

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Envarsus 0,75 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Envarsus 1 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Envarsus 4 mg tablete s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Envarsus 0,75 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 0,75 mg takrolimusa (*tacrolimus*) (u obliku hidrata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 41,7 mg laktoza hidrata.

Envarsus 1 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 1 mg takrolimusa (*tacrolimus*) (u obliku hidrata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 41,7 mg laktoza hidrata.

Envarsus 4 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 4 mg takrolimusa (*tacrolimus*) (u obliku hidrata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 104 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem.

Envarsus 0,75 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Ovalna, bijela do bjelkasta neobložena tableta, s utisnutom oznakom „0.75“ na jednoj strani i „TCS“ na drugoj strani.

Envarsus 1 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Ovalna, bijela do bjelkasta neobložena tableta, s utisnutom oznakom „1“ na jednoj strani i „TCS“ na drugoj strani.

Envarsus 4 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Ovalna, bijela do bjelkasta neobložena tableta, s utisnutom oznakom „4“ na jednoj strani i „TCS“ na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Sprječavanje reakcija odbacivanja transplantata u odraslih primatelja alogenih presađaka bubrega ili jetre.

Liječenje odbacivanja alogenog presatka koje je rezistentno na terapiju drugim imunosupresivnim lijekovima u odraslih bolesnika.

4.2 Doziranje i način primjene

Envarsus je peroralni farmaceutski oblik takrolimusa koji se primjenjuje jedanput na dan. Liječenje takrolimusom mora biti pod pažljivim nadzorom odgovarajuće obučених i opremljenih zdravstvenih radnika. Ovaj lijek smiju propisivati te mijenjati terapiju imunosupresiva samo liječnici s iskustvom u primjeni imunosupresivne terapije i liječenju transplantiranih bolesnika.

Nepažljivo, nenamjerno ili nenadzirano mijenjanje farmaceutskih oblika takrolimusa s trenutnim oslobađanjem s farmaceutskim oblikom takrolimusa s produljenim oslobađanjem nije sigurno. To može dovesti do odbacivanja presatka ili povećanja incidencije nuspojava, uključujući nedovoljnu ili prekomjernu imunosupresiju, zbog klinički značajnih razlika u sustavnoj izloženosti takrolimusu. Bolesnici trebaju ostati na jednom farmaceutskom obliku takrolimusa s odgovarajućim dnevnim režimom doziranja; promjena farmaceutskog oblika ili režima primjene smije se provesti samo pod strogim nadzorom specijaliste za transplantacijsku medicinu (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Nakon zamjene jednog farmaceutskog oblika drugim, potrebno je tijekom liječenja pratiti koncentraciju lijeka i prilagođavati dozu kako bi se održala jednaka sustavna izloženost takrolimusu.

Doziranje

Niže navedene preporučene početne doze služe isključivo kao smjernice. Takrolimus se rutinski primjenjuje zajedno s drugim imunosupresivnim lijekovima u ranom postoperativnom razdoblju. Doza može varirati ovisno o odabranom imunosupresivnom režimu.

Doziranje Envarsusa mora se prvenstveno temeljiti na kliničkoj procjeni reakcije odbacivanja presatka i podnošljivosti lijeka u svakog pojedinog bolesnika uz pomoć praćenja razine lijeka u krvi (vidjeti u nastavku „Praćenje koncentracija lijeka tijekom terapije“). Ako postoje jasni klinički znakovi odbacivanja presatka, potrebno je razmotriti mogućnost zamjene imunosupresivnog režima.

Budući da je takrolimus tvar s niskim klirensom, nakon prilagodbe režima doziranja može proći i nekoliko dana prije nego se postigne stanje dinamičke ravnoteže.

Da bi se suprimiralo odbacivanje presatka, mora se održati imunosupresija; posljedično tome, nije moguće navesti ograničenje trajanja peroralne terapije.

Doze Envarsusa u razdoblju nakon presađivanja obično se snižavaju. Farmakokinetika takrolimusa može se promijeniti ovisno o promjeni stanja bolesnika nakon presađivanja, zbog čega mogu biti potrebne daljnje prilagodbe doze.

Propuštena doza

Zaboravljena doza mora se uzeti čim prije istog dana. Ne smije se uzeti dvostruka doza sljedećeg dana.

Sprječavanje odbacivanja presatka bubrega

Liječenje Envarsusom treba započeti dozom od 0,17 mg/kg/dan koja se primjenjuje jedanput na dan, ujutro. S primjenom treba započeti u roku od 24 sata nakon završetka operacije.

Sprječavanje odbacivanja presatka jetre

Liječenje Envarsusom treba započeti dozom od 0,11 do 0,13 mg/kg/dan koja se primjenjuje jedanput na dan, ujutro. S primjenom treba započeti u roku od 24 sata nakon završetka operacije.

Prelazak bolesnika koji su primali Prograf ili Advagraf na Envarsus – bolesnici s alogenim presatkom

Envarsus **nije** zamjenjiv s drugim postojećim lijekovima koji sadrže takrolimus (s trenutnim ili produljenim oslobađanjem) na osnovi jednakih doza.

U bolesnika s alogenim presatkom koji uzimaju Prograf (s trenutnim oslobađanjem) dva puta na dan ili Advagraf (jedanput na dan), a moraju prijeći na Envarsus koji se uzima jedanput na dan, prelazak treba biti u omjeru ukupne dnevne doze 1: 0,7 (mg:mg), stoga doza održavanja Envarsusa treba biti 30% manja od doze Prografa ili Advagrafa.

U stabilnih bolesnika koji su prešli s lijekova koji sadrže takrolimus s trenutnim oslobađanjem (dvaput na dan) na Envarsus (jedanput na dan) u omjeru ukupne dnevne doze 1: 0,7 (mg:mg), srednja sustavna izloženost takrolimusu (AUC_{0-24}) bila je slična onoj takrolimusa s trenutnim oslobađanjem. Odnos između najnižih izmjerenih doza takrolimusa (C_{24}) i sustavne izloženosti (AUC_{0-24}) za Envarsus sličan je onome za takrolimus s trenutnim oslobađanjem. Ispitivanja nisu bila provedena s prelaskom bolesnika sa Advagrafa na Envarsus, međutim podaci dobiveni kod zdravih dobrovoljaca ukazuju da se može primijeniti ista brzina prelaska kao i kod prelaska s Prografa na Envarsus.

Kod prelaska s takrolimusa s trenutnim oslobađanjem (npr. kapsule Prograf) ili s kapsula Advagrafa s produljenim oslobađanjem na Envarsus, moraju se odrediti najniže koncentracije takrolimusa prije prelaska te unutar 2 tjedna nakon prelaska. Potrebno je napraviti prilagodbe doze kako bi se osiguralo da se slična sustavna izloženost održi nakon zamjene. Treba imati na umu da bolesnicima crne rase može biti potrebna viša doza da bi se postigle željene razine.

Prelazak s ciklosporina na takrolimus

Potreban je oprez kod prelaska bolesnika s terapije koja se temelji na ciklosporinu na terapiju koja se temelji na takrolimusu (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5). Ne preporučuje se kombinirana primjena ciklosporina i takrolimusa. Liječenje takrolimusom treba započeti nakon što se provjere koncentracija ciklosporina u krvi i kliničko stanje bolesnika. U slučaju povišenih razina ciklosporina u krvi, doziranje treba odgoditi. U praksi se liječenje takrolimusom započinje 12-24 sata nakon prekida primjene ciklosporina. Praćenje razine ciklosporina u krvi treba nastaviti i nakon prelaska, jer se klirens ciklosporina može promijeniti.

Liječenje odbacivanja alogenog presatka

U liječenju epizoda odbacivanja presatka korištene su povećane doze takrolimusa, dodatna terapija kortikosteroidima i uvođenje kratkih ciklusa primjene mono-/poliklonskih antitijela. U slučaju znakova toksičnosti, kao što su teške nuspojave (vidjeti dio 4.8), možda će biti potrebno smanjiti dozu Envarsusa.

Liječenje odbacivanja alogenog presatka nakon presađivanja bubrega ili jetre

Kad se drugi imunosupresivi zamjenjuju takrolimusom koji se uzima jedanput na dan, liječenje je potrebno započeti početnom peroralnom dozom Envarsusa koja se preporučuje za sprječavanje odbacivanja presatka nakon presađivanja bubrega odnosno jetre.

Praćenje koncentracija lijeka tijekom terapije

Doziranje se u prvom redu treba temeljiti na kliničkoj procjeni odbacivanja presatka i podnošljivosti lijeka u svakog pojedinog bolesnika, uz pomoć praćenja najnižih koncentracija takrolimusa u punoj krvi.

Kao pomoć u optimizaciji doziranja dostupno je nekoliko imunoloških testova za određivanje koncentracije takrolimusa u punoj krvi. Usporedbe koncentracija objavljenih u literaturi s pojedinim vrijednostima u kliničkoj praksi moraju se procijenjivati s oprezom, uz poznavanje primjenjenih metoda testiranja. U današnjoj kliničkoj praksi koncentracije u punoj krvi određuju se pomoću imunoloških testova. Odnos između najnižih razina takrolimusa i sustavnog izlaganja (AUC_{0-24}) dobro je koreliran te je sličan između farmaceutskog oblika s trenutnim oslobađanjem i Envarsusa.

Tijekom razdoblja nakon presađivanja organa potrebno je pratiti najniže razine takrolimusa u krvi. Najniže razine takrolimusa u krvi treba odrediti približno 24 sata nakon primjene Envarsusa, neposredno prije sljedeće doze. Najniže razine takrolimusa u krvi treba pažljivo pratiti također i nakon prelaska s drugog lijeka koji sadrži takrolimus, nakon prilagodbi doze, promjene u imunosupresijskom režimu ili nakon istodobne primjene lijekova koji mogu promijeniti koncentracije takrolimusa u punoj krvi (vidjeti dio 4.5). Učestalost određivanja razine takrolimusa u krvi mora se temeljiti na kliničkim potrebama. Budući da je takrolimus lijek s niskim klirensom, nakon prilagodbe režima doziranja Envarsusa može proći i nekoliko dana prije nego što se postigne ciljano stanje dinamičke ravnoteže.

Podaci iz kliničkih ispitivanja ukazuju da se većina bolesnika može uspješno liječiti ako se najniže razine takrolimusa u krvi održe ispod 20 ng/ml. Nužno je uzeti u obzir kliničko stanje bolesnika prilikom tumačenja razina takrolimusa u punoj krvi. U kliničkoj praksi najniže razine u punoj krvi općenito su bile u rasponu od 5-20 ng/ml u bolesnika s transplantiranim bubregom u ranom razdoblju nakon transplantacije i 5-15 ng/ml tijekom naknadne terapije održavanja.

Posebne populacije

Stariji bolesnici (> 65 godina)

Trenutno nema dostupnih dokaza koji bi ukazivali na to da se u starijih bolesnika mora prilagoditi doza.

Oštećenje funkcije jetre

Možda će biti potrebno sniziti dozu u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre kako bi se najniže koncentracije takrolimusa u krvi održale unutar preporučenog ciljnog raspona.

Oštećenje funkcije bubrega

Budući da na farmakokinetiku takrolimusa ne utječe bubrežna funkcija (vidjeti dio 5.2), dozu nije potrebno prilagođivati. Međutim, zbog nefrotoksičnog potencijala takrolimusa, preporučuje se pažljivo praćenje bubrežne funkcije (uključujući serijsko određivanje koncentracije kreatinina u serumu, izračun klirensa kreatinina i praćenje diureze).

Rasna pripadnost

U odnosu na bijelu rasu, u bolesnika crne rase mogu biti potrebne više doze takrolimusa da bi se postigle slične vrijednosti najniže koncentracije. U kliničkim ispitivanjima, bolesnici su prešli s Prografa, dva puta dnevno, na Envarsus u omjeru 1: 0,85 (mg:mg).

Spol

Nema dokaza koji ukazuju da se u muškaraca i žena mora primijeniti različita doza kako bi se postigle slične vrijednosti najniže koncentracije.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Envarsusa u djece mlađe od 18 godina nije još ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Envarsus je peroralni farmaceutski oblik takrolimusa koji se primjenjuje jedanput na dan. Preporučuje se primjena dnevne peroralne doze Envarsusa jedanput na dan, ujutro. Tablete treba progutati cijele s tekućinom (po mogućnosti s vodom) neposredno nakon vađenja iz blistera. Envarsus treba općenito uzimati na prazan želudac kako bi se postigla maksimalna apsorpcija (vidjeti dio 5.2).

