyttöä takrolimuusin kanssa suositellaan välttämään. Jos yhteiskäyttö on välttämätöntä, veren takrolimuusipitoisuuksia on seurattava usein (ensimmäisen kerran muutaman päivän kuluttua yhteiskäytöstä) elinsiirtoihin erikoistuneen lääkärin valvonnassa, jotta takrolimuusiannosta voidaan tarvittaessa säätää ja takrolimuusipitoisuus pitää samana. Myös siirteen toimintaa on seurattava tiiviisti (ks. kohta 4.5).

Myös CYP3A4:n induktorien käytön lopettaminen vaatii tiivistä seurantaa ja elinsiirtoihin erikoistuneen lääkärin valvontaa, sillä se voi vaikuttaa takrolimuusin metaboloitumisnopeuteen ja nostaa takrolimuusin pitoisuuden veressä supraterapeuttiselle tasolle.

P-glykoproteiini
Varovaisuutta on noudatettava annettaessa takrolimuusia samanaikaisesti P-glykoproteiinia estävien lääkkeiden kanssa, koska takrolimuusin pitoisuus saattaa suurentua. Kokoveren takrolimuusipitoisuutta ja potilaan kliinistä tilaa on seurattava tarkasti. Takrolimuusiannosta voi olla tarpeen muuttaa (ks. kohta 4.5).

Rohdosvalmisteet

Sekä veren takrolimuusipitoisuuden että terapeuttisen tehon laskuun johtavan interaktioriskin vuoksi mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien rohdosvalmisteiden käyttöä tulee välttää takrolimuusin käytön aikana (ks. kohta 4.5).

Muut yhteisvaikutukset

Siklosporiinin ja takrolimuusin yhteiskäyttöä tulee välttää ja noudattaa varovaisuutta annettaessa takrolimuusia potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet siklosporiinia (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Kaliumin runsasta käyttöä tai kaliumia säästävien diureettien käyttöä tulisi välttää (ks. kohta 4.5).

Takrolimuusin ja tiettyjen munuais- tai neurotoksisten lääkkeiden yhteiskäyttö saattaa suurentaa neurotoksisten vaikutusten riskiä (ks. kohta 4.5).

Rokotukset

Immunosuppressiolääkkeillä voi olla vaikutus rokotevasteeseen, ja rokotusten teho saattaa heikentyä takrolimuusihoidon aikana. Elävien, heikennettyjen rokotteiden käyttöä tulee välttää.

Munuaistoksisuus

Takrolimuusi voi heikentää munuaisten toimintaa elinsiirteen saaneilla potilailla. Akuutti munuaisten vajaatoiminta ilman aktiivista hoitoa voi kehittyä krooniseksi munuaisten vajaatoiminnaksi. Munuaistenvajaatoimintapotilaita on seurattava tiiviisti, sillä takrolimuusin annostusta voidaan joutua pienentämään. Munuaistoksisuuden riski voi suurentua, jos takrolimuusia annetaan samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden käyttöön liittyy munuaistoksisuutta (ks. kohta 4.5). Takrolimuusin samanaikaista käyttöä sellaisten lääkkeiden kanssa, joilla tiedetään olevan munuaistoksisia vaikutuksia, tulee välttää. Jos yhteiskäyttö on välttämätöntä, takrolimuusin minimipitoisuuksia veressä ja munuaistoimintaa on seurattava tiiviisti, ja annostuksen pienentämistä on harkittava, jos munuaistoksisuutta ilmenee.

Maha-suolikanavan häiriöt

Maha-suolikanavan perforaatiota on todettu takrolimuusia saaneilla potilailla. Koska maha-suolikanavan perforaatio on lääketieteellisesti merkittävä ja saattaa johtaa henkeä uhkaavaan tai vakavaan tilaan, riittäviä hoitotoimenpiteitä tulee harkita välittömästi tähän viittaavien oireiden tai merkkien ilmaantuessa.
Koska ripulitauti saattaa muuttaa veren takrolimuusitasoja huomattavasti, on takrolimuusipitoisuuksien entistä tarkempi seuranta ripulin aikana suositeltavaa.

Silmien häiriöt

Silmien häiriöitä, jotka ovat toisinaan johtaneet näön menettämiseen, on raportoitu takrolimuusilla hoidetuilla potilailla. Joissakin tapauksissa näiden häiriöiden on raportoitu hävinneen, kun on vaihdettu vaihtoehtoiseen immunosuppressiiviseen hoitoon. Potilaita on kehotettava ilmoittamaan näöntarkkuudessa ja värinäössä tapahtuneista muutoksista sekä näön hämärtymisestä tai näkökenttäpuutoksesta; näissä tapauksissa on suositeltavaa arvioida näköoireet nopeasti ja tarvittaessa antaa lähete silmälääkärille.

Tromboottinen mikroangiopatia (TMA) (mukaan lukien tromboottinen trombosytopeeninen purppura (TTP) ja hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä (HUS))

TMA:n, mukaan lukien tromboottinen trombosytopeeninen purppura (TTP) ja hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä (HUS), joka joskus johtaa munuaisten vajaatoimintaan tai kuolemaan, diagnoosia on harkittava potilailla, joilla esiintyy hemolyyttistä anemiaa, trombosytopeniaa, väsymystä, vaihtelevia neurologisia oireita, munuaisten vajaatoimintaa ja kuumetta. Jos TMA diagnosoidaan, tarvitaan pikaista hoitoa, ja hoitavan lääkärin tulisi harkita takrolimuusin lopettamista.

Takrolimuusin ja rapamysiinin nisäkäskohteen (mTOR) estäjän (esim. sirolimuusin, everolimuusin) samanaikainen anto voi lisätä tromboottisen mikroangiopatian riskiä (mukaan lukien tromboottinen trombosytopeeninen purppura ja hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä).

Sydämeen liittyvät häiriöt

Kammion ja septumin hypertrofiaa, joita on raportoitu sydänlihassairauksina, on todettu harvoissa tapauksissa takrolimuusihoitoa saaneilla. Useimmat näistä ovat olleet palautuvia ja niitä on esiintynyt potilailla, joilla takrolimuusin jäännöspitoisuudet veressä ovat olleet paljon suositeltuja enimmäispitoisuuksia suurempia. Muita tekijöitä, joiden on havaittu suurentavan näiden kliinisten tilojen vaaraa, ovat esim. ennen hoitoa todettu sydänsairaus, kortikosteroidin käyttö, verenpainetauti, munuaisten tai maksan toimintahäiriö, infektiot, nestekuormitus ja turvotus. Niinpä suuren riskin omaavia voimakkaasti immunosupprimoituja potilaita tulee tarkkailla esimerkiksi kaikukardiografian tai EKG:n avulla ennen elinsiirtoa ja sen jälkeen (esim. alkuun kolmen kuukauden välein, sitten joka 9.–12. kuukausi). Mikäli normaalista poikkeavaa kehittyy, on harkittava takrolimuusiannoksen pienentämistä tai hoidon vaihtamista toiseen immunosuppressiiviseen lääkeaineeseen. Takrolimuusi saattaa pidentää QT-väliä, mutta toistaiseksi ei ole riittävää näyttöä siitä, että se aiheuttaisi kääntyvien kärkien takykardiaa. Varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa potilaita, joilla on todettu tai epäilty synnynnäinen pitkä QT-syndrooma.

Lymfoproliferatiiviset häiriöt ja pahanlaatuiset kasvaimet

Takrolimuusia saaneilla potilailla on raportoitu Epstein–Barrin virukseen (EBV) liittyviä lymfoproliferatiivisia häiriöitä (ks. kohta 4.8). Samanaikaisesti annettu immunosuppressiivinen hoito, kuten antilymfosyyttisten vasta-aineiden (esim. basiliksimabi, daklitsumabi) yhdistelmä, lisää EBV:hen liittyvien lymfoproliferatiivisten häiriöiden riskiä. EBV-Viral Capsid Antigen (VCA) -negatiivisilla potilailla on todettu olevan suurentunut lymfoproliferatiivisten häiriöiden riski. Tästä syystä tämän ryhmän potilaiden EBV-VCA-serologia tulee varmistaa ennen Envarsus-hoidon aloittamista. Hoidon aikana suositellaan huolellista seurantaa EBV-PCR:ää (polymeraasiketjureaktio)

apuna käyttäen. EBV-PCR-tulos saattaa olla positiivinen kuukausien ajan eikä sinänsä viittaa lymfoproliferatiiviseen sairauteen tai lymfoomaan.

Kuten muidenkaan tehokkaiden immunosuppressiivisten yhdisteiden kohdalla, sekundaarisen syövän vaara ei ole tiedossa (ks. kohta 4.8).

Kuten on laita muidenkin immunosuppressiivisten lääkeaineiden kanssa, pahanlaatuisten ihomuutosten mahdollisuuden vuoksi altistuminen auringonvalolle ja ultraviolettivalolle on minimoitava käyttämällä suojaavaa vaatetusta ja aurinkovoidetta, jolla on suuri suojakerroin.

Infektiot, mukaan lukien opportunisti-infektiot

Potilailla, joita hoidetaan immunosuppressiivisella lääkkeellä, Envarsus mukaan lukien, on suurentunut vaara sairastua infektioihin, mukaan lukien opportunisti-infektiot (bakteeri-, sieni-, virus- ja alkueläininfektiot), kuten CMV-infektio, BK-virusinfektioon liittyvä nefropatia ja JC-virusinfektioon liittyvä etenevä multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML). Potilailla on myös suurempi riski saada virusperäinen hepatiitti-infektio (esimerkiksi hepatiitti B ja C uudelleenaktivoituneena tai uutena infektiona, sekä hepatiitti E, josta voi tulla krooninen). Nämä infektiot johtuvat usein suuresta immunosuppressiivisesta kuormituksesta ja saattavat johtaa vakaviin tai kuolemaan johtaviin tiloihin, kuten siirteen hylkimisreaktioon, jotka lääkärien tulee huomioida erotusdiagnostiikassa hoitaessaan immunosuppressiivista lääkitystä saavia potilaita, joiden maksan tai munuais ten toiminta heikkenee tai jotka saavat neurologisia oireita. Ennaltaehkäisyssä ja hallinnassa on noudatettava asianmukaisia kliinisiä ohjeita.

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiasyndrooma (PRES)

Takrolimuusilla hoidetuilla potilailla on todettu posteriorista reversiibeliä enkefalopatiasyndroomaa (PRES). Jos takrolimuusia käyttävillä potilailla esiintyy PRES-oireyhtymään viittaavia oireita, kuten päänsärkyä, mielentilan muutoksia, kouristuksia ja näköhäiriöitä, heille tulisi tehdä radiologinen tutkimus (esim. magneettikuvaus). Jos PRES diagnosoidaan, suositellaan verenpaineen ja kouristusten asianmukaista hoitoa sekä systeemisen takrolimuusin käytön välitöntä lopettamista. Useimmat potilaat toipuvat täydellisesti asianmukaisten toimenpiteiden jälkeen.

Puhdas punasoluaplasia

Puhdas punasoluaplasia -tapauksia (PRCA) on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet takrolimuusia. Kaikilla potilailla oli PRCA:han liittyviä riskitekijöitä, kuten parvovirus B19 -tartunta, samanaikainen sairaus tai lääkitys yhdistettynä PRCA:han.

Erityisryhmät

Muista kuin valkoihoisista potilaista sekä potilaista, joilla on kohonnut immunologinen riski (esim. uudelleensiirto, näyttö paneelin antigeeneille reaktiivisista vasta-aineista [PRA]) on vain vähän kokemusta.
Annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.2).

