I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Envarsus 0,75 mg retard tabletta
Envarsus 1 mg retard tabletta
Envarsus 4 mg retard tabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Envarsus 0,75 mg retard tabletta

0,75 mg takrolimusz (monohidrát formában) retard tablettánként.

Ismert hatású segédanyag
41,7 mg laktóz-monohidrát tablettánként.

Envarsus 1 mg retard tabletta

1 mg takrolimusz (monohidrát formában) retard tablettánként.

Ismert hatású segédanyag
41,7 mg laktóz-monohidrát tablettánként.

Envarsus 4 mg retard tabletta

4 mg takrolimusz (monohidrát formában) retard tablettánként.

Ismert hatású segédanyag
104 mg laktóz-monohidrát tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Retard tabletta.

Envarsus 0,75 mg retard tabletta

Ovális, fehér-törtfehér, bevonat nélküli tabletta, mélynyomásos „0.75” jelzéssel az egyik oldalán és „TCS” jelzéssel a másik oldalán.

Envarsus 1 mg retard tabletta

Ovális, fehér-törtfehér, bevonat nélküli tabletta, mélynyomásos „1” jelzéssel az egyik oldalán és „TCS” jelzéssel a másik oldalán.

Envarsus 4 mg retard tabletta

Ovális, fehér-törtfehér, bevonat nélküli tabletta, mélynyomásos „4” jelzéssel az egyik oldalán és „TCS” jelzéssel a másik oldalán.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Felnőtt vese- vagy máj-allograft recipienseknél az átültetett szerv kilökődésének megelőzése.

Felnőtt betegeknél az egyéb immunszuppresszív gyógyszerrel történő kezelésre rezisztens allograft-rejekció kezelése.

4.2 Adagolás és az alkalmazás

Az Envarsus a takrolimusz napi egyszeri adagolású orális gyógyszerformulációja. A takrolimusz-kezelés megfelelően képzett és a szükséges eszközökkel rendelkező szakember által végzett gondos monitorozást igényel. Csak az immunszuppresszív terápiában és a transzplantált betegek kezelésében jártas orvosok írhatják fel ezt a gyógyszert és változtathatják meg a megkezdett immunszuppresszív terápiát.

A takrolimusz azonnali és nyújtott hatóanyag-leadású gyógyszerformái között a gondatlanságból, véletlen, vagy orvosi felügyelet nélkül végrehajtott váltás nem biztonságos. Ez, a takrolimusz szisztémás expozíciójának klinikailag jelentős különbözőségéből fakadóan graftkilökődéshez vagy a mellékhatások, beleértve az elégtelen vagy a túlzott immunszuppressziót, gyakoriságának növekedéséhez vezethet. A betegeket a takrolimusznak mindig egyféle gyógyszerformájával kell kezelni, a megfelelő napi adagolási protokoll szerint, és a gyógyszerforma váltása vagy a terápiás rend megváltoztatása csak a transzplantációban jártas szakorvos felügyelete alatt végezhető (lásd 4.4 és 4.8 pont). A takrolimusz szisztémás expozíciójának állandó szinten tartása érdekében bármilyen alternatív gyógyszerformára történő váltást követően gyógyszerszint-monitorozást kell végezni és az adagot módosítani kell.

<u>Adagolás</u>

Az alábbiakban ajánlott kezdő adagolás csupán csak irányelvnek tekinthető. A takrolimusz alkalmazása rutinszerűen más immunszuppresszív szerekkel együtt történik, a posztoperatív időszak kezdetén. Adagja a választott immunszuppresszív protokolltól függően változhat.

Az Envarsus adagolása minden egyes beteg esetén a kilökődés és a tolerabilitás klinikai értékelésén kell alapuljon, amit a vérszint monitorozása segít (lásd alább, „Terápiás gyógyszerszint-monitorozás”). Ha a kilökődés klinikai jelei nyilvánvalóak, akkor meg kell fontolni az immunszuppresszív protokoll megváltoztatását.

Mivel a takrolimusz alacsony clearance-ű vegyület, ezért adagolási protokolljának módosítása után eltart néhány napig, amíg beáll az egyensúlyi állapot.

A graftkilökődés megakadályozása érdekében az immunszuppressziót fenn kell tartani, ezért a per os kezelés időtartamára vonatkozó korlát nem adható.

Az Envarsus adagja a transzplantációt követő időszakban általában csökken. Az átültetést követően a beteg állapotában bekövetkező változások megváltoztathatják a takrolimusz farmakokinetikáját, és ez az adagolás további módosításait teheti szükségessé.

<u>Kihagyott adag</u>
Az elfelejtett adagot mihamarabb, még aznap be kell venni. A következő napon nem szabad kétszeres adagot bevenni.

<u>Vesetranszplantátum kilökődésének profilaxisa</u>
Az Envarsus-terápiát napi 0,17 mg/ttkg adaggal kell kezdeni, amit naponta egyszer, reggel kell bevenni. A gyógyszer alkalmazását a műtét befejezését követő 24 órán belül el kell kezdeni.

Májtraszplatátum kilökődésének profilaxisa
Az Envarsus-terápiát napi 0,11–0,13 mg/ttkg adaggal kell kezdeni, amit naponta egyszer, reggel kell bevenni. A gyógyszer alkalmazását a műtét befejezését követő 24 órán belül el kell kezdeni.

Allograft beültetés után Prograf-fal vagy Advagraf-fal kezelt betegek átállítása Envarsus-ra
Az Envarsus **nem** felcserélhető azonos dózisok alapján más takrolimusz tartalmú gyógyszerekkel (azonnali hatóanyag-leadású vagy retard).
Allograft transzplantált betegeknek, akik fenntartó kezelésként napi kétszer kapnak (azonnali hatóanyag-leadású) Prograf-ot vagy (naponta egyszer adandó) Advagraf-ot, a napi egyszeri adagolású Envarsus-ra való átállításhoz a teljes napi dózist 1:0,7 (mg:mg) arányban kell átszámítani. Ennélfogva, az Envarsus fenntartó adagjának 30%-kal alacsonyabbnak kell lennie a Prograf vagy az Advgraf adagjánál.

Azoknál a stabil betegeknél, akiket az azonnali hatóanyag-leadású (naponta kétszer adandó) takrolimuszról (naponta egyszer adandó) Envarsusra állítottak át a teljes napi dózis 1:0,7 (mg:mg) arányú átszámolása alapján, a takrolimusz átlagos szisztémás expozíció (AUC_{0-24}) hasonló volt, mint azonnali hatóanyag-leadású takrolimusz alkalmazásakor. A takrolimusz mélyponti szintje (C_{24}) és a szisztémás expozíció (AUC_{0-24}) közötti összefüggés az Envarsus alkalmazásakor hasonló, mint azonnali hatóanyag-leadású takrolimusz alkalmazása esetén. A betegek Advagraf-ról Envarsus-ra történő átállításával nem végeztek vizsgálatokat. Mindazonáltal, egészséges önkéntesektől származó adatok amellett szólnak, hogy ugyanaz az átváltási arány alkalmazható, mint a Prograf-ról Envarsus-ra történő átállításkor.

Amikor azonnali hatóanyag-leadású takrolimusz készítményekről (pl. Prograf kapszuláról) vagy Advagraf retard kapszuláról váltanak Envarus-ra, az átállás előtt, valamint az átállást követő két héten belül meg kell mérni a takrolimusz mélyponti szintjét. A hasonló szisztémás expozíció gyógyszerváltás utáni fenntartása érdekében a dózist módosítani kell. Megjegyzendő, hogy a fekete bőrű betegeknek a kitűzött mélyponti szintek eléréséhez nagyobb takrolimusz adagra lehet szükségük.

Átállítás ciklosporinról takrolimuszra
Óvatosan kell eljárni, amikor a betegek ciklosporin-alapú kezelését takrolimusz-alapú kezelésre állítják át (lásd 4.4 és 4.5 pont). A ciklosporin és a takrolimusz egyidőben történő alkalmazása nem javasolt. A takrolimusz-terápia csak a ciklosporin vérkoncentrációjának és a beteg klinikai állapotának figyelembe vétele után kezdhető el. Az adagolást mindaddig el kell halasztani, amíg a ciklosporin emelkedett koncentrációban van jelen a vérben. A gyakorlatban a takrolimusz-kezelést a ciklosporin adásának leállítása után 12-24 órával lehet elkezdeni. Az átállítás után a ciklosporin vérszintjét továbbra is ellenőrizni kell, mivel ez hatással lehet a ciklosporin clearance-ére.

Az allograft rejekció kezelése
A rejekciós epizódok kezelésére a takrolimusz adagok emelését, kiegészítő kortikoszteroid-kezelést, valamint mono-/poliklonális ellenanyagok rövid ciklusú adását egyaránt alkalmazzák. Ha toxicitás jeleit észlelik, pl. súlyos mellékhatások (lásd 4.8 pont) az Envarsus adagjának csökkentésére lehet szükség.

Az allograft rejekció kezelése vese- vagy májátültetés után
Egyéb immunszuppresszív szerekről a napi egyszeri takrolimuszra történő áttéréskor a kezelést a vese-vagy májátültetés, illetve a transzplantátum kilökődésének profilaxisa esetén ajánlott kezdő per os adaggal kell kezdeni.

Terápiás gyógyszerszint-monitorozás

Az adagolásnak minden egyes beteg esetén elsősorban a kilökődés és a tolerabilitás klinikai értékelésén kell alapulnia, amit a takrolimusz teljes vér mélyponti szintjének monitorozása segít.

Az adagolás optimális beállításához többféle immunoassay módszer áll rendelkezésre a takrolimusz teljes vér-koncentrációjának meghatározására. A klinikai gyakorlatban kapott individuális értékek és a szakirodalomban publikált értékek összehasonlítását körültekintően és az alkalmazott

vizsgálómódszerek ismeretében kell megítélni. A jelenlegi klinikai gyakorlatban a teljes vér-szintjét immunoassay módszerek alkalmazásával monitorozzák. A takrolimusz mélyponti szintje és szisztémás expozíciója (AUC_{0-24}) között szoros, továbbá az azonnali hatóanyag-leadású gyógyszerforma és az Envarsus esetében hasonló az összefüggés.

A takrolimusz mélyponti vérszintjét a transzplantációt követő időszakban monitorozni kell. A takrolimusz mélyponti vérszintjét az Envarsus bevételét követő mintegy 24 óra elteltével, közvetlenül a következő adag bevétele előtt kell meghatározni. A takrolimusz mélyponti vérszintjét takrolimusz készítményekről történő átváltás, dózismódosítás, az immunszuppresszív kezelés megváltoztatása, illetve az olyan anyagok egyidejű alkalmazása után is szorosan monitorozni kell, amelyek megváltoztathatják a takrolimusz teljes vér-szintjét (lásd 4.5 pont). A vérszint-ellenőrzés gyakoriságának a klinikai igényeken kell alapulnia. Mivel a takrolimusz egy alacsony clearance-ű hatóanyag, ezért az Envarsus adagolási protokolljának módosítása után eltarthat néhány napig, amíg beáll a megcélzott egyensúlyi állapot.

A klinikai vizsgálatok adatai arra utalnak, hogy a betegek többsége sikerrel kezelhető, ha a takrolimusz mélyponti vérszintje 20 ng/ml alatt tartható. A teljes vér-szint értékelésekor figyelembe kell venni a beteg klinikai állapotát. A klinikai gyakorlatban a mélyponti vérszintek az átültetést követő korai szakaszban általában 5-20 ng/ml között voltak a vesetranszplantált betegek esetén, és 5-15 ng/ml-es tartományban voltak az ezt követő fenntartó kezelések alatt.

Különleges betegcsoportok

Idős betegek (65 év felett)
Jelenleg nincs arra vonatkozó bizonyíték, hogy időskorúaknál az adagolást módosítani kellene.

Májkárosodás
A súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a takrolimusz mélyponti vérszintjének javasolt céltartományban történő tartása érdekében dóziscsökkentésre válhat szükségessé.

Vesekárosodás
Mivel a takrolimusz farmakokinetikáját a veseműködés nem befolyásolja (lásd 5.2 pont), dózismódosításra nincs szükség. A takrolimusz nephrotoxikus potenciálja miatt azonban mégis szükséges a vesefunkció gondos monitorozása (a szérum kreatinin koncentrációjának rendszeres mérése, a kreatinin-clearance kiszámítása és az ürített vizelet mennyiségének ellenőrzése).

Rassz
A kaukázusi rasszhoz viszonyítva, a fekete bőrű betegeknek nagyobb takrolimusz adagra lehet szükségük hasonló mélyponti szintek eléréséhez. A klinikai vizsgálatok során a naponta kétszer adott Prograf-ról Envarsus-ra történő átváltáskor 1:0,85 (mg:mg) arányú dóziskonverziót végeztek.

Nem
Nincs bizonyíték arra vonatkozóan, hogy a férfi és nő betegek különböző dózisokat igényelnek hasonló mélyponti szintek eléréséhez.