Bolesnike treba upozoriti na sredstvo za sušenje, kako ga ne bi progutali.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Preosjetljivost na druge makrolide.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Primijećene su medikacijske pogreške u primjeni takrolimusa, uključujući nepažljivo, nenamjerno ili nenadzirano mijenjanje farmaceutskog oblika takrolimusa s trenutnim oslobađanjem s onim s produljenim oslobađanjem. To je dovelo do ozbiljnih nuspojava, uključujući odbacivanje presatka, ili druge nuspojave koje mogu biti posljedica nedovoljne ili prekomjerne izloženosti takrolimusu. Bolesnici trebaju ostati na jednom farmaceutskom obliku takrolimusa s odgovarajućim dnevnim režimom doziranja; promjene farmaceutskog oblika ili režima doziranja mogu se provoditi samo pod strogim nadzorom specijaliste za transplantacijsku medicinu (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Za liječenje odbacivanja alogenog presatka koje je rezistentno na liječenje drugim imunosupresivnim lijekovima u odraslih bolesnika još nema dostupnih kliničkih studija za farmaceutski oblik Envarsusa s produljenim oslobađanjem.

Za sprječavanje odbacivanja presatka u odraslih primatelja alogenog presatka srca, pluća, gušterače i crijeva još nema dostupnih kliničkih podataka za Envarsus.

Tijekom ranog razdoblja nakon presađivanja organa rutinski se moraju pratiti sljedeći parametri: krvni tlak, EKG, neurološki status i status vida, koncentracija glukoze u krvi natašte, elektroliti (osobito kalij), testovi funkcije jetre i bubrega, hematološki parametri te vrijednosti koagulacije i određivanje proteina plazme. Ako se primijete klinički značajne promjene, treba razmotriti prilagodbu imunosupresivnog režima.

Tvari s potencijalom za interakciju

Inhibitori ili induktori CYP3A4 smiju se istodobno primijeniti s takrolimusom samo nakon savjetovanja s specijalistom transplantacijske medicine, zbog mogućnosti interakcija koje mogu uzrokovati ozbiljne nuspojave, uključujući odbacivanje ili toksičnost (vidjeti dio 4.5).

Inhibitori CYP3A4

Istodobna primjena s inhibitorima CYP3A4 može povećati razine takrolimusa u krvi, što može izazvati ozbiljne nuspojave, uključujući nefrotoksičnost, neurotoksičnost i produljeni QT interval. Preporučuje se izbjegavanje istodobne primjene jakih inhibitora CYP3A4 (kao što su ritonavir, kobicistat, ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol, vorikonazol, telitromicin, klaritromicin ili jozamicin) s takrolimusom. Ako se ne može izbjeći, potrebno je učestalo pratiti razinu takrolimusa u krvi, počevši unutar prvih nekoliko dana istodobne primjene, pod nadzorom specijaliste za transplantaciju, kako bi se doza takrolimusa mogla po potrebi prilagoditi i tako održati slična izloženost takrolimusu. Potrebno je pomno pratiti funkciju bubrega, EKG uključujući QT interval i kliničko stanje bolesnika.

Prilagodba doze mora se temeljiti na individualnom stanju svakog bolesnika. Možda će biti potrebno smanjiti dozu odmah na početku liječenja (vidjeti dio 4.5).

Slijedom toga, prekid primjene inhibitora CYP3A4 može utjecati na brzinu metabolizma takrolimusa, što može dovesti do subterapijskih razina takrolimusa u krvi i stoga zahtijeva pažljivo praćenje i nadzor specijalista transplantacijske medicine.

Induktori CYP3A4

Istodobna primjena s induktorima CYP3A4 može smanjiti razine takrolimusa u krvi, potencijalno povećavajući rizik od odbacivanja presatka. Preporučuje se izbjegavanje istodobne primjene jakih induktora CYP3A4 (kao što su rifampicin, fenitoin, karbamazepin) s takrolimusom. Ako se ne može izbjeći, potrebno je često nadzirati razine takrolimusa u krvi, počevši unutar prvih nekoliko dana istodobne primjene, pod nadzorom specijalista za transplantaciju, kako bi se prilagodila doza takrolimusa ako je to prikladno, radi održavanja slične izloženosti takrolimusu. Potrebno je također pomno pratiti funkciju presatka (vidjeti dio 4.5).

Slijedom toga, prekid primjene induktora CYP3A4 može utjecati na brzinu metabolizma takrolimusa, što može dovesti do supratherapijskih razina takrolimusa u krvi i stoga zahtijeva pažljivo praćenje i nadzor specijalista transplantacijske medicine.

P-glikoprotein

Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni takrolimusa s lijekovima koji inhibiraju P-glikoprotein jer se mogu pojaviti povećane razine takrolimusa. Potrebno je pažljivo pratiti razine takrolimusa u punoj krvi i kliničko stanje bolesnika. Možda će biti potrebno prilagoditi dozu takrolimusa (vidjeti dio 4.5).

Biljni pripravci

Za vrijeme liječenja takrolimusom treba izbjegavati uzimanje biljnih pripravaka koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*), zbog rizika od interakcija koje mogu sniziti koncentraciju u krvi i terapijsko djelovanje takrolimusa (vidjeti dio 4.5).

Druge interakcije

Treba izbjegavati kombiniranu primjenu ciklosporina i takrolimusa, a oprez je potreban i kada se takrolimus primjenjuje u bolesnika koji su prethodno uzimali ciklosporin (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Potrebno je izbjegavati uzimanje velikih količina kalija ili diuretika koji štede kalij (vidjeti dio 4.5).

Određene kombinacije takrolimusa i tvari s poznatim neurotoksičnim učincima mogu povisiti rizik od takvih učinaka (vidjeti dio 4.5).

Cijepljenje

Imunosupresivi mogu utjecati na odgovor na cijepljenje, a cijepljenje tijekom liječenja takrolimusom može biti manje djelotvorno. Potrebno je izbjegavati primjenu živih atenuiranih cjepiva.

Nefrotoksičnost

Takrolimus može rezultirati oštećenjem bubrežne funkcije u bolesnika nakon transplantacije. Akutno oštećenje funkcije bubrega bez aktivne intervencije može uznapredovati do kroničnog oštećenja funkcije bubrega. Bolesnike s oštećenom bubrežnom funkcijom potrebno je pažljivo pratiti jer će možda biti potrebno smanjiti dozu takrolimusa. Rizik od nefrotoksičnosti može se povećati ako se takrolimus istodobno primjenjuje s lijekovima koji su povezani s nefrotoksičnošću (vidjeti dio 4.5). Potrebno je izbjegavati primjenu takrolimusa s lijekovima za koje je poznato da imaju nefrotoksični učinak. Kada se istodobna primjena ne može izbjeći,

potrebno je pažljivo pratiti najnižu razinu takrolimusa u krvi i bubrežnu funkciju te razmotriti smanjenje doze ako se pojavi nefrotoksičnost.

Poremećaji gastrointestinalnog trakta

Prijavljena je perforacija gastrointestinalnog trakta kod bolesnika liječenih takrolimusom. S obzirom da je perforacija gastrointestinalnog trakta medicinski važan događaj koji može dovesti do stanja opasnog po život ili do ozbiljnog stanja, odgovarajuće liječenje treba uzeti u obzir odmah nakon što se pojave suspektne znaci ili simptomi. Budući da se razine takrolimusa u krvi mogu značajno promijeniti tijekom epizoda proljeva, preporučuje se dodatno određivanje koncentracija takrolimusa tijekom epizoda proljeva.

Poremećaji oka

U bolesnika liječenih takrolimusom prijavljeni su poremećaji oka, koji su ponekad uznapredovali do gubitka vida. U nekim je slučajevima prijavljeno povlačenje poremećaja nakon prelaska na drugu imunosupresivnu terapiju. Bolesnike treba uputiti da prijave promjene oštine vida, promjene vida u boji, zamagljen vid ili poremećaje vidnog polja. U tim se slučajevima preporučuje provesti hitnu procjenu i prema potrebi uputiti bolesnika oftalmologu.

Trombotska mikroangiopatija (TMA) (uključujući trombotsku trombocitopeničnu purpuru (TTP) i hemolitičko-uremijski sindrom (HUS))

U bolesnika koji su razvili hemolitičku anemiju, trombocitopeniju, umor, fluktuirajuću neurološku manifestaciju, oštećenje funkcije bubrega i vrućicu, treba uzeti u obzir dijagnozu TMA-e, uključujući trombotsku trombocitopeničnu purpuru (TTP) i hemolitičko-uremijski sindrom (HUS), koja ponekad vodi do zatajenja bubrega ili smrtnog ishoda. Ukoliko je dijagnosticirana TMA, potrebno je hitno liječenje te je prema nahođenju liječnika potrebno uzeti u obzir ukidanje takrolimusa.

Istodobna primjena takrolimusa s mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus) može povećati rizik od trombotske mikroangiopatije (uključujući trombotsku trombocitopeničnu purpuru i hemolitičko-uremijski sindrom).

Srčani poremećaji

Ventrikularna hipertrofija ili hipertrofija septuma, prijavljene kao kardiomiopatije, bile su primijećene u rijetkim slučajevima u bolesnika liječenih takrolimusom. U većini slučajeva bile su reverzibilne i pojavile su se kad su najniže koncentracije takrolimusa u krvi bile puno više od preporučenih maksimalnih koncentracija. Drugi čimbenici za koje se primijetilo da povećavaju rizik od razvoja takvih kliničkih stanja bili su postojeća srčana bolest, uporaba kortikosteroida, hipertenzija, poremećaj funkcije bubrega ili jetre, infekcije, opterećenje tekućinom i edem. Stoga, visokorizične bolesnike koji primaju značajnu imunosupresiju treba pratiti uz primjenu postupaka ehokardiografije ili EKG-a prije i poslije transplantacije (npr. prvo nakon 3 mjeseca, a potom nakon 9-12 mjeseci). Ako se razviju poremećaji, treba razmotriti smanjenje doze takrolimusa ili zamjenu liječenja drugim imunosupresivom. Takrolimus može produljiti QT interval, ali zasada nema značajnih dokaza da uzrokuje *Torsades de pointes*. Oprez je potreban u bolesnika s dijagnosticiranim ili suspektnim sindromom kongenitalnog produljenog QT intervala.

Limfoproliferativni poremećaji i zloćudne bolesti

U bolesnika liječenih takrolimusom prijavljeni su limfoproliferativni poremećaji povezani s Epstein-Barr virusom (EBV) i druge zloćudne bolesti, uključujući rak kože i Kaposijev sarkom (vidjeti dio 4.8). Kombinacija imunosupresiva, kao što su antilimfocitna protutijela (npr. baziliksimumab, daklizumab), danih istodobno, povećava rizik od razvoja limfoproliferativnih poremećaja povezanih s EBV. U bolesnika s negativnim nalazom EBV virusnog kapsidnog antigena (engl. EBV-viral capsid antigen, EBV-VCA) zabilježen je povećani rizik od razvoja

limfoproliferativnih poremećaja. Stoga se u ovoj grupi bolesnika treba obaviti serološko ispitivanje EBV-VCA prije početka liječenja Envarsusom. Tijekom liječenja preporučuje se pažljivo praćenje EBV-a metodom lančane reakcije polimerazom (engl. *polymerase chain reaction*, PCR). Pozitivan nalaz PCR-a na EBV može potrajati mjesecima i sam po sebi ne upućuje na limfoproliferativnu bolest ili limfom.

Kaposijev sarkom, uključujući slučajeve s agresivnim oblicima bolesti i smrtnim ishodima, prijavljen je u bolesnika koji su primali takrolimus. U nekim je slučajevima opažena regresija Kaposijevog sarkoma nakon smanjenja jačine imunosupresije.

Kao i kod drugih jakih imunosupresivnih lijekova, rizik od nastanka sekundarnog karcinoma nije poznat.

Kao i kod drugih imunosupresivnih lijekova, zbog potencijalnog rizika od nastanka malignih promjena na koži, savjetuje se ograničeno izlaganje sunčevoj svjetlosti i UV zrakama, nošenje zaštitne odjeće i korištenje preparata za zaštitu od sunca s visokim zaštitnim faktorom.

Infekcije, uključujući oportunističke infekcije

Bolesnici koji se liječe imunosupresivima, uključujući Envarsus, imaju povećan rizik za infekcije, uključujući oportunističke infekcije (bakterijske, gljivične, virusne i protozoalne), poput infekcije citomegalovirusom (CMV), nefropatije povezane s BK virusom i progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) povezane s JC virusom. Bolesnici su također izloženi povećanom riziku od infekcija virusnim hepatitisom (primjerice, reaktivacija i *de novo* infekcija virusom hepatitisa B i C, kao i infekcija virusom hepatitisa E, koja može postati kronična). Ove infekcije često su povezane s visokim ukupnim opterećenjem imunosupresivima i mogu dovesti do ozbiljnih ili smrtonosnih stanja, uključujući odbacivanje presatka, što liječnici moraju uzeti u obzir pri postavljanju diferencijalne dijagnoze u imunosuprimiranih bolesnika s pogoršanjem funkcije jetre ili bubrega ili s neurološkim simptomima. Prevencija i liječenje trebaju biti u skladu s odgovarajućim kliničkim smjernicama.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)

U bolesnika liječenih takrolimusom prijavljena je pojava sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (engl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES). Ako se u bolesnika koji uzimaju takrolimus pojave simptomi koji ukazuju na PRES, kao što su glavobolja, promjena mentalnog stanja, napadaji i poremećaji vida, potrebno je napraviti radiološki pregled (npr. MRI). Ako se dijagnosticira PRES, savjetuje se praćenje krvnog tlaka i kontrola konvulzija te trenutni prekid sustavne primjene takrolimusa. Većina se bolesnika potpuno oporavi nakon što se poduzmu odgovarajuće mjere.