Apuaineet

Envarsus sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Metaboliset yhteisvaikutukset

Systeemisesti käytettävissä oleva takrolimuusi metaboloituu maksan CYP3A4:n välityksellä. Näyttöä on myös gastrointestinaalisesta metaboliasta, joka tapahtuu suoliston seinämässä olevan CYP3A4:n välityksellä. Sellaisten lääkevalmisteiden tai rohdosvalmisteiden, joiden tiedetään estävän tai indusoivan CYP3A4-isoentsyymiä, samanaikainen käyttö saattaa vaikuttaa takrolimuusin metaboliaan ja täten suurentaa tai pienentää takrolimuusin pitoisuutta veressä. Myös tällaisten valmisteiden tai rohdosvalmisteiden käytön lopettaminen voi vaikuttaa takrolimuusin metaboloitumisnopeuteen ja siten sen pitoisuuteen veressä.

Farmakokineettisten tutkimusten mukaan veren takrolimuusipitoisuuksien nousu CYP3A4:n estäjien samanaikaisen käytön yhteydessä johtuu pääasiassa takrolimuusin oraalisen biologisen hyötyosuuden suurenemisesta maha-suolikanavassa tapahtuvan metaboloitumisen estyessä. Vaikutus maksapuhdistumaan on vähäisempi.

Jos CYP3A4-metaboliaa mahdollisesti muuttavia tai aineita käytetään samanaikaisesti, elinsiirtoihin erikoistuneen lääkärin on erittäin suositeltavaa seurata tarkasti takrolimuusin pitoisuutta veressä samoin kuin siirteen toimintaa, QT-ajan pidentymistä (EKG:n avulla), munuaisten toimintaa ja muita haittavaikutuksia (myös neurotoksisuutta) ja säätää annosta tai keskeyttää käyttö siten, että takrolimuusialtistus säilyy muuttumattomana (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Potilaita on seurattava tiiviisti myös käytettäessä takrolimuusia samanaikaisesti useiden CYP3A4-entsyymiin vaikuttavien aineiden kanssa, sillä tämä saattaa voimistaa tai estää takrolimuusialtistukseen kohdistuvia vaikutuksia.

Takrolimuusiin vaikuttavat lääkevalmisteet on lueteltu seuraavassa taulukossa. Lääkkeiden yhteisvaikutuksista annettujen esimerkkien ei ole tarkoitus olla täydellisiä tai tyhjentäviä, ja siksi metaboliareittiä, yhteisvaikutusreittejä, mahdollisia riskejä ja yhteiskäyttöön liittyviä spesifisiä toimia koskevat tiedot on tarkistettava kaikkien takrolimuusin kanssa samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden valmistetiedoista.

Takrolimuusiin vaikuttavat lääkevalmisteet

Lääkkeen/aineen luokka tai nimi	**Lääkkeiden yhteisvaikutus**	**Yhteiskäyttöä koskevat suositukset**
Greippi tai greippimehu	Voivat suurentaa takrolimuusin minimipitoisuuksia kokoveressä ja suurentaa vakavien haittavaikutusten (esim. neurotoksisuuden ja QT-ajan pidentymisen) riskiä *[ks. kohta 4.4]*.	Greipin tai greippimehun nauttimista tulee välttää.
Siklosporiini	Voi suurentaa takrolimuusin minimipitoisuuksia kokoveressä. Myös synergistisiä/additiivisia nefrotoksisia vaikutuksia voi esiintyä.	Siklosporiinin ja takrolimuusin samanaikaista käyttöä tulee välttää *[ks. kohta 4.4]*.
Valmisteet, joilla tiedetään olevan nefrotoksisia tai neurotoksisia vaikutuksia: aminoglykosidit, gyraasinestäjät, vankomysiini, sulfametoksatsoli + trimetopriimi, NSAID-lääkkeet, gansikloviiri,	Voivat voimistaa takrolimuusin nefrotoksisia tai neurotoksisia vaikutuksia.	Takrolimuusin samanaikaista käyttöä sellaisten lääkkeiden kanssa, joilla tiedetään olevan nefrotoksisia tai neurotoksisia vaikutuksia, tulee välttää. Jos yhteiskäyttö on välttämätöntä, munuaistoimintaa ja muita haittavaikutuksia on seurattava

Lääkkeen/aineen luokka tai nimi	Lääkkeiden yhteisvaikutus	Yhteiskäyttöä koskevat suositukset
asikloviiri, amfoterisiini B, ibuprofeeni, sidofoviiri, foskarneetti		ja takrolimuusiannosta muutettava tarvittaessa.
Voimakkaat CYP3A4:n estäjät: sienilääkkeet (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli), makrolidiantibiootit (esim. telitromysiini, troleandomysiini, klaritromysiini, josamysiini), HIV-proteaasinestäjät (esim. ritonaviiri, nelfinaviiri, sakinaviiri), HCV-proteaasinestäjät (esim. telapreviiri, bosepreviiri, sekä ombitasviiri ja paritapreviiri yhdessä ritonaviirin kanssa kun samanaikaisesti käytetään tai ei käytetä dasabuviiria), nefatsodoni, farmakokineettinen tehoste kobisistaatti, sekä kinaasinestäjät idelalisibi ja seritinibi Voimakkaita yhteisvaikutuksia on todettu myös makrolidiantibiootti erytromysiinin kanssa	Voivat suurentaa takrolimuusin minimipitoisuuksia kokoveressä ja suurentaa vakavien haittavaikutusten (esim. nefrotoksisuuden, neurotoksisuuden ja QT-ajan pidentymisen) riskiä, mikä vaatii tiivistä seurantaa *[ks. kohta 4.4]*. Takrolimuusipitoisuuksien nopeaa ja voimakasta nousua voi esiintyä jo 1–3 vuorokauden kuluttua yhteiskäytöstä takrolimuusiannoksen välittömästä pienentämisestä huolimatta. Kokonaisaltistus takrolimuusille voi suurentua > 5-kertaiseksi. Ritonaviiriyhdistelmiä käytettäessä altistus takrolimuusille voi suurentua > 50-kertaiseksi. Takrolimuusiannoksen pienentäminen voi olla tarpeen lähes kaikille potilaille, ja takrolimuusihoidon tilapäinen keskeyttäminen voi myös olla tarpeen. Veren takrolimuusipitoisuuksiin kohdistuva vaikutus voi säilyä useita päiviä yhteiskäytön päätyttyä.	Samanaikaista käyttöä suositellaan välttämään. Jos voimakkaan CYP3A4:n estäjän samanaikainen anto on välttämätöntä, on harkittava takrolimuusiannoksen jättämistä väliin voimakkaan CYP3A4:n estäjän käytön aloituspäivänä. Takrolimuusihoito aloitetaan uudelleen seuraavana päivänä veren takrolimuusipitoisuuteen perustuvalla pienemmällä annoksella. Takrolimuusiannoksen ja/tai annosvälin muutokset on toteutettava yksilöllisesti, ja niitä on tarvittaessa säädettävä takrolimuusin minimipitoisuuksien perusteella. Minimipitoisuudet on tarkistettava hoidon aloitusvaiheessa, niitä on seurattava hoidon aikana (ensimmäisen kerran muutaman päivän kuluttua) ja ne on tarkistettava uudelleen CYP3A4-estäjähoidon päätyttyä. Hoidon päättymisen jälkeen sopiva takrolimuusiannos ja annosväli on määritettävä veren takrolimuusipitoisuuksien perusteella. Munuaisten toimintaa, EKG:tä (QT-ajan pidentymisen varalta) ja muita haittavaikutuksia on seurattava tiiviisti.
Kohtalaiset tai heikot CYP3A4:n estäjät: sienilääkkeet (esim. flukonatsoli, isavukonatsoli, klotrimatsoli, mikonatsoli), makrolidiantibiootit (esim. atsitromysiini), kalsiuminestäjät (esim. nifedipiini, nikardipiini, diltiatseemi, verapamiili), amiodaroni, danatsoli,	Voivat suurentaa takrolimuusin minimipitoisuuksia kokoveressä ja suurentaa vakavien haittavaikutusten (esim. neurotoksisuuden ja QT-ajan pidentymisen) riskiä *[ks. kohta 4.4]*. Takrolimuusipitoisuuksien nopeaa nousua voi esiintyä.	Takrolimuusin minimipitoisuuksia kokoveressä on seurattava usein (ensimmäisen kerran muutaman päivän kuluttua yhteiskäytöstä). Takrolimuusiannosta on pienennettävä tarvittaessa *[ks. kohta 4.2]*. Munuaisten toimintaa, EKG:tä (QT-ajan pidentymisen

Lääkkeen/aineen luokka tai nimi	Lääkkeiden yhteisvaikutus	Yhteiskäyttöä koskevat suositukset
etinyyliestradioli, lansopratsoli, omepratsoli, hepatiitti C -lääkkeet elbasviiri/gratsopreviiri ja glekapreviiri/pibrentasviiri, CMV-lääke letermoviiri ja tyrosiinikinaasin estäjät nilotinibi, kritsotinibi, imatinibi ja (kiinalaisessa lääketieteessä käytetyt) rohdosvalmisteet, jotka sisältävät *Schisandra sphenanthera* -uutetta		varalta) ja muita haittavaikutuksia on seurattava tiiviisti.
In vitro seuraavien aineiden on osoitettu mahdollisesti estävän takrolimuusin metaboliaa: bromokriptiini, kortisoni, dapsoni, ergotamiini, gestodeeni, lidokaiini, mefenytoiini, midatsolaami, nilvadipiini, noretisteroni, kinidiini, tamoksifeeni	Voivat suurentaa takrolimuusin minimipitoisuuksia kokoveressä ja suurentaa vakavien haittavaikutusten (esim. neurotoksisuuden ja QT-ajan pidentymisen) riskiä *[ks. kohta 4.4]*.	Takrolimuusin minimipitoisuuksia kokoveressä on seurattava ja takrolimuusiannosta pienennettävä tarvittaessa *[ks. kohta 4.2]*. Munuaisten toimintaa, EKG:tä (QT-ajan pidentymisen varalta) ja muita haittavaikutuksia on seurattava tiiviisti.
Voimakkaat CYP3A4:n induktorit: rifampisiini, fenytoiini, karbamatsepiini, apalutamidi, entsalutamidi, mitotaani ja mäkikuisma (*Hypericum perforatum*)	Voivat pienentää takrolimuusin minimipitoisuuksia kokoveressä ja suurentaa hyljinnän riskiä *[ks. kohta 4.4]*. Veren takrolimuusipitoisuuksiin kohdistuva maksimivaikutus voidaan saavuttaa 1–2 viikossa yhteiskäytön jälkeen. Vaikutus saattaa säilyä 1–2 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen.	Samanaikaista käyttöä suositellaan välttämään. Jos yhteiskäyttö on välttämätöntä, takrolimuusiannoksen suurentaminen voi olla tarpeen. Takrolimuusiannoksen muutokset on toteutettava yksilöllisesti, ja annosta on tarvittaessa säädettävä takrolimuusin minimipitoisuuksien perusteella. Minimipitoisuudet on tarkistettava hoidon aloitusvaiheessa, niitä on seurattava usein hoidon aikana (ensimmäisen kerran muutaman päivän kuluttua) ja ne on tarkistettava uudelleen CYP3A4-induktorihoidon päätyttyä. Kun CYP3A4:n induktorin käyttö on päättynyt, takrolimuusiannosta on ehkä säädettävä vähitellen. Siirteen toimintaa on seurattava tiiviisti.