Gyermekek és serdülők
Az Envarsus biztonságosságát és hatékonyságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták.
Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Az Envarsus a takrolimusznak egy napi egyszeri alkalommal adagolt, per os alkalmazott gyógyszerformulációja. Az Envarsus per os napi adagját naponta egyszer, reggel javasolt bevenni. A tablettákat egészben, folyadékkal (lehetőleg vízzel) kell lenyelni, közvetlenül a buborékcsomagolásból történő kivételt követően. A maximális felszívódás elérése érdekében az Envarsus-t rendszerint éhgyomorra kell bevenni (lásd 5.2 pont).

A betegeket tájékozatni kell arról, hogy ne vegyék be a nedvességmegkötőt.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
Egyéb makrolidekkel szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Gyógyszeralkalmazási hibákat, például a takrolimusz azonnali vagy nyújtott hatóanyag-leadású gyógyszerformulációinak – gondatlanságból, véletlen vagy orvosi felügyelet nélküli helyettesítéséből adódó hibákat figyeltek meg. Ez súlyos nemkívánatos eseményekhez vezetett, mint például graftkilökődés vagy olyan más mellékhatás megjelenése, amely lehet akár a takrolimusz alacsony- vagy magasszintű expozíciójának következménye. A beteget a takrolimusznak mindig egyféle gyógyszerformulációjával kell kezelni, a megfelelő napi adagolási protokoll szerint, és a gyógyszerformuláció vagy a terápiás rend megváltoztatása csak a transzplantációban jártas szakorvos szoros felügyelete alatt végezhető (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Egyéb immunszuppresszív szerekkel végzett kezeléssel szemben rezisztens felnőtt betegeknél az allograftkilökődés kezelésével kapcsolatosan az Envarsus retard készítménnyel jelenleg nincsenek klinikai adatok.

A transzplantátum felnőtt szív-, tüdő-, hasnyálmirigy- vagy bél allograft recipiensekben történő kilökődésének profilaxisára vonatkozóan az Envarsus-szal jelenleg még nincsenek klinikai adatok.

A poszttranszplantációs periódus elején a következő paraméterek rutinszerű monitorozása szükséges: vérnyomás, EKG, neurológiai status, látás, éhomi vércukorszint, elektrolitszintek (különösen a kálium), máj- és vesefunkciós vizsgálatok eredményei, haematológiai és véralvadási paraméterek és plazmaproteinek meghatározása. Klinikailag is jelentős eltérések esetén, meg kell fontolni az immunszuppresszív kezelés módosítását.

<u>Anyagok, amelyekkel kölcsönhatás léphet fel</u>

CYP3A4-inhibitorokat és -induktorokat – a súlyos mellékhatásokat, például kilökődést vagy toxicitást okozó potenciális gyógyszerkölcsönhatások miatt – kizárólag transzplantációban jártas szakorvossal folytatott konzultációt követően szabad együttesen alkalmazni takrolimusszal (lásd 4.5 pont).

CYP3A4-inhibitorok
A CYP3A4-inhibitorok együttes alkalmazása megnövelheti a takrolimusz vérszintjét, ami súlyos mellékhatásokhoz vezethet, többek között nephrotoxicitáshoz, neurotoxicitáshoz és QT-megnyúláshoz. Javasolt elkerülni az erős CYP3A4-inhibitorok (pl. ritonavir, kobicisztát, ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol, vorikonazol, telitromicin, klaritromicin vagy jozamicin) és a takrolimusz együttes alkalmazását. Amennyiben az együttes alkalmazás mégis elkerülhetetlen, a takrolimusz vérszintjét az első néhány naptól kezdve rendszeresen monitorozni kell egy transzplantációban jártas szakorvos felügyelete mellett, a takrolimusz dózisának esetleges módosítása érdekében, az egyenletes takrolimusz-expozíció fenntartásához. A beteg veseműködését, EKG-ját (a QT-intervallumot is beleértve), valamint klinikai állapotát szintén szorosan monitorozni kell.
A dózis módosításáról a betegek egyéni állapota alapján kell dönteni. Már a kezelés megkezdésekor is azonnali dóziscsökkentésre lehet szükség. (lásd 4.5 pont).

Ehhez hasonlóan a CYP3A4-inhibitorok leállítása szintén hatással lehet a takrolimusz metabolizmusára, amelynek hatására a takrolimusz vérszintje a terápiás szint alá csökkenhet, ezért ilyen esetekben a transzplantációban jártas szakorvosnak szorosan monitoroznia és felügyelnie kell a beteget.

CYP3A4-induktorok
A CYP3A4-induktorokkal való együttes alkalmazás csökkentheti a takrolimusz vérszintjét, amelynek hatására potenciálisan megnövekedhet az átültetett szerv kilökődésének a kockázata. Javasolt elkerülni a takrolimusz erős CYP3A4-induktorokkal (pl. rifampicin, fenitoin, karbamazepin) való együttes alkalmazását. Amennyiben az együttes alkalmazás mégis elkerülhetetlen, a takrolimusz vérszintjét az első néhány naptól kezdve rendszeresen monitorozni kell egy transzplantációban jártas szakorvos felügyelete mellett, a takrolimusz dózisának esetleges módosítása érdekében, az egyenletes takrolimusz-expozíció fenntartásához. A graftfunkciót szintén szorosan monitorozni kell (lásd 4.5 pont).

Ehhez hasonlóan a CYP3A4-induktorok leállítása szintén hatással lehet a takrolimusz metabolizmusára, amelynek hatására a takrolimusz vérszintje a terápiás szint fölé emelkedhet, ezért ilyen esetekben a transzplantációban jártas szakorvosnak szorosan monitoroznia és felügyelnie kell a beteget.
P-glikoprotein
Körültekintéssel kell eljárni a takrolimusz és P-glikoprotein-gátló gyógyszerek együttadásakor, mivel megemelkedhet a takrolimusz vérszintje. Szorosan monitorozni kell a takrolimusz vérszintjét a teljes vérben és a beteg klinikai állapotát. Szükség lehet a takrolimusz dózisának módosítására (lásd 4.5 pont).

Gyógynövénykészítmények

A takrolimusz alkalmazása során kerülni kell minden olyan gyógynövénykészítményt, amely orbáncfűvet (*Hypericum perforatum*) tartalmaz, azon kölcsönhatások kockázata miatt, melyek mind a takrolimusz vérszintjének, mind pedig terápiás hatásának csökkenéséhez vezetnek (lásd 4.5 pont).

Egyéb kölcsönhatások

A ciklosporin és a takrolimusz együttes alkalmazása kerülni kell, és különös figyelemmel kell eljárni, ha olyan beteg kap takrolimuszt, akik előzőleg ciklosporinnal kezeltek (lásd 4.2 és 4.5 pont).

Fokozott káliumfogyasztást, illetve a kálium-spóroló diuretikumok alkalmazását kerülni kell (lásd 4.5 pont).

A takrolimusznak és ismerten neurotoxikus hatású gyógyszereknek bizonyos kombinációi fokozhatják ezen hatások kialakulásának kockázatát (lásd 4.5 pont).

Védőoltások

Az immunszuppresszánsok befolyásolhatják a védőoltásokra adott választ, és előfordulhat, hogy a takrolimusz-kezelés alatt adott vakcinák kevésbé hatásosak. Kerülni kell az élő, gyengített vakcinák alkalmazását.

Nephrotoxicitás

A takrolimusz alkalmazása transzplantált betegeknél a vesefunkció károsodását okozhatja. Beavatkozás nélkül a kialakult akut vesekárosodás krónikus vesekárosodáshoz vezethet. A károsodott vesefunkciójú betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani, mivel szükség lehet a takrolimusz dózisának csökkentésére. A nephrotoxicitás kockázata fokozódhat abban az esetben, ha a takrolimuszt olyan gyógyszerekkel alkalmazzák együtt, amelyeket korábban összefüggésbe hoztak nephrotoxicitással (lásd 4.5 pont). Kerülni kell a takrolimusz és az egyéb olyan gyógyszerek együttes alkalmazását, amelyekről köztudott, hogy nephrotoxicus hatásuk van. Amennyiben az együttes alkalmazás elkerülhetetlen, a takrolimusz mélyponti vérszintjét és a vesefunkciót szorosan monitorozni kell, nephrotoxicitás felmerülése esetén pedig megfontolandó a dóziscsökkentés.

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Takrolimusszal kezelt betegeknél gyomor-bélrendszeri perforációról számoltak be. Mivel a gyomor-bélrendszeri perforáció orvosi szempontból fontos szövődmény, amely súlyos-életveszélyes állapothoz vezethet, a gyanított panaszok vagy tünetek jelentkezése után azonnal megfontolandó a megfelelő kezelés.
Mivel a takrolimusz vérszintje jelentősen módosulhat hasmenéses epizódok alkalmával, ezért a hasmenés esetén a takrolimusz-koncentráció soron kívüli ellenőrzése javasolt.

Szembetegségek

Takrolimusszal kezelt betegeknél szembetegségeket jelentettek, amelyek néha a látásvesztésig progrediálhatnak. A jelentések szerint néhány eset rendeződött azáltal, hogy másik immunszuppresszív szerre váltottak. Fel kell hívni a betegek figyelmét, hogy számoljanak be a látásélességben, valamint a színlátásban bekövetkezett változásokról, a homályos látásról, illetve a látótérkiesésről, mert ilyen esetekben azonnali kivizsgálás javasolt, szükség esetén szemész szakorvos bevonásával.

Thromboticus mikroangiopathia (TMA) (beleértve a thromboticus thrombocytopeniás purpurát (TTP) és a haemolyticusus uraemiás szindrómát (HUS))

A TMA lehetséges diagnózisát (beleértve thromboticus thrombocytopeniás purpurát [TTP] és a haemolyticusus uraemiás szindrómát [HUS]) – amely esetenként veseelégtelenséghez vagy halálhoz vezethet – figyelembe kell venni azoknál a betegeknél, akiknél haemolyticus anaemia, thrombocytopenia, fáradtság, fluktuáló neurológiai státusz, vesekárosodás és láz tüneteit mutatja. A TMA diagnózisa esetén azonnali kezelésre van szükség és a kezelőorvosnak mérlegelnie kell a takrolimusz-kezelés leállítását.

A takrolimusz és az mTOR- (mammalian target of rapamycin) gátlók együttes alkalmazása megnövelheti a thromboticus microangiopathia (beleértve a thromboticus thrombocytopeniás purpurát és a haemoliticus uraemiás szindrómát) kockázatát.

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Ritkán cardiomyopathiaként jelentett ventricularis vagy septum hypertrophiáról számoltak be takrolimusszal kezelt betegeknél. Ezen esetek többségükben reverzíbilis voltak, és olyankor fordultak elő, amikor a takrolimusz mélyponti vérszintje az ajánlott maximális szintnél jóval magasabb volt. Ezen klinikai állapotok kockázatát megfigyelések szerint növelő egyéb tényezők: a már fennálló szívbetegség, kortikoszteroidok alkalmazása, magas vérnyomás, vese- vagy májműködési zavar, fertőzések, folyadék túlterhelés és ödéma. Ennek megfelelően, a jelentős immunszuppresszióban részesülő, magas kockázati csoportba tartozó betegeket az átültetés előtt és után (például először az átültetést követő 3., majd a 9-12. hónapban) echokardiográfiával és EKG-val ellenőrizni kell. Amennyiben eltérések alakulnának ki, a takrolimusz dózisát csökkenteni kell, vagy meg kell fontolni a más immunszuppresszív szerrel folytatott kezelésre való áttérést. A takrolimusz megnyújthatja a QT-intervallumot, bár ezidáig nincsen megalapozott bizonyíték arra, hogy *Torsades de pointes*-t okozna. Körültekintően kell eljárni olyan betegek esetén, akiknél veleszületett hosszú QT-szindrómát diagnosztizáltak, vagy gyanítható, hogy ez fennáll.

Lymphoproliferatív betegségek és rosszindulatú daganatok

Takrolimusszal kezelt betegeknél Epstein-Barr vírus (EBV) fertőzéshez társuló lymphoproliferatív betegség kialakulását jelentették (lásd 4.8 pont). Immunszuppresszív szerekkel történő kombinálációja, mint például az antilymphocyta antitestek (baziliximab, daklizumab) egyidejű alkalmazása fokozza az EBV-asszociált lymphoproliferatív betegségek kialakulásának kockázatát. EBV-virális kapszid antigén (VCA)-negatív betegek esetében lymphoproliferatív betegség kialakulásának fokozott kockázatáról számoltak be. Ezért ebben a betegcsoportban EBV-VCA szerológiai vizsgálat szükséges az Envarsus-kezelés megkezdése előtt. A kezelés során az EBV PCR

(polimeráz-láncreakció) segítségével történő gondos monitorozás javasolt. Az EBV-PCR pozitivitás hónapokig fennállhat, és önmagában nem jelzi lymphoproliferatív betegség vagy lymphoma kialakulását.

Ugyanúgy, mint más potens immunszuppresszív vegyületek esetében, a szekunder karcinóma veszélye nem ismert (lásd 4.8 pont).

Más immunszuppresszív szerekhez hasonlóan, a rosszindulatú bőrelváltozások potenciális veszélye miatt a napfénnyel és UV-fénnyel történő expozíciót megfelelő védőruházat viselésével és magas fényvédő faktorú krém használatával csökkenteni kell.