Izolirana aplazija crvene krvne loze

U bolesnika liječenih takrolimusom prijavljeni su slučajevi izolirane aplazije crvene loze (engl. *pure red cell aplasia*, PRCA). U svih su bolesnika zabilježeni čimbenici rizika za razvoj PRCA kao što je infekcija parvovirusom B19, podležća bolest ili istodobno uzimanje lijekova koji su povezani s nastankom PRCA.

Posebne populacije

Iskustvo s bolesnicima koji nisu bijele rase i bolesnicima s povećanim imunološkim rizikom (npr. ponovna transplantacija, dokazano postojanje panel reaktivnih antitijela PRA) je ograničeno.

Kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre može biti potrebno smanjiti dozu (vidjeti dio 4.2).

Pomoćne tvari

Envarsus sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Metaboličke interakcije

Sustavno dostupan takrolimus metabolizira se pomoću jetrenog enzima CYP3A4. Postoje dokazi i o gastrointestinalnom metabolizmu putem CYP3A4 u stjenci crijeva. Istodobno uzimanje lijekova ili biljnih pripravaka za koje je poznato da inhibiraju ili induciraju CYP3A4 može utjecati na metabolizam takrolimusa i tako povećati ili smanjiti razine takrolimusa u krvi. Slijedom toga, prekid primjene takvih lijekova ili biljnih pripravaka može utjecati na brzinu metabolizma takrolimusa i time na razine takrolimusa u krvi.

Ispitivanja farmakokinetike su pokazala da su povećane razine takrolimusa u krvi kada se istodobno primjenjuje s inhibitorima CYP3A4, uglavnom rezultat povećane peroralne bioraspoloživosti takrolimusa uslijed inhibicije gastrointestinalnog metabolizma. Učinak na klirens u jetri manje je izražen.

Prilikom istovremene primjene tvari koje mogu promijeniti metabolizam posredovan CYP3A4, strogo se preporuča pažljivo praćenje razina takrolimusa u krvi pod nadzorom specijalista transplantacijske medicine, te praćenje funkcije presatka, produljenja QT-a (EKG-om), funkcije bubrega i drugih nuspojava, uključujući neurotoksičnost, kako bi se po potrebi prilagodila ili prekinula doza takrolimusa radi održavanja slične izloženosti takrolimusu (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Slijedom toga, bolesnike treba pažljivo pratiti kada koriste takrolimus istodobno s više tvari koje utječu na CYP3A4 jer se učinci na izloženost takrolimusu mogu pojačati ili poništiti. Lijekovi koji imaju učinke na metabolizam takrolimusa navedeni su u tablici u nastavku. Primjeri interakcija među lijekovima ne trebaju se smatrati konačnim ili sveobuhvatnim i stoga je za svaki lijek koji se istodobno primjenjuje s takrolimusom, potrebno potražiti informacije o lijeku za podatke o putu metabolizma, putovima interakcija, mogućim rizicima i specifičnim radnjama koje treba poduzeti s obzirom na istodobnu primjenu.

Lijekovi koji imaju učinke na takrolimus

Klasifikacija ili naziv lijeka/tvari	Učinak interakcije lijekova	Preporuke koje se odnose na istodobnu primjenu
Grejp ili sok od grejpa	Može povećati najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati rizik od ozbiljnih nuspojava (npr. neurotoksičnost, produljeni QT interval) <i>[vidjeti dio 4.4]</i> .	Izbjegavati grejp ili sok od grejpa
Ciklosporin	Može povećati najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi. Nadalje, mogu se pojaviti sinergistički/aditivni nefrotoksični učinci.	Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu ciklosporina i takrolimusa <i>[vidjeti dio 4.4]</i> .

Klasifikacija ili naziv lijeka/tvari	Učinak interakcije lijekova	Preporuke koje se odnose na istodobnu primjenu
Lijekovi s poznatim nefrotoksičnim ili neurotoksičnim učincima: aminoglikozidi, inhibitori giraze, vankomicin, sulfametoksazol + trimetoprim, nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL), ganciklovir, aciklovir, amfotericin B, ibuprofen, cidofovir, foskarnet	Mogu pojačati nefrotoksične ili neurotoksične učinke takrolimusa.	Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu takrolimusa s lijekovima za koje je poznato da imaju nefrotoksični ili neurotoksični učinak. Kada se istodobna primjena ne može izbjeći, potrebno je pratiti bubrežnu funkciju i druge nuspojave i po potrebi prilagoditi dozu takrolimusa.
Jaki inhibitori CYP3A4: antimikotici (npr. ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol), makrolidni antibiotici (npr. telitromicin, troleandomicin, klaritromicin, jozamicin), inhibitori proteaze HIV-a (npr. ritonavir, nelfinavir, sakvinavir), inhibitori proteaze HCV-a (npr. telaprevir, boceprevir, i kombinacija ombitasvira i paritaprevira s ritonavirirom, primijenjena s dasabuvirom ili bez njega), nefazodon, farmakokinetički pojačivač kobicistat i inhibitori kinaze idelalisib, ceritinib Opažene su i jake interakcije s makrolidnim antibiotikom eritromicinom	Mogu povećati najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati rizik od ozbiljnih nuspojava (npr. nefrotoksičnost, neurotoksičnost, produljeni QT interval) što zahtijeva pomno praćenje [vidjeti dio 4.4]. Može doći do brzog i naglog povećanja razina takrolimusa, već u roku od 1 do 3 dana nakon istodobne primjene, usprkos odmah uvedenom smanjenju doze takrolimusa. Ukupna izloženost takrolimusu može se povećati > 5 puta. Kada se istodobno primjenjuju kombinacije s ritonavirirom, izloženost takrolimusu može se povećati >50 puta. Kod gotovo svih bolesnika može biti potrebno smanjenje doze takrolimusa, a može biti potreban i privremeni prekid primjene takrolimusa. Učinak na koncentracije takrolimusa u krvi može preostati nekoliko dana nakon dovršetka istodobne primjene.	Preporučuje se izbjegavanje istodobne primjene. Ako se ne može izbjeći istodobna primjena jakog inhibitora CYP3A4, razmotrite propuštanje doze takrolimusa na dan započinjanja primjene jakog inhibitora CYP3A4. Ponovno započnite primjenu takrolimusa naredni dan pri smanjenoj dozi na temelju koncentracija takrolimusa u krvi. Promjene u dozi takrolimusa i/ili učestalosti doziranja treba individualizirati i prilagoditi po potrebi na temelju najnižih koncentracija takrolimusa, koje treba procijeniti na početku, pratiti ih često (počevši unutar prvih nekoliko dana primjene) i ponovno ih procijeniti prilikom dovršetka i nakon dovršetka primjene inhibitora CYP3A4. Nakon dovršetka, odgovarajuća doza i učestalost doziranja takrolimusa ovise o koncentracijama takrolimusa u krvi. Pažljivo pratiti bubrežnu funkciju, EKG radi uočavanja produljenja QT intervala, te pojavu drugih nuspojava.

Klasifikacija ili naziv lijeka/tvari	Učinak interakcije lijekova	Preporuke koje se odnose na istodobnu primjenu
Umjereni ili slabi inhibitori CYP3A4: antimikotici (npr. flukonazol, izavukonazol, klotrimazol, mikonazol), makrolidni antibiotici (npr. azitromicin), blokatori kalcijevih kanala (npr. nifedipin, nikardipin, diltiazem, verapamil), amiodaron, danazol, etinilestradiol, lanzoprazol, omeprazol, antivirusni lijekovi za HCV elbasvir/grazoprevir i glecaprevir/pibrentasvir, antivirusni lijekovi za CMV letermovir te inhibitori tirozin kinaze nilotinib, krizotinib, imatinib i (kineski) biljni pripravci koji sadrže ekstrakte biljke <i>Schisandra sphenanthera</i>	Mogu povećati najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati rizik od ozbiljnih nuspojava (npr. neurotoksičnost, produljeni QT interval) [vidjeti dio 4.4]. Može doći do brzog povećanja razine takrolimusa.	Potrebno je učestalo pratiti minimalne koncentracije takrolimusa u punoj krvi, počevši unutar prvih nekoliko dana istodobne primjene. Smanjiti po potrebi dozu takrolimusa [vidjeti dio 4.2]. Pažljivo pratiti bubrežnu funkciju, EKG radi uočavanja produljenja QT intervala, te pojavu drugih nuspojava.
Sljedeće su se tvari <i>in vitro</i> pokazale potencijalnim inhibitorima metabolizma takrolimusa: bromokriptin, kortizon, dapson, ergotamin, gestoden, lidokain, mefenitoin, midazolam, nilvadipin, noretisteron, kinidin, tamoksifen	Mogu povećati najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati rizik od ozbiljnih nuspojava (npr. neurotoksičnost, produljeni QT interval) [vidjeti dio 4.4].	Pratiti minimalne koncentracije takrolimusa u punoj krvi i smanjiti dozu takrolimusa po potrebi [vidjeti dio 4.2]. Pažljivo pratiti bubrežnu funkciju, EKG radi uočavanja produljenja QT intervala, te pojavu drugih nuspojava.
Jaki induktori CYP3A4: rifampicin, fenitoin, karbamazepin, apalutamid, enzalutamid, mitotan, ili gospina trava (<i>Hypericum perforatum</i>)	Mogu smanjiti najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati rizik od odbacivanja [vidjeti dio 4.4]. Maksimalni učinak na koncentracije takrolimusa u krvi može se postići 1 – 2 tjedna nakon istodobne primjene. Učinak se može zadržati 1 – 2 tjedna nakon dovršetka liječenja.	Preporučuje se izbjegavanje istodobne primjene. Ako se ne može izbjeći, u bolesnika može biti potrebno povećati doze takrolimusa. Promjene u dozi takrolimusa treba individualizirati i prema potrebi prilagoditi na temelju najnižih koncentracija takrolimusa, koje treba procijeniti na početku, pratiti ih često (počevši unutar prvih nekoliko dana primjene) i ponovno ih procijeniti prilikom dovršetka i nakon dovršetka primjene induktora CYP3A4. Nakon dovršetka primjene induktora CYP3A4, možda bude potrebno postupno prilagođavanje doze takrolimusa. Pažljivo pratiti funkciju presatka.

Klasifikacija ili naziv lijeka/tvari	Učinak interakcije lijekova	Preporuke koje se odnose na istodobnu primjenu
Umjereni induktori CYP3A4: metamizol, fenobarbital, izoniazid, rifabutin, efavirenz, etravirin, nevirapin Slabi induktori CYP3A4: flukloksacilin	Mogu smanjiti najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati rizik od odbacivanja [vidjeti dio 4.4].	Pratiti najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati dozu takrolimusa po potrebi [vidjeti dio 4.2]. Pažljivo pratiti funkciju presatka.
Kasprofungin	Može smanjiti najnižu koncentraciju takrolimusa u punoj krvi i povećati rizik od odbacivanja. Nije potvrđen mehanizam djelovanja.	Pratiti najnižu koncentraciju takrolimusa u punoj krvi i ukoliko je potrebno povisiti dozu takrolimusa [vidjeti dio 4.2]. Pažljivo pratiti funkciju presatka.
Lijekovi s poznatim visokim afinitetom za proteine plazme, npr.: nesteroidni protuupalni lijekovi – NSAIL, peroralni antikoagulansi, peroralni antidiabetici	Takrolimus se velikim dijelom veže za proteine plazme. Treba uzeti u obzir moguće interakcije s drugim djelatnim tvarima za koje je poznato da imaju visoki afinitet za proteine plazme.	Pratiti najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i prilagoditi dozu takrolimusa po potrebi [vidjeti dio 4.2].
Prokinetički lijekovi: metoklopramid, cisaprid, cimetidin i magnezij-aluminij-hidroksid	Mogu povećati najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati rizik od ozbiljnih nuspojava (npr. neurotoksičnost, produljeni QT interval).	Pratiti najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i smanjiti dozu takrolimusa po potrebi [vidjeti dio 4.2]. Pažljivo pratiti bubrežnu funkciju, produljenje QT intervala uz pomoć EKG-a i pojavu drugih nuspojava.
Kortikosteroidi u dozama održavanja	Mogu smanjiti najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati rizik od odbacivanja [vidjeti dio 4.4].	Pratiti najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati dozu takrolimusa po potrebi [vidjeti dio 4.2]. Pažljivo pratiti funkciju presatka.
Visoke doze prednizolona ili metilprednizolona	Mogu utjecati na razine takrolimusa u krvi (povećati ili smanjiti) kada se primijene u liječenju akutnog odbacivanja.	Pratiti najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i prilagoditi dozu takrolimusa po potrebi.
Terapija direktno djelujućim antiviroticima (DAA)	Može utjecati na farmakokinetiku takrolimusa promjenama u funkciji jetre tijekom liječenja direktno djelujućim antiviroticima (engl. <i>direct-acting antiviral</i> , DAA), što je povezano s klirensom virusa hepatitisa. Može doći do smanjenja razina takrolimusa u krvi. Međutim, inhibirajući potencijal CYP3A4 određenih direktno djelujućih antivirusa može neutralizirati taj učinak ili dovesti do povećanja razina takrolimusa u krvi.	Pratiti najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i prilagoditi dozu takrolimusa po potrebi kako bi se osigurala kontinuirana djelotvornost i sigurnost.