Lääkkeen/aineen luokka tai nimi	**Lääkkeiden yhteisvaikutus**	**Yhteiskäyttöä koskevat suositukset**
Kohtalaiset CYP3A4:n induktorit: metamitsoli, fenobarbitaali, isoniatsidi, rifabutiini, efavirentsi, etraviriini, nevirapiini Heikot CYP3A4:n induktorit: flukloksasilliini	Voivat pienentää takrolimuusin minimipitoisuuksia kokoveressä ja suurentaa hyljinnän riskiä *[ks. kohta 4.4]*.	Takrolimuusin minimipitoisuuksia kokoveressä on seurattava ja takrolimuusiannosta suurennettava tarvittaessa *[ks. kohta 4.2]*. Siirteen toimintaa on seurattava tiiviisti.
Kaspofungiini	Voi pienentää takrolimuusin minimipitoisuuksia kokoveressä ja suurentaa hyljinnän riskiä. Yhteisvaikutuksen mekanismia ei ole vahvistettu.	Takrolimuusin minimipitoisuuksia kokoveressä on seurattava ja takrolimuusiannosta suurennettava tarvittaessa [ks. kohta 4.2]. Siirteen toimintaa on seurattava tiiviisti.
Valmisteet, joilla tiedetään olevan suuri affiniteetti plasman proteiineihin, esim: steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAID), suun kautta otettavat antikoagulantit, suun kautta otettavat diabeteslääkkeet	Takrolimuusi sitoutuu suuressa määrin plasman proteiineihin. Yhteisvaikutusten mahdollisuus muiden sellaisten aineiden kanssa, joilla tiedetään olevan suuri affiniteetti plasman proteiineihin, on otettava huomioon.	Takrolimuusin minimipitoisuuksia kokoveressä on seurattava ja takrolimuusiannosta säädettävä tarvittaessa *[ks. kohta 4.2]*.
Prokineettiset aineet: metoklopramidi, sisapridi, simetidiini ja magnesiumalumiinihydroksidi	Voivat suurentaa takrolimuusin minimipitoisuuksia kokoveressä ja suurentaa vakavien haittavaikutusten (esim. neurotoksisuuden ja QT-ajan pidentymisen) riskiä.	Takrolimuusin minimipitoisuuksia kokoveressä on seurattava ja takrolimuusiannosta pienennettävä tarvittaessa *[ks. kohta 4.2]*. Munuaisten toimintaa, EKG:tä (QT-ajan pidentymisen varalta) ja muita haittavaikutuksia on seurattava tiiviisti.
Kortikosteroidit ylläpitoannoksina	Voivat pienentää takrolimuusin minimipitoisuuksia kokoveressä ja suurentaa hyljinnän riskiä *[ks. kohta 4.4]*.	Takrolimuusin minimipitoisuuksia kokoveressä on seurattava ja takrolimuusiannosta suurennettava tarvittaessa *[ks. kohta 4.2]*. Siirteen toimintaa on seurattava tiiviisti.
Prednisoloni tai metyyliprednisoloni suurina annoksina	Akuutin hyljinnän hoitoon annettuna voivat vaikuttaa veren takrolimuusipitoisuuksiin (suurentavasti tai pienentävästi).	Takrolimuusin minimipitoisuuksia kokoveressä on seurattava ja takrolimuusiannosta säädettävä tarvittaessa.

Lääkkeen/aineen luokka tai nimi	Lääkkeiden yhteisvaikutus	Yhteiskäyttöä koskevat suositukset
Suoraan vaikuttavat viruslääkkeet (DAA)	Voivat vaikuttaa takrolimuusin farmakokinetiikkaan maksan toiminnassa DAA-hoidon aikana tapahtuvien, hepatiittiviruksen poistumiseen liittyvien muutosten kautta. Veren takrolimuusipitoisuuksien laskua voi esiintyä. Joidenkin DAA-lääkkeiden CYP3A4-estovaikutus voi kuitenkin kumota tämän vaikutuksen tai suurentaa veren takrolimuusipitoisuuksia.	Takrolimuusin minimipitoisuuksia kokoveressä on seurattava ja takrolimuusiannosta säädettävä tarvittaessa tehon ja turvallisuuden varmistamiseksi.
Kannabidioli (P-gp-estäjä)	Takrolimuusin ja kannabidiolin samanaikaisen käytön yhteydessä on ilmoitettu tapauksista, joissa veren takrolimuusipitoisuus suurenee. Tämä saattaa johtua suoliston P-glykoproteiinin estymisestä, mikä johtaa takrolimuusin biologisen hyötyosuuden kasvuun.	Takrolimuusia ja kannabidiolia on annettava varoen, ja haittavaikutuksia on seurattava tarkasti. Seuraa kokoveren takrolimuusipitoisuuksia, ja säädä tarvittaessa takrolimuusiannosta *[ks. kohdat 4.2 ja 4.4]*.

Takrolimuusin ja rapamysiinin nisäkäskohteen (mTOR) estäjän (esim. sirolimuusin, everolimuusin) samanaikainen anto voi lisätä tromboottisen mikroangiopatian riskiä (mukaan lukien tromboottinen trombosytopeeninen purppura ja hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä) (ks. kohta 4.4).

Koska takrolimuusihoitoon saattaa liittyä hyperkalemiaa tai aikaisempi hyperkalemia saattaa voimistua, kaliumin runsasta käyttöä tai kaliumia säästäviä diureetteja (esim. amiloridi, triamtereeni ja spironolaktoni) on syytä välttää (ks. kohta 4.4). Varovaisuutta on noudatettava, kun takrolimuusia annetaan samanaikaisesti muiden seerumin kaliumpitoisuutta nostavien aineiden, kuten trimetopriimin ja kotrimoksatsolin (trimetopriimi/sulfametoksatsoli) kanssa, sillä trimetopriimin tiedetään toimivan kaliumia säästävänä diureettina kuten amiloridi. Seerumin kaliumin tarkkaa seurantaa suositellaan.

<u>Takrolimuusin vaikutus muiden lääkevalmisteiden metaboliaan</u>

Takrolimuusi on tunnettu CYP3A4-estäjä, ja siksi samanaikainen takrolimuusin antaminen voi vaikuttaa sellaisten lääkevalmisteiden metaboliaan, joiden tiedetään metaboloituvan CYP3A4:n välityksellä.
Siklosporiinin puoliintumisaika pidentyy, kun takrolimuusia annetaan samanaikaisesti. Lisäksi voi esiintyä synergistisiä/additiivisia nefrotoksisia vaikutuksia. Näistä syistä siklosporiinin ja takrolimuusin yhteiskäyttöä ei suositella, ja varovaisuutta on noudatettava annettaessa takrolimuusia potilaille, jotka ovat aikaisemmin saaneet siklosporiinia (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).
Takrolimuusin on osoitettu suurentavan veren fenytoiinipitoisuutta.
Koska takrolimuusi saattaa alentaa steroidipohjaisten raskaudenehkäisyvalmisteiden puhdistumaa, lisäten siten hormonialtistusta, erityistä varovaisuutta on noudatettava päätettäessä raskaudenehkäisymenetelmistä.
Takrolimuusin ja statiinien interaktioista on vähän tietoja. Kliinisen tiedon perusteella takrolimuusin samanaikainen käyttö näyttäisi vaikuttavan vain vähän statiinien farmakokinetiikkaan.
Eläintutkimusten perusteella takrolimuusi voi mahdollisesti pienentää pentobarbitaalin ja antipyriinin puhdistumaa ja pidentää niiden puoliintumisaikaa.

Mykofenolihappo
Varovaisuutta on noudatettava vaihdettaessa yhdistelmähoidossa siklosporiinista, joka häiritsee mykofenolihapon enterohepaattista kiertoa, takrolimuusiin, jolla tätä vaikutusta ei ole, sillä lääkeaineen vaihto saattaa muuttaa mykofenolihapon altistusta. Mykofenolihapon enterohepaattista kiertoa häiritsevät lääkkeet saattavat vähentää mykofenolihapon pitoisuutta plasmassa sekä sen tehoa. Mykofenolihapon terapeuttisen pitoisuuden tarkkailu voi olla tarpeen vaihdettaessa siklosporiinin käytöstä takrolimuusin käyttöön tai toisin päin.

Muut kliinisesti haitallisiin vaikutuksiin johtavat yhteisvaikutukset

Immunosuppressiolääkkeillä voi olla vaikutus rokotevasteeseen, ja rokotusten teho saattaa heikentyä takrolimuusihoidon aikana. Elävien, heikennettyjen rokotteiden käyttöä tulee välttää (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ihmisaineistoista saadut tiedot osoittavat, että takrolimuusi läpäisee istukan. Elinsiirtopotilaista saadut vähäiset tiedot eivät anna viitteitä siitä, että takrolimuusi lisäisi raskauden kulkuun tai sen lopputulokseen liittyvien haittavaikutusten vaaraa muita immunosuppressiivisia lääkeaineita enempää. Keskenmenoja on kuitenkin raportoitu. Toistaiseksi tarjolla ei myöskään ole muuta tarkkaa epidemiologista tietoa. Takrolimuusia voidaan harkita raskaana oleville naisille silloin, kun käytettävissä ei ole turvallisempaa vaihtoehtoa ja lääkkeestä odotettavissa oleva hyöty ylittää sikiölle mahdollisesti aiheutuvan vaaran. Jos altistus tapahtuu kohdussa, vastasyntyneen tarkkailu mahdollisten takrolimuusin haittatapahtumien varalta on suositeltavaa (erityisesti vaikutukset munuaisiin). Ennenaikaisen synnytyksen (< 37 viikkoa) (esiintymistiheys 66 synnytystä 123 synnytyksestä ts. 53,7 %; kuitenkin aineistosta kävi ilmi, että valtaosa vastasyntyneistä oli normaalipainoisia raskauden kestoon nähden) sekä vastasyntyneen hyperkalemian riski on olemassa (ilmaantuvuus 8 vastasyntyneellä 111:stä eli 7,2 %); hyperkalemia kuitenkin paranee itsekseen. Takrolimuusi aiheutti alkio/sikiötoksisuutta rotilla ja kaniineilla, kun annokset olivat emolle toksisia (ks. kohta 5.3).

Imetys

Ihmisaineistoista saadut tiedot osoittavat, että takrolimuusi erittyy rintamaitoon. Koska vahingollisia vaikutuksia vastasyntyneeseen ei voida poissulkea, imetys tulee lopettaa Envarsus-hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Takrolimuusilla todettiin urosrottien fertiliteettiin haitallista vaikutusta, joka ilmeni vähentyneenä siittiöiden määränä ja liikkuvuutena (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Envarsus-valmisteella voi olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Takrolimuusi voi aiheuttaa neurologisia ja näköaistin häiriöitä. Vaikutukset saattavat voimistua, jos Envarsus-valmistetta käytetään yhdessä alkoholin kanssa.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoituja takrolimuusin haittavaikutuksia (todettiin yli 10 %:lla potilaista) ovat vapina, munuaisten toimintahäiriöt, hyperglykemia, diabetes mellitus, hyperkalemia, tulehdukset, hypertensio ja unettomuus.

Taulukkomuotoinen haittavaikutusluettelo

Haittavaikutusten esiintymistiheys on esitetty seuraavasti: hyvin yleinen (≥ 1/10), yleinen (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100), harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000), hyvin harvinainen (< 1/10 000), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Infektiot
Takrolimuusia saavilla potilailla on usein suurentunut vaara saada jokin infektio (virus-, bakteeri-, sieni- tai alkueläininfektio). Jo olemassa olevat infektiot saattavat pahentua. Sekä yleistyneitä että paikallisia infektioita voi esiintyä. CMV-infektioita, BK-virukseen liittyvää nefropatiaa sekä JC-virusinfektioon liittyvää etenevää multifokaalista leukoenkefalopatiaa (PML) on raportoitu esiintyneen potilailla, joita on hoidettu immunosuppressiivisilla lääkkeillä, takrolimuusi mukaan lukien.

Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)
Immunosuppressiivisia lääkeaineita saavilla potilailla on suurentunut vaara saada pahanlaatuisia kasvaimia. Hyvän- ja pahanlaatuisia kasvaimia, mukaan lukien EBV:hen liittyvät lymfoproliferatiiviset häiriöt ja pahanlaatuiset ihokasvaimet, on raportoitu takrolimuusihoitoon liittyen.