Fertőző betegségek, az opportunista fertőzéseket is beleértve

Az immunoszuppresszánsokkal (köztük Envarsus-szal) kezelt betegeknél nagyobb a fertőzések, köztük az opportunista (bakteriális, gombás, vírusos és protozoon) fertőzések kockázata, például a citomegalovírus- (CMV) fertőzés, BK-vírus által okozott nephropathia és JC vírus által okozott progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML). A betegek fokozottan ki vannak téve a vírusos hepatitis fertőzések kockázatának is (például hepatitis B és C reaktiváció vagy de novo fertőzés, illetve az akár krónikussá váló hepatitis E). Ezeknek a fertőzéseknek az előfordulása gyakran a magas immunszuppresszív összterheléssel áll kapcsolatban és súlyos, illetve halálos kimenetelű állapotok kialakulásához vezethet beleértve a graftkilökődést, amelyekre az orvosnak gondolnia kell a romló máj- vagy vesefunkciójú, vagy neurológiai tüneteket mutató, immunszupprimált betegek állapotának differenciáldiagnózisa során. A megelőzést és a kezelést a megfelelő klinikai irányelvekkel összhangban kell végezni.

Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES)

Takrolimusszal kezelt betegek esetében posterior reverzbilis encephalopathia szindróma (PRES) kialakulásáról számoltak be. Amennyiben takrolimusszal kezelt betegnél a PRES tünetei jelentkeznek, mint például fejfájás, alterált mentális status, görcsroham és látászavar, akkor radiológiai vizsgálatot (például MRI-t) kell végezni. PRES diagnózisa esetén a vérnyomás és a görcsrohamok megfelelő kezelése és a szisztémásan adott takrolimusz azonnali leállítása javasolt. Megfelelő kezelés után a legtöbb beteg teljesen felépül.

Tiszta vörösvértest aplasia

Takrolimusszal kezelt betegeknél tiszta vörösvértest aplasia eseteit jelentették (pure red cell aplasia, PRCA). Minden beteg beszámolt PRCA-hoz köthető kockázati tényezőkről, mint amilyen a parvovírus B19 fertőzés, PRCA-val járó alapbetegség vagy egyidejű gyógyszeres kezelés.

Különleges betegcsoportok

Korlátozott a tapasztalat a nem kaukázusi rasszba tartozó és a (pl. retranszplantáció, panel reaktív antitestek [PRA] jelenléte miatt) fokozott immunológiai kockázatnak kitett betegek esetében. Súlyos májkárosodás esetén az adag csökkentése szükséges lehet (lásd 4.2 pont).

Segédanyagok

Az Envarsus laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Metabolikus kölcsönhatások

A szisztémásan hozzáférhető takrolimuszt a hepatikus CYP3A4 metabolizálja. Van bizonyíték CYP3A4 által a bélfalban zajló gastrointestinalis metabolizmusra is. Olyan gyógyszerek vagy gyógynövénykészítmények egyidejű használata, melyekről ismert, hogy gátolják vagy indukálják a CYP3A4-et, befolyásolhatja a takrolimusz metabolizmusát, és ezzel növelheti vagy csökkentheti a takrolimusz vérszintjét. Ehhez hasonlóan az ilyen termékek vagy gyógynövénykészítmények leállítása szintén hatással lehet a takrolimusz metabolizmusának sebességére, ezáltal pedig a takrolimusz vérszintjére.

A farmakokinetikai vizsgálatok arra az eredményre jutottak, hogy a CYP3A4-inhibitorokkal együtt alkalmazott takrolimusz vérszintjének növekedését főként a takrolimusz gastrointestinalis metabolizmusának gátlása miatt megnövekedett orális biohasznosulás okozza. A hepaticus clearance-re gyakorolt hatása kevésbé hangsúlyos.

A takrolimusz vérszintjét, a graftfunkciót, a QT-megnyúlást (EKG-val), a vesefunkciót és más mellékhatásokat, ideértve például a neurotoxicitást, különösen ajánlatos szorosan ellenőrizni egy transzplantációban jártas szakorvos felügyelete mellett, ha egyidejűleg olyan hatóanyagok kerülnek alkalmazásra, amelyek képesek megváltoztatni a CYP3A4 metabolizmust. A hasonló takrolimuszexpozíció fenntartásához szükséges lehet a takrolimusz dózisának módosítása, vagy a takrolimusz adásának megszakítása (lásd 4.2 és 4.4 pont). A betegeket abban az esetben is szorosan monitorozni kell, amikor a takrolimuszt több olyan gyógyszerrel alkalmazzák együtt, amelyek hatással vannak a CYP3A4-re, emiatt pedig növelhetik vagy csökkenthetik a takrolimuszexpozíciót.

A takrolimuszra hatást kifejtő készítményeket az alábbi táblázatban soroljuk fel. A példaként felsorolt gyógyszerek közötti kölcsönhatások listája nem teljes körű, ezért a takrolimusszal együttesen alkalmazott minden gyógyszernél el kell olvasni az alkalmazási előírást, és meg kell ismerni a metabolikus és az interakciós útvonalakat, a potenciális kockázatokat és az együttes alkalmazás során szükséges speciális eljárásokat.

A takrolimuszra hatást kifejtő készítmények

Gyógyszer/hatóanyag kategóriája vagy neve	**Gyógyszerkölcsönhatás hatása**	**Az együttes alkalmazásra vonatkozó javaslatok**
Grépfrút vagy grépfrútlé	Növelheti a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben, illetve növelheti a súlyos mellékhatások kockázatát (pl. neurotoxicitás, QT-megnyúlás) *[lásd 4.4 pont]*.	Kerülje a grépfrút, illetve a grépfrútlé fogyasztását
Ciklosporin	Növelheti a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben. Emellett szinergista/additív nephrotoxicus hatás is felléphet.	A ciklosporin és a takrolimusz párhuzamos alkalmazása kerülendő *[lásd 4.4 pont]*.
Köztudottan nephrotoxicus vagy neurotoxikus hatású gyógyszerek: aminoglikozidok, girázinhibitorok, vankomicin, szulfametoxazol +	Növelheti a takrolimusz nephrotoxicus vagy neurotoxikus hatásait.	Kerülni kell a takrolimusz és az egyéb olyan gyógyszerek együttes alkalmazását, amelyekről köztudott, hogy nephrotoxicus vagy neurotoxikus hatást váltanak ki.

trimetoprim, nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek, ganciklovir, aciklovir, amfotericin B, ibuprofén, cidofovir, foszkarnet		Amennyiben az együttes alkalmazás elkerülhetetlen, a vesefunkciót szorosan monitorozni kell, szükség esetén pedig megfontolandó a takrolimusz dózisának csökkentése.
Erős CYP3A4-inhibitorok: gombaellenes szerek (pl. ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol, vorikonazol), a makrolid antibiotikumok (pl. telitromicin, troleandomicin, klaritromicin, jozamicin), HIV-proteáz-gátlók (pl. ritonavir, nelfinavir, szakinavir), HCV-proteáz-gátlók (pl. telaprevir, boceprevir és az ombitaszvir és a paritaprevir ritonavirral alkalmazott kombinációja daszabuvirral vagy a nékül történő alkalmazás esetén), nefazodon, a farmakokinetikai hatásfokozó kobicisztát és a kinázinhibitor idelaliszib és ceritinib Erőteljes kölcsönhatásokat figyeltek meg továbbá az eritromicin makrolid antibiotikummal	Növelheti a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben, illetve növelheti a súlyos mellékhatások kockázatát (pl. nephrotoxicitás, neurotoxicitás, QT-megnyúlás), amely szoros monitorozást igényel *[lásd 4.4 pont]* Az együttes alkalmazás 1–3. napjában a takrolimusz gyors és éles emelkedésére kerülhet sor a takrolimusz dózisának azonnali csökkentése ellenére. A takrolimusz teljes expozíciója több mint 5-szörösére növekedhet. Ritonavirral való együttes alkalmazás esetén a takrolimusz expozíciója akár több mint 50-szeresére is növekedhet. Szinte minden beteg esetén szükség van a takrolimusz dózisának a csökkentésére, esetenként pedig a takrolimusz alkalmazásának ideiglenes megszakítására is szükség lehet. Az együttes alkalmazás befejezését követően a takrolimusz vérkoncentrációjára gyakorolt hatás több napig megmaradhat.	Javasolt elkerülni az együttes alkalmazást. Amennyiben az erős CYP3A4-inhibitorral való együttes alkalmazás elkerülhetetlen, az erős CYP3A4-inhibitor alkalmazásának az első napján fontolja meg a takrolimusz aznapi dózisának az elhagyását. A következő nap indítsa újra a takrolimusz adását csökkentett dózisban, a takrolimusz vérkoncentrációja alapján. A takrolimusz dózisának, illetve az alkalmazás gyakoriságának a módosításáról minden beteg esetén egyénileg kell dönteni a takrolimusz mélyponti koncentrációja alapján, melyet már az alkalmazás elején fel kell mérni, majd (az első néhány naptól kezdve) folyamatosan monitorozni kell, a CYP3A4-inhibitor alkalmazásának befejezése idején és azt követően pedig ismét el kell végezni a kiértékelését. A CYP3A4-inhibitor alkalmazásának a befejezése után a takrolimusz megfelelő dózisát és alkalmazási gyakoriságát a takrolimusz vérbeli koncentrációja alapján kell meghatározni. A vesefunkció, az EKG (az esetleges QT-megnyúlás észlelése érdekében) és az egyéb mellékhatások szorosan monitorozandók.
Közepes gyenge CYP3A4-inhibitorok: gombaellenes szerek (pl. flukonazol, izavukonazol, klotrimazol, mikonazol), a makrolid antibiotikumok (pl.azitromicin), kalciumcsatorna-blokkolók (pl. nifedipin, nikardipin, diltiazem, verapamil),	Növelheti a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben, illetve növelheti a súlyos mellékhatások kockázatát (pl. neurotoxicitás, QT-megnyúlás) *[lásd 4.4 pont]*. A takrolimusz szintjének gyors emelkedése következhet be.	Az együttes alkalmazás első néhány napjától kezdve rendszeresen monitorozza a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben. Szükség esetén csökkentse a takrolimusz dózisát *[lásd 4.2 pont]*. A vesefunkció, az EKG (az esetleges QT-megnyúlás észlelése érdekében)

amiodaron, danazol, etinilösztradiol, lanzoprazol, omeprazol, a hepatitis C-vírus elleni antivirális gyógyszerek: elbasvir/grazoprevir és glecaprevir/pibrentaszvir, a CMV elleni letermovir, és a tirozin-kináz-inhibitorok: nilotinib, krizotinib, imatinib, valamint a *Schisandra sphenanthera* kivonatát tartalmazó (kínai) gyógynövénykészítmények		és az egyéb mellékhatások szorosan monitorozandók.
In vitro vizsgálatban a következő anyagok bizonyultak a takrolimusz-metabolizmus potenciális inhibitorainak: bromokriptin, kortizon, dapszon, ergotamin, gesztodén, lidokain, mefenitoin, midazolám, nilvadipin, noretiszteron, kinidin, tamoxifen	Növelheti a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben, illetve növelheti a súlyos mellélhatások kockázatát (pl. neurotoxicitás, QT-megnyúlás) *[lásd 4.4 pont]*.	Monitorozza a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben, szükség esetén pedig csökkentse a takrolimusz dózisát *[lásd 4.2 pont]*. A vesefunkció, az EKG (az esetleges QT-megnyúlás észlelése érdekében) és az egyéb mellékhatások szorosan monitorozandók.
Erős CYP3A4-induktorok: rifampicin, fenitoin, karbamazepin, apalutamid, enzalutamid, mitotán vagy közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*)	Csökkentheti a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben, illetve növelheti a kilökődés kockázatát *[lásd 4.4 pont]*. Az együttes alkalmazást követően a takrolimusz vérkoncentrációjára gyakorolt maximális hatás 1–2 héten belül alakul ki. A hatás a kezelés befejezését követően 1–2 hétig maradhat meg.	Javasolt elkerülni az együttes alkalmazást. Amennyiben elkerülhetetlen, a takrolimusz dózisának a növelésére lehet szükség. A takrolimusz dózismódosításairól minden beteg esetén egyénileg kell dönteni a takrolimusz mélyponti koncentrációja alapján, melyet már az alkalmazás elején fel kell mérni, majd rendszeresen (az első néhány naptól kezdve) monitorozni kell, a CYP3A4-induktor alkalmazásának befejezése idején és azt követően pedig ismét el kell végezni a kiértékelését. A CYP3A4-induktor alkalmazásának a befejezése után szükség lehet a takrolimusz dózisának fokozatos módosítására. A graftfunkció szorosan monitorozandó.
Közepes CYP3A4-induktorok: metamizol, fenobarbitál, izoniazid, rifabutin, efavirenz, etravirin, nevirapine Gyenge CYP3A4-induktorok: flukloxacillin	Csökkentheti a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben, illetve növelheti a kilökődés kockázatát *[lásd 4.4 pont]*.	Monitorozza a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben, szükség esetén pedig növelje a takrolimusz dózisát *[lásd 4.2 pont]*. A graftfunkció szorosan monitorozandó.