Klasifikacija ili naziv lijeka/tvari	Učinak interakcije lijekova	Preporuke koje se odnose na istodobnu primjenu
Kanabidiol (inhibitor P-glikoproteina)	Zabilježene su povećane razine takrolimusa u krvi pri istodobnoj primjeni takrolimusa s kanabidiolom. To može biti posljedica inhibicije intestinalnog P-glikoproteina, što dovodi do povećane bioraspoloživosti takrolimusa.	Potreban je oprez kod istodobne primjene takrolimusa i kanabidiola, uz pažljivo praćenje radi mogućih nuspojava. Pratiti koncentracije takrolimusa u punoj krvi i prilagoditi dozu takrolimusa prema potrebi [vidjeti dijelove 4.2 i 4.4].

Istodobna primjena takrolimusa s mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus) može povećati rizik od trombotske mikroangiopatije (uključujući trombotsku trombocitopeničnu purpuru i hemolitičko-uremijski sindrom (vidjeti dio 4.4).

S obzirom da liječenje takrolimusom može biti povezano s hiperkalijemijom ili može povećati postojeću hiperkalijemiju, potrebno je izbjegavati visok unos kalija ili diuretike koji štede kalij (npr. amilorid, triamteren ili spironolakton) (vidjeti dio 4.4). Poseban oprez je potreban kada se takrolimus primjenjuje zajedno s drugim lijekovima koji povećavaju razinu kalija u serumu, poput trimetoprima i kotrimoksazola (trimetoprim/sulfametoksazol), jer je poznato da se trimetoprim ponaša kao diuretik koji štedi kalij, poput amilorida. Preporučuje se pomno praćenje razine kalija u serumu.

Učinak takrolimusa na metabolizam drugih lijekova

Takrolimus je poznati inhibitor CYP3A4, stoga istodobno uzimanje takrolimusa s lijekovima za koje je poznato da se metaboliziraju pomoću CYP3A4 može utjecati na metabolizam tih lijekova.

Poluvijek ciklosporina je produljen ako se primjenjuje zajedno s takrolimusom. Osim toga, mogu se pojaviti i sinergistički/aditivni nefrotoksični učinci. Stoga, ne preporučuje se kombinirana primjena ciklosporina i takrolimusa, te je potreban oprez kada se takrolimus primjenjuje u bolesnika koji su prethodno uzimali ciklosporin (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Pokazano je da takrolimus povećava razinu fenitoina u krvi.

Budući da takrolimus može smanjiti klirens steroidnih kontraceptiva što uzrokuje povećanu izloženost hormonima, potreban je poseban oprez prilikom odluke o primjeni kontracepcijskih mjera.

Poznavanje interakcija između takrolimusa i statina je ograničeno. Klinički podaci upućuju na to da farmakokinetika statina uglavnom nije promijenjena pri istovremenoj primjeni s takrolimusom.

Podaci iz istraživanja na životinjama pokazali su da takrolimus može smanjiti klirens i produljiti poluvijek fentobarbitala i antipirina.

Mikofenolatna kiselina

Potreban je oprez kada se u kombiniranoj terapiji prelazi s ciklosporina, koji utječe na enterohepatičnu recirkulaciju mikofenolatne kiseline, na takrolimus, koji nema takav učinak, jer bi moglo doći do promjena u izloženosti mikofenolatnoj kiselini. Lijekovi koji utječu na enterohepatični ciklus mikofenolatne kiseline mogu smanjiti plazmatsku razinu i djelotvornost mikofenolatne kiseline. Pri prelasku s ciklosporina na takrolimus i obrnuto možda će biti potrebno terapijsko praćenje koncentracija mikofenolatne kiseline.

Ostale interakcije koje dovode do klinički štetnih učinaka

Imunosupresivi mogu utjecati na odgovor na cijepljenje, a cijepljenje tijekom liječenja takrolimusom može biti manje djelotvorno. Treba izbjegavati primjenu živih atenuiranih cjepiva (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci iz ispitivanja u žena pokazuju da takrolimus prolazi kroz posteljicu. Postoji rizik od hiperkalijemije u novorođenčadi (npr. incidencija u novorođene djece od 7,2%, tj. 8 od 111) koja se spontano normalizira. Primjena takrolimusa u trudnica može se uzeti u obzir kad nema sigurnije alternative i kada očekivana korist od liječenja opravdava izlaganje fetusa potencijalnom riziku. U slučaju izloženosti *in utero*, preporučuje se praćenje novorođenčeta zbog mogućih štetnih događaja uzrokovanih takrolimusom (osobito učinaka na bubrege).

Rezultati neintervencijskog ispitivanja sigurnosti nakon izdavanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet [EUPAS37025]

U ispitivanju sigurnosti nakon stavljanja lijeka u promet analizirano je 2905 trudnoća iz registra „Transplant Pregnancy Registry International“ (TPRI) i ocjenjivani su ishodi u žena koje su primale takrolimus (383 prospektivno prijavljeno, uključujući 247 primateljica presatka bubrega i 136 primateljica presatka jetre) te onih koje su primale druge imunosupresive. Temeljem ograničenih podataka (289 prospektivno prijavljenih trudnoća izloženih takrolimusu u 1. tromjesečju), rezultati ispitivanja nisu upućivali na povećani rizik od velikih malformacija. Primijećena je veća prevalencija spontanog abortusa među ženama koje su primale takrolimus u usporedbi s drugim imunosupresivima. Također je zabilježena veća prevalencija pojave preeklampsije kod primateljica presatka bubrega koje su primale takrolimus. Međutim, sveukupno nije bilo dovoljno dokaza za zaključke o rizicima od tih ishoda. Među primateljicama presatka bubrega i jetre koje su bile izložene takrolimusu, 45% – 55% živorođene djece bilo je rođeno preuranjeno, dok je 75% – 80% živorođene djece bilo normalne porođajne težine za svoju gestacijsku dob. Slični rezultati općenito su zabilježeni za druge imunosupresive, međutim, donošenje zaključaka onemogućeno je zbog ograničenih dokaza.

Takrolimus je u štakora i kunića prouzročio embriofetalnu toksičnost u dozama koje su se pokazale toksične i za majku (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Podaci prikupljeni u ljudi pokazuju da se takrolimus izlučuje u majčino mlijeko. Budući da se ne mogu isključiti štetni učinci na novorođenče, žene ne smiju dojiti dok uzimaju Envarsus.

Plodnost

Primijećen je negativni učinak takrolimusa na plodnost mužjaka štakora u obliku smanjenog broja i motiliteta spermija (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Envarsus malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Takrolimus može uzrokovati poremećaje vida i neurološke poremećaje. Ovi se učinci mogu pojačati ako se Envarsus uzima zajedno s alkoholom.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti

Najčešće prijavljene nuspojave na takrolimus (javljaju se u > 10% bolesnika) uključuju tremor, oštećenje bubrega, hiperglikemijska stanja, šećernu bolest, hiperkalijemiju, infekcije, hipertenziju i nesanicu.

Tablični popis nuspojava

Učestalost nuspojava definirana je na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1\ 000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1\ 000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar pojedine skupine učestalosti, nuspojave su navedene slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Infekcije i infestacije

Bolesnici koji primaju takrolimus često su pod povećanim rizikom od infekcija (virusnih, bakterijskih, gljivičnih i protozoalnih). Tijek postojećih infekcija može se pogoršati. Mogu nastati generalizirane i lokalizirane infekcije.

U bolesnika liječenih imunosupresivima, uključujući takrolimus, prijavljeni su slučajevi infekcije citomegalovirusom (CMV), nefropatije povezane s BK virusom kao i slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) povezane s JC virusom.

Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine

Bolesnici koji primaju imunosupresivnu terapiju pod povećanim su rizikom od razvoja zloćudnih bolesti. Prijavljena je povezanost između liječenja takrolimusom te dobroćudnih i zloćudnih neoplazmi, uključujući limfoproliferativne poremećaje povezane s EBV-om, zloćudne promjene na koži i Kaposijev sarkom.

Poremećaji imunološkog sustava

Primijećene su alergijske i anafilaktoidne reakcije u bolesnika koji primaju takrolimus (vidjeti dio 4.4).

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost nuspojava					
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
<u>Poremećaj krvi i limfnog sustava</u>		anemija, trombocitopenija, leukopenija, poremećaj crvene krvne slike, leukocitoza	koagulopatije, pancitopenija, neutropenija, poremećen nalaz koagulacije i krvarenja, trombotska mikroangiopatija	trombotska trombocitopenična purpura, hipoprotrombinemija		izolirana aplazija crvene krvne loze, agranulocitoza, hemolitička anemija, febrilna neutropenija
<u>Endokrini poremećaji</u>				hirzutizam		

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost nuspojava					
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
<u>Poremećaji metabolizma i prehrane</u>	diabetes mellitus, hiperglikemijska stanja, hiperkalijemija	anoreksija, metaboličke acidoze, drugi poremećaji elektrolita, hiponatrijemija, opterećenje tekućinom, hiperuricemija, hipomagnezija, hipokalijemija, hipokalcijemija smanjen tek, hiperkolesterolemija, hiperlipidemija, hipertrigliceridemija, hipofosfatemija	dehidracija, hipoglikemija, hipoproteinemija, hiperfosfatemija			
<u>Psihijatrijski poremećaji</u>	nesanica	smetenost i dezorijentiranost, depresija, simptomi anksioznosti, halucinacije, mentalni poremećaji, depresivno raspoloženje, poremećaji i smetnje raspoloženja, noćne more	psihotični poremećaj			
<u>Poremećaji živčanog sustava</u>	glavobolja, tremor	epizode poremećaja živčanog sustava, napadaje, poremećaji svijesti, periferne neuropatije, omaglica, parestezije i dizestezije, narušena sposobnost pisanja	encefalopatija, krvarenja u središnjem živčanom sustavu i cerebrovaskularni incidenti, koma, poremećaji govora i jezika, paraliza i pareza, amnezija	hipertonija	mijastenija	sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)
<u>Poremećaji oka</u>		poremećaji oka, zamućen vid, fotofobija	katarakta	sljepoća		optička neuropatija
<u>Poremećaji uha i labirinta</u>		tinitus	hipoakuzija	neurosenzorna gluhoća	oštećen sluh	

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost nuspojava					
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
<u>Srčani poremećaji</u>		ishemijska bolest koronarnih arterija, tahikardija	zatajenje srca, ventrikular-ne aritmije i zastoj srca, supraventrikularne aritmije, kardiomiopatije, ventrikular-na hipertrofija, palpitacije	perikardijal-ni izljev	<i>Torsades de pointes</i>	
<u>Krvožilni poremećaji</u>	hipertenzija	tromboembolijski i ishemijski događaji, vaskularni hipotenzivni poremećaji, krvarenje, poremećaji perifernih krvnih žila	duboka venska tromboza udova, šok, infarkt			
<u>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</u>		parenhimske plućne bolesti, dispneja, pleuralni izljev, kašalj, faringitis, nazalna kongestija i upale	respiratorno zatajenje, poremećaji dišnih puteva, astma	akutni respiratorni distres sindrom		
<u>Poremećaji probavnog sustava</u>	proljevanje, mučnina	gastrointestinalni znakovi i simptomi, povraćanje, gastrointestinalni i abdominalni bolovi, upalna stanja probavnog sustava, krvarenje u probavnom sustavu, ulceracije i perforacije probavnog sustava, ascites, stomatitis i ulceracije, konstipacija, dispeptički znakovi i simptomi, flatulencija, nadutost i distenzija, meka stolica	akutni i kronični pankreatitis, peritonitis, paralitički ileus, gastroezofogealna refluksna bolest, poremećaj pražnjenja želuca	pseudocista gušterače, subileus		
<u>Poremećaji jetre i žuči</u>		poremećaji žučnih puteva, hepatocelularno oštećenje i hepatitis, kolestaza i žutica		venookluzivna bolest jetre, tromboza arterije jetre	zatajenje jetre	

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost nuspojava					
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
<u>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</u>		osip, pruritus, alopecije, akne, pojačano znojenje	dermatitis, fotoosenzitivnost	toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom)	Stevens-Johnsonov sindrom	
<u>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</u>		artralgija, bol u leđima, grčevi u mišićima, bol u udovima	poremećaji zglobova	smanjena pokretljivost		
<u>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</u>	oštećenje funkcije bubrega	zatajenje bubrega, akutno zatajenje bubrega, toksična nefropatija, renalna tubularna nekroza, poremećaji mokrenja, oligurija, simptomi mokraćnog mjehura i uretre	hemolitičko uremijski sindrom, anurija		nefropatija, hemoragični cistitis	
<u>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</u>			dismenoreja i krvarenje iz uterusa			
<u>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</u>		febrilni poremećaji, bol i osjećaj nelagode, astenička stanja, edem, poremećaj u percepciji tjelesne temperature	bolest nalik gripi, osjećaj nervoze, osjećaj bolesti, multiorgan-sko zatajenje, osjećaj pritiska u prsištu, nepodnošnje topline	pad, ulkus, stezanje u prsištu, žeđ	nakupljanje masnog tkiva	
<u>Pretrage</u>	poremećeni nalazi testova jetrene funkcije	povišena razina alkalne fosfataze u krvi, povećanje tjelesne težine	povišena razina amilaze, poremećen nalaz EKG-a, poremećena srčana frekvencija i puls, smanjenje tjelesne težine, povišena razina laktat dehidrogenaze u krvi		poremećen ehokardiografski nalaz	
<u>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</u>		primarna disfunkcija presatka				

Primijećene su medikacijske pogreške, uključujući nepažljivo, nenamjerno ili nenadzirano mijenjanje farmaceutskih oblika takrolimusa s trenutnim oslobađanjem s onima s produljenim oslobađanjem. Prijavljeni su brojni slučajevi odbacivanja transplantata.

U kliničkim ispitivanjima bolesnika s presađenim bubregom koji primaju Envarsus najčešće nuspojave (u najmanje 2% bolesnika) bile su tremor, diabetes mellitus, povišena razina kreatinina u krvi, infekcija mokraćnog sustava, hipertenzija, infekcija virusom BK, oštećenje bubrega, proljev, toksičnost na razne lijekove i toksična nefropatija, za koje je poznato da se sve pojavljuju u ovoj populaciji bolesnika koji primaju imunosupresivno liječenje. Općenito, čini se da između Envarsusa primijenjenog jedanput na dan i kapsula takrolimusa s trenutnim oslobađanjem (Prograf) nema značajne razlike u uzorku štetnih događaja za koje se sumnja da su uzročno povezani s ispitivanim lijekom.

Među najčešćim nuspojavama (u najmanje 2% bolesnika) u kliničkim ispitivanjima bolesnika s presađenom jetrom koji primaju Envarsus bili su tremor, glavobolja, umor, hiperkalijemija, hipertenzija, zatajenje bubrega, povišeni kreatinin u krvi, omaglica, hepatitis C, spazam mišića, dermatofitije, leukopenija, sinusitis i infekcije gornjeg dišnog sustava, za koje je poznato da se sve pojavljuju u ovoj populaciji bolesnika koji primaju imunosupresivno liječenje. Kao i kod primatelja presatka bubrega, čini se da nema značajne razlike u uzorku suspektih nuspojava između Envarsusa primijenjenog jedanput na dan i kapsula takrolimusa s trenutnim oslobađanjem (Prograf).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava** navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Iskustvo s predoziranjem je ograničeno. Prijavljeno je nekoliko slučajeva slučajnog predoziranja s takrolimusom. Simptomi su uključivali tremor, glavobolju, mučninu i povraćanje, infekcije, urtikariju, letargiju i povišene razine dušika iz ureje u krvi, kreatinina u serumu i alanin aminotransferaze.

Ne postoji specifični antidot za terapiju takrolimusom. U slučaju predoziranja, treba primijeniti opće potporne mjere i simptomatsko liječenje.

Pretpostavlja se da se takrolimus ne može ukloniti dijalizom zbog svoje visoke molekularne težine, slabe topljivosti u vodi i vezanja u velikoj mjeri za eritrocite i proteine plazme.

Hemofiltracija ili hemodijafiltracija bile su učinkovite u smanjivanju toksičnih koncentracija u izoliranim slučajevima bolesnika s vrlo visokom razinom u plazmi. U slučaju peroralne intoksikacije, može pomoći ispiranje želuca i/ili primjena adsorbensa (poput aktivnog ugljena) ukoliko se primijene neposredno nakon uzimanja takrolimusa.

Međutim, treba naglasiti da ne postoji izravno iskustvo u predoziranju Envarsusom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, inhibitori kalcineurina, ATK oznaka: L04AD02

Mehanizam djelovanja

Čini se da su učinci takrolimusa na molekularnoj razini posredovani vezanjem na protein citosola (FKBP12), koji je odgovoran za intracelularnu kumulaciju spoja. Kompleks FKBP12 i takrolimusa specifično i kompetitivno se veže za kalcineurin te ga inhibira, što uzrokuje

inhibiciju puteva transdukcije signala T-stanica ovisnih o kalciju, čime se sprječava transkripcija posebne skupine gena za citokine.

Farmakodinamički učinci

Takrolimus je visokopotentan imunosupresivni lijek, a aktivnost mu je dokazana u ispitivanjima *in vitro* i *in vivo*.

Takrolimus posebno inhibira stvaranje citotoksičnih limfocita, koji su uglavnom odgovorni za odbacivanje presatka. Takrolimus suprimira aktivaciju T-stanica i proliferaciju B-stanica ovisnu o pomoćničkim T-stanicama, kao i stvaranje limfokina (poput interleukina-2, -3 i γ -interferona) i ekspresiju receptora interleukina-2.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Rezultati kliničkih ispitivanja provedenih s takrolimusom koji se primjenjuje jedanput na dan

Presadivanje bubrega

Djelotvornost i sigurnost Envarsusa i Prografa, oba u kombinaciji s mikofenolat mofetilom, kortikosteroidima i antagonistima receptora za IL-2 prema standardima njege, uspoređene su u randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju s dvostrukim placebom s 543 bolesnika s *de novo* transplantiranim bubrezima.

Postotak bolesnika s jednom ili više od jedne epizode klinički pretpostavljenog i liječenog odbacivanja tijekom 360 dana ispitivanja iznosila je 13,8% u skupini koja je primala Envarsus (N=268) i 15,6% u skupini koja je primala Prograf (N=275). Stopa centralno interpretiranog akutnog odbacivanja presatka potvrđenog biopsijom (BPAR) tijekom 360 dana ispitivanja bila je 13,1% u Envarsus skupini (N = 268), a 13,5% u Prograf skupini (N=275). Stopa neuspjeha djelotvornosti određena prema kompozitnom ishodu koji obuhvaća smrt, gubitak presatka, centralno interpretirano akutno odbacivanje presatka potvrđeno biopsijom (engl. *biopsy-confirmed acute rejection*, BPAR) i gubitak u praćenju u skupini koja je primala Envarsus iznosila je 18,3%, a 19,6% u skupini koja je primala Prograf. Razlika u liječenju (Envarsus-Prograf) bila je -1,35% (95%-tni interval pouzdanosti [-7,94%;5,27%]). Štetni događaji sa smrtnim ishodom tijekom liječenja dogodili su se u 1,8% bolesnika koji su uzimali Envarsus i u 2,5% bolesnika koji su uzimali Prograf.

Djelotvornost i sigurnost Envarsusa i Prografa, oba u kombinaciji s mikofenolat mofetilom ili mikofenolatsrijem i kortikosteroidima, uspoređene su u 324 stabilna primatelja presatka bubrega. Stopa lokalno interpretirane akutne reakcije odbacivanja potvrđene biopsijom (BPAR), tijekom 360 dana ispitivanja iznosila je 1,2% u skupini koja je primala Envarsus (N=162) nakon prebacivanja s Prografa u omjeru doza od 1: 0,7 (mg:mg) i 1,2% u skupini koja je zadržana na Prografu (N=162). Stopa neuspjeha djelotvornosti izmjerena prema kompozitnom ishodu koji obuhvaća ishod smrti, gubitak presatka, lokalno interpretirani BPAR i gubitak u praćenju iznosila je 2,5% u obje skupine, u onj koja je primala Envarsus i u onj koja je primala Prograf. Razlika između liječenja (Envarsus-Prograf) iznosila je 0% (95% interval pouzdanosti [- 4,21%, 4,21%]). Stopa neuspjeha liječenja prema istom kompozitnom ishodu s centralno interpretiranim BPAR u skupini koja je primala Envarsus iznosila je 1,9% te 3,7% u skupini koja je primala Prograf (95%-tni interval pouzdanosti [-6,51%, 2,31%]). Štetni događaji sa smrtnim ishodom tijekom liječenja dogodili su se u 1,2% bolesnika koji su uzimali Envarsus i u 0,6% bolesnika koji su uzimali Prograf.

Presadivanje jetre

Farmakokinetika, djelotvornost i sigurnost Envarsusa i kapsula takrolimusa s trenutnim oslobađanjem, oba u kombinaciji s kortikosteroidima, uspoređene su u 117 primatelja presatka jetre od kojih je 88 liječeno Envarsusom. U ispitivanju *de novo* transplantacije jetre, 29 ispitanika liječeno je Envarsusom. Stopa akutne reakcije odbacivanja presatka potvrđena biopsijom tijekom 360 dana ispitivanja nije se značajno razlikovala između skupine liječene Envarsusom i skupine koja je primala takrolimus s trenutnim oslobađanjem. Ukupna incidencija štetnih događaja sa smrtnim ishodom tijekom liječenja za kombiniranu *de novo* i stabilnu

populaciju bolesnika s transplantiranom jetrom nije se znatno razlikovala između skupine liječene Envarsusom i skupine koja je primala takrolimus s trenutnim oslobađanjem.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Oralna bioraspoloživost Envarsusa smanjila se kada je lijek bio davan nakon obroka, apsorpcija se smanjila za 55% a maksimalna koncentracija u plazmi smanjila se za 22% kada se uzimao odmah nakon obroka s visokim udjelom masti. Prema tome, Envarsus treba općenito uzimati na prazan želudac kako bi se postigla maksimalna apsorpcija.

Za takrolimus je dokazano se u ljudi apsorbira iz cijelog gastrointestinalnog sustava. Raspoloživi takrolimus se općenito brzo apsorbira. Envarsus je farmaceutski oblik takrolimusa s produljenim oslobađanjem što rezultira produljenim apsorpcijskim profilom nakon peroralne primjene uz prosječno vrijeme do postizanja maksimalne koncentracije u krvi (C_{max}) od otprilike 6 sati (t_{max}) u stanju dinamičke ravnoteže.

Apsorpcija varira i srednja oralna bioraspoloživost takrolimusa kreće se u rasponu od 20% do 25% (individualni raspon u odraslih bolesnika 6% - 43%). Oralna bioraspoloživost je približno 40% viša za Envarsus u usporedbi s istom dozom takrolimusa s trenutnim oslobađanjem (Prograf) u bolesnika s transplantiranim bubregom.

Viša C_{avg} (~50%), smanjena fluktuacija vršne i najniže koncentracije (C_{max}/C_{min}) te dulji T_{max} uočeni su za Envarsus u usporedbi s oba takrolimusa: s trenutnim oslobađanjem (Prograf) i takrolimusom koji se uzima jedanput na dan (Advagraf). Srednje vrijednosti za C_{max} , postotak stupnja fluktuacije i postotak stupnja oscilacije bili su znatno niži uz primjenu tableta Envarsus.

Za Envarsus postoji vrlo izražena korelacija između AUC i najnižih razina takrolimusa u punoj krvi, u stanju dinamičke ravnoteže. Stoga praćenje najnižih razina u punoj krvi pruža dobru procjenu sustavne izloženosti.

Rezultati testova *in vitro* ukazuju da nema rizika od *in vivo* naglog otpuštanja doze koje je povezano s unosom alkohola.

Distribucija

U ljudi se dostupnost takrolimusa nakon intravenske infuzije može opisati kao bifazična.

U sustavnom krvotoku takrolimus se snažno veže na eritrocite, pa omjer distribucije koncentracije u punoj krvi / plazmi iznosi približno 20:1. U plazmi se takrolimus u velikoj mjeri veže (> 98,8%) na proteine plazme, uglavnom na serumski albumin i α -1-kiseli glikoprotein. Takrolimus se opsežno raspodjeljuje u tijelu. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže određen na temelju koncentracija u plazmi iznosi oko 1 300 l (zdravi ispitanici). Odgovarajući podatak iz pune krvi prosječno iznosi 47,6 l.

Biotransformacija

Takrolimus se najvećim dijelom metabolizira u jetri, primarno putem citokroma P450-3A4 (CYP3A4) i citokroma P450-3A5 (CYP3A5). Takrolimus se također znatno metabolizira u stijenci crijeva. Identificirano je nekoliko metabolita. Samo jedan od njih pokazuje *in vitro* imunosupresivno djelovanje slično takrolimusu. Ostali metaboliti imaju slabo imunosupresivno djelovanje ili ga uopće nemaju. U sustavnom krvotoku prisutan je u maloj koncentraciji samo jedan od inaktivnih metabolita. Stoga, metaboliti ne pridonose farmakološkom djelovanju takrolimusa.