Immuunijärjestelmä
Allergisia ja anafylaktoidisia reaktioita on todettu takrolimuusia saavilla potilailla (ks. kohta 4.4.).

Elinjärjestelmä	**Haittavaikutusten yleisyysluokka**					
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos		anemia, trombosytopenia, leukopenia, veren punasoluarvojen poikkeavuudet, leukosytoosi	veren hyytymis-mekanismin häiriöt, pansytopenia, neutropenia, hyytymis- ja vuotoarvojen poikkeavuu-det, trombootti-nen mikroangio-patia	trombootti-nen trombosyto-peeninen purppura, hypopro-trombinemia		puhdas punasolu-aplasia, agranulo-sytoosi, hemolyytti-nen anemia kuumeinen neutropenia
Umpieritys				hirsutismi		

Elinjärjestelmä	**Haittavaikutusten yleisyysluokka**					
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	diabetes mellitus, hyper-glykeemiset tilat, hyper-kalemia	anoreksia, metabolinen asidoosi, muut elektrolyytti-häiriöt, hypo-natremia, nesteylikuormitus, hyperurikemia, hypomagnesemia, hypokalemia, hypokalsemia, ruokahalun heikkeneminen, hyperkolestero-lemia, hyperlipidemia, hypertriglyseri-demia, hypofosfatemia	nestehukka, hypo-glykemia, hypo-proteinemia, hyper-fosfatemia			
Psyykkiset häiriöt	unettomuus	sekavuus, ajan ja paikan tajun heikkeneminen, masennus, ahdistuneisuus-oireet, aistiharhat, mielenterveys-häiriöt, alakuloisuus, mielialahäiriöt, painajaiset	psykoottiset häiriöt			
Hermosto	päänsärky, vapina	hermoston häiriöt, kouristukset, tajunnantason häiriöt, perifeerinen neuropatia, huimaus, parestesiat ja dysestesiat, kirjoittamis-vaikeudet	enkefalopatia, keskus-hermoston verenvuodot ja aivohalvaus, kooma, puheen ja kielelliset häiriöt, paralyysit ja pareesit, muistin-menetys	hypertonia	myastenia	posteriorinen reversiibeli enkefalopatia syndrooma (PRES)
Silmät		silmien häiriöt, näön hämärtyminen, valoherkkyys	kaihi	sokeutu-minen		optikus-neuropatia
Kuulo ja tasapainoelin		tinnitus	huono-kuuloisuus	neurosensori-nen kuurous	kuulon heikkene-minen	

Elinjärjestelmä	**Haittavaikutusten yleisyysluokka**					
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Sydän		iskeemiset sepelvaltimo-sairaudet, takykardia	sydämen vajaatoiminta, kammio-peräiset rytmihäiriöt ja sydän-pysähdys, supraventri-kulaariset rytmihäiriöt, sydänlihas-sairaudet, kammio-hypertrofia, sydämen-tykytys	perikardium-effuusio	*Torsades de Pointes*	
Verisuonisto	hypertensio	tromboemboliset ja iskeemiset tapahtumat, vaskulaariset hypotensiiviset häiriöt, verenvuodot, ääreisverisuonis-ton häiriöt	raajan syvä laskimotukos, sokki, infarkti			
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		keuhkoparenkyy-min häiriöt, hengenahdistus, pleuraeffuusio, yskä, nielutulehdus, nenän tukkoisuus ja tulehdukset	hengityksen vajaatoiminta, hengitystie-sairaudet, astma	akuutti hengitys-vaikeus-oireyhtymä		
Ruoansulatus-elimistö	ripuli, pahoinvointi	maha-suolikanavan oireet ja löydökset, oksentelu, ruoansulatus-elimistön ja vatsan kipu, ruoansulatus-elimistön tulehdukset, maha-suolikanavan verenvuoto, maha-suolikanavan haavaumat ja perforaatio, askites, suutulehdus ja haavaumat, ummetus, dyspepsian oireet ja löydökset, ilmavaivat, vatsan pingottuneisuus ja turvotus, löysät ulosteet	akuutti ja krooninen haimatuleh-dus, peritoniitti, paralyyttinen ileus, ruokatorven refluksitauti, heikentynyt mahan tyhjeneminen	haiman pseudokystat, subileus		
Maksa ja sappi		sappitiesairaudet, maksasoluvaurio ja hepatiitti, kolestaasi ja keltaisuus		veno-okklusiivinen maksa-sairaus, maksa-valtimon tromboosi	maksan toiminta-häiriö	

Elinjärjestelmä	**Haittavaikutusten yleisyysluokka**					
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudos		ihottuma, kutina, hiustenlähtö, akne, lisääntynyt hikoilu	ihotulehdus, valoherkkyys	toksinen epidermaali-nen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä)	Stevens–Johnsonin oireyhtymä	
Luusto, lihakset ja sidekudos		nivelkipu, selkäkipu, lihaskrampit, raajakipu	nivelten häiriöt	liikuntakyvyn heikkeneminen		
Munuaiset ja virtsatiet	munuaisten vajaa-toiminta	munuaisten toimintahäiriö, akuutti munuaisten toimintahäiriö, toksinen nefropatia, munuaistubulusten nekroosi, virtsan poikkeavuudet, oliguria, virtsarakko- ja virtsaputkioireet	hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä, anuria		nefropatia, hemorraginen kystiitti	
Sukupuolielimet ja rinnat			dysmenorrea ja verenvuoto kohdusta			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		kuumetilat, kipu ja epämukavat tuntemukset, asteeniset tilat, edeema, ruumiinlämmön aistimisen häiriöt	influenssan kaltainen sairaus, hermostunei-suus, epänormaalit tuntemukset, monen elimen vajaatoiminta, painon tunne rinnassa, heikentynyt lämpötilan sieto	kaatuminen, haavauma, puristus rinnassa, jano	rasva-kudoksen lisääntyminen	
Tutkimukset	poikkeavuu-det maksan toiminta-kokeissa	veren AFOS-arvojen suureneminen, painon nousu	kohonneet veren amylaasi-arvot, EKG:n poikkeavuu-det, sydämen syketiheyden poikkeavuu-det, painon lasku, veren laktaatti-dehydro-genaasi-arvojen suureneminen		poikkeavat kaikukardio-grafialöydök-set	
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot		primaari-siirrännäisen toimintahäiriö				

Lääkitysvirheitä, mukaan lukien huomaamatta tehtyjä, tahattomia tai ei-valvottuja vaihtoja välittömästi tai pitkitetysti lääkeainetta vapauttavasta takrolimuusilääkemuodosta toiseen on havaittu. Tämä on johtanut siirrännäisten hylkimiseen.

Kliinisissä tutkimuksissa Envarsus-valmistetta saaneiden munuaisensiirtopotilaiden yleisimmät haittavaikutukset (vähintään 2 prosentilla potilaista) olivat vapina, diabetes mellitus, veren kreatiniinipitoisuuden nousu, virtsatieinfektio, hypertensio, BK-virusinfektio, munuaisten vajaatoiminta, ripuli, toksisuus erilaisille lääkeaineille ja toksinen nefropatia, joita kaikkia tiedetään esiintyneen mainitussa potilasryhmässä immunosuppressiivisen hoidon aikana. Haittavaikutusten epäillyssä syy-yhteydessä tutkimuslääkkeeseen ei kaiken kaikkiaan vaikuta olevan merkityksellistä eroa kerran päivässä otettavan Envarsus-valmisteen ja lääkeaineen välittömästi vapauttavien takrolimuusikapselien (Prograf) välillä.
Kliinisissä tutkimuksissa Envarsus-valmistetta saaneiden maksansiirtopotilaiden yleisimmät haittavaikutukset (vähintään 2 prosentilla potilaista) olivat vapina, päänsärky, väsymys, hyperkalemia, hypertensio, munuaisten vajaatoiminta, veren kreatiniinipitoisuuden nousu, huimaus, C-hepatiitti, lihaskrampit, silsainfektiot, leukopenia, nenän sivuonteloiden tulehdus ja ylempien hengitysteiden infektio, joita kaikkia tiedetään esiintyneen mainitussa potilasryhmässä immunosuppressiivisen hoidon aikana. Samoin kuin munuaisensiirtopotilaidenkin kohdalla, epäillyissä haittavaikutuksissa ei näytä olevan merkityksellistä eroa kerran päivässä otettavan Envarsus-valmisteen ja lääkeaineen välittömästi vapauttavien takrolimuusikapselien (Prograf) välillä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kokemuksia yliannoksesta on rajoitetusti. Useita vahingossa tapahtuneita yliannostustapauksia on raportoitu. Oireina ovat olleet vapina, päänsärky, pahoinvointi ja oksentelu, infektiot, nokkosihottuma, tokkuraisuus ja kohonneet veren ureatyppi-, seerumin kreatiniini- ja alaniininaminotransferaasipitoisuudet.
Takrolimuusille ei ole spesifistä vastalääkettä. Jos yliannostus tapahtuu, on käytettävä yleisiä tukitoimenpiteitä ja oireenmukaista hoitoa.
Takrolimuusin suuren molekyylipainon, vähäisen vesiliukoisuuden ja runsaan erytrosyytteihin ja plasman proteiineihin sitoutumisen vuoksi takrolimuusi ei luultavasti ole dialysoitavissa. Yksittäistapauksissa, joissa potilaiden plasmapitoisuudet ovat erittäin suuria, hemofiltraatio tai hemodiafiltraatio on laskenut tehokkaasti toksisia pitoisuuksia. Oraalisissa intoksikaatiotapauksissa mahahuuhtelusta ja/tai absorption estäjien (kuten lääkehiilen) käytöstä voi olla apua nopeasti yliannoksen ottamisen jälkeen käytettynä.
On kuitenkin huomioitava, että Envarsus-valmisteen yliannoksista ei ole suoranaista kokemusta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, kalsineuriinin estäjät, ATC-koodi: L04AD02

Vaikutusmekanismi

Takrolimuusin vaikutukset näyttävät molekyylitasolla välittyvän sytosolin proteiiniin (FKBP12) sitoutumisen kautta, joka on syy yhdisteen kertymiseen solun sisään. FKBP12-takrolimuusikompleksi sitoutuu spesifisti ja kilpailevasti kalsineuriiniin ja estää sen toimintaa. Tämä johtaa kalsiumista riippuvan T-solu-signaalin välittymisreittien estymiseen. Tällä tavalla estyy erillisen sytokiinigeenien sarjan transkriptio.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Takrolimuusi on erittäin tehokas immunosuppressiivinen aine, ja sen vaikutus on osoitettu sekä *in vitro*- että *in vivo* -kokein.
Takrolimuusi estää erikoisesti sytotoksisten lymfosyyttien muodostusta. Sytotoksiset lymfosyytit ovat päävastuussa siirrännäisen hyljinnästä. Takrolimuusi ehkäisee T-solun aktivoitumista ja T-auttajasoluista riippuvaista B-soluproliferaatiota samoin kuin lymfokiinien (kuten interleukiinien 2 ja 3 ja gammainterferonin) muodostumista ja interleukiini-2-reseptorin ilmentymistä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Tulokset kliinisistä tutkimuksista, joissa käytettiin kerran päivässä annosteltavaa takrolimuusia

Munuaisensiirto
Envarsus- ja Prograf-valmisteiden tehoa ja turvallisuutta verrattiin 543:lla *de novo* munuaissiirteen saaneella potilaalla satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa ja kaksoisplasebotekniikalla toteutetussa tutkimuksessa, jossa kaikki koehenkilöt saivat lisäksi mykofenolaattimofetiilia (MMF), kortikosteroideja ja interleukiini-2-reseptorin antagonistia vakiintuneiden hoitokäytäntöjen mukaisesti. Niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joilla oli vähintään yksi kliinisesti epäilty tai hoidettu hylkimisepisodi 360 vuorokautta kestäneessä tutkimuksessa oli Envarsus-ryhmässä (N=268) 13,8 % ja Prograf-ryhmässä (N=275) 15,6 %. Biopsialla keskitetysti varmennettujen akuuttien hyljintäepisodien ilmaantuvuus 360 vuorokautta kestäneessä tutkimuksessa oli Envarsus-ryhmässä (N=268) 13,1 % ja Prograf-ryhmässä (N=275) 13,5 %. Hoidon epäonnistuminen mitattuna yhdistelmäpäätetapahtumalla (kuolema, siirteen menetys, biopsialla varmennettu akuutti hylkiminen tai potilas ei ollut enää seurannassa) oli Envarsus-ryhmässä 18,3 % ja Prograf-ryhmässä 19,6 %. Hoitojen ero (Envarsus vs. Prograf) oli -1,35 % (95 %:n luottamusväli [-7,94 %, 5,27 %]). Hoidon aikana esiintyi kuolemaan johtanut haittatapahtuma 1,8 prosentilla Envarsus-ryhmän potilaista ja 2,5 prosentilla Prograf-ryhmän potilaista.