Kaszpofungin	Csökkentheti a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben, illetve növelheti a kilökődés kockázatát. A kölcsönhatás hatásmechanizmusa nem alátámasztott.	Monitorozza a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben, szükség esetén pedig növelje a takrolimusz dózisát *[lásd 4.2 pont]*. A graftfunkció szorosan monitorozandó.
A plazmafehérjék iránt ismerten nagy affinitással rendelkező hatóanyagok, például: nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek, szájon át szedhető véralvadásgátlók, szájon át szedhető antidiabetikumok	A takrolimusz rendkívüli mértékben kötődik a plazmafehérjékhez. Az olyan anyagok esetén, amelyek köztudottan jól kötődnek a plazmafehérjékhez, a potenciális kölcsönhatásokat is szem előtt kell tartani.	Monitorozza a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben, szükség esetén pedig módosítsa a takrolimusz dózisát *[lásd 4.2 pont]*.
Prokinetikus szerek: metoklopramid, cizaprid, cimetidin és magnézium-alumínium-hidroxid	Növelheti a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben, illetve növelheti a súlyos mellélhatások kockázatát (pl. neurotoxicitás, QT-megnyúlás).	Monitorozza a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben, szükség esetén pedig csökkentse a takrolimusz dózisát *[lásd 4.2 pont]*. A vesefunkció, az EKG (az esetleges QT-megnyúlás észlelése érdekében) és az egyéb mellékhatások szorosan monitorozandók.
A kortikoszteroidok fenntartó dózisai	Csökkentheti a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben, illetve növelheti a kilökődés kockázatát *[lásd 4.4 pont]*.	Monitorozza a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben, szükség esetén pedig növelje a takrolimusz dózisát *[lásd 4.2 pont]*. A graftfunkció szorosan monitorozandó.
Nagy dózisú prednizolon vagy metilprednizolon	Az akut kilökődésre való alkalmazása esetén hatással lehet a takrolimusz vérszintjére (növeli vagy csökkenti).	Monitorozza a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben, szükség esetén pedig módosítsa a takrolimusz dózisát.
Közvetlen hatású vírusellenes szerrel (DAA) végzett kezelés	A hepatitis vírus clearence-szel összefüggő DAA-kezelés során a májfunkció megváltozása hatással lehet a takrolimusz farmakokinetikai tulajdonságaira. A takrolimusz vérszintje csökkenhet. Egyes DAA-készítmények CYP3A4-inhibíciós potenciálja megszüntetheti ezt a hatást vagy a takrolimusz vérszintjének a növekedéséhez is vezethet.	Monitorozza a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben, szükség esetén pedig módosítsa a takrolimusz dózisát, ezzel biztosítva a folyamatos hatékonyságot és biztonságosságot.

Kannabidiol (P-gp-inhibitor)	A takrolimusz és a kannabidiol együttes alkalmazása során a takrolimusz vérszintjének emelkedéséről számoltak be. Ez az intestinalis P-glikoprotein gátlásának tulajdonítható, ami a takrolimusz biohasznosulásának fokozódásához vezet.	A takrolimuszt és a kannabidiolt körültekintéssel kell együtt alkalmazni, szorosan monitorozva a mellékhatásokat. Monitorozza a takrolimusz teljes vérben mért mélyponti koncentrációját, és szükség esetén módosítsa a takrolimusz dózisát *[lásd 4.2 és 4.4 pont]*.

A takrolimusz és az mTOR-gátlók együttes alkalmazása megnövelheti a thromboticus microangiopathia (beleértve a thromboticus thrombocytopeniás purpurát és a haemoliticus uraemiás szindrómát) kockázatát (lásd 4.4 pont).

Kerülni kell a jelentős káliumbevitelt vagy a káliummegtakarító diuretikumok (pl. amilorid, triamteren vagy spironolakton) alkalmazását, mivel a takrolimusz-kezelés összefüggésbe hozható hyperkalaemia kialakulásával, vagy fokozhatja a már fennálló hyperkalaemiát (lásd 4.4 pont). Körültekintéssel kell eljárni, ha a takrolimuszt más, a szérum káliumszintjét növelő szerekkel, például trimetoprimmel és kotrimoxazollal (trimetoprim/szulfametoxazol) adják együtt, mivel a trimetoprimról ismert, hogy káliummegtakarító diuretikumként hat, mint az amilorid. A szérumkálium-szint szoros monitorozása javasolt.

A takrolimusz hatása más gyógyszerkészítmények metabolizmusára

A takrolimusz ismert CYP3A4-inhibitor; ezért a takrolimusz olyan gyógyszerekkel való együttes alkalmazása, amelyekről ismert, hogy azokat a CYP3A4 metabolizálja, befolyásolhatja ezeknek a gyógyszereknek a metabolizmusát.
Takrolimusz egyidejű alkalmazásakor a ciklosporin felezési ideje megnő. Emellett szinergista/additív nefrotoxikus hatás is felléphet. Ezért a ciklosporin és a takrolimusz egyidejű alkalmazása nem ajánlott, és óvatosan kell eljárni, ha olyan betegeknek adnak takrolimuszt, akit korábban ciklosporint kaptak (lásd 4.2 és 4.4 pont).
Kimutatták, hogy a takrolimusz emeli a fenitoin vérszintjét.
Mivel a takrolimusz csökkentheti a szteroid-alapú fogamzásgátlók clearance-ét, ami megnövekedett hormonexpozícióhoz vezet, ezért különös gonddal kell eljárni a fogamzásgátló módszer megválasztásakor.
Takrolimusz és sztatinok közötti interakciókról korlátozott ismeret áll rendelkezésre. A klinikai adatok arra utalnak, hogy a sztatinok farmakokinetikája takrolimusszal való együttes alkalmazáskor jórészt változatlan.
Állatkísérletes adatok azt mutatták, hogy a takrolimusz csökkentheti a pentobarbitál és az antipirin clearance-ét és megnöveli felezési idejüket.

Mikofenolsav
Körültekintően kell eljárni a kombinációs terápia ciklosporin alkotóeleméről takrolimuszra történő váltásakor, mivel a ciklosporin gátolja a mikofenolsav enterohepaticus recirkulációját, míg a takrolimusz nem rendelkezik ilyen hatással, ezáltal változás következhet be a mikofenolsav-expozícióban. Azok a gyógyszerek, amelyek befolyásolják a mikofenolsav enterohepaticus ciklusát, csökkenthetik a mikofenolsav plazmaszintjét és hatásosságát. Indokolt lehet a mikofenolsav terápiás szintjének monitorozása, amikor ciklosporinról takrolimuszra váltanak, illetve fordítva.

Klinikailag káros hatásokat eredményező további kölcsönhatások

Az immunszuppresszív szerek befolyásolhatják a védőoltásra adott reakciót, és előfordulhat, hogy a takrolimusz-kezelés alatt beadott oltások kevésbé lesznek hatásosak. Kerülni kell az élő, attenuált vakcinák alkalmazását (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Humán adatok azt mutatják, hogy a takrolimusz átjut a placentán. A transzplantált betegekre vonatkozó, viszonylag alacsony számú adat alapján nem bizonyított, hogy más immunszuppresszív gyógyszerekhez képest a takrolimusz-kezelés során a terhesség lefolyására és kimenetelére nézve fokozott lenne a nemkívánatos események kockázata. Ugyanakkor spontán abortusz eseteit jelentették. Ezidáig nincs egyéb releváns epidemiológiai adat. Ha nincs biztonságosabb alternatíva, és ha az ismert előnyök meghaladják a magzatra gyakorolt potenciális kockázatot, akkor terhes nők esetén megfontolható a takrolimusz-kezelés. *In utero* expozíció esetén a takrolimusz potenciális (különösen a vesére gyakorolt) nemkívánatos hatásai miatt ajánlott az újszülött monitorozása. Fennáll a koraszülés (<37 gesztációs hétig lezajló) (123 szülésből 66 esetben fordult elő, azaz 53,7%-ban, azonban az adatok azt mutatták, hogy az újszülöttek többségének – a gesztációs korukhoz képest – normális születési súlyuk volt), valamint az újszülöttben kialakuló hyperkalaemia kockázata (111 újszülött közül 8-nál fordult elő, azaz 7,2%-ban), ami azonban beavatkozás nélkül rendeződik. Patkányokban és nyulakban a takrolimusz embrio-foetalis toxicitást okoz az anyaállatra toxikus dózisban (lásd 5.3 pont).

Szoptatás

A humán adatok igazolják, hogy a takrolimusz kiválasztódik az anyatejbe. Mivel az újszülöttre gyakorolt káros hatások nem zárhatók ki, az Envarsus-kezelést kapó nők nem szoptathatnak.

Termékenység

A takrolimusznak a férfi termékenységre gyakorolt negatív hatását figyelték meg patkányokon, amely a hímivarsejtek csökkent számában és motilitásában mutatkozott meg (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Envarsus kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A takrolimusz látási és idegrendszeri zavarokat okozhat. Ez a hatás fokozódhat, ha az Envarsus-t alkohollal együtt alkalmazzák.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A takrolimusz alkalmazása során leggyakrabban jelentett (a betegek több mint 10%-ánál előforduló) mellékhatások a tremor, a vesekárosodás, a hyperglykaemiás állapotok, a diabetes mellitus, a hyperkalaemia, a fertőzések, a hypertensio és az insomnia.

Mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások előfordulásának gyakoriságát a következők szerint határozták meg: nagyon gyakori (≥1/10); gyakori (≥1/100 – <1/10); nem gyakori (≥1/1000 –<1/100); ritka (≥1/10 000 –<1/1000); nagyon ritka (<1/10 000); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Fertőző betegségek és parazitafertőzések
A takrolimuszt szedő betegeknél gyakran megnő a fertőzések (vírus, baktérium, gomba vagy protozoon) kockázata. A már meglévő fertőzések lefolyása súlyosbodhat. Mind általános, mind helyi fertőzések előfordulhatnak.
CMV-fertőzés, BK vírus által okozott nephropathia, továbbá JC vírus által okozott progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML) eseteit jelentették immunszuppresszánsokkal, köztük takrolimusszal kezelt betegeknél.

Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)
Immunszuppresszív kezelésben részesülő betegeknél fokozott a rosszindulatú daganatok kialakulásának kockázata. A takrolimusz-kezeléssel kapcsolatban leírtak jóindulatú valamint rosszindulatú daganatokat, köztük EBV-hoz kapcsolódó lymphoproliferatív kórképeket és malignus bőrelváltozásokat is.

Immunrendszeri betegségek
Allergiás és anafilaktoid reakciókat figyeltek meg a takrolimuszt kapó betegeknél (lásd 4.4 pont).

Szervrendszer	**Mellékhatások előfordulási gyakorisága**					
	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		anaemia, thrombocytopenia, leukopenia, kóros vörösvértest paraméterek, leukocytosis	coagulopathiák, pancytopenia, neutropenia, kóros véralvadási és vérzékenységi laborértékek, thomboticus microangiopathia	thomboticus thrombocytopeniás purpura, hypoprothrombinaemia		tiszta vörösvértest aplasia, agranulocytosis, haemolyticus anaemia, lázas neutropenia
Endokrin betegségek és tünetek				hirsutismus		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	diabetes mellitus, hyperglykaemiás állapotok, hyperkalaemia	anorexia, metabolicus acidosis, egyéb elektrolitzavarok, hyponatraemia, folyadéktúlterhelés, hyperuricaemia, hypomagnesaemia, hypokalaemia, hypocalcaemia, étvágycsökkenés, hypercholesterinaemia, hyperlipidaemia, hypertriglyceridaemia, hypophosphataemia	dehydratio, hypoglykaemia, hypoproteinaemia, hyperphosphataemia			

Szervrendszer	**Mellékhatások előfordulási gyakorisága**					
	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Pszichiátriai kórképek	insomnia	zavartság és dezorientáció, depresszió, szorongásos tünetek, hallucináció, mentális zavarok, depressziós hangulat, kedélybetegségek,hangulatzavarok, rémálom	pszichotikus kórképek			
Idegrendszeri betegségek és tünetek	fejfájás, tremor	idegrendszeri zavarok, görcsrohamok, tudatzavarok, perifériás neuropathiák, szédülés, paraesthesiák és dysaesthesiák, írászavar	encephalo-pathia, központi idegrendszeri vérzések és cerebrovascu-laris történések, kóma, beszéd- és nyelvi-kommuniká-ciós zavarok, paralysis és paresis, amnesia	hypertonia	myasthenia	posterior reverzibilis encephalo-pathia szindróma (PRES)
Szembetegségek és szemészeti tünetek		szembetegségek, homályos látás, fénykerülés	cataracta	vakság		opticus neuropathia
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		tinnitus	hypacusis	sensoroneurali s süketség	halláskároso-dás	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		ischaemiás koszorúér-betegség, tachycardia	szívelégtelen-ség, kamrai arrhythmiák és szívmegállás, supraventri-cularis arrhythmiák, cardiomyopa-thiák, kamrai hypertrophia, palpitációk	pericardialis folyadék-gyülem	*Torsades de pointes*	
Érbetegségek és tünetek	hypertonia	thromboemboliás és ischaemiás események, vascularis eredetű hypotoniás zavarok, vérzés, perifériás érbetegségek	végtagi mélyvénás thrombosis, sokk, infarctus			

Szervrendszer	**Mellékhatások előfordulási gyakorisága**					
	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		tüdő-parenchyma betegségek, dyspnoe, pleurális folyadékgyülem, köhögés, pharyngitis, orrdugulás és -gyulladás	légzési elégtelenség, légúti betegségek, asthma	acut respiratoricus distress szindróma		
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	hasmenés, hányinger	gastrointestinalis panaszok és tünetek, hányás, gastrointestinalis és hasi fájdalmak, gastrointestinalis gyulladásos állapotok, gastrointestinalis vérzések, gastrointestinalis kifekélyesedések és perforatio, ascites, stomatitis és kifekélyesedés, székrekedés, dyspepsiás panaszok és tünetek, bélgázosodás, felfúvódás és felpuffadás, laza széklet	akut és krónikus hasnyálmirigy-gyulladás, peritonitis, ileus paralyticus, gastrooeso-phagealis reflux-betegség, gátolt gyomorürülés	hasnyálmi-rigy pseudocysta, subileus		
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		epevezeték rendellenességek, hepatocellularis károsodás és hepatitis, cholestasis és sárgaság		venoocclusiv májbetegség, arteria hepatica thrombosis	májelégtelen-ség	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetek		bőrkiütés, pruritus, alopecia, acne, fokozott verejtékezés	dermatitis, fényérzé-kenység	toxicus epidermalis necrolysis (Lyell-szindróma)	Stevens −Johnson-szindróma	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		ízületi fájdalom, hátfájás, izomgörcs, végtagfájdalom	ízületi betegségek	mobilitás-csökkenés		

Szervrendszer	Mellékhatások előfordulási gyakorisága					
	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	vesekárosodás	veseelégtelenség, akut veseelégtelenség, toxikus nephropathia, renalis tubularis necrosis, vizeletürítési zavarok, oliguria, vesicalis és urethralis tünetek	hemolitikus urémiás szindróma, anuria		nephropathia, haemorrhagiás cystitis	
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek			dysmenorrhoea és uterusvérzés			
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		lázas kórképek, fájdalom és diszkomfortérzés, gyengeséggel járó állapotok, ödéma, a testhőmérséklet percepciós zavara	influenzaszerű betegség, idegesség, nyugtalanság, több szervi elégtelenség, mellkasi nyomásérzés, hőmérséklet intolerancia	elesés, fekély, mellkasi szorítás, szomjúság	a zsírszövet megszaporodása	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	májfunkciós vizsgálatok kóros eltérései	a vér alkalikusfoszfatáz-szintjének emelkedése, testsúlynövekedés	amiláz-szint emelkedés, kóros EKG-lelet, kóros szívritmus- és pulzusszámértékek, testsúlycsökkenés, a vér laktátdehidrogenázszintjének növekedése		kóros echocardiogram	
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények		primer graft diszfunkció				

Gyógyszeralkalmazási hibákat, beleértve a takrolimusz azonnali vagy nyújtott hatóanyag-leadású gyógyszerformuláinak – gondatlanságból, véletlen vagy orvosi felügyelet nélküli – helyettesítéséből adódó hibákat figyeltek meg. Ehhez kapcsolódóan számos esetben számoltak be a transzplantátum kilökődéséről.

A vesetranszplantált, Envarsus-szal kezelt betegeken végzett klinikai vizsgálatokban a leggyakoribb (a betegek legalább 2%-ánál jelentkező) mellékhatások a következők voltak: tremor, diabetes mellitus, a vér emelkedett kreatininszintje, húgyúti fertőzés, hypertonia, BK-vírus fertőzés, vesekárosodás, hasmenés, különféle szerek okozta toxicitás és toxikus nephropathia – amelyek előfordulása ismert az ezen csoportba tartozó, immunszuppresszív kezelésben részesülő betegeknél. Összességében úgy tűnik, hogy a vizsgálati gyógyszerrel gyanított ok-okozati összefüggésben álló mellékhatás-profilban

nincs számottevő különbség a napi egyszeri adagolású Envarsus, illetve az azonnali hatóanyag-leadású takrolimusz kapszula (Prograf) alkalmazása esetén.
Májtranszplantált, Envarsus-szal kezelt betegeken végzett klinikai vizsgálatokban a leggyakoribb (a betegek legalább 2%-ánál jelentkező) mellékatások a következők voltak: tremor, fejfájás, kimerültség, hyperkalaemia, hypertonia, veseelégtelenség, a vér emelkedett kreatininszintje, szédülés, hepatitis C, izomgörcsök, tinea fertőzés, leukopenia, sinusitis és felső légúti fertőzés - amelyek előfordulása ismert az ezen csoportba tartozó, immunszuppresszív kezelésben részesülő betegeknél. A vesetranszplantált betegeknél tapasztaltakhoz hasonlóan úgy tűnik, hogy a gyanított gyógyszerfüggő mellékhatás-profil tekintetében nincs jelentős különbség a napi egyszeri adagolású Envarsus-szal, illetve azonnali hatóanyag-leadású takrolimusz kapszulával (Prograf) történő kezelés között.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A túladagolásról kevés tapasztalat áll rendelkezésre. A takrolimusszal kapcsolatban több esetben beszámoltak véletlenszerű túladagolásáról, melynek főbb tünetei a következők voltak: tremor, fejfájás, hányinger és hányás, fertőzések, uticaria, letargia, emelkedett vérkarbamid-nitrogén- és szérumkreatinin-szint és alanin-aminotranszferáz aktivitás.
A takrolimusz túladagolásnak nincs specifikus antidotuma. Túladagolás esetén általános szupportív intézkedéseket és tüneti kezelést kell alkalmazni.
A nagy molekulatömeg, rossz vízoldékonyság, az igen erős vörösvértest- és proteinkötődés miatt, a takrolimusz feltehetőleg nem dializálható. Egyes betegeknél, akiknél a plazmakoncentráció igen magas volt, a haemo- vagy diafiltráció hatásosan csökkentette a toxikus koncentrációkat. *Per os* intoxikáció esetén gyomormosás és/vagy adszorbensek (pl. aktív szén) használata hatásos lehet, ha röviddel a beadás után alkalmazzák.
Meg kell azonban jegyzeni, hogy az Envarsus túladagolásával kapcsolatban közvetlen tapasztalat nem áll rendelkezésre.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszív szerek, kalcineurin inhibitorok; ATC kód: L04AD02

Hatásmechanizmus

Molekuláris szinten az ismeretek szerint a takrolimusz úgy fejti ki hatását, hogy kötődik az FKBP12 nevű, a citoszolban található fehérjéhez, ami felelős a vegyület intracellularis felhalmozódásáért. Az FKBP12-takrolimusz komplex specifikusan és kompetitíve kötődik a kalcineurinhoz, ami a T-sejtekben a jelátvitel Ca-függő gátlását eredményezi, meggátolva így a citokin gének egyes szakaszainak transzkripcióját.

Farmakodinámiás hatások

A takrolimusz rendkívül hatékony immunszuppresszív hatású készítmény, amely mind *in vitro*, mind *in vivo* kísérletek során hatásosnak bizonyult.
A takrolimusz elsősorban a graft kilökődési folyamatokért döntően felelős cytotoxicus lymphocyták képződését gátolja. A takrolimusz szupprimálja a T-sejt aktivációt, és a T-helpersejt függő B-sejt proliferációt, valamint a lymphokinek (pl. interleukin-2,-3 és γ-interferon) képződését és az interleukin-2 receptor expresszióját.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Napi egyszeri adagolású takrolimusszal végzett klinikai vizsgálatokból származó eredmények

Veseátültetés
A standard terápiaként alkalmazott mikofenolát-mofetillel (MMF) és kortikoszteroidokkal, valamint IL-2 receptor antagonistával kombinált Envarsus és Prograf hatásosságát és biztonságosságát randomizált, kettős-vak, kétplacebós vizsgálattal 543, *de novo* vesetranszplantált betegen hasonlították össze.
A 360 napos vizsgálat során az egy vagy több, klinikailag gyanított és kezelt rejekciót tapasztalt betegek százalékaránya 13,8% volt az Envarsus csoportban (n=268) és 15,6% a Prograf csoportban (n=275). A központilag értékelt, biopsziával igazolt, akut kilökődés (BPAR) esemény rátája a 360 napos vizsgálat során 13,1% volt az Envarsus csoportban (n=268) és 13,5% a Prograf csoportban (n=275). A hatásosság kudarcának gyakorisága az összetett – a halálozás, a graft elvesztése, a központilag értékelt BPAR és a beteg szem elől tévesztése elemekből álló – végpont alapján 18,3% volt az Envarsus és 19,6% a Prograf csoportban. A kezelések közötti különbség (Envarsus vs. Prograf) -1,35% volt (95%-os konfidencia intervallum: -7,94%, 5,27%). A kezelés ideje alatt jelentkező, halálhoz vezető nemkívánatos események az Envarsus-szal kezelt betegek 1,8%-ánál és a Prograf-fal kezeltek 2,5%-ánál léptek fel.

Az Envarsus és Prograf hatásossága és biztonságossága 324, stabil vesetranszplantált betegen került összehasonlításra, mindkettő mikofenolát-mofetillel (MMF) vagy mikofenolát-nátriummal (MPS) és kortikoszteroidokkal kombinálva. A 360 napos vizsgálatban a vizsgálóhelyen értékelt BPAR eseményrátája 1,2 % volt a 1:0,7 (mg:mg) arányú dóziskonverzióval Prograf-ról Envarsus-ra átállított csoportban (n=162), és 1,2% a továbbra is Prograf-fal kezelt csoportban (n=162). A hatásosság elmaradási rátája az összetett végpont alapján, amelyet a halál, graft-veszteség, biopsziával igazolt akut kilöködés és a követésből való kimaradás alapján mértek, 2,5% volt mind az Envarsus, mind a Prograf csoportban. A kezelések közötti különbség (Envarsus - Prograf) 0% volt (95%-os konfidencia intervallum: [-4,21%, 4,21%]). A kezelés eredménytelenségének aránya az előbbi összetett végpont alapján, a BPAR központi értékelésével mérve 1,9% volt az Envarsus csoportban és 3,7% a Prograf csoportban (95%-os konfidencia intervallum: [-6,51%, 2,31%]). A kezelés ideje alatt jelentkező, halálos kimenetelű mellékhatások az Envarsus-szal kezelt betegek 1,2%-ánál, ill. a Prograf-fal kezeltek 0,6%-ánál jelentkeztek.

Májátültetés
A kortikoszteroidokkal együtt alkalmazott Envarsus, ill. azonnali hatóanyag-leadású takrolimusz kapszula farmakokinetikáját, hatásosságát és biztonságosságát 117, májátültetéssel kezelt betegen hasonlították össze; közülük 88-at kezeltek Envarsus-szal. A *de novo* májtranszplantációs vizsgálatban 29 beteget kezeltek Envarsus-szal. A biopsziával igazolt akut kilökődés esemény rátája a 360 napos vizsgálati időszak során nem különbözött szignifikánsan az Envarsus-szal vagy azonnali hatóanyag-leadású takrolimusszal kezelt csoportokban. A kezelés közben jelentkező, végzetes nemkívánatos események összesített gyakorisága nem különbözött szignifikánsan az Envarsus-szal vagy azonnali hatóanyag-leadású takrolimusszal kezelt csoportokban.

5.2 Farmakokinetkikai tulajdonságok

Felszívódás

Az Envarsus *per os* biohasznosulása a gyógyszer étkezés utáni alkalmazásakor csökkent – a felszívódás mértéke 55%-kal, a maximális plazmakoncentráció 22%-kal csökkent, amikor közvetlenül nagy zsírtartalmú étkezés után vették be. Emiatt a maximális felszívódás elérése céljából az Envarsus-t általában éhgyomorra kell bevenni.

Embernél kimutatták, hogy a takrolimusz a gyomor-béltraktus egész szakaszán képes felszívódni. Az alkalmazott takrolimusz rendszerint gyorsan felszívódik. Az Envarsus a tarkrolimusz egy retard gyógyszerformulációja, ami nyújtott orális felszívódási profilt biztosít: melynek a maximális

vérkoncentráció (C_{max}) eléréséig tartó átlagos ideje kb. 6 óra (t_{max}) dinamikus egyensúlyi (steady state) állapotban.

A felszívódás változó mértékű; a takrolimusz átlagos oralis biohasznosulása a 20-25%-os tartományba esik (felnőtt betegek egyedi értékei a 6-43% tartományban vannak). Vesetranszplantált betegeknél, az oralis biohasznosulás hozzávetőleg 40%-kal magasabb az Envarsus, mint az azonnali hatóanyag-leadású takrolimusz (Prograf) azonos dózisának alkalmazásakor.

Magasabb $C_{átl}$ (kb. 50%), kisebb mértékű völgy- és csúcskoncentrációk közötti fluktuáció (C_{max}/C_{min}) és hosszabb T_{max} volt megfigyelhető az Envarsus esetében, mint akár az azonnali hatóanyag-leadású (Prograf), akár napi egyszeri adandó takrolimusz (Advagraf) alkalmazásakor. A C_{max} átlagértéke, a fluktuáció, valamint az egyes kilengések százalékos mértéke szignifikánsan alacsonyabb volt az Envarsus tabletta alkalmazása során.

Steady-state állapotban erős a korreláció az Envarsus AUC- és teljes vér mélyponti szintje között. A teljes vér mélyponti szintjének ellenőrzése ezért jó becslést ad a szisztémás expozícióra.

In vitro tesztek eredményei alapján, *in vivo* nem fenyeget a hatóanyag-felszabadulás alkoholfogyasztással összefüggő, hirtelen fokozódása („dose dumping”).

Eloszlás

Emberben az intravénásan beadott takrolimusz szervezeten belüli eloszlása kétfázisú.

A szisztémás keringésben a takrolimusz erősen kötődik az erythrocytákhoz, ami azt eredményezi, hogy a teljes vér/plazmakoncentrációinak aránya kb. 20:1. A plazmában a takrolimusz nagymértékben (>98,8%) kötődik plazmafehérjékhez, főként szérum albuminhoz és α_1-savas glikoproteinhez.
A takrolimusz jelentős mértékben eloszlik a szervezetben. A plazmakoncentráció alapján számított eloszlási térfogata (egészséges alanyokban) steady-state állapotban mintegy 1300 liter. A teljes vér átlagos koncentrációja alapján ez az érték 47,6 liter.

Biotranszformáció

A takrolimusz túlnyomórészt a májban metabolizálódik, elsősorban a citokróm P450-3A4 (CYP3A4) és a citokróm P450-3A5 (CYP3A5) révén. A takrolimusz jelentős mértékben bélfalban is metabolizálódik. Több metabolitot azonosítottak. Ezek közül mindössze egynél mutattak ki *in vitro*, hogy a takrolimuszhoz hasonló immunszuppresszív hatással rendelkezik. A többi metabolitnak vagy csak csekély immunszuppresszív aktivitása van, vagy
nem rendelkezik ilyen hatással. A szisztémás keringésben az inaktív metabolitok közül csak egy van jelen alacsony koncentrációban. Ennélfogva a metabolitok nem járulnak hozzá a takrolimusz farmakológiai aktivitásához.

Elimináció

A takrolimusz egy alacsony clearence-ű hatóanyag. Egészséges egyénekben a teljesvér koncentrációk alapján becsült teljes test clearance 2,25 liter/óra volt. Felnőtt, máj-, vese-, illetve szívtranszplantáción átesett betegeknél ez az érték sorrendben 4,1 l/óra, 6,7 l/óra és 3,9 l/óra volt. Az olyan tényezőket, mint az alacsony haematokrit- és fehérjeértékek, amelyek szabad takrolimusz-frakció növekedését eredményezik, vagy a kortikoszteroidok által indukált fokozott metabolizmust tartják felelősnek a transzplantációt követően megfigyelt magasabb kiürülési sebességért.
A takrolimusz felezési ideje hosszú és változó. Egészséges alanyokban az teljes vérben mért átlagos felezési idő kb. 30 óra.
^{14}C-izotóppal jelzett takrolimusz intravénás és orális alkalmazása után a radioaktivitás döntően a széklettel, kb. 2%-a a vizelettel ürült. A változatlan takrolimusz kevesebb mint 1%-át mutatták ki a székletben és a vizeletben. Ez azt jelzi, hogy a takrolimusz szinte teljes mértékben metabolizálódik az elimináció előtt: az elimináció fő útvonala az epe.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A patkányokon és babuin majmokon végzett toxicitási vizsgálatokban az elsődlegesen érintett szerv a vese és a hasnyálmirigy volt. Patkányban a takrolimusz toxikus hatásokat gyakorolt az idegrendszerre és a szemre. Nyúlban a takrolimusz intravénás adását követően reverzíbilis cardiotoxikus hatásokat figyeltek meg. A patkányban és nyúlban embriofoetalis toxicitás volt észlelhető, ami azokra a dózisokra korlátozódott, amelyek már jelentős toxicitást okoztak az az anyaállatokban. Toxikus dózisoknál a szülést is beleértve károsodtak a nőstény patkányok reproduktív funkciói, és az utódoknál csökkent a születési súly, az életképesség és a növekedés.
A takrolimusz fertilitásra gyakorolt negatív hatását hím patkányoknál a spermaszám- és motilitás csökkenésében figyelték meg.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Hipromellóz
Laktóz-monohidrát
Makrogol 6000
Poloxamer 188
Magnézium-sztearát
Borkősav (E334)
Butil-hidroxitoluol (E321)
Dimetikon 350

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

30 hónap.

Az alumínium fóliacsomagolás felbontása után: 45 nap.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.
A fénytől való védelem érdekében az eredeti alumínium fóliacsomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

10 retard tablettát tartalmazó PVC/Al buborékcsomagolás. Három buborékcsomagolás nedvességmegkötőt is tartalmazó, alumínium fóliacsomagolásban.

Kiszerelések: 30, 60 és 90 retard tabletta.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Envarsus 0,75 mg retard tabletta

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

Envarsus 1 mg retard tabletta

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

Envarsus 4 mg retard tabletta

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. július 18.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2019. június 6.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu) található.

II. MELLÉKLET

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

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

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Ausztria

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:
- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A bevezetés előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának minden egyes tagországban egyeztetnie kell az illetékes nemzeti hatósággal a tájékoztató anyag tartalmát és formátumát. A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy a bevezetéskor minden egészségügyi szakember, aki várhatóan Envarsust fog felírni vagy kiadni, megkapja a tájékoztató anyagot.
A tájékoztató anyagnak a következőket kell tartalmaznia:

- Alkalmazási előírás és betegtájékoztató
- Egészségügyi szakembereknek szóló tájékoztató anyag
- Betegkártya, amelyet át kell adni a betegeknek a készítménnyel együtt.

Az egészségügyi szakembereknek szóló tájékoztató anyagnak a következő fő pontokra vonatkozóan kell információkat tartalmaznia:

- Az engedélyezett javallatok.
- A gyógyszer felírásakor és kiadásakor szükséges szem előtt tartani a gyógyszerformát (retard készítmény) és az adagolást (napi egyszeri alkalmazás).
- Fontos elkerülni a nem szándékolt átváltást takrolimusz tartalmú gyógyszerekre; továbbá alul- vagy túldozírozás kockázata áll fenn, ha nem megfelelő a monitorozás.
- A túl- vagy az aluldozírozással járó klinikai kockázatok.
- Szakorvosi felügyelet és monitorozás szükséges, ha klinikai döntés alapján más takrolimusz tartalmú gyógyszerre állítják át a beteget.
- A betegkártya szerepe tudatosítani a betegben azt, hogy milyen gyógyszert szed, továbbá ismertetni a biztonságos és hatásos alkalmazásra vonatkozó ajánlásokat. Ezek mindenekelőtt a napi egyszeri adagolás, valamint az, hogy fontos elkerülni az átváltást más takrolimusz tartalmú gyógyszerekre, kivéve, ha ezt a beteg kezelőorvosa tanácsolta és felügyeli.

A betegkártyának a következő fő pontokra vonatkozóan kell információt tartalmaznia:

- A gyógyszer neve
- A gyógyszert naponta egyszer kell adagolni
- Fontos kerülni a váltást más takrolimusz tartalmú gyógyszerekre – kivéve, ha ezt orvos javasolta és felügyeli.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁSOK KARTONDOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Envarsus 0,75 mg retard tabletta
takrolimusz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

0,75 mg takrolimuszt tartalmaz (monohidrát formájában) retard tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 retard tabletta
60 retard tabletta
90 retard tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.
Naponta egyszer.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne nyelje le a nedvességmegkötő anyagot!

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:
Az alumínium fóliacsomagolás felbontását követő 45 napon belül az összes retard tablettát fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25ºC-on tárolandó.
A fénytől való védelem érdekében az eredeti alumínium fóliacsomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Envarsus 0,75 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Envarsus 0,75 mg retard tabletta
tacrolimus

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Chiesi

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP / Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot / Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Naponta egyszer.

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ALUMÍNIUM FÓLIACSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Envarsus 0,75 mg retard tabletta
tacrolimus
Szájon át történő alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP: / Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot: / Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

30 tabletta

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Az alumínium fóliacsomagolás felbontását követő 45 napon belül az összes retard tablettát fel kell használni.
A fénytől való védelem érdekében az eredeti alumínium fóliacsomagolásban tárolandó.
Naponta egyszer.

Chiesi

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁSOK KARTONDOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Envarsus 1 mg retard tabletta
takrolimusz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 mg takrolimuszt tartalmaz (monohidrát formájában) retard tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 retard tabletta
60 retard tabletta
90 retard tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.
Naponta egyszer.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne nyelje le a nedvességmegkötő anyagot!

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:
Az alumínium fóliacsomagolás felbontását követő 45 napon belül az összes retard tablettát fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25ºC-on tárolandó.
A fénytől való védelem érdekében az eredeti alumínium fóliacsomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Envarsus 1 mg

17 EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Envarsus 1 mg retard tabletta
tacrolimus

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Chiesi

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP / Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot / Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Naponta egyszer.

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ALUMÍNIUM FÓLIACSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Envarsus 1 mg retard tabletta
tacrolimus
Szájon át történő alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP: / Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot: / Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

30 tabletta

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Az alumínium fóliacsomagolás felbontását követő 45 napon belül az összes retard tablettát fel kell használni.
A fénytől való védelem érdekében az eredeti alumínium fóliacsomagolásban tárolandó.
Naponta egyszer.

Chiesi

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁSOK KARTONDOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Envarsus 4 mg retard tabletta
takrolimusz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

4 mg takrolimuszt tartalmaz (monohidrát formájában) retard tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 retard tabletta
60 retard tabletta
90 retard tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.
Naponta egyszer.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne nyelje le a nedvességmegkötő anyagot!

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:
Az alumínium fóliacsomagolás felbontását követő 45 napon belül az összes retard tablettát fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25ºC-on tárolandó.
A fénytől való védelem érdekében az eredeti alumínium fóliacsomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Envarsus 4 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Envarsus 4 mg retard tabletta
tacrolimus

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Chiesi

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP / Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot / Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Naponta egyszer.

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ALUMÍNIUM FÓLIACSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Envarsus 4 mg retard tabletta
tacrolimus
Szájon át történő alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP: / Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot: / Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

30 tabletta

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Az alumínium fóliacsomagolás felbontását követő 45 napon belül az összes retard tablettát fel kell használni.
A fénytől való védelem érdekében az eredeti alumínium fóliacsomagolásban tárolandó.
Naponta egyszer.

Chiesi

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Envarsus 0,75 mg retard tabletta
Envarsus 1 mg retard tabletta
Envarsus 4 mg retard tabletta

takrolimusz

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.
- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet, még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Envarsus és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Envarsus szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Envarsus-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Envarsus-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Envarsus és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Envarsus hatóanyagként takrolimuszt tartalmaz. Ez egy immunszupresszív (az immunrendszert gátló) gyógyszer. Vese- vagy májátültetés után a szervezet immunrendszere megpróbálja kilökni az új szervet.

Az Envarsus-t arra használják, hogy szabályozza szervezete immunválaszát és segítse szervezetét abban, hogy elfogadja az átültetett szervet.

Az Envarsus akkor is alkalmazható, ha a beültetett máj, vese, szív vagy más szerv kilökődése már megkezdődött, illetve, ha az immunrendszer befolyásolására eddig alkalmazott gyógyszerek nem képesek szabályozni a szervátültetést követő immunválaszt.

Az Envarsus-t felnőtteknél alkalmazzák.

2. Tudnivalók az Envarsus szedése előtt

Ne szedje az Envarsus-t
- ha allergiás a takrolimuszra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha allergiás a szirolimuszra vagy bármelyik makrolid antibiotikumra (például eritromicin, klaritromicin, jozamicin).

Figyelmeztetések és óvintézkedések
Az Envarsus a hatóanyagot, a takrolimuszt nyújtott hatóanyag-leadású gyógyszerformában tartalmazza. Az Envarsus-t naponta egyszer kell bevenni, és **nem** helyettesíthető más, forgalomban lévő, takrolimuszt tartalmazó (azonnali vagy nyújtott hatóanyag-leadású) gyógyszerek azonos adagban történő alkalmazásával.

Az Envarsus szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:
- ha májproblémái vannak vagy voltak korábban.
- ha több mint egy napja hasmenése van.
- ha az „Egyéb gyógyszerek és az Envarsus” részben felsorolt gyógyszerek valamelyikét szedi.
- ha Ön a „QT megnyúlás” nevű szívműködési zavarban szenved.
- erős hasi fájdalmat tapasztal más tünetek – például hidegrázás, láz, hányinger vagy hányás – kíséretében vagy anélkül.
- veseproblémákhoz vagy idegrendszeri tünetek megjelenéséhez vezető fertőzés.
- fejfájás, megváltozott idegállapot, görcsrohamok és látászavarok.
- gyengeség, a szem vagy a bőr színének megváltozása, könnyen kialakuló véraláfutás, fertőzés, köhögés, vérszegénység.
- ha a legkisebb vérerei károsodtak, ami trombotikus mikroangiopátia/trombotikus trombocitopéniás purpura/hemolítikus urémiás szindróma néven ismert. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha lázas, bőr alatti zúzódások (amelyek piros pontokként jelenhetnek meg), megmagyarázhatatlan fáradtság, zavartság, a bőr vagy a szemek besárgulása, csökkent vizelet mennyiség, látásvesztés és görcsrohamok jelentkeznek (lásd 4. pont). Ha a takrolimuszt szirolimusszal vagy everolimusszal együtt szedik, megnőhet ezeknek a tüneteknek a kockázata.

Kérjük, kerülje a gyógynövénykészítmények, így például orbáncfű (*Hypericum perforatum*) szedését, mert befolyásolhatják az Envarsus hatását és az Ön számára szükséges dózisát. Ha kétségei vannak kérjük, kérdezze meg kezelőorvosát, mielőtt bármilyen szájon át szedhető gyógynövénykészítményt alkalmazna.

Előfordulhat, hogy kezelőorvosának módosítania kell az Envarsus adagját, vagy úgy dönt, leállítja a takrolimusz-kezelést.

Rendszeresen keresse fel kezelőorvosát. Az Envarsus megfelelő adagjának meghatározása érdekében előfordulhat, hogy kezelőorvosának időként vér- és vizeletvizsgálatot, a szív működését ellenőrző vizsgálatot és látásvizsgálatot kell végeztetnie.

Az Envarsus szedése alatt kerülni kell a napfényt és az UV (ultraibolya)-sugárzást. Erre azért van szükség, mert az immunrendszert elnyomó gyógyszerek fokozhatják a bőrrák kialakulásának kockázatát. Viseljen megfelelő védelmet nyújtó ruházatot, és használjon magas faktorszámú fényvédőkrémet.

Gyermekek és serdülők
Az Envarsus szedése nem ajánlott gyermekeknek és 18 év alatti serdülőknek.

Egyéb gyógyszerek és az Envarsus
Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható és a gyógynövénykészítményeket is.

Az Envarsus nem szedhető ciklosporinnal (az átültetett szerv kilökődését gátló másik gyógyszer).

Ha a transzplantációban jártas szakorvoson kívül más orvost is fel kell keresnie, mondja el neki, hogy takrolimuszt szed. Amennyiben egyéb olyan gyógyszert kell szednie, amely növelheti vagy csökkentheti a takrolimusz vérszintjét, abban az esetben az orvosának konzultálnia kell a transzplantációban jártas szakorvossal.

Más gyógyszerekkel való együttes alkalmazás befolyásolhatja az Envarsus szintjét a vérben, és az Envarsus szedése is befolyásolhatja más gyógyszerek vérszintjét, emiatt olykor meg kell szakítani az Envarsus adagolását, esetleg növelni vagy csökkenteni kell az adagját.

Egyéb gyógyszerek szedése esetén egyes betegeknél a takrolimusz vérszintjének a növekedése figyelhető meg. Ez súlyos mellékhatásokhoz, például veseproblémákhoz, idegrendszeri problémákhoz és szívritmuszavarokhoz vezethet (lásd 4. pont).
Az egyéb gyógyszerek már röviddel az alkalmazásuk megkezdése után is hatással lehetnek az Envarsus vérszintjére, ezért az egyéb gyógyszer alkalmazásának az elkezdését követő néhány napon belül, majd a kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell az Envarsus vérszintjét, amíg a más gyógyszerrel végzett kezelés tart. Vannak olyan gyógyszerek is, amelyek a takrolimusz vérszintjének a csökkenését okozhatják, ezért megnövelhetik a beültetett szerv kilökődésének a kockázatát. Különösen az alábbi hatóanyag tartalmú gyógyszereket említse meg orvosának, ha azokat most szedi vagy nemrégiben szedte:

- fertőzések kezelésére szolgáló gombaellenes gyógyszerek és antibiotikumok, különösen az úgynevezett makrolid antibiotikumok, (például a ketokonazol, a flukonazol, az itrakonazol, a pozakonazol, a vorikonazol, a klotrimazol, az izavukonazol, a mikonazol, a kaszpofungin, a telitromicin, az eritromicin, a klaritromicin, a jozamicin, az azitromicin, a rifampicin, a rifabutin, az izoniazid és a flukloxacillin);
- letermovir, a humán citomegalovírus (CMV) okozta betegség megelőzésére alkalmazott gyógyszer;
- HIV-fertőzés kezelésére szolgáló HIV proteáz-gátlók (például ritonavir, nelfinavir, szakvinavir), a kobicisztát nevű hatásnövelő gyógyszer, valamint gyógyszer-kombinációkat tartalmazó tabletták, vagy a HIV nem nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorai (efavirenz, etravirin, nevirapin);
- a Hepatitis C kezelésére használt HCV proteáz-gátlók (pl.: telaprevir, boceprevir, valamint ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kombináció daszabuvirrel együtt vagy anélkül alkalmazva, elbasvir/grazoprevir és glecaprevir/pibrentaszvir);
- nilotinib és imatinib, idelaliszib, ceritinib, crizotinib, apalutamid, enzalutamid vagy mitotán (bizonyos daganatos betegségek kezelésére szolgálnak);
- az átültetett szerv kilökődésének megelőzése céljából az immunrendszer gátlására alkalmazott mikofenolsav;
- a gyomorfekély és a savas reflux betegség gyógyszerei (például omeprazol, lanzoprazol vagy cimetidin);
- hányinger és hányás kezelésére szolgáló hányáscsillapítók (például metoklopramid);
- a gyomorégés kezelésére szolgáló cizaprid vagy a savlekötő (antacid) magnézium-alumínium-hidroxid;
- fogamzásgátló tabletta vagy etinil-ösztradiollal vagy danazollal végzett egyéb hormonkezelés;
- magas vérnyomás- vagy szívbetegségek kezelésére használatos gyógyszerek (például nifedipin, nikardipin, diltiazem és verapamil);
- a szívritmuszavar kezelésére használt, ún. antiarritmiás szerek (például amiodaron);
- az emelkedett koleszterin- és trigliceridszint kezelésére szolgáló gyógyszerek, az úgynevezett „sztatinok”;
- az epilepszia kezelésére használatos karbamazepin, fenitoin és fenobarbitál;
- a fájdalom- és lázcsillapításra használt metamizol;
- a kortikoszteroidok közé tartozó prednizolon és metilprednizolon, ezek a kortikoszteroidok csoportjába tartoznak, és gyulladások kezelésére vagy az immunrendszer működésének elnyomására (például az átültetett szerv kilökődése esetén) alkalmazzák őket;
- a depresszió kezelésére szolgáló nefazodon;
- orbáncfüvet (*Hypericum perforatum*), vagy *Schisandra sphenanthera*-kivonatot tartalmazó gyógynövénykészítmények;
- kannabidiol (többek között görcsrohamok kezelésére használják).

Mondja el az orvosának, ha hepatitis C-fertőzés elleni kezelést kap. A hepatitis C-fertőzés kezelésére alkalmazott gyógyszer módosíthatja a májfunkciót, ami a takrolimusz vérszintjére is hatással lehet. A hepatitis C kezelésére felírt gyógyszertől függően a takrolimusz vérszintje emelkedhet vagy csökkenhet. A hepatitis C elleni kezelés megkezdését követően az orvosának szorosan monitoroznia kell a takrolimusz vérszintjét, és ennek megfelelően kell módosítania az Envarsus dózisát.

Mondja el kezelőorvosának, ha ibuprofent (láz-, gyulladás- és fájdalomcsillapításra alkalmazzák), antibiotikumokat (cotrimoxazolt, vankomicint vagy aminoglikozid antibiotikumot, például gentamicint), amfotericin B-t (gombás fertőzések ellen alkalmazzák), vagy vírusellenes szereket (vírusfertőzések ellen alkalmazott szerek, pl. aciklovirt, ganciklovir, cidofovir, foszkarnet) szed, vagy kell szednie. Ezek az Envarsus-szal együtt szedve ronthatják a veseműködést vagy súlyosbíthatják az idegrendszeri problémákat.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha szirolimuszt vagy everolimuszt szed. Ha a takrolimuszt szirolimusszal vagy everolimusszal együtt adják, megnőhet a trombotikus mikroangiopátia, a trombotikus trombocitopéniás purpura és a hemolítikus urémiás szindróma kialakulásának kockázata (lásd 4. pont).

Kezelőorvosának arról is tudnia kell, ha az Envarsus-szal egyidejűleg káliumpótlót, vagy szívelégtelenség, magas vérnyomás és vesebetegség kezelésére alkalmazott bizonyos vízhajtókat (például amiloridot, triamterent vagy spironolaktont), vagy trimetoprim vagy kotrimoxazol antibiotikumokat (amelyek növelhetik a vér káliumszintjét), lázcsillapításra, gyulladáscsökkentésre és fájdalomcsillapításra nem szteroid gyulladáscsökkentő szereket, (NSAID-okat, például ibuprofent), véralvadásgátlókat (antikoagulánsokat) vagy a cukorbetegség kezelésére szájon át bevehető gyógyszert szed.

Ha bármilyen védőoltást kell kapnia, kérjük, előtte tájékoztassa kezelőorvosát.

Az Envarsus egyidejű bevétele étellel és itallal
Az Envarsus-kezelés ideje alatt kerülje a grépfrút (és a grépfrútlé) fogyasztását, mivel ez befolyásolhatja a gyógyszer vérszintjét.

Terhesség és szoptatás
Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.
A takrolimusz kiválasztódik az anyatejbe. Ezért az Envarsus szedése alatt nem szabad szoptatnia.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
Ne vezessen gépjárművet, és ne használjon semmilyen szerszámot vagy kezeljen gépet, ha szédül, álmosnak érzi magát, vagy ha látászavarai vannak az Envarsus bevétele után. Ezek a hatások gyakoribbak, ha Ön alkoholt is fogyaszt.

Az Envarsus laktózt tartalmaz
Az Envarsus laktózt (tejcukrot) tartalmaz.
- Envarsus 0,75 mg retard tabletta: 41,7 mg
- Envarsus 1 mg retard tabletta: 41,7 mg
- Envarsus 4 mg retard tabletta: 104 mg

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni az Envarsus-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.
Ezt a gyógyszert kizárólag szervátültetés kezelésében jártas szakorvos írhatja fel Önnek.

Fontos információ
Győződjön meg róla, hogy receptjére Ön azt a takrolimusz készítményt kapta meg, amit szokott, hacsak az Ön transzplantációban jártas szakorvosa nem járult hozzá ahhoz, hogy gyógyszerét egy másik takrolimusz tartalmú gyógyszerre cseréljék.
Ezt a készítményt naponta egyszer kell bevenni. Ha a gyógyszer külleme nem olyan, mint amilyen lenni szokott, vagy az adagolási utasítások megváltoztak, beszélje meg minél hamarabb kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, hogy Ön biztosan a megfelelő gyógyszert kapta-e.

Mennyi Envarsus-t kell bevennem?
Az átültetett szerv kilökődésének megakadályozásához szükséges kezdő adagot kezelőorvosa az Ön testtömege alapján fogja kiszámítani.

Közvetlenül a transzplantáció után a kezdő adagok az átültetett szervtől függően általában a következő tartományban vannak: napi 0,11-0,17 mg/testtömeg-kilogramm. Szervkilökődés kezelésére is hasonló adagokat alkalmazhatnak.

Az Ön adagja függ az általános egészségi állapotától és attól, hogy milyen más immunszuppresszív gyógyszereket szed. Miután elkezdték kezelését ezzel a gyógyszerrel, az orvosa gyakran fog vérvizsgálatot végeztetni, hogy meghatározza a megfelelő adagot. Később is rendszeres vérvizsgálatokra lesz szükség, hogy orvosa meghatározza a helyes adagot, és hogy időről időre beállítsa azt. Orvosa általában csökkenti az Ön Envarsus adagját, ha állapota stabilizálódik.

Hogyan kell szednem az Envarsus tablettát?
Az Envarsus-t naponta egyszer, szájon át kell bevenni, általában éhgyomorra.

A tablettát közvetlenül a buborékcsomagolásból való kivételt követően kell bevenni. A tablettát **egészben** egy pohár vízzel kell lenyelni. Ne nyelje le a fóliacsomagolásban lévő nedvességmegkötő anyagot.

Meddig kell szednem az Envarsus tablettát?
Önnek minden nap szednie kell az Envarsus-t, mindaddig, amíg az immunrendszerét – a beültetett szerv kilökődésének megelőzése érdekében – el kell nyomni. Rendszeresen keresse fel kezelőorvosát.

Ha az előírtnál több Envarsus-t vett be
Ha véletlenül túl sok Envarsus-t vett be, azonnal forduljon kezelőorvosához, vagy keresse fel a legközelebbi kórház sürgősségi osztályát.

Ha elfelejtette bevenni az Envarsus-t
Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tabletta pótlására. Vegye be a tablettát a lehető leghamarabb, még aznap.

Ha idő előtt abbahagyja az Envarsus szedését
Ha abbahagyja az Envarsus-kezelést, akkor fokozódhat az átültetett szerv kilökődésének veszélye. Ne hagyja abba a kezelést, hacsak orvosa erre nem utasítja.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Az Envarsus gyengíti a szervezet védekezőképességét (immunrendszerét), így az nem lesz képes a szokásos hatékonysággal harcolni a fertőzések ellen. Ezért, amíg Envarsus-t szed, hajlamosabb lehet a fertőzésekre. Egyes fertőzések – beleértve a baktériumok, vírusok, gombák, paraziták vagy más kórokozók által okozott fertőzéseket – súlyosak lehetnek vagy halálhoz vezethetnek.
Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha fertőzésre utaló jeleket észlel, beleértve az alábbi tüneteket:
- Láz, köhögés, torokfájás, gyengeség vagy általános rossz közérzet.
- Memóriazavar, gondolkodási nehézségek, járási nehezítettség vagy látásromlás – ezek egy nagyon ritka, súlyos agyi fertőzés következményei lehetnek, ami halálos is lehet (progresszív multifokális leukoenkefalopátia (PML)).

Kérjük, azonnal forduljon kezelőorvosához, ha súlyos mellékhatásokat észlel.

Előfordulhatnak súlyos mellékhatások, köztük allergiás és anafilaxiás reakciók. Jó- és rosszindulatú daganatok keletkezéséről számoltak be az Envarsus-kezelést követően.

Ha bármely alábbi, súlyos mellékhatást észleli, vagy felmerül annak gyanúja, akkor azonnal forduljon orvosához.

Súlyos gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):
- Gyomor- vagy bélperforáció: erős hasi fájdalom, akár kíséri más tünet, például hidegrázás, láz, hányinger vagy hányás, akár nem.
- A beültetett szerv elégtelen működése.
- Homályos látás.

Súlyos, nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):
- Trombotikus mikroangiopátia (legkisebb vérerek károsodása) beleértve a hemolítikus urémiás szindróma, amely betegség a következő tünetekkel jár: a vizeletképződés csökkenése vagy teljes megszűnése (akut veseelégtelenség), rendkívüli fáradtság, a bőr és a szemek sárgás elszíneződése (sárgaság) és kóros véraláfutások vagy vérzések, valamint fertőzés jelei.

Súlyos ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):
- A trombotikus trombocitopéniás purpura egy olyan a legkisebb vérerek károsodásával járó betegség, amely lázzal és bőr alatti bevérzésekkel jár, amelyek tűszúrásnyi piros pontok formájában jelennek meg, és azt megmagyarázhatatlan, erős fáradtságérzés, zavartság, a bőr és a szemek sárgás elszíneződése (sárgaság) kísérheti, valamint akut veseelégtelenség (kevés vizelet vagy teljes vizelethiány) tünetei jelentkeznek, látásvesztés és görcsrohamok.
- Toxikus epidermális nekrolízis: hámhiány és hólyagképződés a bőrön és a nyálkahártyákon, vörös, duzzadt bőr, amely nagy testfelületeken leválhat.
- Vakság.

Súlyos nagyon ritka mellékhatások (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):
- Stevens–Johnson-szindróma: a bőr tisztázatlan nagy területre kiterjedő fájdalmával, az arc duzzanatával, a bőr, száj, szem és nemi szervek hólyagos elváltozásaival, csalánkiütéssel, a nyelv duzzanatával, terjedő piros vagy livid bőrkiütéssel, a bőr leválásával járó súlyos betegség.
- *Torsades de pointes*: a szívritmus megváltozása, amelyet a következő tünetek kísérhetnek: mellkasi fájdalom (angina), ájulás, forgó szédülés vagy hányinger, szívdobogásérzés (palpitáció) és nehézlégzés.

Súlyos mellékhatások – a gyakoriság nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):
- Opportunista fertőzések (baktérium, gomba, vírus és protozoon által okozott): elhúzódó hasmenés, láz és torokfájás.
- A kezelést követően az immunszuppresszió következtében kialakult jóindulatú és rosszindulatú daganatokat írtak le.
- A vörösvértestszám nagyon súlyos csökkenése (tiszta vörösvérsejt aplázia), hemolitikus anémia (csökkent vörösvértestszám kóros lebomlás következtében, fáradtsággal kísérve) és lázas neutropénia (a fertőzések leküzdésére szolgáló fehérvérsejttípus számbeli csökkkenése, amelyet láz kísér) eseteit jelentették. A fenti mellékhatások jelentkezésének gyakorisága pontosan nem ismert. Előfordulhat, hogy Ön tünetmentes, vagy a betegség súlyosságától függően az alábbiakat tapasztalhatja: fáradtság, apátia, a bőr kóros sápadtsága (pallor), légszomj, szédülés, fejfájás, mellkasi fájdalom, valamint hideg kezek és lábak.
- Agranulocitózis esetei (nagyon alacsony fehérvérsejtszám, amelyet a szájban afták, láz és fertőzések kísérhetnek). Előfordulhat, hogy Ön tünetmentes, vagy hirtelen kialakuló lázat, hidegrázást és torokfájást tapasztalhat.
- Allergiás és anafilaxiás reakciók az alábbi tünetekkel: hirtelen fellépő, viszkető kiütés (csalánkiütés), a kezek, lábak, bokák, arc, ajkak, száj, torok duzzanata (ami nyelési nehézséget vagy nehézlégzést okozhat), és ájulásérzése lehet.

- Poszterior reverzibilis enkefalopátia szindróma (PRES): fejfájás, zavartság, hangulatváltozások, görcsrohamok és látászavarok. Ezek a poszterior reverzibilis enkefalopátia szindróma tünetei is lehetnek, amelyet néhány, takrolimusszal kezelt beteg esetén jelentettek.
- Látóideg-rendellenesség (úgynevezett optikus neuropátia): látásproblémák, például homályos látás, a színlátás megváltozása, éleslátási zavarok vagy beszűkült látótér.

Az Envarsus alkalmazása után az alább felsorolt mellékhatások is előfordulhatnak, amelyek akár súlyosak is lehetnek:

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1-nél jelentkezhetnek):
- A vércukorszint emelkedése, cukorbetegség, a vér káliumszintjének emelkedése
- Alvászavar
- Reszketés, fejfájás
- Vérnyomás-emelkedés
- Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények
- Hasmenés, hányinger
- Vesebetegségek

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhetnek):
- A vérsejtek számának csökkenése (vérlemezkék, vörösvértestek, illetve fehérvérsejtek), a fehérvérsejtszám emelkedése, a vörösvértestszám megváltozása (vérvizsgálattal kimutatható)
- A vér magnézium-, foszfát-, kálium-, kalcium- vagy nátriumszintjének csökkenése, folyadék-túlterhelés, a vér húgysav- vagy lipidszintjének emelkedése, étvágycsökkenés, étvágytalanság, a vér savasságának fokozódása, a vérben lévő sók egyéb változásai (vérvizsgálattal kimutatható)
- Szorongásos tünetek, zavartság és dezorientáció, depresszió, hangulatváltozások, rémálmok, hallucinációk, mentális zavarok
- Görcsök, tudatzavarok, a kéz és a láb (időnként fájdalmas) bizsergése és zsibbadása, szédülés, az íráskészség romlása, idegrendszeri betegségek
- Fokozott fényérzékenység, szembetegségek
- Fülcsengés
- Csökkent véráramlás a szív ereiben, gyorsult szívverés
- Vérzés, részleges vagy teljes érelzáródás, vérnyomáscsökkenés
- Nehézlégzés, a tüdőszövet elváltozásai, folyadékgyülem a tüdő körül, torokgyulladás, köhögés, influenza-szerű tünetek
- Hasi fájdalmat vagy hasmenést okozó gyulladás vagy fekély, gyomorvérzés, gyulladás vagy kifekélyesedés a szájüregben, folyadékgyülem a hasüregben, hányás, hasi fájdalom, emésztési zavar, székrekedés, bélgázosság, puffadás, laza széklet, gyomorpanaszok
- Epevezeték rendellenességei, a bőr sárgás elszíneződése májproblémák miatt, a májszövet károsodása, májgyulladás
- Viszketés, bőrkiütés, hajhullás, pattanások (akné), fokozott verejtékezés
- Ízületi-, végtagfájdalom vagy hátfájás, izomgörcsök
- Elégtelen veseműködés, csökkent vizelettermelés, gátolt vagy fájdalmas vizeletürítés
- Általános gyengeség, láz, folyadék felszaporodása a szervezetben, fájdalom és rossz közérzet, az alkalikus-foszfatáz nevű enzim szintjének megemelkedése a vérben, testsúlynövekedés, a hőmérsékletérzékelés zavara

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhetnek):
- Véralvadási zavarok, az összes vérsejttípus számának csökkenése (vérvizsgálattal kimutatható)
- Kiszáradás
- Pszichotikus viselkedés, például tévképzetek, hallucinációk és zavartság
- Csökkent fehérje- vagy cukorszint a vérben, megnövekedett foszfátszint a vérben
- Kóma, agyvérzés, szélütés, bénulás, agyi rendellenesség, beszéd- és nyelvi-kommunikációs zavar, memóriazavarok
- Szemlencse homályossá válása, részleges vagy teljes hallásvesztés
- Szabálytalan szívverés, szívleállás, csökkent szívműködés, a szívizom rendellenessége,

a szívizomzat megnagyobbodása, erősebb szívverés, EKG-eltérések, kóros szívfrekvencia és pulzusszám
- Vérrög kialakulása végtagi vénában, sokk
- Légzési nehézség, légúti betegségek, asztma
- A hasnyálmirigy akut vagy krónikus gyulladása, a hasfal belső rétegének gyulladása, bélelzáródás, az amiláz nevű enzim vérszintjének megemelkedése, a gyomortartalom visszaáramlása a nyelőcsőbe, lassult gyomorürülés
- Bőrgyulladás, napfény okozta égető érzés
- Ízületi betegségek
- Vizelési képtelenség, fájdalmas menstruáció és rendellenes menstruációs vérzés
- Több szerv elégtelen működése, influenzaszerű betegség, fokozott érzékenység a meleggel vagy hideggel szemben, mellkasi nyomásérzés, idegesség vagy nyugtalanság, a laktát-dehidrogenáz enzim szintjének emelkedése a vérben, testsúlycsökkenés

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhetnek):
- Vérrögök okozta apró bevérzések a bőrben
- Fokozott izommerevség
- Süketség
- Folyadékgyülem a szív körül
- Hirtelen kialakuló nehézlégzés
- Cisztaképződés a hasnyálmirigyben, elzáródást megelőző állapot a tápcsatornában
- A máj vérkeringési zavarai
- A bőr, a száj, a szem és a nemi szervek felhólyagosodásával járó, súlyos betegség
- Fokozott szőrnövekedés
- Szomjúság, elesés, mellkasi szorítás, csökkent mozgékonyság, fekély

Nagyon ritka mellékhatások (10 000 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhetnek):
- Izomgyengeség
- Halláscsökkenés
- Kóros szívultrahang-lelet
- Májelégtelenség
- Vérvizeléssel járó fájdalmas vizelés
- A zsírszövet mennyiségének megnövekedése

Mellékhatások bejelentése
Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Envarsus-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon, a buborékcsomagoláson és a fóliacsomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP/Felhasználható/ Felh..:) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.
A fénytől való védelem érdekében az eredeti alumínium fóliacsomagolásban tárolandó.

Az alumínium fóliacsomagolás felbontása után 45 napon belül az összes retard tablettát fel kell használni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Envarsus?

- A készítmény hatóanyaga a takrolimusz.

  Envarsus 0,75 mg retard tabletta
  0,75 mg takrolimuszt tartalmaz (monohidrát formájában) retard tablettánként.

  Envarsus 1 mg retard tabletta
  1 mg takrolimuszt tartalmaz (monohidrát formájában) retard tablettánként.

  Envarsus 4 mg retard tabletta
  4 mg takrolimuszt tartalmaz (monohidrát formájában) retard tablettánként.

- Egyéb összetevők: hipromellóz, laktóz-monohidrát, makrogol 6000, poloxamer 188, magnézium-sztearát, borkősav (E334), butil-hidroxitoluol (E321), dimetikon 350.

Milyen az Envarsus külleme és mit tartalmaz a csomagolás?
Az Envarsus 0,75 mg retard tabletta ovális, fehér-törtfehér, bevonat nélküli tabletta, mélynyomásos „0.75” jelzéssel az egyik oldalán és „TCS” jelzéssel a másik oldalán.
Az Envarsus 1 mg retard tabletta ovális, fehér-törtfehér, bevonat nélküli tabletta, mélynyomásos „1” jelzéssel az egyik oldalán és „TCS” jelzéssel a másik oldalán.
Az Envarsus 4 mg retard tabletta ovális, fehér-törtfehér, bevonat nélküli tabletta, mélynyomásos „4” jelzéssel az egyik oldalán és „TCS” jelzéssel a másik oldalán.

Az Envarsus 10 tablettát tartalmazó PVC/Al buborékcsomagolásban kerül forgalomba. Három buborékcsomagolás nedvességmegkötő anyagot is tartalmazó, alumínium védőfóliában. 30, 60 és 90 retard tablettát tartalmazó kiszerelésben kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo, 26
43122 Parma
Olaszország

Gyártó
Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straβe 51 - 61
59320 Ennigerloh
Németország
vagy
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via San Leonardo 96
43122 Parma
Olaszország
vagy
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Ausztria

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

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

България
Chiesi Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29201205

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

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

Deutschland
Chiesi GmbH
Tel: +49 40 89724-0

Eesti
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

Ελλάδα
Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: +30 210 6179763

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

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

Hrvatska
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

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

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

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

Lietuva
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

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

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

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

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

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

Österreich
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

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

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

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

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

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

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

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

Latvija
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu/) található.