Eliminacija

Takrolimus je lijek s niskim klirensom. U zdravih je ispitanika prosječni klirens takrolimusa iz cijelog tijela procijenjen iz koncentracija u punoj krvi iznosio 2,25 l/sat. U odraslih primatelja presatka jetre, iznosio je 4,1 l/sat, u primatelja presatka bubrega 6,7 l/sat, a u primatelja presatka srca 3,9 l/sat. Čimbenici poput niskog hematokrita i niske razine proteina, koji dovode do povećanja frakcije nevezanog takrolimusa ili povećanja metabolizma uzrokovanog kortikosteroidima, smatraju se odgovornim za veću brzinu klirensa primijećenu nakon presađivanja organa.

Poluvijek takrolimusa je dug i varijabilan. U zdravih je ispitanika srednji poluvijek u punoj krvi približno 30 sati.

Nakon intravenske i peroralne primjene takrolimusa označenog s ^{14}C , većina radioaktivnosti je eliminirana stolicom. Približno 2% radioaktivnosti eliminirano je mokraćom. Manje od 1% nepromijenjenog takrolimusa otkriveno je u mokraći i stolici, što upućuje da se takrolimus gotovo u potpunosti metabolizira prije eliminacije: glavni put eliminacije je putem žuči.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima toksičnosti koja su provedena u štakora i babuna, primarno su bili zahvaćeni bubrezi i gušterača. U štakora je takrolimus uzrokovao toksične učinke u živčanom sustavu i na očima. Reverzibilni kardiotoksični učinci su primijećeni u kunića nakon intravenske primjene takrolimusa. Embriofetalna toksičnost primijećena je u štakora i kunića, no samo u dozama izrazito toksičnim u skotnih ženki. U ženki štakora toksične doze uzrokovale su poremećaj reproduktivne funkcije, uključujući okot, a među potomstvom je zapaženo smanjenje porođajne težine, smanjeno preživljavanje i usporen rast.

Negativni učinak takrolimusa na plodnost mužjaka štakora opažen je u obliku smanjenja broja i motiliteta spermija.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

hipromeloza
laktoza hidrat
makrogol 6000
poloksamer 188
magnezijev stearat
tartaratna kiselina (E334)
butilhidroksitoluen (E321)
dimetikon 350

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci

Nakon otvaranja zaštitnog aluminijskog omota: 45 dana.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Čuvati u originalnom zaštitnom aluminijskom omotu radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/aluminijski blister sadrži 10 tableta s produljenim oslobađanjem. Tri blistera pakirani su zajedno u zaštitni aluminijski omot koji sadrži sredstvo za sušenje.

Veličine pakiranja od 30, 60 i 90 tableta s produljenim oslobađanjem.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Envarsus 0,75 mg tablete s produljenim oslobađanjem

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

Envarsus 1 mg tablete s produljenim oslobađanjem

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

Envarsus 4 mg tablete s produljenim oslobađanjem

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18. srpnja 2014.
Datum posljednje obnove odobrenja: 6. lipnja 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI I OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via San Leonardo 96

43122 Parma

Italija

Rottendorf Pharma GmbH

Ostenfelder Strasse 51-61

D-59320 Ennigerloh

Njemačka

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Gonzagagasse 16/16

1010 Wien

Austrija

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI I OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije puštanja lijeka u promet u svakoj zemlji članici, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet dogovorit će sadržaj i oblik edukacijskog programa s nadležnim nacionalnim tijelom. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet trebao bi osigurati, da pri stavljanju lijeka u promet svi zdravstveni radnici za koje se očekuje da će propisivati ili izdavati Envarsus, dobiju edukacijski paket.

Edukacijski paket bi trebao sadržavati sljedeće:

- Sažetak opisa svojstva lijeka i uputu o lijeku
- Edukacijski materijal za zdravstvene radnike
- Bolesnicima se zajedno s lijekom trebaju izdati i kartice za bolesnike

Edukacijski materijal za zdravstvene radnike trebao bi uključiti informacije o sljedećim ključnim elementima:

- Odobrene indikacije
- Potrebu da se prilikom propisivanja i izdavanja lijeka obrati pažnja na farmaceutski oblik (produljeno otpuštanje) i doziranje (jednom dnevno).
- Važnost da se izbjegne nenamjerno prebacivanje između lijekova koji sadrže takrolimus te opasnost od premale ili prevelike doze ako nadzor nije odgovarajući.
- Klinički rizici vezani za premale ili prevelike doze.
- Potreba za nadzorom i praćenjem od strane specijalista ako je donesena klinička odluka da se bolesnika prebaci na drugi lijek koji sadrži takrolimus.
- Uloga kartice za bolesnika kako bi se osiguralo da su bolesnici upoznati s lijekom kojega uzimaju i preporukama za sigurnu i djelotvornu primjenu jedne doze dnevno, te važnost da se izbjegne prebacivanje između lijekova koji sadrže takrolimus osim ako je to u skladu sa savjetima i pod nadzorom vašeg liječnika

Kartica za bolesnika trebala bi uključiti sljedeće ključne elemente:

- Ime lijeka
- Podatak da se doza uzima jednom dnevno
- Važnost da se treba izbjegavati prebacivanje na druge lijekove koji sadrže takrolimus osim ako je to u skladu sa savjetima i pod nadzorom liječnika.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA BLISTERE****1. NAZIV LIJEKA**

Envarsus 0,75 mg tablete s produljenim oslobađanjem
takrolimus

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 0,75 mg takrolimusa (u obliku hidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Pročitajte uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tableta s produljenim oslobađanjem
60 tableta s produljenim oslobađanjem
90 tableta s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.
Jedanput na dan.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti
Sve tablete s produljenim oslobađanjem moraju se upotrijebiti unutar 45 dana od otvaranja aluminijskog omota.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Čuvati u originalnom zaštitnom aluminijskom omotu radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/935/001

EU/1/14/935/002

EU/1/14/935/003

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Envarsus 0,75 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Envarsus 0,75 mg tablete s produljenim oslobađanjem
tacrolimus

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Chiesi

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Jedanput na dan

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE
PAKIRANJE**

ZAŠTITNI ALUMINIJSKI OMOT

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Envarsus 0,75 mg tablete s produljenim oslobađanjem
tacrolimus
Za primjenu kroz usta.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

30 tableta

6. DRUGO

Sve tablete s produljenim oslobađanjem moraju se upotrijebiti unutar 45 dana od otvaranja
aluminijuskog omota.

Čuvati u originalnom zaštitnom aluminijском omotu radi zaštite od svjetlosti.

Jedanput na dan.

Chiesi

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA BLISTERE****1. NAZIV LIJEKA**

Envarsus 1 mg tablete s produljenim oslobađanjem
takrolimus

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 1 mg takrolimusa (u obliku hidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Pročitajte uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tableta s produljenim oslobađanjem
60 tableta s produljenim oslobađanjem
90 tableta s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.
Jedanput na dan.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti
Sve tablete s produljenim oslobađanjem moraju se upotrijebiti unutar 45 dana od otvaranja aluminijskog omota.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Čuvati u originalnom zaštitnom aluminijskom omotu radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/935/004

EU/1/14/935/005

EU/1/14/935/006

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Envarsus 1 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Envarsus 1 mg tablete s produljenim oslobađanjem
tacrolimus

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Chiesi

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Jedanput na dan

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE
PAKIRANJE**

ZAŠTITNI ALUMINIJSKI OMOT

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Envarsus 1 mg tablete s produljenim oslobađanjem
tacrolimus
Za primjenu kroz usta.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

30 tableta

6. DRUGO

Sve tablete s produljenim oslobađanjem moraju se upotrijebiti unutar 45 dana od otvaranja
aluminijaskog omota.

Čuvati u originalnom zaštitnom aluminijaskom omotu radi zaštite od svjetlosti.

Jedanput na dan.

Chiesi

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA BLISTERE****1. NAZIV LIJEKA**

Envarsus 4 mg tablete s produljenim oslobađanjem
takrolimus

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 4 mg takrolimusa (u obliku hidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Pročitajte uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tableta s produljenim oslobađanjem
60 tableta s produljenim oslobađanjem
90 tableta s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.
Jedanput na dan.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti
Sve tablete s produljenim oslobađanjem moraju se upotrijebiti unutar 45 dana od otvaranja aluminijskog omota.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Čuvati u originalnom zaštitnom aluminijskom omotu radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/935/007

EU/1/14/935/008

EU/1/14/935/009

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Envarsus 4 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Envarsus 4 mg tablete s produljenim oslobađanjem
tacrolimus

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Chiesi

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Jedanput na dan

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE
PAKIRANJE**

ZAŠTITNI ALUMINIJSKI OMOT

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Envarsus 4 mg tablete s produljenim oslobađanjem
tacrolimus
Za primjenu kroz usta.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

30 tableta

6. DRUGO

Sve tablete s produljenim oslobađanjem moraju se upotrijebiti unutar 45 dana od otvaranja
aluminijaskog omota.

Čuvati u originalnom zaštitnom aluminijaskom omotu radi zaštite od svjetlosti.

Jedanput na dan.

Chiesi

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Envarsus 0,75 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Envarsus 1 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Envarsus 4 mg tablete s produljenim oslobađanjem

takrolimus (*tacrolimus*)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Envarsus i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Envarsus
3. Kako uzimati Envarsus
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Envarsus
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Envarsus i za što se koristi

Envarsus sadrži djelatnu tvar takrolimus. Envarsus je imunosupresivni lijek. Nakon presađivanja bubrega ili jetre Vaš imunološki sustav pokušat će odbaciti novi organ.

Envarsus se primjenjuje za kontrolu imunološkog odgovora Vašeg tijela, čime se Vašem tijelu omogućuje da prihvati presađeni organ.

Envarsus možete dobiti i kad je odbacivanje presatka jetre, bubrega, srca ili nekog drugog organa već započelo, a kada se liječenjem koje ste do tada primali ne može kontrolirati imunološki odgovor nakon presađivanja.

Envarsus se primjenjuje u odraslih.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Envarsus

Nemojte uzimati Envarsus

- ako ste alergični na takrolimus ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako ste alergični na sirolimus ili neki makrolidni antibiotik (npr. eritromicin, klaritromicin, josamicin).

Upozorenja i mjere opreza

Envarsus sadrži djelatnu tvar takrolimus, u farmaceutskom obliku s produljenim oslobađanjem. Envarsus se uzima jedanput na dan i **ne može** se zamjenjivati s drugim postojećim lijekovima koji sadrže takrolimus (s trenutnim ili produljenim oslobađanjem) na osnovi jednakih doza.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Envarsus:

- ako imate ili ste imali problema s jetrom
- ako imate proljev koji traje dulje od jednog dana
- ako uzimate bilo koji od lijekova navedenih pod „Drugi lijekovi i Envarsus“
- ako imate poremećaj električne aktivnosti srca koji se zove „produljenje QT-interval“.
- ako imate jaku bol u trbuhu, popraćenu drugim simptomima poput zimice, vrućice, mučnine ili povraćanja, ili bez njih
- infekciju, koja vodi do problema s bubrezima ili neuroloških simptoma
- glavobolju, promijenjeno mentalno stanje, napadaje i poremećaje vida
- slabost, promijenjenu boju kože ili bjeloočnica, sklonost nastanku modrica, infekciju, kašalj, anemiju
- ako imate ili ste imali oštećenje najmanjih krvnih žila, znano kao mikroangiopatija/trombotska trombocitopenična purpura/hemolitičko-uremijski sindrom. Recite svom liječniku ukoliko razvijete vrućicu, modrice ispod kože (koje mogu izgledati kao crvene točke), neobjašnjivi umor, zbunjenost, žutilo kože ili oči, smanjeni volumen urina, gubitak vida ili napadaje (pogledajte dio 4.) Rizik razvoja ovih simptoma se povećava kada se uz tacrolimus istovremeno uzima everolimus ili sirolimus.

Izbjegavajte uzimanje bilo kakvih biljnih preparata, npr. gospine trave (*Hypericum perforatum*) ili bilo kojeg drugog biljnog ljekovitog pripravka jer to može utjecati na učinkovitost i veličinu doze Envarsusa koju trebate primiti. Ako imate nedoumice, obratite se svom liječniku prije uzimanja bilo kakvih biljnih ljekovitih pripravaka ili preparata.

Liječnik će možda morati prilagoditi Vašu dozu lijeka Envarsus ili će odlučiti prekinuti liječenje takrolimusom.

Morate se redovito javljati na liječnički pregled. Liječnik će Vam s vremena na vrijeme napraviti pretrage krvi, mokraće, srca ili oči, kako bi odredio pravu dozu Envarsusa.

Za vrijeme liječenja Envarsusom potrebno je ograničiti izlaganje suncu i UV (ultraljubičastim) zrakama. Razlog tome je taj što imunosupresivi mogu povećati rizik od raka kože. Nosite odgovarajuću zaštitnu odjeću i koristite sredstva za zaštitu od sunca sa visokim faktorom zaštite.

Djeca i adolescenti

Ne preporučuje se primjena Envarsusa u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Envarsus

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući lijekove koje ste nabavili bez liječničkog recepta i biljne pripravke.

Ne preporučuje se uzimanje Envarsusa zajedno s ciklosporinom (drugi lijek koji se koristi za sprječavanje odbacivanja organa nakon presađivanja).

Ako se idete liječniku koji nije Vaš liječnik specijalist iz područja transplantacijske medicine, obavijestite ga da uzimate takrolimus. Vaš će se liječnik možda trebati konzultirati s Vašim liječnikom specijalistom transplantacijske medicine kako bi utvrdio smijete li uzimati drugi lijek koji bi mogao povećati ili smanjiti razinu takrolimusa u krvi.

Razina Envarsusa u krvi može se promijeniti zbog utjecaja drugih lijekova koje uzimate, kao što se i razine drugih lijekova u krvi mogu promijeniti zbog uzimanja Envarsusa pa će možda biti potrebno prekinuti, povišiti ili sniziti dozu Envarsusa.

Neki bolesnici imali su povećanje razina takrolimusa u krvi dok su uzimali druge lijekove. To bi moglo izazvati ozbiljne nuspojave, kao što su problemi s bubrezima, problemi živčanog sustava i smetnje u srčanom ritmu (pogledajte dio 4).

Učinak na razine lijeka Envarsus u krvi može se pojaviti vrlo brzo nakon početka primjene drugog lijeka, stoga će možda biti potrebno učestalo kontinuirano praćenje razina lijeka Envarsus u Vašoj krvi unutar prvih nekoliko dana od početka primjene drugog lijeka i učestalo tijekom trajanja liječenja drugim lijekom. Neki drugi lijekovi mogu prouzročiti smanjenje razina takrolimusa u krvi, što bi moglo povećati rizik od odbacivanja presađenog organa. Obavezno obavijestite liječnika ako uzimate ili ste nedavno uzimali sljedeće lijekove:

- lijekove protiv gljivica i antibiotike, osobito takozvane makrolidne antibiotike, koji se koriste za liječenje infekcija (npr. ketokonazol, flukonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, klotrimazol, izavukonazol, mikonazol, kaspofungin, telitromicin, eritromicin, klaritromicin, jozamicin, azitromicin, rifampicin, rifabutin, izoniazid i flukloksacilin)
- letermovir, koji se koristi za sprječavanje bolesti uzrokovane citomegalovirusom (CMV)
- inhibitore proteaze HIV-a (npr. ritonavir, nelfinavir, sakvinavir), pojačivač učinka drugih lijekova kobicistat i tablete koje sadrže kombinaciju lijekova, ili nenukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze HIV-a (efavirenz, etravirin, nevirapin) koji se primjenjuju za liječenje infekcije HIV-om
- inhibitore proteaze HCV-a (npr. telaprevir, boceprevir, kombinacija ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirovom ili bez njega, elbasvir/grazoprevir i glecaprevir/pibrentasvir), za liječenje hepatitisa C
- nilotinib i imatinib, idelalisib, ceritinib, krizotinib, apalutamid, enzalutamid ili mitotan (koji se koriste za liječenje određenih vrsta raka)
- mikofenolatnu kiselinu, koja se koristi za potiskivanje imunološkog sustava radi sprječavanja odbacivanja presađenog organa
- lijekove protiv čira na želucu i povrata želučane kiseline (npr. omeprazol, lansoprazol ili cimetidin)
- antiemetike, koji se primjenjuju protiv mučnine i povraćanja (npr. metoklopramid)
- cisaprid ili antacid magnezij-aluminij-hidroksid, koji se primjenjuju za liječenje žgaravice
- kontracepcijske pilule ili druge hormonske lijekove koji sadrže etinilestradiol, hormonske lijekove koji sadrže danazol
- lijekove za liječenje povišenog krvnog tlaka ili srčanih problema (npr. nifedipin, nikardipin, diltiazem i verapamil)
- antiaritmike (primjerice, amiodaron) koji se primjenjuju za kontrolu aritmija (neujednačeni otkucaji srca)
- lijekovi poznate kao "statini", koji se primjenjuju za liječenje povišenog kolesterola i triglicerida
- karbamazepin, fenitoin ili fenobarbital, za liječenje epilepsije
- metamizol, koji se koristi za liječenje boli i vrućice
- kortikosteroide prednizolon i metilprednizolon koji pripadaju u skupinu kortikosteroida i primjenjuju se za liječenje upala ili supresiju imunološkog sustava (npr. odbacivanje presatka)
- nefazodon, koji se primjenjuje za liječenje depresije
- biljne pripravke koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*) ili ekstrakte biljke *Schisandra sphenanthera*
- kanabidiol (koji se, među ostalim, koristi za liječenje napadaja)

Obavijestite svog liječnika ako primete lijekove za liječenje hepatitisa C. Lijek za liječenje hepatitisa C može izmijeniti funkciju Vaše jetre i utjecati na razine takrolimusa u krvi. Razine takrolimusa u krvi mogu se smanjiti ili povećati ovisno o lijekovima koji su propisani za hepatitis C. Vaš će liječnik možda trebati pomno pratiti razine takrolimusa u krvi i napraviti potrebne prilagodbe u dozi nakon što započnete liječenje za hepatitis C.

Obavijestite liječnika ako uzimate ili morate uzeti ibuprofen (koji se primjenjuje za liječenje vrućice, upale ili boli), antibiotike (kotrimoksazol, vankomicin ili aminoglikozidni antibiotici poput gentamicina), amfotericin B (koji se primjenjuje za liječenje gljivičnih infekcija) ili antivirusne lijekove (koji se primjenjuju za liječenje virusnih infekcija npr. aciklovir, ganciklovir, cidofovir, foskarnet). Ako se uzmu zajedno s Envarsusom, ti lijekovi mogu pogoršati probleme s bubrezima ili živčanim sustavom.

Recite svom liječniku ukoliko uzimate sirolimus ili everolimus. Kada se takrolimus primjenjuje zajedno sa sirolimusom ili everolimusom, rizik od razvoja trombotske mikroangiopatije, trombotske trombocitopenične purpure, i hemolitičko-uremijskog sindroma, se može povećati (pogledajte dio 4.).

Također obavezno obavijestite liječnika ako, za vrijeme liječenja Envarsusom, uzimate nadomjestke kalija ili određene diuretike koji se primjenjuju u liječenju zatajenja srca, povišenog krvnog tlaka i bubrežnih bolesti (npr. amilorid, triamteren ili spironolakton) ili antibiotike trimetoprim ili kotrimoksazol koji mogu povišiti razinu kalija u Vašoj krvi; nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL, npr. ibuprofen) koji se koriste protiv vrućice, upale i bolova; antikoagulanse (za razrjeđivanje krvi), ili oralne lijekove za liječenje šećerne bolesti.

Ako se morate cijepiti, prethodno obavijestite o tome svog liječnika.

Envarsus s hranom i pićem

Izbjegavajte grejpfrut (i sok od grejpfruta) dok se liječite Envarsusom, jer može utjecati na razinu lijeka u krvi.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Jedno ispitivanje ocjenjivalo je ishode trudnoća u žena koje su primale takrolimus i onih koje su primale druge imunosupresive. Iako dokazi iz ovog ispitivanja nisu bili dovoljni za donošenje zaključaka, veće stope spontanih pobačaja zabilježene su među primateljicama presatka jetre i bubrega liječenih takrolimusom, a kod primateljica presatka bubrega zabilježene su veće stope dugotrajne hipertenzije povezane s gubitkom proteina u urinu koja se razvija tijekom trudnoće ili razdoblju nakon poroda (stanje pod nazivom preeklampsija). Ovo ispitivanje nije pokazalo povećan rizik od velikih urođenih mana povezanih s uzimanjem Envarsusa.

Takrolimus se izlučuje u majčino mlijeko, stoga ne smijete dojiti za vrijeme uzimanja Envarsusa.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ako nakon uzimanja Envarsusa imate omaglicu, osjećate pospanost ili Vam je zamućen vid, nemojte voziti, koristiti alate ili upravljati strojevima. Takvi se učinci češće javljaju ako se konzumira i alkohol.

Envarsus sadrži laktozu

Envarsus sadrži laktozu (mliječni šećer).

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

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati Envarsus

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Ovaj lijek Vam treba propisivati samo liječnik s iskustvom u liječenju transplantiranih bolesnika.

Važne informacije

Pazite da Vam pri svakom podizanju lijeka na recept dobijete isti lijek koji sadrži takrolimus, osim ako Vaš liječnik specijalist transplantacijske medicine nije odlučio da morate promijeniti lijek koji sadrži takrolimus.

Ovaj lijek morate uzimati jedanput na dan. Ako lijek nema uobičajeni izgled ili su upute o doziranju promijenjene, odmah se obratite liječniku ili ljekarniku kako biste provjerili jeste li dobili ispravan lijek.

Koliko Envarsusa moram uzeti

Početnu dozu za sprječavanje odbacivanja presađenog organa odredit će liječnik tako što će je izračunati prema Vašoj tjelesnoj težini.

Početne dnevne doze odmah nakon transplantacije općenito se kreću u rasponu od: 0,11 - 0,17 mg po kg tjelesne težine na dan ovisno o tome koji je organ presađen. Za liječenje odbacivanja presađenog organa, mogu se primijeniti iste doze.

Doza koju ćete uzimati ovisit će o Vašem općem stanju i drugim imunosupresivnim lijekovima koje uzimate. U početku liječenja ovim lijekom bit će potrebno provođenje redovitih krvnih pretraga, koje će tražiti Vaš liječnik kako bi se odredila ispravna doza. Nakon toga, liječnik će Vam morati redovito raditi krvne pretrage kako bi utvrdio ispravnu dozu i po potrebi je prilagodio. Liječnik će obično smanjiti dozu Envarsusa kad Vam se stanje stabilizira.

Kako trebam uzimati tablete Envarsus

Envarsus se uzima kroz usta jedanput na dan, obično na prazan želudac.

Tablete popijte odmah čim ste ih izvadili iz blistera. Tablete morate progutati **cijele** uz čašu vode. Nemojte progutati sredstvo za sušenje koje se nalazi u zaštitnom omotu.

Koliko dugo moram uzimati tablete Envarsus

Envarsus ćete morati uzimati svakodnevno, sve dok Vam je potrebna imunosupresija, kako bi se spriječilo odbacivanje presađenog organa. Morate redovito ići na liječnički pregled.

Ako uzmete više lijeka Envarsus nego što ste trebali

Ako ste slučajno uzeli previše Envarsusa, odmah se javite liječniku ili odmah otidite u hitnu službu najbliže bolnice.

Ako ste zaboravili uzeti Envarsus

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu. Uzmite tabletu čim je moguće prije isti dan.

Ako prestanete uzimati Envarsus

Prestanak liječenja Envarsusom može povisiti rizik od odbacivanja presađenog organa. Nemojte prestati s liječenjem osim ako Vam tako nije savjetovao Vaš liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, Envarsus može uzrokovati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Takrolimus smanjuje obrambeni mehanizam tijela (imunološki sustav), koji neće biti tako učinkovit u obrani od infekcija kao obično. Zbog toga, dok uzimate Envarsus bit ćete skloniji infekcijama. Pojedine infekcije mogu biti ozbiljne ili dovesti do smrti, a mogu uključivati infekcije uzrokovane bakterijama, virusima, gljivicama, parazitima ili neke druge infekcije. Odmah obavijestite svog liječnika ukoliko primijetite znakove infekcije uključujući:

- vrućicu, kašalj, grlobolju, osjećaj slabosti ili opće loše osjećanje
- gubitak pamćenja, probleme s razmišljanjem, poteškoće s hodanjem ili gubitak vida – to se može dogoditi radi vrlo rijetke, ozbiljne infekcije mozga koja može dovesti do smrti (progresivna multifokalna leukoencefalopatija, PML)

Molimo, odmah se obratite Vašem liječniku ako iskusite teške nuspojave. Mogu nastupiti teške nuspojave, uključujući alergijske i anafilaktičke reakcije. Prijavljeni su i slučajevi dobroćudnih i zloćudnih tumora nakon liječenja Envarsusom.

Odmah obavijestite Vašeg liječnika ukoliko primijetite ili posumnjate na neku od sljedećih nuspojava:

Ozbiljne česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 od 10 ljudi):

- puknuće stijenke probavnih organa (gastrointestinalne perforacije): jaka bol u trbuhu s drugim simptomima ili bez njih, kao što su zimica, vrućica, mučnina ili povraćanje
- nedovoljno funkcioniranje Vašeg presađenog organa
- zamagljen vid

Ozbiljne manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 od 100 ljudi):

- trombotska mikroangiopatija (oštećenje najmanjih krvnih žila) uključujući hemolitičko-uremijski sindrom, stanje sa sljedećim simptomima: smanjenje ili izostanak stvaranja urina (akutno zatajenje bubrega), ekstremni umor, žuta boja kože ili bjeloočnica (žutica) i neuobičajene modrice ili krvarenje i znakovi infekcije

Ozbiljne rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 od 1 000 ljudi):

- trombotička trombocitopenična purpura: stanje koje uključuje oštećenje najmanjih krvnih žila i karakterizirano je vrućicom i potkožnim modricama koje se mogu pojaviti kao crvene točkice, sa ili bez neobjašnjivog pretjeranog umora, smetenosti, žuta boja kože ili bjeloočnica (žutica), sa simptomima akutnog zatajenja bubrega (smanjenje ili izostanak stvaranja urina), gubitak vida i napadaji
- toksična epidermalna nekroliza: (oštećenja) erozije i mjehurići kože ili sluznica, crvena otečena koža koja se ljušti i može zahvatiti velik dio tijela
- sljepoća

Ozbiljne vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 od 10 000 ljudi):

- Stevens-Johnsonov sindrom: neobjašnjiva rasprostranjena bol na koži, oticanje lica, ozbiljna bolest sa stvaranjem mjehura na koži, u ustima, na očima i spolnim organima, koprivnjača, oticanje jezika, crveni ili ljubičasti kožni osip koji se širi, ljuštenje kože
- *Torsades de pointes*: promjene srčane frekvencije koje mogu i ne moraju biti praćene simptomima kao što su bol u prsnoj koži (angina), nesvjestica, vrtoglavica ili mučnina, palpitacije (osjećaj lupanja srca) i otežano disanje

Ozbiljne nuspojave – učestalost nepoznata (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- oportunističke infekcije (bakterijske, gljivične, virusne i protozoalne): produljeni proljev, vrućica i grlobolja
- nakon liječenja zabilježeni su dobroćudni i zloćudni tumori kao rezultat imunosupresije, uključujući zloćudne vrste raka kože i rijetku vrstu raka koji može uključivati lezije na koži, poznatog kao Kaposijev sarkom. Simptomi uključuju promjene na koži, kao što su nove promjene boje, lezije ili izrasline ili promjena postojećih
- prijavljeni su slučajevi izolirane aplazije crvene loze (vrlo veliko sniženje broja crvenih krvnih stanica), hemolitičke anemije (smanjenje broja crvenih krvnih stanica zbog pojačanog raspadanja crvenih krvnih stanica praćeno umorom) i febrilne neutropenije (smanjenje vrste bijelih krvnih stanica koje se bore protiv infekcije, praćeno vrućicom). Nije poznato koliko se često te nuspojave javljaju. Simptomi mogu izostati ili ovisno o težini stanja, možete osjetiti: umor, ravnodušnost, abnormalno blijedu boju kože, nedostatak zraka, omaglicu, glavobolju, bol u prsnoj koži i hladnoću u šakama i stopalima
- slučajevi agranulocitoze (veliko sniženje broja bijelih krvnih stanica praćeno ranicama u ustima, vrućicom i infekcijom/infekcijama). Simptomi mogu izostati ili ovisno o ozbiljnosti stanja, možete osjetiti iznenadnu vrućicu, zimicu ili grlobolju

- alergijske i anafilaktičke reakcije sa sljedećim simptomima: iznenadni osip koji svrbi (koprivnjača), oticanje šaka, stopala, gležnjeva, lica, usana, usta ili grla (koje može izazvati poteškoće s gutanjem ili disanjem) i možete osjetiti nesvjesticu
- sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES): glavobolja, smetenost, promjene raspoloženja, napadaji i poremećaji vida. To mogu biti znakovi poremećaja poznatog kao sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES), koji je prijavljen u nekih bolesnika liječenih takrolimusom
- optička neuropatija (poremećaj optičkog živca): problemi s vidom kao što je zamućen vid, promjene kolornog vida (raspoznavanja boja), poteškoće s raspoznavanjem detalja ili ograničenost vidnog polja

Nakon primanja lijeka Envarsus mogu se pojaviti i niže navedene nuspojave koje mogu biti ozbiljne:

Vrlo česte nuspojave (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba):

- povišen šećer u krvi, šećerna bolest, povišena razina kalija u krvi
- poteškoće sa spavanjem
- drhtanje, glavobolja
- povišen krvni tlak
- poremećeni nalazi testova jetrene funkcije
- proljev, mučnina
- problemi s bubrezima

Česte nuspojave (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba):

- smanjen broj krvnih stanica (krvnih pločica, crvenih ili bijelih krvnih stanica), povišen broj bijelih krvnih stanica, promjene u broju crvenih krvnih stanica (vidljivo u nalazu pretraga krvi)
- snižena razina magnezija, fosfata, kalija, kalcija ili natrija u krvi, opterećenje tekućinom, povišena razina mokraćne kiseline ili lipida u krvi, smanjen tek, gubitak teka, povišena kiselost krvi, druge promjene u elektrolitima u krvi (vidljivo u nalazu pretraga krvi)
- simptomi tjeskobe, smetenost i gubitak orijentacije, depresija, promjene raspoloženja, noćne more, halucinacije, psihički poremećaji
- napadaji, poremećaji svijesti, trnci i utrnulost šaka i stopala (ponekad bolna), omaglica, narušena sposobnost pisanja, poremećaji živčanog sustava
- pojačana osjetljivost na svjetlost, poremećaji oka
- zvonjenje u uhu
- smanjen protok krvi kroz krvne žile srca, ubrzani rad srca
- krvarenje, djelomično ili potpuno začepljenje krvnih žila, snižen krvni tlak,
- nedostatak zraka, promjene u plućnom tkivu, nakupljanje tekućine oko pluća, upala ždrijela, kašalj, simptomi nalik gripi
- upale ili ulkusi koji izazivaju bol u trbuhu ili proljev, krvarenje u želucu, upale ili ulkusi u ustima, nakupljanje tekućine u trbuhu, povraćanje, bol u trbuhu, probavne smetnje, zatvor, plinovi u crijevima, nadutost, mekana stolica, problemi sa želucem
- poremećaji žučnih putova, žuta boja kože zbog problema s jetrom, oštećenje tkiva jetre i upala jetre
- svrbež, osip, gubitak kose, akne, pojačano znojenje
- bol u zglobovima, udovima ili leđima, grčevi u mišićima
- nedostatna funkcija bubrega, smanjeno stvaranje mokraće, otežano ili bolno mokrenje
- opća slabost, vrućica, nakupljanje tekućine u tijelu, bol i neugoda, povišena razina alkalne fosfataze u krvi, povećanje tjelesne težine, poremećen osjećaj topline

Manje česte nuspojave (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba):

- promjene u zgrušavanju krvi, smanjenje broja svih vrsta krvnih stanica (vidljivo je u nalazu pretraga krvi)
- dehidracija
- psihotično ponašanje, primjerice lažna uvjerenja (deluzije), halucinacije i smetenost
- snižene razine bjelancevina ili šećera u krvi, povišene razine fosfata u krvi

- koma, krvarenje u mozgu, moždani udar, paraliza, poremećaji mozga, poremećaji govora i jezika, problemi s pamćenjem
- zamućenostleće oka, djelomičan ili potpuni gubitak sluha
- nepravilan ritam srca, osjećaj preskakanja srca, smanjena učinkovitost srca, poremećaj srčanog mišića, povećanje srčanog mišića, pojačano udaranje srca, poremećen EKG, poremećaj brzine rada srca i pulsa
- krvni ugrušak u veni udova, šok
- poteškoće s disanjem, poremećaji dišnog sustava, astma
- akutna ili kronična upala gušterače, upala sluznice koja oblaže unutarnju stijenku trbušne šupljine, začepljenje crijeva, povišena razina enzima amilaze u krvi, vraćanje sadržaja želuca u grlo, usporeno pražnjenje želuca
- upala kože, osjećaj pečenja kože pri izlaganju suncu
- poremećaji zglobova
- nemogućnost mokrenja, bolne menstruacije i poremećaj menstrualnog krvarenja
- zatajenje više organa, bolest nalik gripi, povećana osjetljivost na toplinu i hladnoću, osjećaj pritiska u prsištu, osjećaj nervoze ili bolesti, povišene razine enzima laktat dehidrogenaze u krvi, gubitak na tjelesnoj težini

Rijetke nuspojave (mogu se pojaviti u do 1 na 1 000 osoba):

- sitna krvarenja u koži zbog krvnih ugrušaka
- pojačana ukočenost mišića
- gluhoća
- nakupljanje tekućine oko srca
- akutni nedostatak zraka
- stvaranje ciste u gušterači, pojava stanja koje neposredno prethodi začepljenju Vaših crijeva
- problemi s protokom krvi kroz jetru
- ozbiljna bolest sa stvaranjem mjehura na koži, u ustima, na očima i spolnim organima
- pojačana dlakavost
- žeđ, pad, osjećaj stezanja u prsištu, smanjena pokretljivost, ulkus

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se pojaviti u do 1 na 10 000 osoba):

- slabost mišića
- oštećenje sluha
- poremećen nalaz ultrazvučnog pregleda srca
- zatajenje jetre
- bolno mokrenje s primjesom krvi u mokraći
- povećanje masnog tkiva

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Envarsus

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Envarsus se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji, blisteru i omotu iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Čuvati u originalnom zaštitnom aluminijskom omotu radi zaštite od svjetlosti.

Sve tablete s produljenim oslobađanjem moraju se upotrijebiti unutar 45 dana od otvaranja aluminijskog omota.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Envarsus sadrži

- Djelatna tvar je takrolimus.

Envarsus 0,75 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 0,75 mg takrolimusa (u obliku hidrata).

Envarsus 1 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 1,0 mg takrolimusa (u obliku hidrata).

Envarsus 4 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 4,0 mg takrolimusa (u obliku hidrata).

- Drugi sastojci su hipromeloza, laktoza hidrat, makrogol 6000, poloksamer 188, magnezijev stearat, tartaratna kiselina, butilhidroksitoluen (E321), dimetikon 350.

Kako Envarsus izgleda i sadržaj pakiranja

Envarsus 0,75 mg tablete s produljenim oslobađanjem su ovalne, bijele do bjelkaste neobložene tablete, s utisnutom oznakom „0.75“ na jednoj strani i „TCS“ na drugoj strani.

Envarsus 1 mg tablete s produljenim oslobađanjem su ovalne, bijele do bjelkaste neobložene tablete, s utisnutom oznakom „1“ na jednoj strani i „TCS“ na drugoj strani.

Envarsus 4 mg tablete s produljenim oslobađanjem su ovalne, bijele do bjelkaste neobložene tablete, s utisnutom oznakom „4“ na jednoj strani i „TCS“ na drugoj strani.

Envarsus se isporučuje u PVC/aluminijskim blisterima koji sadrže 10 tableta. Tri blistera pakirana su zajedno u zaštitni aluminijski omot sa sredstvom za sušenje. Raspoložive su veličine pakiranja od 30, 60 i 90 tableta s produljenim oslobađanjem.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo, 26/A

43122 Parma

Italija

Proizvođač

Rottendorf Pharma GmbH

Ostenfelder Straße 51 - 61

59320 Ennigerloh

Njemačka

ili

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via San Leonardo 96

43122 Parma

Italija

ili

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Austrija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Chiesi sa/nv
Tél/Tel: +32 (0)2 788 42 00

България

Chiesi Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29201205

Česká republika

Chiesi CZ s.r.o.
Tel: +420 261221745

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf: +46 8 753 35 20

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: +49 40 89724-0

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: +30 210 6179763

España

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

France

Chiesi S.A.S
Tél: +33 1 47688899

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

Ireland

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

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

Luxembourg/Luxemburg

Chiesi sa/nv
Tél/Tel: +32 (0)2 788 42 00

Magyarország

Chiesi Hungary Kft.
Tel.: +36-1-429 1060

Malta

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

Nederland

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

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: +46 8 753 35 20

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG IV

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za takrolimus (sistemske formulacije), znanstveni zaključci PRAC-a su sljedeći:

S obzirom na dostupne podatke o slučajevima Kaposijevog sarkoma iz podataka iz kliničkih ispitivanja, literature i spontanijih prijava, uključujući slučajeve s bliskom vremenskom povezanošću i niz slučajeva sa smrtnim ishodom, te s obzirom na vjerojatni mehanizam djelovanja, PRAC smatra da je uzročno-posljedični odnos između sistemski primijenjenog takrolimusa i Kaposijevog sarkoma barem razumna mogućnost. PRAC je zaključio da je informacije o lijeku za lijekove koji sadrže takrolimus za sistemsku primjenu potrebno izmijeniti u skladu s tim.

Nakon pregleda PRAC-ove preporuke, CHMP je suglasan sa sveukupnim zaključcima koje je donio PRAC i razlozima za takvu preporuku.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za takrolimus (sistemske formulacije), CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) takrolimus (sistemske formulacije) nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.