Envarsus- ja Prograf-valmisteiden tehoa ja turvallisuutta, molemmat yhdistettyinä mykofenolaattimofetiiliin (MMF) tai mykofenolaattinatriumiin (MPS) ja kortikosteroideihin, verrattiin 324:llä stabiilissa tilassa olevalla munuaisensiirtopotilaalla. Biopsialla paikallisesti varmennettujen akuuttien hyljintäepisodien ilmaantuvuus 360 vuorokautta kestäneessä tutkimuksessa oli Envarsus-ryhmässä (N = 162) 1,2 % Prograf-valmisteesta siirtymisen jälkeen annossuhteen ollessa 1:0,7 (mg:mg) ja Prograf-ylläpitoryhmässä (N = 162) 1,2 %. Hoidon epäonnistuminen mitattuna yhdistelmäpäätetapahtumalla (kuolema, siirteen menetys, paikallisesti todettu biopsialla varmennettu akuutti hylkiminen tai potilas ei ollut enää seurannassa) mitattuna oli sekä Envarsus- että Prograf-ryhmissä 2,5 %. Hoitojen ero (Envarsus vs. Prograf) oli 0 % (95 %:n luottamusväli [-4,21 %, 4,21 %]). Hoidon epäonnistumisprosentti samalla yhdistetyllä päätetapahtumalla (keskitetysti biopsialla varmennettu akuutti hylkiminen) mitattuna oli Envarsus-ryhmässä 1,9 % ja Prograf-ryhmässä 3,7 % (95 %:n luottamusväli [-6,51 %, 2,31 %]). Hoidon aikana esiintyi kuolemaan johtanut haittatapahtuma 1,2 prosentilla Envarsus-ryhmän potilaista ja 0,6 prosentilla Prograf-ryhmän potilaista.

Maksansiirto
Envarsus-valmisteen ja lääkeaineen välittömästi vapauttavien takrolimuusikapseleiden farmakokinetiikkaa, tehoa ja turvallisuutta, molemmat yhdistettynä kortikosteroideihin, verrattiin 117 maksansiirtopotilaalla, joista 88:aa hoidettiin Envarsus-valmisteella. Envarsus-valmisteella hoidettiin *de novo* -maksansiirtotutkimuksessa 29 potilasta. Biopsialla varmennettujen akuuttien hyljintäepisodien ilmaantuvuudessa 360 vuorokautta kestäneessä tutkimuksessa ei ollut merkitseviä

eroja Envarsus-ryhmän ja takrolimuusin välittömästi vapauttavaa valmistetta saaneen ryhmän välillä. Hoidon aikana esiintyneiden kuolemaan johtaneiden haittatapahtumien kokonaisilmaantuvuus yhdistetyssä *de novo*- ja tilaltaan stabiilien maksansiirtopotilaiden ryhmässä Envarsus-valmistetta saaneilla ei ollut merkitsevästi erilainen takrolimuusin välittömästi vapauttavaa valmistetta saaneisiin verrattuna.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annetun Envarsuksen biologinen hyötyosuus pieneni, kun lääkevalmistetta annettiin aterian jälkeen. Kokonaisimeytyminen väheni 55 % ja maksimipitoisuus plasmassa pieneni 22 %, kun valmiste otettiin välittömästi runsasrasvaisen aterian jälkeen. Imeytymisen maksimoimiseksi Envarsus on täten yleensä otettava tyhjään mahaan.

Ihmisellä takrolimuusin on osoitettu voivan imeytyä koko gastrointestinaalikanavan alueelta. Takrolimuusi imeytyy yleensä nopeasti. Envarsus on hitaasti lääkeainetta vapauttava takrolimuusimuoto, jolla on laaja oraalinen imeytymisprofiili. Huippupitoisuudet (C_{max}) veressä todetaan suunnilleen 6 tunnissa (t_{max}) vakaassa tilassa.

Imeytyminen vaihtelee, ja takrolimuusin keskimääräinen oraalinen biologinen hyötyosuus on 20 % − 25 % (yksilöllinen vaihteluväli aikuisilla on 6 % – 43 %). Envarsus-valmisteen oraalinen biologinen hyötyosuus on munuaisensiirtopotilailla noin 40 % suurempi verrattuna lääkeaineen välittömästi vapauttavan lääkemuodon (Prograf) samaan takrolimuusiannokseen.

Envarsus-valmisteella havaittiin suurempi C_{avg} (~50 %), pienempi huippupitoisuuksien ja alimpien pitoisuuksien välinen vaihtelu (C_{max}/C_{min}) ja pidempi T_{max} verrattuna sekä lääkeaineen välittömästi vapauttavaan takrolimuusivalmisteeseen (Prograf) että takrolimuusin kerran päivässä otettavaan lääkemuotoon (Advagraf). Envarsus-tabletteja käytettäessä keskimääräiset C_{max}-arvot, prosentuaalinen vaihtelu ja prosentuaalinen heilahtelu olivat huomattavasti pienempiä.

Envarsus-valmisteella AUC-arvon ja kokoveren jäännöspitoisuuksien välillä vallitsee voimakas korrelaatio vakaassa tilassa. Kokoveren jäännöspitoisuuksien seuranta antaa sen vuoksi hyvän arvion kokonaisaltistuksesta.

In vitro -testitulokset osoittavat, että alkoholin käyttöön ei liity *in vivo* riskiä siitä, että suuri määrä lääkeainetta vapautuu lyhyessä ajassa (dose dumping -ilmiö).

Jakautuminen

Ihmisellä takrolimuusin jakautumista laskimonsisäisen infuusion jälkeen voidaan kuvata kaksivaiheiseksi.

Takrolimuusi sitoutuu systeemisessä verenkierrossa voimakkaasti punasoluihin, jonka seurauksena on suunnilleen 20:1 kokoveri/plasmapitoisuussuhde. Takrolimuusi sitoutuu plasmassa runsaasti (> 98,8 %) plasman proteiineihin, pääasiassa seerumin albumiiniin ja happamaan α-1-glykoproteiiniin. Takrolimuusi jakautuu laajasti elimistössä. Plasmapitoisuuksiin perustuen vakaan tilan jakautumistila on noin 1 300 l (terveet henkilöt). Vastaava kokovereen perustuva arvo on keskimäärin 47,6 l.

Biotransformaatio

Takrolimuusi metaboloituu laajasti maksassa, pääasiassa sytokromi P450-3A4:n (CYP3A4) ja sytokromi P450 3A5:n (CYP3A5) kautta. Huomattava osa takrolimuusista metaboloituu myös suolen seinämässä. Useita metaboliitteja on tunnistettu. Näistä vain yhdellä on *in vitro* todettu takrolimuusin kaltaista immunosuppressiivista vaikutusta. Muilla metaboliiteilla on vain vähän tai ei lainkaan immunosuppressiivista vaikutusta. Ainoastaan yksi inaktiivisista metaboliiteista esiintyy pieninä

pitoisuuksina isossa verenkierrossa. Näin ollen metaboliiteilla ei ole vaikutusta takrolimuusin farmakologiseen vaikutukseen.

Eliminaatio

Takrolimuusin puhdistuma on alhainen. Terveillä henkilöillä keskimääräinen kokonaispuhdistuma elimistöstä kokoveren pitoisuuksista arvioituna oli 2,25 l/tunti, ja aikuisten maksan-, munuaisen- ja sydämensiirtopotilailla vastaavasti 4,1 l/tunti, 6,7 l/tunti ja 3,9 l/tunti. Elinsiirron jälkeen havaittavien kohonneiden puhdistumanopeuksien syynä on pidetty mm. alhaista hematokriittia ja matalia proteiinitasoja, joiden seurauksena sitoutumattoman takrolimuusin pitoisuus kasvaa, sekä kortikosteroidien aikaansaamaa metabolian lisääntymistä.
Takrolimuusin puoliintumisaika on pitkä ja vaihteleva. Terveillä henkilöillä puoliintumisajan keskiarvo kokoveressä on noin 30 tuntia.
^{14}C-leimatun takrolimuusin laskimonsisäisen ja oraalisen annon jälkeen pääosa radioaktiivisuudesta poistui ulosteiden kautta. Noin 2 % radioaktiivisuudesta poistui virtsan kautta. Muuttumatonta takrolimuusia todettiin alle 1 % radioaktiivisuudesta virtsasta ja ulosteesta. Tämä osoitti, että takrolimuusi metaboloitui lähes täydellisesti ennen eliminoitumista. Sappi oli pääasiallisin eliminoitumistie.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotalla ja paviaanilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa toksikologiset vaikutukset kohdistuivat pääasiassa munuaisiin ja haimaan. Rotalla takrolimuusi aiheutti toksisia vaikutuksia hermostoon ja silmiin. Kaniinilla havaittiin korjautuvia kardiotoksisia vaikutuksia takrolimuusin laskimonsisäisen annostelun jälkeen. Rotalla ja kaniinilla havaittu alkio-/sikiötoksisuus rajoittui annoksiin, jotka olivat merkittävän toksisia emoeläimille. Naarasrotilla toksiset annokset heikensivät lisääntymistoimintoja ja vaikeuttivat synnytystä, ja poikasilla syntymäpainon todettiin alentuneen, elinkelpoisuuden heikentyneen ja kasvun hidastuneen.
Takrolimuusilla todettiin haitallista vaikutusta urosrottien fertiliteettiin vähentyneenä siittiöiden määränä ja liikkuvuutena.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Hypromelloosi
Laktoosimonohydraatti
Makrogoli 6000
Poloksameeri 188
Magnesiumstearaatti
Viinihappo (E 334)
Butyylihydroksitolueeni (E 321)
Dimetikoni 350

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

30 kuukautta.

Alumiinifoliopakkauksen avaamisen jälkeen: 45 päivää.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.
Säilytä alkuperäisessä alumiinifoliopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

PVC/alu-läpipainopakkaukset, joissa 10 depottablettia. 3 läpipainopakkausta on pakattu yhteen alumiinifoliopakkaukseen, joka sisältää myös kuivausainetta.

Pakkauskoot: 30, 60 ja 90 depottablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Envarsus 0,75 mg depottabletit

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

Envarsus 1 mg depottabletit

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

Envarsus 4 mg depottabletit

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18. heinäkuuta 2014
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 6. kesäkuuta 2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu.

LIITE II

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

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

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Itävalta

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelma sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelma myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa
- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintasuunnitelma muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen markkinoinnin aloittamista myyntiluvan haltijan on sovittava kussakin jäsenvaltiossa kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta. Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että markkinoinnin alkaessa kaikille niille terveydenhuollon ammattilaisille, joiden oletetaan määräävän tai toimittavan Envarsus-valmistetta, toimitetaan koulutuspaketti. Koulutuspaketin tulee sisältää seuraavat keskeiset osat:

- valmisteyhteenveto ja pakkausseloste
- terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettu koulutusmateriaali
- potilaille valmisteen kanssa annettavat potilaskortit.

Terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitetun koulutusmateriaalin tulee sisältää seuraavat keskeiset tiedot:

- hyväksytyt käyttöaiheet
- lääkemuoto (pitkitetysti lääkeainetta vapauttava) ja annostus (kerran vuorokaudessa) on otettava huomioon lääkettä määrättäessä ja toimitettaessa
- tahatonta vaihtoa takrolimuusivalmisteesta toiseen on vältettävä; yli- ja aliannostuksen riski, jos seuranta on riittämätöntä
- yli- ja aliannostukseen liittyvät kliiniset riskit
- jos potilaan käyttämä takrolimuusivalmiste päätetään vaihtaa toiseen, vaihto on tehtävä erikoislääkärin valvonnassa ja potilasta on seurattava
- potilaskortin tarkoitus on varmistaa, että potilas on tietoinen siitä, mitä lääkevalmistetta hän käyttää sekä lääkkeen turvallista ja tehokasta käyttöä koskevista suosituksista, erityisesti siitä, että annos otetaan kerran päivässä, sekä siitä, että potilas ei saa vaihtaa takrolimuusivalmisteesta toiseen muutoin kuin lääkärin määräyksestä ja että lääkärin on valvottava vaihtoa.

Potilaskortissa on oltava tietoa seuraavista pääkohdista:

- valmisteen nimi
- että annos otetaan kerran päivässä
- potilas ei saa vaihtaa takrolimuusivalmisteesta toiseen muutoin kuin lääkärin määräyksestä, ja lääkärin on valvottava vaihtoa.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUSTEN KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Envarsus 0,75 mg depottabletit
takrolimuusi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi depottabletti sisältää takrolimuusimonohydraattia vastaten 0,75 mg takrolimuusia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 depottablettia
60 depottablettia
90 depottablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Kerran päivässä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä niele kuivausainetta.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Käytä kaikki depottabletit 45 vuorokauden kuluessa alumiinipakkauksen avaamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.
Säilytä läpipainopakkaus alkuperäisessä alumiinifoliopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Envarsus 0,75 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Envarsus 0,75 mg depottabletit
tacrolimus

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Chiesi

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Kerran päivässä.

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ALUMIINIFOLIOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Envarsus 0,75 mg depottabletit
tacrolimus
Suun kautta.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

30 depottablettia

6. MUUTA

Käytä kaikki depottabletit 45 vuorokauden kuluessa alumiinipakkauksen avaamisesta.
Säilytä läpipainopakkaukset alkuperäisessä alumiinifoliopakkauksessa. Herkkä valolle.
Kerran päivässä.

Chiesi

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUSTEN KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Envarsus 1 mg depottabletit
takrolimuusi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi depottabletti sisältää takrolimuusimonohydraattia vastaten 1 mg takrolimuusia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 depottablettia
60 depottablettia
90 depottablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Kerran päivässä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä niele kuivausainetta.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Käytä kaikki depottabletit 45 vuorokauden kuluessa alumiinipakkauksen avaamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.
Säilytä läpipainopakkaus alkuperäisessä alumiinifoliopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Envarsus 1 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Envarsus 1 mg depottabletit
tacrolimus

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Chiesi

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Kerran päivässä.

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ALUMIINIFOLIOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Envarsus 1 mg depottabletit
tacrolimus
Suun kautta.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

30 depottablettia

6. MUUTA

Käytä kaikki depottabletit 45 vuorokauden kuluessa alumiinipakkauksen avaamisesta.
Säilytä läpipainopakkaukset alkuperäisessä alumiinifoliopakkauksessa. Herkkä valolle.
Kerran päivässä.

Chiesi

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUSTEN KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Envarsus 4 mg depottabletit
takrolimuusi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi depottabletti sisältää takrolimuusimonohydraattia vastaten 4 mg takrolimuusia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 depottablettia
60 depottablettia
90 depottablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Kerran päivässä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä niele kuivausainetta.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Käytä kaikki depottabletit 45 vuorokauden kuluessa alumiinipakkauksen avaamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.
Säilytä läpipainopakkaus alkuperäisessä alumiinifoliopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Envarsus 4 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Envarsus 4 mg depottabletit
tacrolimus

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Chiesi

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Kerran päivässä.

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ALUMIINIFOLIOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Envarsus 4 mg depottabletit
tacrolimus
Suun kautta.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

30 depottablettia

6. MUUTA

Käytä kaikki depottabletit 45 vuorokauden kuluessa alumiinipakkauksen avaamisesta.
Säilytä läpipainopakkaukset alkuperäisessä alumiinifoliopakkauksessa. Herkkä valolle.
Kerran päivässä.

Chiesi

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Envarsus 0,75 mg depottabletit
Envarsus 1 mg depottabletit
Envarsus 4 mg depottabletit

takrolimuusi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Envarsus on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Envarsus-valmistetta
3. Miten Envarsus-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Envarsus-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Envarsus on ja mihin sitä käytetään

Envarsus sisältää vaikuttavana aineena takrolimuusia. Se on immunosuppressiivinen lääke. Maksan- tai munuaisensiirron jälkeen kehosi immuunijärjestelmä pyrkii hylkimään uutta elintä.

Envarsus-valmistetta käytetään estämään tätä immuunivastetta, jotta elimistö hyväksyisi siirretyn elimen.

Sinulle voidaan määrätä Envarsusta myös maksan, munuaisen, sydämen tai muun siirretyn elimen aikaansaaman hylkimisreaktion hoitoon silloin, kun aiemmin saamallasi hoidolla ei ole pystytty hallitsemaan immuunivastetta siirtoleikkauksen jälkeen.

Envarsusta käytetään aikuisille.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Envarsus-valmistetta

Älä ota Envarsus-valmistetta
- jos olet allerginen takrolimuusille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet allerginen sirolimuusille tai makrolideihin kuuluville antibiooteille (esim. erytromysiini, klaritromysiini, josamysiini).

Varoitukset ja varotoimet
Envarsus-valmiste sisältää vaikuttavana aineena takrolimuusia hitaasti vapautuvassa depotmuodossa. Envarsus otetaan kerran päivässä ja se **ei ole** vaihdettavissa suoraan muiden takrolimuusia sisältävien lääkevalmisteiden (lääkeaineen välittömästi vapauttavien tai depotmuotoisten valmisteiden) vastaaviin annoskokoihin.

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Envarsus-valmistetta:
- jos sinulla on tai on ollut maksan toimintahäiriö
- jos sinulla on ripulia useampana kuin yhtenä päivänä
- jos otat mitä tahansa lääkkeitä, jotka on mainittu alla kohdassa ”Muut lääkevalmisteet ja Envarsus”
- jos sydämesi sähköisessä toiminnassa on muutoksia, joita kutsutaan QT-ajan pitenemiseksi.
- voimakasta vatsakipua, johon liittyy tai ei liity muita oireita, kuten vilunväristyksiä, kuumetta, pahoinvointia tai oksentelua
- infektio, joka johtaa munuaisongelmiin tai hermosto-oireisiin
- päänsärkyä, psyykkisen tilan muutoksia, kouristuskohtauksia ja näköhäiriöitä
- heikotusta, ihon tai silmien värin muutoksia, helposti tulevia mustelmia, infektioita, yskää, anemiaa
- jos sinulla on tai on ollut pienten verisuonten vaurioita, joita kutsutaan tromboottiseksi mikroangiopatiaksi / tromboottiseksi trombosytopeeniseksi purppuraksi / hemolyyttis-ureemiseksi oireyhtymäksi. Kerro lääkärille, jos sinulle ilmaantuu kuumetta, mustelmia ihon alla (jotka voivat näkyä punaisina pisteinä), selittämätöntä väsymystä, sekavuutta, ihon tai silmien keltaisuutta, virtsanerityksen vähenemistä, näön heikkenemistä ja kouristuksia (ks. kohta 4). Kun takrolimuusia otetaan yhdessä sirolimuusin tai everolimuusin kanssa, näiden oireiden kehittymisen riski voi kasvaa.

Rohdosvalmisteiden, kuten mäkikuisman (*Hypericum perforatum*) tai muiden rohdosten käyttöä tulee välttää, sillä nämä saattavat vaikuttaa Envarsus-valmisteen tehoon tai annostukseen. Jos olet epävarma, tarkista asia lääkäriltäsi ennen minkään rohdosvalmisteen käyttöä.

Lääkäri saattaa muuttaa Envarsus-annostasi tai päättää lopettaa takrolimuusihoidon.

Käy säännöllisesti lääkärisi vastaanotolla. Lääkäri saattaa määrätä aika ajoin otettavaksi veri- ja virtsakokeita, sydämen toimintaa ja näköä mittaavia testejä oikean Envarsus-annoksen määrittämiseksi.

Minimoi altistumisesi auringonvalolle ja UV-säteilylle Envarsus-hoidon aikana. Tämä siitä syystä, että immunosuppressiiviset lääkkeet saattavat lisätä ihosyövän riskiä. Käytä asianmukaista vaatetusta ja aurinkosuojavoidetta, jolla on suuri suojakerroin.

Lapset ja nuoret
Envarsus-valmisteen käyttöä lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille ei suositella.

Muut lääkevalmisteet ja Envarsus
Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt, sekä rohdosvalmisteita.

Ei ole suositeltavaa käyttää Envarsus-valmistetta samanaikaisesti siklosporiinin (hyljintäreaktion estoon käytetty lääke) kanssa.

Jos sinun tarvitsee käydä muun kuin elinsiirtoihin erikoistuneen lääkärin vastaanotolla, kerro lääkärille, että saat takrolimuusihoitoa. Lääkärin on ehkä otettava yhteyttä elinsiirtoihin erikoistuneeseen lääkäriin, jos tarvitset jotakin toista lääkettä, joka saattaa suurentaa tai pienentää veresi takrolimuusipitoisuutta.

Muut lääkkeet voivat vaikuttaa Envarsuksen pitoisuuksiin veressä tai Envarsus saattaa vaikuttaa muiden lääkkeiden pitoisuuksiin, minkä vuoksi Envarsus-annoksen keskeyttäminen, suurentaminen tai pienentäminen saattaa olla tarpeen.

Joidenkin potilaiden veren takrolimuusipitoisuudet ovat suurentuneet muiden lääkkeiden käytön aikana. Se voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, kuten munuaisongelmia, hermoston ongelmia ja sydämen rytmihäiriöitä (ks. kohta 4).

Vaikutus veren Envarsus-pitoisuuksiin voi olla havaittavissa hyvin pian toisen lääkkeen käytön aloittamisen jälkeen, joten veren Envarsus-pitoisuuden tiheä ja jatkuva seuranta voi olla tarpeen toisen lääkkeen käytön aloittamista seuraavien päivien aikana ja myös toisen lääkkeen käytön jatkuessa. Jotkin toiset lääkkeet voivat pienentää veren takrolimuusipitoisuuksia, ja tämä voi suurentaa siirteen hyljinnän riskiä. Erityisesti sinun tulee kertoa lääkärillesi, jos käytät tai olet äskettäin käyttänyt:

- sienilääkkeitä ja antibiootteja, erityisesti ns. makrolidiantibiootteja, joita käytetään infektioiden hoitoon (esim. ketokonatsoli, flukonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli, klotrimatsoli, isavukonatsoli, mikonatsoli, kaspofungiini, telitromysiini, erytromysiini, klaritromysiini, josamysiini, atsitromysiini, rifampisiini, rifabutiini, isoniatsidi ja flukloksasilliini)
- letermoviiriä, jota käytetään sytomegaloviruksen aiheuttaman sairauden ehkäisyyn
- HIV-proteaasi-inhibiittoreita (esim. ritonaviiri, nelfinaviiri, sakinaviiri), tehostelääkkeenä käytettävää kobisistaattia sekä yhdistelmätabletteja; käytetään HIV-infektion hoitoon, eli ei-nukleosidirakenteisia käänteiskopioijaentsyymin estäjiä (efavirentsi, etraviriini, nevirapiini)
- HCV-proteaasi-inhibiittoreita (esim. telapreviiri, bosepreviiri, ombitasviiri-paritapreviiri-ritonaviiri-yhdistelmä dasabuviirin kanssa tai ilman sitä, elbasviiri/gratsopreviiri ja glekapreviiri/pibrentasviiri); käytetään C-hepatiitin hoitoon
- nilotinibia ja imatinibia idelalisibia, seritinibiä, kritsotinibia, apalutamidia, entsalutamidia tai mitotaania (käytetään tiettyjen syöpien hoitoon)
- mykofenolihappoa; käytetään immuunijärjestelmän hillitsemiseen, jotta se ei hylkisi elinsiirrettä
- mahahaavan ja mahahapon ruokatorven nousun ehkäisyyn ja hoitoon tarkoitetut lääkkeet (esim. omepratsoli, lansopratsoli tai simetidiini)
- antiemeetit, pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon (esim. metoklopramidi)
- sisapridia tai närästyslääke magnesiumalumiinihydroksidia
- suun kautta otettavia ehkäisypillereitä tai muita etinyyliestradiolia sisältäviä hormonivalmisteita tai danatsolia sisältäviä hormonivalmisteita
- korkean verenpaineen tai sydäntautien hoitoon käytettäviä lääkkeitä (esim. nifedipiini, nikardipiini, diltiatseemi ja verapamiili)
- sydämen epäsäännöllisen rytmin säätelyyn käytettäviä lääkkeitä (esim. amiodaroni)
- lääkkeitä, joita kutsutaan statiineiksi, tarkoitettu kohonneiden kolesteroli- ja triglyseridiarvojen hoitoon
- karbamatsepiinia, fenytoiinia tai fenobarbitaalia, joita käytetään epilepsian hoitoon
- metamitsolia, jota käytetään kivun ja kuumeen hoitoon
- prednisolonia ja metyyliprednisolonia, jotka kuuluvat kortikosteroidien ryhmään ja joita käytetään tulehdusten hoitoon tai heikentämään immuunijärjestelmää (esim. elinsiirroissa)
- masennuslääke nefatsodonia
- mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) tai *Schisandra sphenanthera* -uutetta sisältäviä rohdosvalmisteita.
- kannabidiolia (käyttöaiheena muun muassa kohtausten hoito)

Kerro lääkärille, jos saat hoitoa hepatiitti C -infektioon. Hepatiitti C -lääkehoidot saattavat muuttaa maksan toimintaa ja vaikuttaa veren takrolimuusipitoisuuksiin. Veren takrolimuusipitoisuudet voivat pienentyä tai suurentua riippuen siitä, mitä lääkkeitä hepatiitti C -infektion hoitoon on määrätty. Lääkärin voi olla tarpeen seurata veresi takrolimuusipitoisuuksia tiiviisti, ja Envarsus-annosta voidaan joutua muuttamaan hepatiitti C -hoidon aloittamisen jälkeen.

Kerro lääkärillesi, jos käytät tai sinun täytyy käyttää ibuprofeenia (kuumeen, tulehdusten ja kivun hoitoon), antibiootteja (kotrimoksatsolia, vankomysiiniä tai aminoglykosidiantibiootteja, kuten gentamysiiniä), amfoterisiini B:tä (sieni-infektioiden hoitoon), tai viruslääkkeitä (virusinfektioiden hoitoon, esim. asikloviiria, gansikloviiria, sidofoviiria, foskarneettia). Näiden käyttö voi pahentaa munuais- tai hermosto-oireita, jos niitä otetaan samanaikaisesti Envarsus-valmisteen kanssa.

Kerro lääkärille, jos käytät sirolimuusia tai everolimuusia. Kun takrolimuusia otetaan yhdessä sirolimuusin tai everolimuusin kanssa, tromboottisen mikroangiopatian, tromboottisen trombosytopeenisen purppuran ja hemolyyttis-ureemisen oireyhtymän kehittymisen riski voi kasvaa (ks. kohta 4).

Lääkärisi tulee myös tietää, jos käytät kaliumvalmisteita tai tiettyjä nesteenpoistolääkkeitä, joita käytetään sydämen vajaatoiminnan, korkean verenpaineen ja munuaissairauden hoidossa (esim. amiloridi, triamtereeni ja spironolaktoni); tai antibiootteja, jotka sisältävät trimetopriimia tai kotrimoksatsolia, jotka voivat nostaa kaliumin pitoisuutta veressä, kuumeen, tulehduksen ja kivun hoitoon käytettäviä tulehduskipulääkkeitä (NSAID) (esim. ibuprofeeni), antikoagulantteja (verenohennuslääkkeitä) tai suun kautta otettavaa diabeteslääkettä silloin, kun käytät Envarsusta.

Jos tarvitset jonkin rokotuksen, kerro tästä lääkärillesi etukäteen.

Envarsus ruuan ja juoman kanssa
Vältä greipin (myös greippimehun) nauttimista Envarsus-valmisteen käytön aikana, sillä se saattaa vaikuttaa Envarsuksen pitoisuuksiin veressä.

Raskaus ja imetys
Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.
Takrolimuusi erittyy äidinmaitoon. Siksi rintaruokintaa tulee välttää Envarsus-hoidon aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö
Älä aja tai käytä mitään työvälineitä tai koneita, jos tunnet huimausta tai uneliaisuutta, tai sinulla on näkövaikeuksia Envarsus-valmisteen ottamisen jälkeen. Näitä vaikutuksia todetaan useimmiten silloin, kun hoidon aikana käytetään alkoholia.

Envarsus sisältää laktoosia
Envarsus sisältää laktoosia (maitosokeria).
- Envarsus 0,75 mg depottabletit: 41,7 mg
- Envarsus 1 mg depottabletit: 41,7 mg
- Envarsus 4 mg depottabletit: 104 mg

Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. Miten Envarsus-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.
Tätä lääkettä määrää vain elinsiirtoihin erikoistunut lääkäri.

Tärkeää tietoa
Varmista joka kerta lääkettä noutaessasi, että saat samaa takrolimuusilääkettä kuin aikaisemmin, ellei elinsiirtoihin erikoistunut lääkäri ole hyväksynyt lääkkeen vaihtamista toiseen takrolimuusilääkkeeseen.
Tämä lääke tulisi ottaa kerran päivässä. Jos lääke ei ole ulkonäöltään samanlainen kuin yleensä tai jos annosohjeet ovat muuttuneet, ota mahdollisimman pian yhteyttä lääkäriin tai apteekkiin varmistaaksesi, että olet saanut oikeaa lääkettä.

Kuinka paljon Envarsus-valmistetta minun on otettava
Lääkäri määrittää hylkimisreaktion estoon tarkoitetun aloitusannoksen painosi perusteella.

Elinsiirron jälkeen annettava alkuannos on siirrännäisestä riippuen yleensä
0,11–0,17 mg/kg/vrk.
Hylkimisreaktion hoidossa voidaan käyttää samaa annosta.

Annos riippuu yleistilasta ja muusta immunosuppressiivisesta lääkityksestä. Envarsus-hoidon aloittamisen jälkeen lääkäri määrää otettavaksi säännöllisiä verikokeita oikean annoksen määrittämiseksi. Myöhemmin säännölliset lääkärin määräämät verikokeet ovat välttämättömiä oikean

annoksen määrittämiseksi ja annoksen muuttamiseksi. Yleensä lääkäri pienentää Envarsus-annostasi, kun tilasi on vakiintunut.

Miten otan Envarsus-tabletit
Envarsus-valmiste otetaan suun kautta kerran päivässä, yleensä tyhjään mahaan.

Ota tabletit heti, kun olet irrottanut ne läpipainoliuskasta. Tabletit tulee niellä **kokonaisina** vesilasillisen kera. Älä nielaise foliokääreessä olevaa kuivausainetta.

Kuinka kauan Envarsus-tabletteja on otettava
Sinun tulee ottaa Envarsusta joka päivä niin kauan kuin tarvitset immunosuppressiota estääksesi siirretyn elimen hylkimisen. Ole säännöllisesti yhteydessä lääkäriisi.

Jos otat enemmän Envarsus-valmistetta kuin sinun pitäisi
Jos olet ottanut liikaa Envarsus-valmistetta, ota välittömästi yhteys lääkäriin tai lähimpään sairaalaan.

Jos unohdat ottaa Envarsus-valmistetta
Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin. Ota tabletti mahdollisimman pian samana päivänä.

Jos lopetat Envarsus-valmisteen käytön
Hoidon lopettaminen Envarsus-valmisteella saattaa lisätä siirrännäisen hylkimisreaktion vaaraa. Älä lopeta valmisteen käyttöä, ellei lääkäri ole näin määrännyt.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Takrolimuusi heikentää elimistön omia puolustusmekanismeja (immuunijärjestelmää), minkä seurauksena elimistön puolustuskyky infektioita vastaan ei ole yhtä hyvä kuin normaalisti. Envarsusta käytettäessä saattaakin infektioiden määrä olla normaalia suurempi. Jotkut infektiot voivat olla vakavia tai kuolemaan johtavia, ja niihin voi liittyä bakteerien, virusten, sienten, loisten aiheuttamia infektioita tai muita infektioita.
Kerro heti lääkärille, jos saat infektion oireita, kuten:
- kuumetta, yskää, kurkkukipua, heikkouden tunnetta tai yleistä huonovointisuutta
- muistinmenetystä, ajatteluvaikeuksia, kävelyvaikeuksia tai näönmenetystä - nämä voivat johtua hyvin harvinaisesta, vakavasta aivoinfektiosta, joka voi johtaa kuolemaan (etenevä multifokaalinen leukoenkefalopatia [PML]).

Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos sinulla on vakavia haittavaikutuksia.
Vakavia haittavaikutuksia, mukaan lukien allergiset ja anafylaktiset reaktiot, on raportoitu. Hyvän- ja pahanlaatuisia kasvaimia on havaittu Envarsus-hoitoa saavilla.

Kerro välittömästi lääkärille, jos sinulla on tai epäilet, että sinulla saattaa olla jokin seuraavista vakavista haittavaikutuksista:

Vakavat yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä):
– Maha-suolikanavan puhkeaminen: voimakas vatsakipu, johon saattaa liittyä muita oireita kuten vilunväristyksiä, kuumetta, pahoinvointia ja oksentelua.
– Siirrännäisen toimintahäiriöt.
– Näön hämärtyminen.

Vakavat melko harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta):
- Tromboottinen mikroangiopatia (pienten verisuonten vaurioituminen), mukaan lukien hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä: tila, johon liittyy seuraavia oireita: virtsanerityksen puute tai vähäisyys (akuutti munuaisten vajaatoiminta), kova väsymys, ihon ja silmien keltaisuus ja epätavalliset mustelmat tai verenvuodot ja tulehdukseen viittaavat merkit.

Vakavat harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta):
- Tromboottinen trombosytopeeninen purppura: tila, jossa pienet verisuonet ovat vaurioituneet ja jolle ovat tunnusomaisia kuume ja ihonalaiset mustelmat, jotka voivat ilmaantua pieninä, punaisina, nuppineulanpään kokoisina pisteinä, ja johon voi liittyä selittämätöntä voimakasta väsymystä, sekavuutta, ihon tai silmien keltaisuutta ja johon liittyy akuutin munuaisten vajaatoiminnan oireita (virtsanerityksen puute tai vähäisyys) sekä näön menetystä ja kohtauksia.
- Toksinen epidermaalinen nekrolyysi: ihon tai limakalvojen eroosio ja rakkulointi, punainen turvonnut iho saattaa irrota laajalti kehosta.
- Sokeus.

Vakavat hyvin harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10 000:sta):
- Stevens-Johnsonin oireyhtymä: selittämätön laaja-alainen ihokipu, kasvojen turpoaminen, vakava ihon, suun, silmien ja sukuelinten rakkuloituminen, nokkosihottuma, kielen turpoaminen, punainen tai purppuranpunainen ihottuma, joka leviää; ihon kuoriutuminen
- Kääntyvien kärkien takykardia *(Torsades de Pointes)*: sydämen lyöntitiheyden muutokset, joihin saattaa liittyä mm. rintakipua (angina), pyörtymistä, huimausta tai pahoinvointia, sydämentykytystä (sykkeen tuntuminen) ja hengitysvaikeuksia.

Vakavat haittavaikutukset, joiden yleisyys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):
- Opportunisti-infektiot (bakteerien, sienten, virusten ja alkueläinten aiheuttamat): pitkittynyt ripuli, kuume ja kurkkukipu.
- Hyvän- ja pahanlaatuisia kasvaimia on havaittu immunosuppressiivista hoitoa saavilla potilailla.
- Puhdasta punasoluaplasiaa (veren punasolujen määrän voimakasta vähenemistä) sekä hemolyyttistä anemiaa (epänormaalista hajoamisesta johtuvaa punasolujen määrän vähenemistä, johon liittyy väsymystä) sekä kuumeista neutropeniaa (tulehduksia torjuvien valkosolujen määrän vähenemistä ja siihen liittyvää kuumetta) on ilmoitettu. Ei tiedetä tarkkaan, kuinka usein näitä haittavaikutuksia esiintyy. Saatat olla täysin oireeton tai tilasi vakavuudesta riippuen sinulla voi olla väsymystä, apatiaa, ihon epätavallista kalpeutta, hengästymistä, heitehuimausta, päänsärkyä, rintakipua ja käsien ja jalkojen kylmyyttä.
- Agranulosytoosia (veren valkosolujen määrän voimakas väheneminen, johon liittyy suun haavaumat, kuume ja infektio(t)). Saatat olla täysin oireeton tai sinulle saattaa nousta äkillisesti kuume tai saatat tuntea vilunväristyksiä tai kurkkukipua.
- Allergiset ja anafylaktiset reaktiot, joihin liittyy seuraavia oireita: äkillinen kutiava ihottuma (nokkosihottuma), käsien, jalkojen, nilkkojen, kasvojen, huulten, suun ja kurkun turpoaminen (joka saattaa vaikeuttaa nielemistä tai hengittämistä), pyörtymisen tunne.
- Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES): päänsärky, sekavuus, mielialan muutokset, kouristuskohtaukset ja näköhäiriöt. Nämä oireet voivat viitata posterioriseen reversiibeliin enkefalopatiaoireyhtymään, jota on raportoitu joillakin takrolimuusihoitoa saaneilla potilailla.
- Optikusneuropatia (näköhermon poikkeavuus): näköön liittyviä ongelmia, kuten näön hämärtymistä, värinäön muutoksia, vaikeuksia nähdä tarkasti tai jos näkökenttäsi kapenee.

Envarsus-hoidon jälkeen voi esiintyä myös seuraavia haittavaikutuksia, ja ne voivat olla vakavia:

Hyvin yleiset (esiintyy vähintään yhdellä kymmenestä potilaasta):
- Kohonnut verensokeri, diabetes mellitus, kohonnut veren kaliumpitoisuus
- Univaikeudet

- Vapina, päänsärky
- Kohonnut verenpaine
- Muutokset maksan toimintaa mittaavissa kokeissa
- Ripuli, pahoinvointi
- Munuaisten toimintahäiriöt.

Yleiset (esiintyy enintään yhdellä kymmenestä potilaasta):
- Verisolujen väheneminen (verihiutaleet, puna- ja valkosolut), valkosolujen lisääntyminen, muutokset punasolumäärässä (todettu verikokeiden perusteella)
- Veren magnesium-, fosfaatti-, kalium-, kalsium- ja natriumvajaus, nesteen kertyminen, veren virtsahappojen tai rasva-arvojen kohoaminen, ruokahalun väheneminen, ruokahaluttomuus, veren happamuuden lisääntyminen, muut veren suolamuutokset (todettu verikokeiden perusteella)
- Tuskaisuusoireet, sekavuus ja ajan ja paikan tajun hämärtyminen, masennus, mielialan muutokset, painajaiset, hallusinaatiot, mielenterveyshäiriöt
- Kohtaukset, tajunnan tason häiriöt, käsien ja jalkojen (joskus kivulias) pistely ja puutuminen, huimaus, häiriintynyt kirjoittaminen, hermoston häiriöt
- Valonarkuus, silmäoireet
- Korvien soiminen
- Vähentynyt verenvirtaus sydämen verisuonissa, nopeutunut syke
- Verenvuoto, verisuonten osittainen tai täydellinen tukkeuma, alhainen verenpaine
- Hengästyminen, keuhkokudoksen muutokset, nesteen kertyminen keuhkojen ympärille, nielutulehdus, yskä, flunssankaltaiset oireet
- Vatsakipua ja ripulia aiheuttavat tulehdukset ja haavaumat, mahalaukun verenvuoto, suutulehdus ja suun haavaumat, nesteen kertyminen vatsaan, oksentelu, vatsakivut, ruoansulatushäiriöt, ummetus, ilmavaivat, turvotus, löysät ulosteet, vatsavaivat
- Sappivaivat, maksahäiriöistä johtuva ihon keltaisuus, maksan kudosvauriot ja maksatulehdus
- Kutina, ihottuma, hiustenlähtö, akne, lisääntynyt hikoilu
- Nivel-, alaraaja- tai selkäkipu, lihaskrampit
- Munuaisten vajaatoiminta, vähävirtsaisuus, heikentynyt tai kivulias virtsaaminen
- Yleinen heikotus, kuume, nesteen kertyminen elimistöön, kipu ja epämukava olo, veren AFOS-arvon nousu, painon nousu, ruumiinlämmön säätelyhäiriö

Melko harvinaiset haittavaikutukset (esiintyy enintään yhdellä sadasta potilaasta):
- Muutokset veren hyytymisessä, kaikkien verisolujen väheneminen (todettu verikokeiden perusteella)
- Kuivuminen
- Psykoottinen käyttäytyminen, esim. harhaluulot, aistiharhat ja sekavuus
- Veren valkuaisainepitoisuuden tai verensokerin aleneminen, veren fosfaattipitoisuuden suureneminen
- Tajuttomuus, aivoverenvuoto, aivohalvaus, halvaus, häiriöt aivotoiminnassa, puhe- ja kielelliset häiriöt, muistihäiriöt
- Silmän linssien sameus, kuulon osittainen tai täydellinen menetys
- Rytmihäiriöt, sydänpysähdys, sydämen toiminnan heikentyminen, sydänlihassairaus, sydänlihaksen liikakasvu, voimistunut syke, EKG-muutokset, sykemuutokset
- Alaraajan laskimotukos, sokki
- Hengitysvaikeudet, hengityselinten sairaudet, astma
- Akuutti tai krooninen haimatulehdus, vatsakalvotulehdus, suolitukos, veren amylaasipitoisuuden nousu, mahan sisällön nousu ruokatorveen, hidastunut vatsan tyhjeneminen
- Ihotulehdus, valoherkkyys
- Nivelvaivat
- Virtsaumpi, kivuliaat kuukautiset ja kuukautishäiriöt
- monielinhäiriö, flunssan kaltaiset oireet, lämpötilanvaihtelun sietokyvyn heikkeneminen, painon tunne rinnassa, hermostuneisuus tai epänormaaliuden tunne, veren laktaattidehydrogenaasiarvojen (entsyymi) kohoaminen, painonlasku.

Harvinaiset (esiintyy enintään yhdellä 1 000 potilaasta):
- Verihyytymien aiheuttamat verenvuototäplät ihossa
- Lihasten jäykkyys
- Kuurous
- Nesteen kertyminen sydämen ympärille
- Akuutti hengitysvaikeus
- Haimakysta, suolitukoksen esiaste
- Häiriöt maksan verenkierrossa
- Vakava sairaus, johon liittyy ihon, suun, silmien ja sukuelinten rakkuloitumista
- Karvoituksen lisääntyminen
- Jano, kaatuminen, kiristävä tunne rinnassa, vähentynyt liikkuvuus, haavauma.

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (esiintyy enintään yhdellä 10 000 potilaasta):
- Lihasheikkous
- Kuulon heikkeneminen
- Poikkeavuudet sydämen ultraäänitutkimuksessa
- Maksan vajaatoiminta
- Kivulias virtsaaminen, johon liittyy verta virtsassa
- Rasvakudoksen lisääntyminen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Envarsus-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa, läpipainopakkauksessa tai foliopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 25 °C
Säilytä alkuperäisessä alumiinifoliopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käytä kaikki depottabletit 45 vuorokauden kuluessa alumiinipakkauksen avaamisesta.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Envarsus sisältää
- Vaikuttava aine on takrolimuusi.

  Envarsus 0,75 mg depottabletit
  Yksi depottabletti sisältää takrolimuusimonohydraattia vastaten 0,75 mg takrolimuusia.

  Envarsus 1 mg depottabletit
  Yksi depottabletti sisältää takrolimuusimonohydraattia vastaten 1 mg takrolimuusia.

Envarsus 4 mg depottabletit
Yksi depottabletti sisältää takrolimuusimonohydraattia vastaten 4 mg takrolimuusia.

- Muut aineet ovat hypromelloosi, laktoosimonohydraatti, makrogoli 6000, poloksameeri 188, magnesiumstearaatti, viinihappo (E 334), butyylihydroksitolueeni (E 321), dimetikoni 350.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)
Envarsus 0,75 mg depottabletit ovat soikeita, valkoisia tai luonnonvalkoisia päällystämättömiä tabletteja, joiden toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä ”0.75” ja toiselle ”TCS”.
Envarsus 1 mg depottabletit ovat soikeita, valkoisia tai luonnonvalkoisia päällystämättömiä tabletteja, joiden toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä ”1” ja toiselle ”TCS”.
Envarsus 4 mg depottabletit ovat soikeita, valkoisia tai luonnonvalkoisia päällystämättömiä tabletteja, joiden toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä ”4” ja toiselle ”TCS”.

Envarsus on pakattu PVC/alu-läpipainopakkauksiin, joissa on 10 tablettia. 3 läpipainopakkausta on pakattu yhteen suojaavaan alumiinifoliopakkaukseen, joka sisältää myös kuivausaineen. Pakkaukset sisältävät 30, 60 tai 90 depottablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

Valmistaja
Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straβe 51 - 61
59320 Ennigerloh
Saksa
tai
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via San Leonardo 96
43122 Parma
Italia
tai
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Itävalta

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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

Danmark
Chiesi Pharma AB
Tlf: +46 8 753 35 20

Deutschland
Chiesi GmbH
Tel: +49 40 89724-0

Eesti
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

Ελλάδα
Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: +30 210 6179763

España
Chiesi España, S.A.U.
Tel: +34 93 494 8000

France
Chiesi S.A.S
Tél: +33 1 47688899

Hrvatska
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

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

Ísland
Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

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

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

Latvija
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

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

Nederland
Chiesi Pharmaceuticals B.V.
Tel: +31 0 88 5016400

Norge
Chiesi Pharma AB
Tlf: +46 8 753 35 20

Österreich
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

Polska
Chiesi Poland Sp. z.o.o.
Tel.: +48 22 620 1421

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

România
Chiesi Romania S.R.L.
Tel: +40 212023642

Slovenija
CHIESI SLOVENIJA, d.o.o.
Tel: +386-1-43 00 901

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

Suomi/Finland
Chiesi Pharma AB
Puh/Tel: +46 8 753 35 20

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu.