VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Envarsus 0,75 mg forðatöflur
Envarsus 1 mg forðatöflur
Envarsus 4 mg forðatöflur

2. INNIHALDSLÝSING

Envarsus 0,75 mg forðatöflur

Hver forðatafla inniheldur 0,75 mg takrólímus (sem einhýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun
Hver tafla inniheldur 41,7 mg laktósaeinhýdrat.

Envarsus 1 mg forðatöflur

Hver forðatafla inniheldur 1 mg takrólímus (sem einhýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun
Hver tafla inniheldur 41,7 mg laktósaeinhýdrat.

Envarsus 4 mg forðatöflur

Hver forðatafla inniheldur 4 mg takrólímus (sem einhýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun
Hver tafla inniheldur 104 mg laktósaeinhýdrat.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Forðatafla.

Envarsus 0,75 mg forðatöflur

Sporöskjulaga, hvít til beinhvít, óhúðuð tafla, þrykkt með „0.75“ á annarri hliðinni og „TCS“ á hinni hliðinni.

Envarsus 1 mg forðatöflur

Sporöskjulaga, hvít til beinhvít, óhúðuð tafla, þrykkt með „1“ á annarri hliðinni og „TCS“ á hinni hliðinni.

Envarsus 4 mg forðatöflur

Sporöskjulaga, hvít til beinhvít, óhúðuð tafla, þrykkt með „4“ á annarri hliðinni og „TCS“ á hinni hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Fyrirbyggjandi gegn líffærahöfnun hjá ósamgena fullorðnum nýrna- og lifrarþegum.

Meðferð gegn höfnun eftir ósamgena ígræðslu hjá fullorðnum sjúklingum sem ekki svara meðferð með öðrum ónæmisbælandi lyfjum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Envarsus er lyfjaform með takrólímus til inntöku einu sinni á sólarhring. Meðferð með takrólímus krefst nákvæms eftirlits af hálfu starfsfólks með viðeigandi þekkingu og búnað. Aðeins læknar með reynslu af ónæmisbælandi meðferð og meðferð líffæraþega skulu ávísa þessu lyfi og gera breytingar á ónæmisbælandi meðferð.

Að skipta úr skjótvirku- eða forðalyfjaformi af takrólímus af gáleysi, óviljandi eða án eftirlits, er hættulegt. Það getur leitt til höfnunar ígrædds líffæris eða aukinnar tíðni aukaverkana, meðal annars of lítillar eða of mikillar ónæmisbælingar vegna klínísks mikilvægs munar á altækri útsetningu líkamans fyrir takrólímus. Sjúklingar skulu vera á einu lyfjaformi takrólímus á viðeigandi daglegum meðferðarskammti; ekki skal breyta lyfjaformi eða meðferð nema undir nánu eftirliti sérfræðings í líffæraígræðslum (sjá kafla 4.4 og 4.8). Eftir að skipt hefur verið yfir á hvaða annað lyfjaform sem er, verður að fylgjast náið með meðferðinni og aðlaga skammta til að tryggja að altækri útsetningu líkamans fyrir takrólímus sé viðhaldið.

<u>Skammtar</u>

Ráðlagðir upphafsskammtar, sem tilteknir eru hér fyrir neðan, eru eingöngu ætlaðir til leiðbeiningar. Takrólímus er venjulega gefið samhliða öðrum ónæmisbælandi lyfjum fljótlega eftir aðgerð (initial post-operative period). Skammtur getur verið mismunandi eftir því hvaða meðferðaráætlun er valin til ónæmisbælingar.

Skammta Envarsus skal aðallega byggja á klínísku mati á höfnun og þolanleika hjá hverjum sjúklingi fyrir sig, með aðstoð blóðþéttnimælinga (sjá hér fyrir neðan „Eftirlit með lyfjameðferð“). Ef klínísk einkenni höfnunar eru greinileg ætti að íhuga breytingu á áætlun ónæmisbælandi meðferðar.

Þar sem takrólímus er efni með hæga úthreinsun getur skammtaaðlögun tekið nokkra daga áður en jafnvægi er náð.

Til að bæla höfnun við ígræðslu þarf að viðhalda ónæmisbælingu; þar af leiðandi er ekki hægt að setja nein mörk á lengd meðferðar með inntöku.

Skammtar af Envarsus eru yfirleitt lækkaðir á tímabilinu eftir ígræðslu. Breytingar á ástandi sjúklings eftir ígræðslu geta breytt lyfjahvörfum takrólímus og gert frekari skammtaaðlögun nauðsynlega.

<u>Skammtur sem gleymist</u>
Taka skal skammt sem gleymst hefur að taka eins fljótt og auðið er sama daginn. Ekki á að taka tvöfaldan skammt næsta dag.

<u>Fyrirbyggjandi gegn höfnun nýra</u>
Meðferð með Envarsus skal hefja með 0,17 mg/kg/sólarhring, sem gefið er einu sinni á sólarhring, að morgni. Hefja skal lyfjagjöf innan 24 klst. eftir að aðgerð lýkur.

<u>Fyrirbyggjandi gegn höfnun lifrar</u>
Meðferð með Envarsus skal hefja með 0,11-0,13 mg/kg/sólarhring, sem gefið er einu sinni á sólarhring, að morgni. Hefja skal lyfjagjöf innan 24 klst. eftir að aðgerð lýkur.

Skipti sjúklinga sem fá meðferð með Prograf eða Advagraf yfir í Envarsus – líffæraþegar sem fá ósamgena líffæri
Envarsus er **ekki** víxlanlegt við önnur fyrirliggjandi lyf sem innihalda takrólímus (skjótvirk lyf eða forðalyf) með jafnháum skammti fyrir skammt.
Ósamgena líffæraþegar sem fá viðhaldsmeðferð með Prograf (skjótvirku) tvisvar á sólarhring eða Advagraf (einu sinni á sólarhring) en þurfa að skipta yfir í Envarsus einu sinni á sólarhring, eiga að skipta yfir í hlutfallinu 1:0,7 (mg:mg) miðað við heildarskammt á sólarhring og viðhaldsskammtur af Envarsus á því að vera 30% lægri en skammturinn af Prograf eða Advagraf.

Hjá sjúklingum í jafnvægi, sem voru látnir skipta úr skjótvirkum takrólímuslyfjum (tvisvar á sólarhring) yfir í Envarsus (einu sinni á sólarhring) í hlutfallinu 1:0,7 (mg:mg) miðað við heildarskammt á sólarhring, var meðaltals altæk útsetning fyrir takrólímus (AUC_{0-24}) svipuð og við notkun á skjótvirku takrólímus. Samband milli lágþéttni (C_{24}) takrólímus og altækrar útsetningar (AUC_{0-24}) er svipað við notkun Envarsus og við notkun skjótvirks takrólímus.
Engar rannsóknir hafa verið gerðar þar sem sjúklingar eru látnir skipta úr Advagraf yfir í Envarsus. Hins vegar benda upplýsingar frá heilbrigðum sjálfboðaliðum til þess að nota megi sama skiptihlutfall og við skipti úr Prograf yfir í Envarsus.

Þegar skipt er úr skjótvirkum takrólímuslyfjum (t.d. Prograf hylkjum) eða úr Advagraf forðahylkjum yfir í Envarsus ber að mæla lágþéttni áður en skiptin fara fram og innan tveggja vikna eftir skiptin. Aðlaga skal skammta til að tryggja að altæk útsetning haldist sambærileg eftir skiptin. Þess skal gætt að þeldökkir sjúklingar gætu þurft stærri skammta til að ná æskilegum lágstyrk.

Skipti úr ciklósporíni í takrolímus
Gæta skal varúðar þegar sjúklingar eru látnir skipta úr meðferð er byggir á ciklósporíni í meðferð er byggir á takrólímus (sjá kafla 4.4 og 4.5). Ekki er mælt með samsettri lyfjagjöf ciklósporíns og takrólímus. Hefja skal meðferð með takrólímus að undangengnu mati á þéttni ciklósporíns í blóði og klínísku ástandi sjúklings. Fresta skal lyfjagjöf ef um er að ræða háa þéttni ciklósporíns í blóði. Almennt hefur meðferð með takrólímus verið hafin 12 - 24 klst. eftir að meðferð með ciklósporíni er hætt. Fylgjast skal áfram með þéttni ciklósporíns í blóði eftir skiptin, þar sem úthreinsun ciklósporíns gæti orðið fyrir áhrifum.

Meðferð við höfnun ósamgena líffæris
Stækkun skammta takrólímus, stuðningsmeðferð með barksterum og stuttum meðferðarlotum með ein/fjölklónamótefnum hefur verið beitt við meðferð höfnunareinkenna. Komi fram merki um eiturverkun, t.d. miklar aukaverkanir (sjá kafla 4.8), getur þurft að minnka skammt Envarsus.

Meðferð við höfnun ósamgena líffæris eftir nýrna- eða lifrarígræðslu
Við skipti úr öðru ónæmisbælandi lyfi í takrólímus, sem tekið er einu sinni á sólarhring, skal hefja meðferð með ráðlögðum upphafsskammti til inntöku, annars vegar við nýrnaígræðslu og hins vegar við lifrarígræðslu, sem fyrirbyggjandi meðferð við höfnun.

Eftirlit með lyfjameðferð

Skömmtun skal fyrst og fremst byggð á klínísku mati á höfnun og þolanleika hjá hverjum sjúklingi fyrir sig með aðstoð mælinga á lágþéttni takrólímus í heilblóði.

Sem leiðbeining til ákvörðunar á ákjósanlegri skömmtun eru nokkur ónæmispróf fáanleg til að ákvarða þéttni takrólímus í heilblóði. Gæta skal varúðar við samanburð á þéttnigildum úr birtum greinum og einstökum klínískum mæligildum og nýta þekkingu á þeim mæliaðferðum sem notaðar eru. Við klíníska meðferð er nú sem stendur fylgst með þéttni í heilblóði með ónæmismælingum. Samband milli lágþéttni takrólímus og altækrar útsetningar (AUC_{0-24}) sýnir góða fylgni og er svipað milli skjótvirks lyfjaforms og Envarsus.

Fylgjast skal með lágþéttni takrólímus í blóði á tímabilinu eftir ígræðsluna. Ákvarða skal lágþéttni takrólímus um það bil 24 klst. eftir inntöku Envarsus, rétt fyrir næsta skammt. Einnig á að fylgjast náið með lágþéttni takrólímus í blóði eftir skipti úr öðrum takrólímuslyfjum, breytingar á skömmtum, breytingar á ónæmisbælandi meðferð og samhliða gjöf lyfja sem geta breytt þéttni takrólímus í heilblóði (sjá kafla 4.5). Tíðni blóðþéttnimælinga skal byggja á klínískri þörf. Þar sem takrólímus er efni með hæga úthreinsun geta liðið nokkrir dagar áður en því jafnvægi, sem stefnt er að í meðferð með Envarsus, er náð.

Gögn úr klínískum rannsóknum benda til þess að árangur geti náðst við meðferð meirihluta sjúklinga ef lágþéttni takrólímus í blóði er haldið undir 20 ng/ml. Nauðsynlegt er að hafa í huga klínískt ástand sjúklingsins við mat á þéttni í heilblóði. Í klínískri meðferð hefur lágþéttni í heilblóði almennt verið á bilinu 5-20 ng/ml hjá nýrnaþegum á tímabilinu fyrst eftir ígræðslu og 5-15 ng/ml meðan á eftirfarandi viðhaldsmeðferð stendur.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir sjúklingar (>65 ára)
Engar upplýsingar liggja fyrir nú sem stendur sem benda til að aðlaga þurfi skammta hjá öldruðum sjúklingum.

Skert lifrarstarfsemi
Skammtaminnkun getur verið nauðsynleg hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi til að halda lágþéttni takrólímus í blóði innan ráðlagðra viðmiðunarmarka.

Skert nýrnastarfsemi
Þar sem lyfjahvörf takrólímus eru ekki háð nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2) er skammtaaðlögun óþörf. Hins vegar er nákvæmt eftirlit með nýrnastarfsemi ráðlagt (þ.m.t. reglulegar mælingar á þéttni kreatíníns í sermi, útreikningur á kreatínínúthreinsun og eftirlit með þvagútskilnaði) vegna þess að takrólímus getur haft eiturverkun á nýru.

Kynstofn
Samanborið við sjúklinga af hvítum kynstofni geta sjúklingar af svörtum kynstofni þurft hærri skammta af takrólímus til að ná svipaðri lágþéttni. Í klínískum rannsóknum voru sjúklingar látnir skipta úr Prograf tvisvar á sólarhring yfir í Envarsus í hlutfallinu 1:0,85 (mg:mg).

Kyn
Engar vísbendingar eru um að karlar og konur þurfi mismunandi skammta til að ná svipaðri lágþéttni.

Börn
Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Envarsus hjá börnum yngri en 18 ára.
Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Envarsus er lyfjaform með takrólímus til inntöku einu sinni á sólarhring. Ráðlagt er að gefa sólarhringsskammtinn af Envarsus til inntöku einu sinni á sólarhring að morgni.
Kyngja ber töflunum heilum með vökva (helst vatni) strax eftir að þær hafa verið teknar úr þynnunni.
Venjulega skal taka Envarsus á fastandi maga til að ná hámarksfrásogi (sjá kafla 5.2).
Benda skal sjúklingum á að gleypa ekki þurrkefnið.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
Ofnæmi fyrir öðrum makrólíðum.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Greint hefur verið frá mistökum við lyfjagjöf takrólímus þar á meðal að skipt hafi verið yfir í skjótvirkt form eða forðalyfjaform takrólímus af gáleysi, óviljandi eða án eftirlits. Þetta hefur leitt til alvarlegra aukaverkana, þ.m.t. höfnunar ígrædds líffæris eða annarra aukaverkana sem geta verið afleiðing af of lítilli eða of mikilli útsetningu fyrir takrólímus. Sjúklingar skulu vera á einu lyfjaformi takrólímus á viðeigandi daglegum meðferðarskammti; ekki skal breyta um lyfjaform eða meðferðaráætlun nema undir nánu eftirliti sérfræðings í líffæraígræðslum (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Klínískar rannsóknir eru enn ekki fyrirliggjandi um forðalyfjaformið Envarsus, varðandi meðferð við höfnun, eftir ósamgena ígræðslu hjá fullorðnum sjúklingum, sem eru ónæmir fyrir annarri ónæmisbælandi lyfjameðferð.

Klínískar upplýsingar eru ekki enn fyrirliggjandi um Envarsus, varðandi fyrirbyggjandi meðferð við höfnun eftir ígræðslu hjá fullorðnum hjarta-, lungna-, bris- eða þarmaþegum sem fara í ósamgena ígræðslu.

Fyrst eftir ígræðsluna skal fylgjast reglulega með eftirtöldum breytum: blóðþrýstingi, hjartalínuriti, ástandi tauga og sjónar, fastandi blóðsykri, söltum (einkum kalíum), prófum á starfsemi lifrar og nýrna, breytum í blóði, storkugildum og plasmapróteingildum. Ef klínískt marktækar breytingar koma fram skal íhuga breytingar á áætlun ónæmisbælandi meðferðar.

<u>Lyf sem geta mögulega milliverkað</u>

Aðeins skal gefa CYP3A4 hemla/-virkja samhliða takrólímusi að höfðu samráði við sérfræðing í líffæraígræðslum vegna hugsanlegra milliverkana við lyf sem leiða til alvarlegra aukaverkana, þ.m.t. höfnun eða eiturverkun (sjá kafla 4.5).

CYP3A4 hemlar
Samhliða notkun CYP3A4 hemla getur hækkað gildi takrólímus í blóði, sem gæti leitt til alvarlegra aukaverkana, þ.m.t. eiturverkanir á nýru, eiturverkanir á taugar og lenging QT-bils. Ráðlagt er að forðast samhliða notkun öflugra CYP3A4 hemla (t.d. rítónavír, cóbísistat, ketókónazól, ítrakónazól, pósakónazól, vorikónazól, telítrómýsín, klarítrómýsín eða jósamýsín) og takrólímus. Ef ekki er hægt að komast hjá samhliða notkun skal fylgjast ört með þéttni takrólímus í blóði, og hefja eftirlit á fyrstu dögum samhliða notkunar, undir eftirliti sérfræðings í líffæraígræðslum, til að aðlaga takrólímusskammt ef við á, til að viðhalda svipaðri útsetningu fyrir takrólímusi. Einnig skal fylgjast náið með nýrnastarfsemi, hjartalínuriti, þ.m.t. QT-bili og klínísku ástandi sjúklingsins.
Skammta þarf að aðlaga einstaklingsbundið. Hugsanlega þarf að minnka skammta strax í upphafi meðferðar (sjá kafla 4.5).

Á svipaðan hátt getur stöðvun meðferðar með CYP3A4 hemlum haft áhrif á hraða umbrota takrólímus og orðið til þess að þéttni takrólímus í blóði sé undir lækningalegum mörkum, sem krefst þar af leiðandi nákvæms eftirlits undir stjórn sérfræðings í líffæraígræðslum.

CYP3A4 virkjar
Samhliða notkun með CYP3A4 virkjum getur lækkað gildi takrólímus í blóði og hugsanlega aukið hættuna á höfnun ígræðis. Ráðlagt er að forðast samhliða notkun öflugra CYP3A4 virkja (t.d. rífampisín, fenýtóín, karbamazepín) og takrólímus. Ef ekki er hægt að komast hjá samhliða notkun skal fylgjast ört með þéttni takrólímus í blóði og hefja eftirlit á fyrstu dögum samhliða notkunar, undir eftirliti sérfræðings í líffæraígræðslum, til að aðlaga takrólímusskammt ef við á, til að viðhalda svipaðri útsetningu fyrir takrólímusi. Einnig skal fylgjast náið með virkni ígræðis (sjá kafla 4.5).

Á svipaðan hátt getur stöðvun meðferðar með CYP3A4 virkjum haft áhrif á hraða umbrota takrólímus, og orðið til þess að þéttni takrólímus í blóði sé yfir lækningalegum mörkum, sem krefst þar af leiðandi nákvæms eftirlits undir stjórn sérfræðings í líffæraígræðslum.

P-glýkóprótein
Gæta skal varúðar þegar takrólímus er gefið samhliða lyfjum sem hamla P-glýkóprótein vegna þess að aukning getur orðið á gildum takrólímus. Fylgjast skal náið með takrólímus í heilblóði og klínísku ástandi sjúklingsins. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta takrólímus (sjá kafla 4.5).

Náttúrulyf

Varast skal notkun náttúrulyfja sem innihalda jóhannesarjurt (St. John's Wort, *Hypericum perforatum*) samhliða notkun takrólímus, vegna hættu á milliverkunum sem leiða til þess að bæði blóðþéttni lækkar og klínísk áhrif takrólímus minnka (sjá kafla 4.5).

Aðrar milliverkanir

Varast skal samhliða notkun ciklósporíns og takrólímus og gæta skal varúðar þegar takrólímus er gefið sjúklingum sem áður hafa notað ciklósporín (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Forðast skal inntöku stórra skammta kalíums eða kalíumsparandi þvagræsilyfja (sjá kafla 4.5).

Samhliða notkun takrólímus og ákveðinna efna sem vitað er að hafa eituráhrif á taugar getur aukið hættuna á þessum áhrifum (sjá kafla 4.5).

Bólusetningar

Ónæmisbælandi lyf geta haft áhrif á svörun við bólusetningum og bólusetningar sem framkvæmdar eru meðan á meðferð með takrólímus stendur geta verið áhrifaminni. Forðast skal notkun lifandi, veiklaðra bóluefna.

Eiturverkanir á nýru

Takrólímus getur leitt til skertrar nýrnastarfsemi hjá sjúklingum eftir ígræðslu. Bráð nýrnaskerðing án virks inngrips getur ágerst og orðið að langvinnri nýrnaskerðingu. Fylgjast skal náið með sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi þar sem minnka gæti þurft skammta takrólímus. Hættan á eiturverkunum á nýru kann að aukast þegar takrólímus er gefið samhliða lyfjum sem tengjast eiturverkunum á nýru (sjá kafla 4.5). Forðast skal samhliða notkun takrólímus og lyfja sem vitað er að hafa eiturverkandi áhrif á nýru. Ef ekki er hægt að komast hjá samhliða gjöf skal fylgjast náið með þéttni takrólímus í blóði og nýrnastarfsemi og íhuga að minnka skammta ef eiturverkanir verða á nýru.

Sjúkdómar í meltingarvegi

Greint hefur verið frá rofi í meltingarvegi hjá sjúklingum á meðferð með takrólímus. Þar sem rof í meltingarvegi er læknisfræðilega þýðingarmikil aukaverkun sem getur orðið lífshættuleg eða leitt til alvarlegs ástands, skal tafarlaust íhuga viðeigandi meðferð þegar grunur um einkenni slíks vaknar. Þar sem blóðgildi takrólímus geta breyst marktækt við niðurgang er mælt með viðbótarmælingum á þéttni takrólímus á meðan sjúklingur er með niðurgang.

Augnkvillar

Greint hefur verið frá röskunum tengdum augum sem stundum þróast yfir í sjóntap hjá sjúklingum sem fá meðferð með takrólímus. Í sumum tilvikum var greint frá því að einkenni gengju til baka þegar skipt var yfir í aðra ónæmisbælandi meðferð. Ráðleggja skal sjúklingum að tilkynna um breytingar á sjónskerpu, breytingar á litsjón, þokusýn eða sjónsviðsskerðingu og í slíkum tilvikum er mælt með því að framkvæma tafarlaust mat og vísa sjúklingi til augnlæknis ef þörf er á.

Segaöræðakvilli (thrombotic microangiopathy, TMA) (þ.m.t. blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun (thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP) og blóðlýsuþvageitrunarheilkenni (haemolytic uraemic syndrome, HUS))

Hafa skal í huga að um segaöræðakvilla (TMA) gæti verið að ræða, þ.m.t. blóðflagnafæðarpurpura með segamyndun (TTP) eða blóðlýsuþvageitrunarheilkenni (HUS), sem í sumum tilfellum getur leitt til nýrnabilunar eða verið banvænn, hjá sjúklingum sem eru með rauðalosblóðleysi, blóðflagnafæð, þreytu, sveiflukennd taugaeinkenni, skerta nýrnastarfsemi og hita. Greining á segaöræðakvilla krefst tafarlausrar meðferðar og íhuga skal að hætta meðferð með takrólímusi samkvæmt ákvörðun meðferðarlæknis.

Samhliðagjöf takrólímus með mTOR hemlum (t.d. sírolímus, everolímus) getur aukið hættuna á segaöræðakvilla (þ.m.t. blóðflagnafæðarpurpura með segamyndun og blóðlýsuþvageitrunarheilkenni).

Hjartasjúkdómar

Þykknun slegils (ventricular hypertrophy) eða þykknun í sleglaskilum (septum hypertrophy), tilkynnt sem hjartavöðvakvillar, hafa í mjög sjaldgæfum tilvikum komið fram hjá sjúklingum sem fá meðferð með takrólímus. Flest tilvik hafa gengið til baka og komið fram þegar lágþéttni takrólímus í blóði var langt yfir ráðlögðum hámarksgildum. Aðrir þættir sem reyndust auka hættu á þessu klíníska ástandi voru fyrirliggjandi hjartasjúkdómur, notkun barkstera, háþrýstingur, skert nýrna- eða lifrarstarfsemi, sýkingar, vökvauppsöfnun og bjúgur. Því skal fylgjast með sjúklingum, sem eru í mikilli hættu og fá verulega ónæmisbælandi meðferð, með rannsóknaraðferðum s.s. hjartaómskoðun eða hjartalínuriti fyrir og eftir ígræðslu (t.d. fyrst eftir 3 mánuði og síðan 9-12 mánuði). Ef eitthvað óeðlilegt kemur fram, skal íhuga lækkun skammta af takrólímus eða skipti yfir í meðferð með öðru ónæmisbælandi lyfi. Takrólímus getur lengt QT-bilið en enn sem komið er skortir afgerandi vísbendingar um að það valdi margbreytilegum sleglahraðtakti (*Torsades de pointes*). Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem greindir eru með eða grunur er um að séu með meðfætt heilkenni langs QT-bils.

Eitilfrumufjölgun og illkynja sjúkdómar

Tilkynnt hefur verið um kvilla með eitilfrumnafjölgun, sem tengist Epstein-Barr-veiru (EBV), hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með takrólímus (sjá kafla 4.8). Samsetningar með ónæmisbælandi lyfjum, svo sem and-eitilfrumumótefnum (antilymphocytic antibodies) (t.d. basiliximab, daclizumab), sem gefin eru samhliða auka hættu á kvillum vegna EBV-tengdrar eitilfrumnafjölgunar. Tilkynnt hefur verið um að EBV-veiruhjúpsmótefnavaka (VCA) neikvæðir sjúklingar séu í aukinni hættu á að fá kvilla vegna eitilfrumnafjölgunar. Því skal ganga úr skugga um EBV-VCA í sermi hjá þessum sjúklingahópi áður en meðferð með Envarsus er hafin. Meðan á meðferð stendur er ráðlagt að fylgjast náið með EBV-PCR (keðjuverkandi fjölliðun DNA). Jákvætt EBV-PCR getur haldist í marga mánuði og það er í sjálfu sér ekki vísbending um sjúkdóm með fjölgun eitilfrumna eða eitlaæxli.

Eins og á við um önnur öflug ónæmisbælandi lyf er óvíst um hættu á að lyfið valdi krabbameini (sjá kafla 4.8).

Eins og á við um önnur ónæmisbælandi lyf skal útsetning fyrir sólarljósi og útfjólubláu ljósi takmörkuð með hlífðarfatnaði og sólvörn með háum sólvarnarstuðli vegna hugsanlegrar hættu á illkynja húðbreytingum.

Sýkingar, þ.m.t. tækifærissýkingar

Sjúklingar sem eru á meðferð með ónæmisbælandi lyfjum, þ.m.t. Envarsus, eru í aukinni hættu á að fá sýkingar, þ.m.t. tækifærissýkingar (af völdum baktería, sveppa, veira og frumdýra), svo sem cýtómegalóveiru sýkingu (CMV), BK veirutengdan nýrnasjúkdóm (nephropathy) og JC veirutengda ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (PML, progressive multifocal leukoencephalopathy). Einnig eru sjúklingar í aukinni hættu á að fá veirusýkingar í lifur (t.d. endurvirkjun lifrarbólgu B og C og nýtilkomna sýkingu auk lifrarbólgu E, sem getur orðið langvinn). Þessar sýkingar tengjast oft öflugri heildarónæmisbælingu og geta leitt til alvarlegs og jafnvel lífshættulegs ástands þ.m.t. höfnunar

ígrædds líffæris sem læknar ættu að hafa í huga við mismunargreiningu hjá ónæmisbældum sjúklingum með versnandi lifrar- eða nýrnastarfsemi og einkenni frá taugakerfi. Forvörn og meðferð skal vera í samræmi við viðeigandi klínískar leiðbeiningar.

Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES))

Hjá sjúklingum sem eru á meðferð með takrólímus hefur verið greint frá afturkræfu aftara heilakvillaheilkenni (PRES). Ef sjúklingar sem taka takrólímus fá einkenni sem benda til PRES, svo sem höfuðverk, breytingar á andlegu ástandi, flog og sjóntruflanir skal rannsaka þá með myndgreiningu (t.d. segulómun (MRI)). Greinist PRES skal veita fullnægjandi meðhöndlun við háum blóðþrýstingi og flogum og samstundis hætta meðferð með takrólímus til inntöku. Flestir sjúklingar ná sér að fullu eftir að viðeigandi ráðstafanir hafa verið gerðar.

Rauðkornskímfrumnafæð (Pure red cell aplasia (PRCA))

Greint hefur verið frá tilvikum rauðkornskímfrumnafæðar (PRCA) hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með takrólímus. Allir sjúklingarnir greindu frá áhættuþáttum fyrir PRCA eins og sýkingu af völdum parvóveiru B19, undirliggjandi sjúkdómi eða samhliða notkun lyfja sem tengjast PRCA.

Sérstakir sjúklingahópar

Takmörkuð reynsla er hjá sjúklingum sem ekki eru af hvítum kynstofni og sjúklingum í aukinni hættu á ónæmi (t.d. endurtekin ígræðsla, vísbendingar um hvarfgjörn mótefni (panel reactive antibodies, (PRA)).
Skammtaminnkun getur verið nauðsynleg hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Hjálparefni

Envarsus inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol, galaktósaóþol, galaktósadreyra eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki taka lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Milliverkanir tengdar umbrotum

Takrólímus í blóðrásinni er umbrotið fyrir tilstilli CYP3A4 í lifur. Einnig hefur verið sýnt fram á umbrot í meltingarvegi fyrir tilstilli CYP3A4 í þarmavegg. Samhliða notkun lyfja eða náttúrulyfja sem vitað er að hindra eða örva CYP3A4 getur haft áhrif á umbrot takrólímus og þannig hækkað eða lækkað þéttni takrólímus í blóði. Á svipaðan hátt getur stöðvun meðferðar með slíkum lyfjum eða náttúrulyfjum haft áhrif á hraða umbrota takrólímus, og þar af leiðandi á þéttni takrólímus í blóði.

Lyfjahvarfarannsóknir benda til þess að hækkuð þéttni takrólímus í blóði þegar það er gefið samhliða CYP3A4 hemlum sé aðallega vegna aukins aðgengis eftir inntöku takrólímus vegna hömlunar á umbrotum í meltingarvegi. Áhrif á lifrarúthreinsun eru minna áberandi.

Eindregið er mælt með því að fylgjast náið með þéttni takrólímus í blóði undir eftirliti sérfræðings í líffæraígræðslum, fylgjast með virkni ígræðis, QT lengingu (með hjartalínuriti), nýrnastarfsemi og öðrum aukaverkunum, þ.m.t. eiturverkunum á taugar, þegar efni sem geta breytt umbrotum fyrir tilstilli CYP3A4 eru notuð samhliða og breyta eða gera hlé á meðferð með takrólímus ef við á til að viðhalda svipaðri útsetningu fyrir takrólímus (sjá kafla 4.2 og 4.4). Á svipaðan hátt skal fylgjast náið með sjúklingum þegar takrólímus er notað samhliða fleiri efnum sem hafa áhrif á CYP3A4, þar sem áhrif þeirra á útsetningu fyrir takrólímusi geta aukist eða minnkað.

Lyf sem hafa áhrif á takrólímus eru talin upp í töflunni hér á eftir. Dæmin um milliverkanir lyfja eru ekki ætluð sem tæmandi listi eða heildaryfirlit og því þarf að fara yfir lyfjaupplýsingar hvers og eins lyfs sem gefið er samhliða takrólímusi til að fá upplýsingar um umbrotsleiðir, milliverkanaferli, mögulega áhættu og sérstakar aðgerðir sem grípa þarf til í tengslum við samhliða gjöf.

Lyf sem hafa áhrif á takrólímus

Flokkur eða heiti lyfs/efnis	**Milliverkunaráhrif lyfs**	**Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf**
Greipaldin eða greipaldinsafi	Geta aukið lágþéttni takrólímus í heilblóði og aukið hættu á alvarlegum aukaverkunum (t.d. eiturverkanir á taugar, lenging QT-bils) *[sjá kafla 4.4]*.	Forðist greipaldin eða greipaldinsafa
Cíklósporín	Getur aukið lágþéttni takrólímus í heilblóði. Að auki geta komið fram samlegðar-/aukin eituráhrif á nýru.	Forðast skal samhliða notkun cíklósporíns og takrólímus *[sjá kafla 4.4]*.
Lyf sem vitað er að hafa eiturverkanir á nýru eða taugar: amínóglýkósíð, gýrasahemlar, vankómýsín, súlfametoxazól + trímetóprím, bólgueyðandi gigtarlyf, ganciklóvír, acýklóvír, amfóterisín B, íbúprófen, cídófóvír, foskarnet	Geta aukið eiturverkanir takrólímus á nýru eða taugar.	Forðast skal samhliða notkun takrólímus og lyfja sem vitað er að hafa eiturverkandi áhrif á nýru eða taugar. Þegar ekki er hægt að komast hjá samhliða notkun skal fylgjast með nýrnastarfsemi og öðrum aukaverkunum og aðlaga skammt takrólímus ef þörf krefur.
Öflugir CYP3A4 hemlar: sveppalyf (t.d. ketókónazól, ítrakónazól, pósakónazól, vorikónazól), makrólíðasýklalyf (t.d. telítrómýsín, tróleandómýsín, klarítrómýsín, jósamýsín), HIV-próteasahemlar (t.d. rítónavír, nelfínavír, sakvínavír), HCV-próteasahemlar (t.d. telaprevír, boceprevír, og samsetning ombitasvírs og parítaprevírs með rítónavíri, í notkun með eða án dasabúvírs), nefazódón, lyfjahvarfaörvinn cóbísistat og kínasahemlarnir ídelalisíb, ceritíníb Einnig hafa miklar milliverkanir sést með makrólíðasýklalyfinu erýtrómýsín	Geta aukið lágþéttni takrólímus í heilblóði og aukið hættu á alvarlegum aukaverkunum (t.d. eiturverkanir á nýru, eiturverkanir á taugar, lenging QT-bils) sem krefst nákvæms eftirlits *[sjá kafla 4.4]*. Hraðar og skarpar hækkanir geta orðið á gildum takrólímus, jafnvel strax innan 1–3 daga eftir samhliða gjöf og þrátt fyrir tafarlausa minnkun á skammti takrólímus. Á heildina litið getur útsetning fyrir takrólímusi aukist >5 falt. Þegar samsetningar með rítónavíri eru gefnar samhliða getur útsetning fyrir takrólímus aukist >50 falt. Hugsanlega þarf að minnka takrólímusskammta hjá næstum öllum sjúklingum og einnig kann að vera nauðsynlegt að gera tímabundið hlé á notkun takrólímus. Áhrifin á þéttni takrólímus í blóði geta varað í nokkra daga eftir að samhliða gjöf lýkur.	Ráðlagt er að forðast samhliða notkun. Ef ekki er hægt að komast hjá samhliða gjöf með öflugum CYP3A4 hemli skal íhuga að sleppa skammtinum af takrólímus daginn sem meðferð er hafin með öflugum CYP3A4 hemli. Hefjið aftur meðferð með takrólímus næsta dag með minni skammti sem byggist á þéttni takrólímus í blóði. Breytingar á skömmtum takrólímus og/eða tíðni skammta skulu vera einstaklingsmiðaðar og aðlagaðar eins og þörf er á eftir lágþéttni takrólímus, sem skal meta í upphafi meðferðar og fylgjast með reglulega á meðan meðferðinni stendur (hefjið eftirlit á fyrstu dögum) og endurmeta við lok og eftir að meðferð með CYP3A4 hemli lýkur. Þegar meðferð er lokið skulu skammtar og skammtatíðni takrólímus taka mið af blóðþéttni takrólímus. Fylgist náið með nýrnastarfsemi, hjartalínuriti

Flokkur eða heiti lyfs/efnis	Milliverkunaráhrif lyfs	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
		m.t.t. lengingu QT-bils og öðrum aukaverkunum.
Meðalöflugir eða vægir CYP3A4 hemlar: sveppalyf (t.d. flúkónazól, ísavúkónazól, klótrímazól, míkónazól) makrólíðasýklalyf (t.d. azitrómýcín), kalsíumgangalokar (t.d. nífedípín, níkardipín, diltíazem, verapamíl), amíódarón, danazól, etinýlestradíól, lansóprazól, ómeprazól, HCV-andveirulyfin elbasvír/grazóprevír og glecaprevír/píbrentasvír, CMV-andveirulyfið letermóvír, og týrósínkínasahemlarnir nílótiníb, crizotiníb, imatiníb og (kínversk) náttúrulyf sem innihalda útdrátt úr *Schisandra sphenanthera*	Geta aukið lágþéttni takrólímus í heilblóði og aukið hættu á alvarlegum aukaverkunum (t.d. eiturverkanir á taugar, lenging QT-bils) *[sjá kafla 4.4]*. Hröð hækkun á gildi takrólímus getur komið fyrir.	Fylgist ört með lágþéttni takrólímus í heilblóði, hefjið eftirlit á fyrstu dögum samhliða gjafar. Minnkið skammt takrólímus ef þörf krefur *[sjá kafla 4.2]*. Fylgist náið með nýrnastarfsemi, lengingu QT-bils á hjartalínuriti og öðrum aukaverkunum.
Eftirtalin lyf hafa reynst vera hugsanlegir hemlar umbrota takrólímus *in vitro*: brómókriptín, kortisón, dapsón, ergotamín, gestóden, lídókaín, mefenýtóín, mídazólam, nilvadipín, noretisterón, kínidín, tamoxífen	Geta aukið lágþéttni takrólímus í heilblóði og aukið hættu á alvarlegum aukaverkunum (t.d. eiturverkanir á taugar, lenging QT-bils) *[sjá kafla 4.4]*.	Fylgist með lágþéttni takrólímus í heilblóði og minnkið skammt takrólímus ef þörf krefur *[sjá kafla 4.2]*. Fylgist náið með nýrnastarfsemi, lengingu QT-bils á hjartalínuriti og öðrum aukaverkunum.
Öflugir CYP3A4 virkjar: rífampisín, fenýtóín, karbamazepín, apalútamíð, enzalútamíð, mítótan, eða Jóhannesarjurt *(Hypericum perforatum)*	Geta lækkað lágþéttni takrólímus í heilblóði og aukið hættu á höfnun ígræðis *[sjá kafla 4.4]*. Hámarksáhrif á þéttni takrólímus í blóði geta náðst 1-2 vikum eftir samhliða gjöf. Áhrifin geta varað í 1–2 vikur eftir að meðferð lýkur.	Ráðlagt er að forðast samhliða notkun. Ef ekki er hægt að komast hjá samhliða notkun gæti þurft að stækka skammt takrólímus. Breytingar á skammti takrólímus skulu aðlagaðar að hverjum og einum einstaklingi og í samræmi við lágþéttni takrólímus, sem mæla skal í upphafi meðferðar, fylgjast reglulega með meðan á meðferðinni stendur (hefjið eftirlit á fyrstu dögum) og endurmeta við lok og eftir að meðferð með CYP3A4 virkja lýkur. Þegar meðferð með CYP3A4 virkja er lokið gæti þurft að aðlaga takrólímusskammta smám saman. Fylgist náið með virkni ígræðis.

Flokkur eða heiti lyfs/efnis	Milliverkunaráhrif lyfs	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
Meðalöflugir CYP3A4 virkjar: metamísól, fenóbarbital, ísóníazíð, rífabútín, efavírenz, etravírín, nevírapín Veikir CYP3A4-virkjar: flúcloxacillín	Geta lækkað lágþéttni takrólímus í heilblóði og aukið hættu á höfnun ígræðis *[sjá kafla 4.4]*.	Fylgist með lágþéttni takrólímus í heilblóði og aukið skammt takrólímus ef þörf krefur *[sjá kafla 4.2]*. Fylgist náið með virkni ígræðis.
Caspófúngín	Getur lækkað lágþéttni takrólímus í heilblóði og aukið hættu á höfnun ígræðis. Orsök milliverkunar er óþekkt.	Fylgist með lágþéttni takrólímus í heilblóði og aukið skammt takrólímus ef þörf krefur *[sjá kafla 4.2]*. Fylgist náið með virkni ígræðis.
Lyf sem vitað er að hafa mikla sækni í prótein í plasma t.d.: bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID), segavarnarlyf til inntöku og sykursýkislyf til inntöku	Takrólímus er að verulegu leyti bundið próteinum í plasma. Hafa skal í huga möguleikann á milliverkunum við önnur virk efni sem vitað er að hafa mikla sækni í prótein í plasma.	Fylgist með lágþéttni takrólímus í heilblóði og aðlagið skammt takrólímus ef þörf krefur *[sjá kafla 4.2]*.
Hreyfiörvandi lyf: metóklópramíð, cisapríð, címetidín og magnesíum-ál-hýdroxíð	Geta aukið lágþéttni takrólímus í heilblóði og aukið hættu á alvarlegum aukaverkunum (t.d. eiturverkanir á taugar, lenging QT-bils).	Fylgist með lágþéttni takrólímus í heilblóði og minnkið skammt takrólímus ef þörf krefur *[sjá kafla 4.2]*. Fylgist náið með nýrnastarfsemi, lengingu QT-bils á hjartalínuriti og öðrum aukaverkunum.
Viðhaldsskammtar af barksterum	Geta lækkað lágþéttni takrólímus í heilblóði og aukið hættu á höfnun ígræðis *[sjá kafla 4.4]*.	Fylgist með lágþéttni takrólímus í heilblóði og aukið skammt takrólímus ef þörf krefur *[sjá kafla 4.2]*. Fylgist náið með virkni ígræðis.
Stórir skammtar af prednisólóni eða metýlprednisólóni	Geta haft áhrif á gildi takrólímus í blóði (hækkað þau eða lækkað) þegar þeir eru gefnir sem meðferð við bráðahöfnun.	Fylgist með lágþéttni takrólímus í heilblóði og aðlagið skammt takrólímus ef þörf krefur.
Meðferð með veirulyfi með beina verkun (DAA)	Getur haft áhrif á lyfjahvörf takrólímus með breytingum á lifrarstarfsemi meðan á meðferð með veirulyfjum með beina verkun stendur, sem tengist úthreinsun lifrarbólguveira. Lækkun blóðgilda takrólímus getur komið fyrir. Hins vegar getur CYP3A4-hömlunargeta sumra veirulyfja með beina verkun unnið gegn þessum áhrifum eða leitt til hækkunar á gildum takrólímus í blóði.	Fylgist með lágþéttni takrólímus í heilblóði og aðlagið skammt takrólímus ef þörf krefur til að tryggja áframhaldandi öryggi og verkun.

Flokkur eða heiti lyfs/efnis	Milliverkunaráhrif lyfs	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
Kannabídíól (P-gp hemill)	Greint hefur verið frá aukningu á gildum takrólímus í blóði við samhliða notkun takrólímus og kannabídíóls. Þetta gæti verið vegna hömlunar á P-glýkópróteini í þörmum sem leiðir til aukins aðgengis takrólímus.	Gæta skal varúðar við samhliða gjöf takrólímus og kannabídíóls og fylgjast náið með aukaverkunum. Fylgjast skal með lágþéttni takrólímus í heilblóði og breyta skammti takrólímus ef þörf er á *[sjá kafla 4.2 og 4.4]*.

Samhliðagjöf takrólímus með mTOR hemlum (t.d. sírólímus, everólímus) getur aukið hættuna á segaöræðakvilla (þ.m.t. blóðflagnafæðarpurpura með segamyndun og blóðlýsuþvageitrunarheilkenni) (sjá kafla 4.4).

Þar sem meðferð með takrólímus getur tengst blóðkalíumhækkun eða aukið blóðkalíumhækkun sem fyrir er, skal forðast inntöku stórra skammta kalíums og notkun kalíumsparandi þvagræsilyfja (t.d. amilóríðs, tríamterens eða spírónólaktóns) (sjá kafla 4.4). Gæta skal varúðar þegar takrólímus er gefið samhliða öðrum lyfjum sem auka kalíum í sermi eins og trímetóprím og cotrimoxazól (trímetóprím/súlfametoxazól) þar sem þekkt er að trímetóprím verkar eins og kalíumsparandi þvagræsilyf líkt og amilóríð. Ráðlagt er að fylgjast náið með kalíum í sermi.

Áhrif takrólímus á umbrot annarra lyfja

Takrólímus er þekktur CYP3A4 hemill; lyfjahvörf lyfja sem vitað er að umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 geta því orðið fyrir áhrifum við samhliða notkun takrólímus.
Helmingunartími ciklósporíns lengist við samhliða notkun takrólímus. Að auki geta komið fram samlegðar-/aukin eituráhrif á nýru. Af þessum ástæðum er samhliða notkun ciklósporíns og takrólímus ekki ráðlögð og gæta skal varúðar þegar takrólímus er gefið sjúklingum sem áður hafa fengið ciklósporín (sjá kafla 4.2 og 4.4).
Takrólímus hefur reynst hækka þéttni fenýtóíns í blóði.
Þar sem takrólímus getur dregið úr úthreinsun getnaðarvarnarlyfja er innihalda hormón og leitt til aukinnar útsetningar fyrir hormónum, skal gæta sérstakrar varúðar við val á getnaðarvörn.
Takmörkuð þekking er fyrir hendi um milliverkanir milli takrólímus og statína. Klínískar upplýsingar benda til þess að lyfjahvörf statína séu að mestu óbreytt við notkun samhliða takrólímus.
Í dýratilraunum hefur verið sýnt fram á að takrólímus geti hugsanlega dregið úr úthreinsun og lengt helmingunartíma fentóbarbitals og antipýríns.

Mykófenólsýra
Gæta skal varúðar þegar skipt er um samsetta meðferð, úr ciklósporíni sem truflar lifrar-þarma hringrás mykófenólsýru yfir í takrólímus sem er laust við slík áhrif, þar sem það gæti valdið breytingu á útsetningu fyrir mykófenólsýru. Lyf sem trufla lifrar-þarma hringrás mykófenólsýru geta minnkað magn mykófenólsýru í blóðvökva og verkun hennar. Hugsanlega þarf að hafa eftirlit með meðferðaráhrifum mykófenólsýru þegar skipt er úr ciklósporíni yfir í takrólímus eða öfugt.

Aðrar milliverkanir sem leiða til skaðlegra áhrifa

Ónæmisbælandi lyf geta haft áhrif á svörun við bólusetningum og bólusetningar sem framkvæmdar eru meðan á meðferð með takrólímus stendur geta verið áhrifaminni. Forðast skal notkun lifandi, veiklaðra bóluefna (sjá kafla 4.4).

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Gögn um menn sýna að takrólímus fer yfir fylgju. Takmarkaðar upplýsingar um líffæraþega benda ekki til aukinnar hættu á aukaverkunum á framgang og lok meðgöngu við meðferð með takrólímus í samanburði við önnur ónæmisbælandi lyf. Hins vegar hefur verið greint frá tilvikum fósturláts. Enn liggja ekki fyrir nein önnur faraldsfræðileg gögn sem máli skipta. Íhuga má meðferð með takrólímus hjá þunguðum konum þegar enginn öruggari valkostur er fyrir hendi og þegar áætlaður ávinningur réttlætir mögulega áhættu fyrir fóstrið. Ef fóstur hefur orðið fyrir útsetningu er mælt með að fylgst sé með nýburanum vegna hugsanlegra aukaverkana af völdum takrólímus (einkum áhrifum á nýru). Hætta er á fæðingu fyrir tímann (<37 vikur) (tíðni 66 af 123 fæðingum, þ.e. 53,7%; hins vegar sýndu gögn að meirihluti nýburanna var í eðlilegri fæðingarþyngd miðað við getnaðaraldur), sem og blóðkalíumhækkun hjá nýburanum (tíðni 8 af 111 nýburum, þ.e. 7,2%) sem hins vegar gengur sjálfkrafa til baka. Takrólímus veldur eiturverkunum á fósturvísa og fóstur hjá rottum og kanínum, við skammta sem valda eiturverkunum hjá móðurdýri (sjá kafla 5.3).

Brjóstagjöf

Gögn um menn sýna að takrólímus skilst út í brjóstamjólk. Þar sem ekki er hægt að útiloka skaðleg áhrif á nýbura skulu konur ekki hafa barn á brjósti meðan þær nota Envarsus.

Frjósemi

Neikvæð áhrif takrólímus á frjósemi karldýra, þ.e. færri sæðisfrumur og minni hreyfigeta, sást hjá rottum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Envarsus getur haft lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Takrólímus getur valdið truflunum á sjón- og taugakerfi. Þessi áhrif geta aukist ef Envarsus er notað samhliða áfengi.

4.8 Aukaverkanir

Yfirlit yfir öryggi

Þær aukaverkanir sem oftast hefur verið greint frá við notkun takrólímus (koma fyrir hjá >10% sjúklinga) eru skjálfti, skert nýrnastarfsemi, blóðsykurshækkun, sykursýki, blóðkalíumhækkun, sýkingar, háþrýstingur og svefnleysi.

Tafla yfir aukaverkanir

Tíðni aukaverkana er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar (≥1/10); algengar (≥1/100 til <1/10); sjaldgæfar (≥1/1 000 til <1/100); mjög sjaldgæfar (≥1/10 000 til <1/1 000); koma örsjaldan fyrir (<1/10 000); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra
Sjúklingum sem fá takrólímus er gjarnan hættara við sýkingum (veiru, bakteríu, sveppa og frumdýra). Sýkingar sem fyrir eru geta versnað. Bæði almennar og staðbundnar sýkingar geta komið fyrir. Greint hefur verið frá CMV-sýkingu, BK-veirutengdum nýrnasjúkdómi sem og JC-veirutengdri ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með ónæmisbælandi lyfjum, þar á meðal takrólímus.

Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)
Sjúklingar sem eru á ónæmisbælandi meðferð eru í aukinni hættu á að fá illkynja sjúkdóma Greint hefur verið frá góðkynja og einnig illkynja æxlum, þ.m.t. EBV-tengdum sjúkdómum með eitilfrumnafjölgun og illkynja húðsjúkdómum í tengslum við meðferð með takrólímus.

Ónæmiskerfi
Ofnæmisviðbrögð og bráðaofnæmislík viðbrögð hafa komið fram hjá sjúklingum sem fá takrólímus (sjá kafla 4.4).

Flokkun eftir líffærum	**Tíðni aukaverkana**					
	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar		blóðleysi, blóðflagnafæð, hvítkornafæð, óeðlilegar niðurstöður greiningar á rauðum blóðkornum, hvítfrumnafjölgun	storkukvillar, blóðfrumnafæð, daufkyrningafæð, óeðlilegar niðurstöður storku- og blæðingarprófa, segaöræðakvilli	segamyndunar blóðflagnafæðarpurpuri (thrombotic thrombocytopenic purpura), skortur á próþrombíni í blóði (hypoprothrombinaemia)		rauðkornskímfrumnafæð (PRCA), kyrningahrap, rauðalosblóðleysi, daufkyrningafæð með hita
Innkirtlar				ofhæring		
Efnaskipti og næring	sykursýki, blóðsykurshækkun, blóðkalíumhækkun	lystarleysi, efnaskiptablóðsýring, önnur frávik í saltbúskap, blóðnatríumlækkun, ofvökvun (fluid overload), aukning þvagsýru í blóði, blóðmagnesíumlækkun, blóðkalíumlækkun, blóðkalsíumlækkun, minnkuð matarlyst, kólesterólhækkun í blóði, blóðfituhækkun, hækkun þríglýseríða í blóði, blóðfosfatlækkun	ofþornun, blóðsykurslækkun, of lítið prótein í blóði, blóðfosfathækkun			
Geðræn vandamál	svefnleysi	rugl og vistarfirring, þunglyndi, kvíðaeinkenni, ofskynjanir, geðtruflanir, geðlægð, skaptruflanir, martröð	geðrof (psychotic disorder)			

Flokkun eftir líffærum	**Tíðni aukaverkana**					
	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Taugakerfi	höfuðverkur, skjálfti	sjúkdómar í taugakerfi, krampar, truflanir á meðvitund, úttaugakvilli, sundl, náladofi og skyntruflanir, skriftruflanir	heilakvilli, blæðingar í miðtaugakerfi og heilaslag, dá, truflanir á máli og málfari, lömun og máttminnkun (paresis), minnisleysi	ofstæling (hypertonia)	vöðvaslen	Afturkræft aftara heilakvilla-heilkenni (PRES)
Augu		augnkvillar, þokusýn, ljósfælni	drer	blinda		sjóntaugar-kvilli
Eyru og völundarhús		suð fyrir eyrum	væg heyrnar-skerðing (hypoacusis)	skyntauga-heyrnarleysi	heyrnar-skerðing	
Hjarta		blóðþurrðarsjúk-dómar í kransæðum, hraðtaktur	hjartabilun, takttruflanir frá sleglum og hjartastopp, ofanslegils-takttruflanir, hjartavöðva-sjúkdómar, þykknun slegils (ventricular hypertrophy), hjartsláttarónot	vökvasöfnun í gollurshúsi	*Torsades de pointes*	
Æðar	háþrýstingur	segareks- og blóðþurrðartilvik, lágur blóðþrýstingur (vascular hypotensive disorders), blæðingar, útæðakvillar	segamyndun í djúpbláæðum útlima, lost, fleygdrep			
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		sjúkdómar í lungnavef (parenchymal lung disorders), mæði, vökvi í brjóstholi (pleural effusion), hósti, kokbólga, nefstífla og bólga	öndunarbilun, öndunarfæra-kvillar, astmi	brátt andnauðar-heilkenni		

Flokkun eftir líffærum	**Tíðni aukaverkana**					
	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Meltingarfæri	niðurgangur, ógleði	einkenni frá meltingarvegi, uppköst, verkir í meltingarvegi og kvið, bólgusjúkdómar í meltingarvegi, blæðingar í meltingarvegi, sáramyndun eða rof í meltingarvegi, skinuholsvökvi, munnbólga og sáramyndun, hægðatregða, einkenni um meltingartruflanir, vindgangur, uppþemba og þan, linar hægðir	bráð og langvarandi brisbólga, lífhimnubólga, garnalömun, bakflæðis-sjúkdómur, skert magatæming	sýndarblaðra í brisi, væg garnastífla (subileus)		
Lifur og gall		gallgangakvillar, skemmdir á lifrarfrumum og lifrarbólga, gallteppa og gula		lifrarsjúk-dómur vegna bláæðastíflu, segamyndun í lifrarslagæð	lifrarbilun	
Húð og undirhúð		útbrot, kláði, skalli, þrymlabólur, aukin svitamyndun	húðbólga, ljósnæmi	drep í húðþekju (Lyells heilkenni)	Stevens-Johnson heilkenni	
Stoðkerfi og bandvefur		liðverkir, bakverkur, sinadráttur, verkir í útlimum	sjúkdómar í liðum	minnkun hreyfanleika		
Nýru og þvagfæri	skert nýrna-starfsemi	nýrnabilun, bráð nýrnabilun, nýrnasjúkdómar vegna eitrunar, drep í nýrnapíplum, þvagfærakvillar, þvagþurrð, einkenni frá blöðru og þvagrás	rauðalos-þvageitrunar-heilkenni, alger þvagþurrð		nýrnasjúk-dómar, blæðandi blöðrubólga	
Æxlunarfæri og brjóst			tíðaverkir og blæðingar frá legi			
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		hiti, verkir og vanlíðan, máttleysi, bjúgur, truflun á líkamshitaskynjun,	inflúensulík veikindi, taugaóstyrkur, óeðlileg líðan, fjöllíffæra-bilun, þyngsli fyrir brjósti, hitaóþol	byltur, sár, herpingur fyrir brjósti, þorsti	aukning á fituvef	

Flokkun eftir líffærum	Tíðni aukaverkana					
	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Rannsóknaniðurstöður	óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa	hækkun á alkalískum fosfatasa í blóði, þyngdaraukning	hækkun á amýlasa, óeðlilegt hjartalínurit, óeðlilegar niðurstöður mælinga á hjartslætti og púls, þyngdartap, aukning á laktat dehýdrogenasa í blóði		óeðlilegar niðurstöður hjartaóm-skoðunar	
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar		ófullnægjandi starfsemi græðlings (primary graft dysfunction)				

Greint hefur verið frá mistökum við lyfjagjöf, þar á meðal skiptum milli skjótvirkra forma og forðalyfjaforma af takrólímus af gáleysi, óviljandi eða án eftirlits. Greint hefur frá allnokkrum tengdum tilvikum um höfnun ígrædds líffæris.

Í klínískum rannsóknum á nýrnaþegum sem fengu Envarsus voru algengustu aukaverkanirnar (sem komu fyrir hjá minnst 2% sjúklinga) skjálfti, sykursýki, hækkað kreatínín í blóði, þvagfærasýking, hár blóðþrýstingur, BK-veirusýking, skert nýrnastarfsemi, niðurgangur, eiturverkanir af ýmsum lyfjum og eitrunarnýrnakvilli, og allt eru það aukaverkanir sem eru þekktar hjá viðkomandi sjúklingahópi á ónæmisbælandi meðferð. Í heild virðist ekki vera neinn marktækur munur á mynstri aukaverkana sem grunur leikur á að hafi orsakasamband við rannsóknarlyfið milli Envarsus einu sinni á sólarhring og skjótvirkra takrólímushylkja (Prograf).
Meðal algengustu aukaverkana (sem komu fyrir hjá minnst 2% sjúklinga) í klínískum rannsóknum á lifrarþegum sem fengu Envarsus voru skjálfti, höfuðverkur, þreyta, kalíumhækkun í blóði, háþrýstingur, nýrnabilun, hækkað kreatínín í blóði, sundl, lifrarbólga C, sinadrættir, húðsveppasýking (tinea infection), hvítfrumnafæð, skútabólga og sýking í efri öndunarvegum, og allar eru þær þekktar hjá viðkomandi sjúklingahópi á ónæmisbælandi meðferð. Eins og hjá nýrnaþegum virðist ekki vera neinn marktækur munur á mynstri aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu milli Envarsus einu sinni á sólarhring og skjótvirkra takrólímushylkja (Prograf).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Reynsla af ofskömmtun er takmörkuð. Greint hefur verið frá nokkrum tilvikum þar sem ofskömmtun takrólímus átti sér stað fyrir slysni. Einkenni hafa m.a. verið skjálfti, höfuðverkur, ógleði og uppköst, sýkingar, ofsakláði, svefnhöfgi og hækkun á þéttni köfnunarefnis úr þvagefni í blóði, þéttni kreatíníns í sermi og alanín amínótransferasa.
Engin sértæk mótefni gegn takrólímusmeðferð eru fáanleg. Ef ofskömmtun á sér stað skal beita almennri stuðningsmeðferð og meðferð við einkennum.
Vegna mikils sameindaþunga, lítils vatnsleysanleika og verulegrar bindingar við rauð blóðkorn og prótein í plasma er gert ráð fyrir að ekki sé hægt að skilja takrólímus úr blóði. Hjá einstaka sjúklingum

með mjög háa þéttni í plasma hefur blóðsíun eða blóðhimnusíun (haemo-diafiltration) haft áhrif til lækkunar á þéttni er olli eiturverkunum. Ef um eitrun af völdum inntöku er að ræða gæti reynst gagnlegt að beita magaskolun og/eða aðsogsefnum (s.s. lyfjakolum), ef það er gert stuttu eftir inntöku. Hins vegar ber að athuga að engin bein reynsla liggur fyrir um ofskömmtun Envarsus.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf til ónæmisbælingar, kalsíneurín hemlar, ATC-flokkur: L04AD02

Verkunarháttur

Á sameindastigi virðast áhrif takrólímus vera vegna tengingar við prótein í frymisvökva (FKBP12) sem veldur uppsöfnun efnisins innan frumunnar. FKBP12-takrólímus fléttan binst kalsíneuríni á sértækan hátt og með samkeppni og hamlar því sem leiðir til kalsíumháðrar hindrunar á umbreytingarboðleiðum í T-frumum, og hindrar þannig umritun ákveðinna frumuboðagena.

Lyfhrif

Takrólímus er mjög öflugt ónæmisbælandi lyf og hefur reynst virkt í tilraunum, bæði *in vitro* og *in vivo*.
Takrólímus hindrar einkum myndun frumudrepandi eitilfrumna, sem bera meginábyrgð á höfnun við ígræðslu. Takrólímus bælir virkjun T-fruma og fjölgun B-fruma sem er háð T-hjálparfrumum, sem og myndun eitilfrumuboðefna (svo sem interleukíns-2, -3, og γ-interferóns) og tjáningu interleukín-2- viðtakans.

Verkun og öryggi

Niðurstöður úr klínískum rannsóknum með takrólímus einu sinni á sólarhring

Nýrnaígræðsla
Gerður var samanburður á verkun og öryggi Envarsus og Prograf, bæði samhliða mýcófenólat mófetíli (MMF) og barksterum og IL-2 viðtakablokka í samræmi við hefðbundna meðferð, í slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn með tveimur lyfleysum hjá 543 nýrnaþegum sem voru að gangast í fyrsta sinn undir nýrnaígræðslu (*de novo*). Hlutfall sjúklinga með eitt eða fleiri tilfelli þar sem klínískur grunur var um höfnun og meðferð var veitt meðan á 360-daga rannsókninni stóð, var 13,8% fyrir Envarsus hópinn (N=268) og 15,6% fyrir Prograf hópinn (N=275).Tíðni bráðrar höfnunar sem staðfest var með vefjasýni sem greint var á staðnum í 360-daga rannsókninni, var 13,1% hjá Envarsus hópnum (N=268) og 13,5% hjá Prograf hópnum (N=275). Tíðni þess að verkun brást, mæld með samsettum endapunkti andláts, missis ígrædds líffæris, bráðrar höfnunar sem staðfest var með vefjasýni sem greint var miðlægt og taps á eftirfylgni, var 18,3% hjá Envarsus hópnum og 19,6% hjá Prograf hópnum. Munur á meðferð (Envarsus-Prograf) var -1,35% (95% öryggisbil [-7,94%, 5,27%]). Banvænar aukaverkanir komu fram meðan á meðferð stóð hjá 1,8% sjúklinga á Envarsus og 2,5% sjúklinga á Prograf.

Verkun og öryggi Envarsus og Prograf, beggja samhliða mýcófenólat mófetíli (MMF) eða mýcófenólat natríum (MPS) og barksterum, voru borin saman hjá 324 nýrnaþegum í jafnvægi. Tíðni bráðrar höfnunar sem staðfest var með vefjasýni sem greint var á staðnum í 360 daga rannsókninni, var 1,2% hjá Envarsus hópnum (N=162) eftir að hann hafði skipt yfir úr Prograf í skammtahlutfallinu 1:0,7 (mg:mg) og 1,2% hjá hópnum sem hélt áfram að nota Prograf (N=162). Tíðni þess að verkun brást, mæld með samsettum endapunkti, andláts, missis ígrædds líffæris, bráðrar höfnunar sem staðfest var með vefjasýni sem greint var á staðnum og taps á eftirfylgni, var 2,5% bæði í Envarsus- og Prograf-hópunum. Meðferðarmismunur (Envarsus-Prograf) var 0% (95% öryggisbil [-4,21%, 4,21%]). Tíðni meðferðarbrests, samkvæmt sama samsetta endapunkti, en miðlægri greiningu á bráðri höfnun staðfestri með vefjasýni var 1,9% hjá Envarsus-hópnum og 3,7% hjá Prograf-hópnum (95% öryggisbil

[-6,51%, 2,31%]). Banvænar aukaverkanir komu fram meðan á meðferð stóð hjá 1,2% sjúklinga á Envarsus og 0,6% sjúklinga á Prograf.

Lifrarígræðsla
Lyfjahvörf, öryggi og verkun Envarsus og skjótvirkra takrólímushylkja, beggja samhliða barksterum, voru borin saman hjá 117 lifrarþegum, og þar af 88 sem fengu meðferð með Envarsus. Í rannsókninni á lifrarígræðslu þar sem lifrarþegar voru að gangast undir lifrarígræðslu í fyrsta sinn fengu 29 þátttakendur meðferð með Envarsus. Ekki var marktækur munur á tíðni bráðrar höfnunar sem staðfest var með vefjasýni í 360-daga rannsókninni milli hópsins sem fékk Envarsus og hópsins sem fékk skjótvirk takrólímushylki. Ekki var marktækur munur á heildartíðni banvænna aukaverkana í sameinuðum rannsóknarhópi lifrarþega sem var að gangast undir lifrarígræðslu í fyrsta sinn og lifrarþega í jafnvægi milli hópsins sem fékk Envarsus og hópsins sem fékk skjótvirk takrólímushylki.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Aðgengi Envarsus eftir inntöku minnkaði þegar lyfið var tekið eftir máltíð; frásog minnkaði um 55% og hámarksþéttni í plasma lækkaði um 22% þegar lyfið var tekið strax eftir fituríka máltíð. Því skal almennt taka Envarsus á fastandi maga til að ná hámarksfrásogi.

Sýnt hefur verið fram á, hjá mönnum, að takrólímus getur frásogast frá meltingarveginum öllum. Frítt takrólímus frásogast venjulega hratt. Envarsus er forðalyfjaform af takrólímus sem leiðir til þess að frásog þess eftir inntöku er hægt og tími þar til hámarksþéttni (C_{max}) næst er að meðaltali u.þ.b. 6 klst. (t_{max}) í jafnvægi.

Frásog er mismunandi og aðgengi takrólímus eftir inntöku er að meðaltali á bilinu 20%-25% (einstaklingsbundið bil hjá fullorðnum sjúklingum er 6%-43%). Aðgengi eftir inntöku er u.þ.b. 40% hærra fyrir Envarsus samanborið við sama skammt af skjótvirku lyfjaformi með takrólímus (Prograf) hjá nýrnaþegum.

Meðalþéttni (C_{avg} ~50%) var hærri, sveifla milli hástyrks og lágstyrks (C_{max}/C_{min}) var minni og tíminn fram að hámarksþéttni (T_{max}) lengri fyrir Envarsus bæði þegar það var borið saman við skjótvirkt lyfjaform með takrólímus (Prograf) og lyfjaform með takrólímus sem notað er einu sinni á sólarhring (Advagraf). Meðalmæligildi C_{max}, hlutfallsleg sveifla miðað við meðalþéttni á tímanum milli skammta (percentage degree of fluctuation) og hlutfallsleg sveifla miðað við lágmarksþéttni (percentage degree of swing) voru marktækt lægri við gjöf á Envarsus-töflum.

Sterkt samband er milli AUC og lágþéttni í heilblóði fyrir Envarsus við jafnvægi. Eftirlit með lágþéttni í heilblóði gefur því góða hugmynd um altæka útsetningu.

Niðurstöður úr prófum *in vitro* benda til þess að engin hætta sé á ótímabærri og yfirdrifinni losun (dose dumping) *in vivo* í tengslum við áfengisneyslu.

Dreifing

Dreifingu takrólímus eftir innrennsli í bláæð hjá mönnum má lýsa sem tvífasa.

Í blóðrásinni binst takrólímus sterklega rauðum blóðkornum sem leiðir til dreifingarhlutfalls sem er um það bil 20:1, þéttni í heilblóði/þéttni í plasma. Í plasma er takrólímus að verulegu leyti bundið (>98,8%) plasmapróteinum, aðallega albúmíni í sermi og α-1-sýru glýkópróteinum.
Takrólímus dreifist verulega mikið um líkamann. Dreifingarrúmmál við jafnvægi samkvæmt þéttni í plasma er um það bil 1 300 l (heilbrigðir einstaklingar). Samsvarandi niðurstöður byggðar á heilblóði eru að meðaltali 47,6 l.

Umbrot

Takrólímus umbrotnar mikið í lifur, aðallega fyrir tilstilli sýtókróm P450-3A4 (CYP3A4) og sýtókróm P450-3A5 (CYP3A5). Takrólímus umbrotnar einnig talsvert í þarmavegg. Nokkur umbrotsefni eru þekkt en aðeins hefur verið sýnt fram á *in vitro* að eitt þeirra hafi ónæmisbælandi áhrif svipuð og takrólímus. Hin umbrotsefnin hafa aðeins lítil eða engin ónæmisbælandi áhrif. Aðeins eitt þessara óvirku umbrotsefna finnst í blóðrásinni í lítilli þéttni. Því stuðla umbrotsefni ekki að lyfhrifum takrólímus.

Brotthvarf

Takrólímus er efni með litla úthreinsun. Hjá heilbrigðum einstaklingum er meðal heildarúthreinsun úr líkamanum (total body clearance) áætluð út frá þéttni í heilblóði 2,25 l/klst. Hjá fullorðnum lifrar-, nýrna- og hjartaþegum hafa sést gildi sem voru 4,1 l/klst., 6.7 l/klst. og 3,9 l/klst., talið í sömu röð. Þættir svo sem lágt blóðkornahlutfall og lág próteinþéttni, sem leiða til aukningar á óbundnum hluta takrólímus, eða aukið umbrot virkjað af barksterum, eru taldir valda hinum aukna hraða úthreinsunar sem kemur fram eftir ígræðslu.
Helmingunartími takrólímus er langur og breytilegur. Hjá heilbrigðum einstaklingum er meðalhelmingunartíminn í heilblóði um það bil 30 klst.
Eftir innrennsli í bláæð og inntöku takrólímus sem merkt er með ^{14}C, skilst megnið af geislavirkninni út með hægðum. Um það bil 2% af geislavirkninni voru skilin út með þvagi. Innan við 1% af óbreyttu takrólímus fannst í þvagi og hægðum, sem bendir til að takrólímus sé næstum alveg umbrotið fyrir brotthvarf. Brotthvarf fer aðallega fram með galli.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum á eiturverkunum hjá rottum og bavíönum voru nýru og bris þau líffæri sem aðallega urðu fyrir eiturverkunum. Hjá rottum olli takrólímus eiturverkunum á taugakerfið og augu. Eiturverkanir á hjarta, sem gengu til baka, sáust hjá kanínum eftir gjöf takrólímus í bláæð. Eiturverkanir á fósturvísa og fóstur komu fram hjá rottum og kanínum og takmörkuðust við skammta sem ollu verulegum eiturverkunum hjá móðurdýri. Hjá rottum komu fram neikvæð áhrif á æxlun hjá kvendýrum, þ.m.t. got, við skammta sem ollu eiturverkunum og fæðingarþyngd, lífvænleiki og vöxtur afkvæmis var skertur.
Í rottum hafði takrólímus neikvæð áhrif á frjósemi karldýra að því leyti að sæðisfjöldi og hreyfanleiki minnkaði.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Hýprómellósi.
Laktósaeinhýdrat.
Makrógól 6000.
Póloxamer 188.
Magnesíumsterat.
Vínsýra (E334).
Bútýltengt hýdroxýtólúen (E321).
Dímetíkón 350.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

30 mánuðir.

Eftir opnun álfilmuumbúðanna: 45 dagar.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.
Geymið í upprunalegum álfilmuumbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/ál-þynnur sem innihalda 10 forðatöflur. Þremur þynnum er pakkað saman í álfilmuumbúðir sem innihalda þurrkefni.

Pakkningastærðir með 30, 60 og 90 forðatöflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Envarsus 0,75 mg forðatöflur

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

Envarsus 1 mg forðatöflur

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

Envarsus 4 mg forðatöflur

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis : 18. júlí 2014
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 06. júní 2019

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu.

VIÐAUKI II

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Austurríki

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:
- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Fyrir markaðssetningu í hverju aðildarríki skal markaðsleyfishafi komast að samkomulagi við viðeigandi eftirlitsstofnanir um innihald og form fræðsluáætlunarinnar. Við markaðssetningu skal markaðsleyfishafi sjá til þess að allir heilbrigðisstarfsmenn sem vænta má að ávísi eða afhendi Envarsus fái afhentan fræðslupakka.
Fræðslupakkinn á að innihalda:

- Samantekt á eiginleikum lyfs og fylgiseðil
- Fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsfólk
- Sjúklingakort sem afhenda skal sjúklingum með lyfinu

Fræðsluefnið fyrir heilbrigðisstarfsfólk á að innihalda upplýsingar um eftirfarandi lykilþætti:

- Samþykktar ábendingar.
- Mikilvægi þess að hafa í huga lyfjaform (forðatöflur) og lyfjaskömmtun (gjöf einu sinni á dag) við ávísun og afhendingu lyfsins.
- Mikilvægi þess að forðast að skipta fyrir slysni á milli lyfja sem innihalda takrólímus og hættuna á van- eða ofskömmtun ef eftirlit er ekki fullnægjandi.
- Klínísku áhættuna sem tengist of- og vanskömmtun.
- Þörfina fyrir umsjón og eftirlit sérfræðings við klíníska ákvörðun um að láta sjúklinginn skipta yfir í önnur lyf sem innihalda takrólímus.
- Hlutverk sjúklingakortsins til að tryggja það að sjúklingar þekki lyfið sem þeir nota og leiðbeiningar um örugga og árangursríka notkun, sér í lagi ef lyfið er tekið einu sinni á dag, og mikilvægi þess að forðast að skipta á milli lyfja sem innihalda takrólímus, nema samkvæmt ráðleggingum og undir eftirliti læknisins.

Sjúklingakortið á að innihalda upplýsingar um eftirfarandi lykilþætti:

- Nafn lyfsins
- Að skammtinn skuli taka einu sinni á dag
- Mikilvægi þess að forðast að skipta fyrir slysni á milli lyfsins og annarra lyfja sem innihalda takrólímus nema samkvæmt ráðleggingum og eftirliti lækna.

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR ÞYNNUR

1. HEITI LYFS

Envarsus 0,75 mg forðatöflur
takrólímus

2. VIRK(T) EFNI

Hver forðatafla inniheldur 0,75 mg takrólímus (sem einhýdrat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðlinum.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 forðatöflur
60 forðatöflur
90 forðatöflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.
Einu sinni á sólarhring.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Gleypið ekki þurrkefnið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist
Nota skal allar forðatöflurnar innan 45 daga eftir að álfilmuumbúðirnar hafa verið opnaðar.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.
Geymið í upprunalegum álfilmuumbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Envarsus 0,75 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNA

1. HEITI LYFS

Envarsus 0,75 mg forðatöflur
tacrolimus

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Chiesi

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Einu sinni á sólarhring.

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁLFILMUUMBÚÐIR

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Envarsus 0,75 mg forðatöflur
tacrolimus
Til inntöku.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

30 forðatöflur

6. ANNAÐ

Notið allar forðatöflurnar innan 45 daga eftir að álfilmuumbúðirnar hafa verið opnaðar.
Geymið í upprunalegum álfilmuumbúðum til varnar gegn ljósi.
Einu sinni á sólarhring.

Chiesi.

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR ÞYNNUR

1. HEITI LYFS

Envarsus 1 mg forðatöflur
takrólímus

2. VIRK(T) EFNI

Hver forðatafla inniheldur 1 mg takrólímus (sem einhýdrat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðlinum.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 forðatöflur
60 forðatöflur
90 forðatöflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.
Einu sinni á sólarhring.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Gleypið ekki þurrkefnið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist
Nota skal allar forðatöflurnar innan 45 daga eftir að álfilmuumbúðirnar hafa verið opnaðar.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.
Geymið í upprunalegum álfilmuumbúðum til varnar gegn ljósi..

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Envarsus 1 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNA

1. HEITI LYFS

Envarsus 1 mg forðatöflur
tacrolimus

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Chiesi

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Einu sinni á sólarhring.

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁLFILMUUMBÚÐIR

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Envarsus 1 mg forðatöflur
tacrolimus
Til inntöku.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

30 forðatöflur

6. ANNAÐ

Notið allar forðatöflurnar innan 45 daga eftir að álfilmuumbúðirnar hafa verið opnaðar.
Geymið í upprunalegum álfilmuumbúðum til varnar gegn ljósi.
Einu sinni á sólarhring.

Chiesi.

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR ÞYNNUR

1. HEITI LYFS

Envarsus 4 mg forðatöflur
takrólímus

2. VIRK(T) EFNI

Hver forðatafla inniheldur 4 mg takrólímus (sem einhýdrat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðlinum.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 forðatöflur
60 forðatöflur
90 forðatöflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.
Einu sinni á sólarhring.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Gleypið ekki þurrkefnið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist
Nota skal allar forðatöflurnar innan 45 daga eftir að álfilmuumbúðirnar hafa verið opnaðar.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.
Geymið í upprunalegum álfilmuumbúðum til varnar gegn ljósi..

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Envarsus 4 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNA

1. HEITI LYFS

Envarsus 4 mg forðatöflur
tacrolimus

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Chiesi

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Einu sinni á sólarhring

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁLFILMUUMBÚÐIR

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Envarsus 4 mg forðatöflur
tacrolimus
Til inntöku.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

30 forðatöflur

6. ANNAÐ

Notið allar forðatöflurnar innan 45 daga eftir að álfilmuumbúðirnar hafa verið opnaðar.
Geymið í upprunalegum álfilmuumbúðum til varnar gegn ljósi.
Einu sinni á sólarhring.

Chiesi.

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Envarsus 0,75 mg forðatöflur
Envarsus 1 mg forðatöflur
Envarsus 4 mg forðatöflur

takrólímus

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.
- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Envarsus og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Envarsus
3. Hvernig nota á Envarsus
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Envarsus
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Envarsus og við hverju það er notað

Envarsus inniheldur virka efnið takrólímus. Það er ónæmisbælandi lyf. Eftir nýrna- eða lifrarígræðslu reynir ónæmiskerfi líkamans að hafna nýja líffærinu.

Envarsus er notað til að stjórna ónæmissvörun líkamans og gera líkamanum kleift að sætta sig við ígrædda líffærið.

Einnig getur Envarsus verið gefið við yfirstandandi höfnun ígræddrar lifrar, nýra, hjarta eða annars líffæris þegar fyrri meðferð var ekki nægjanleg til að stjórna ónæmissvörun eftir ígræðslu.

Envarsus er notað handa fullorðnum.

2. Áður en byrjað er að nota Envarsus

Ekki má nota Envarsus
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir takrólímus eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir sírólímus eða einhverju makrólíðsýklalyfi (t.d. erýtrómýcíni, claritrómýcíni, jósamýcíni).

Varnaðarorð og varúðarreglur
Envarsus inniheldur virka innihaldsefnið takrólímus í formi forðalyfs. Envarsus er tekið einu sinni á sólarhring og er **ekki** víxlanlegt við önnur fyrirliggjandi lyf sem innihalda takrólímus (skjótvirk lyf eða forðalyf) með jafnháum skammti fyrir skammt.

Leitið ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en Envarsus er notað:
- ef þú ert með eða hefur verið með lifrarsjúkdóma.
- ef þú ert með niðurgang í meira en einn dag.

- ef þú tekur lyf sem minnst er á hér að neðan undir „Notkun annarra lyfja samhliða Envarsus“.
- ef þú ert með breytta rafvirkni í hjartanu sem kallast „QT-lenging“.
- miklum verk í kvið með eða án annarra einkenna á borð við kuldahroll, hita, ógleði eða uppköst.
- sýkingu sem veldur nýrnakvillum eða taugaeinkennum.
- höfuðverk, breyttu andlegu ástandi, flogum og sjóntruflunum.
- slappleika, breytingu á húð- eða augnlit, færð gjarnan marbletti, sýkingu, hósta, blóðleysi.
- ef þú ert með eða hefur fengið skemmdir í minnstu æðar líkamans, sem kallast segaöræðakvilli/ blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun / blóðlýsuþvageitrunarheilkenni. Láttu lækninn vita ef þú færð einkenni eins og hita, marbletti undir húðina (sem geta litið út eins og rauðar doppur), óútskýrða þreytu, rugl, gulnun húðar eða augna, minnkuð þvaglát, sjóntap eða krampa (sjá kafla 4). Þegar takrólímus er tekið ásamt sírólímusi eða everólímusi getur hættan á að fá þessi einkenni aukist.

Forðist notkun náttúrulyfja, t.d. jóhannesarjurtar *(Hypericum perforatum)* eða einhverra annarra náttúrulyfja, þar sem þau geta haft áhrif á verkun og skammt Envarsus sem nauðsynlegt er að fá. Ef þú ert í vafa skaltu leita ráða hjá lækninum áður en þú tekur einhver náttúrulyf.

Læknirinn gæti þurft að aðlaga skammtinn af Envarsus eða hann gæti ákveðið að hætta meðferð með takrólímus.

Þú skalt hafa reglulega samband við lækninn. Annað slagið getur læknirinn þurft að taka blóðprufu eða þvagprufu, gera rannsókn á hjartastarfsemi eða mæla sjón til að ákveða réttan skammt af Envarsus.

Þú skalt takmarka veru þína í sól og útfjólubláu ljósi meðan þú ert að nota Envarsus. Ástæðan er sú að ónæmisbælandi lyf geta aukið hættu á húðkrabbameini. Þú skalt klæðast viðeigandi hlífðarfatnaði og nota sólarvörn með háum sólvarnarstuðli.

Börn og unglingar
Ekki er mælt með notkun Envarsus handa börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Envarsus
Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils og náttúrulyf.

Ekki er mælt með notkun Envarsus samhliða ciklósporíni (annað lyf sem notað er til að fyrirbyggja höfnun ígrædds líffæris).

Ef þú þarft að hitta annan lækni en sérfræðinginn í líffæraígræðslum skaltu láta lækninn vita að þú sért í meðferð með takrólímus. Læknirinn gæti þurft að ráðfæra sig við sérfræðinginn um það hvort þú eigir að nota annað lyf sem gæti hækkað eða lækkað gildi takrólímus í blóðinu.

Önnur lyf sem þú notar geta haft áhrif á blóðþéttni Envarsus og Envarsus getur haft áhrif á blóðþéttni annarra lyfja sem notuð eru og því getur þurft að gera hlé á meðferðinni, stækka eða minnka skammta Envarsus.

Hækkanir á gildum takrólímus í blóði hafa komið fram hjá sumum sjúklingum á meðan þeir taka önnur lyf. Það gæti leitt til alvarlegra aukaverkana eins og vandamála í nýrum, taugakerfi og hjartsláttartruflana (sjá kafla 4).
Áhrif á gildi Envarsus í blóði geta komið fram mjög stuttu eftir að meðferð með öðru lyfi er hafin og því gæti þurft að fylgjast reglulega með blóðgildum Envarsus á fyrstu dögum meðferðar með öðru lyfi, og svo reglulega á meðan meðferð með öðru lyfi stendur yfir. Sum önnur lyf geta valdið lækkun á gildum takrólímus í blóði, sem gæti aukið hættuna á að líkaminn hafni ígrædda líffærinu. Einkum skaltu segja lækninum ef þú er að nota eða hefur nýlega notað lyf svo sem:
- sveppalyf og sýklalyf, einkum svokölluð makrólíð sýklalyf sem notuð eru við sýkingum (t.d. ketókónazól, flúkónazól, ítrakónazól, posakónazól, vorikónazól, klótrímazól, ísavúkónazól, mikónazól, caspófúngín, telitrómýcín, erýtrómýcín, klaritrómýcín, jósamýcín, azitrómýcín, rifampicín rifabútín, ísóníazíð og flúcloxacillín)

- letermóvír, notað til koma í veg fyrir sjúkdóm af völdum CMV (mannacýtómegalóveiru)
- HIV próteasa hemla (t.d. ritónavír, nelfinavír, sakvínavír), örvunarlyfið kóbísistat og samsettar töflur, eða HIV-bakritahemla sem ekki eru núkleósíð (efavírenz, etravírín, nevírapín), notuð til meðferðar á HIV sýkingu
- HCV próteasa hemla (t.d. telaprevír, boceprevír, samsetninguna ombitasvír/paritaprevír/ritonavír, með eða án dasabúvírs, elbasvír/grazóprevír, og glecaprevír/píbrentasvír), notaðir til meðferðar við lifrarbólgu C
- nilotinib og imatinib, idelalisíb, ceritiníb, crízótiníb, apalútamíð, enzalútamíð eða mítótan (notuð til að meðhöndla tiltekin krabbamein)
- mykófenólsýru, sem notuð er til að bæla ónæmiskerfið til þess að koma í veg fyrir höfnun líffæraígræðslu
- lyf við magasári og bakflæði (t.d. ómeprazól, lansóprazól eða címetidín)
- uppsölulyf, notuð við ógleði og uppköstum (t.d. metóclópramíð)
- cisapríð eða sýrubindandi magnesíum-ál-hýdroxíð, notuð við brjóstsviða
- getnaðarvarnartöflur og aðra hormónameðferð með etinýlestradíóli, hormónameðferð með danazóli
- lyf sem notuð eru við háum blóðþrýstingi eða hjartasjúkdómum (t.d. nífedipín, nícardipín, diltíazem og verapamíl)
- lyf við hjartsláttaróreglu (t.d. amíódarón)
- lyf sem kölluð eru statín sem notuð eru til meðferðar á hækkuðu kólesteróli og þríglýseríðum
- carbamazepín, fenýtóín eða fenóbarbital sem notuð eru við flogaveiki
- metamízól, notað við verkjum og hita
- barksterana prednisólón og metýlprednisólón sem tilheyra flokki barkstera og eru notuð við bólgu eða til að bæla niður ónæmiskerfið (t.d. við höfnun ígræðslu)
- nefazódón sem notað er við þunglyndi
- náttúrulyf sem innihalda jóhannesarjurt (St. John's Worth (*Hypericum perforatum*)) eða eru unnin úr *Schisandra sphenanthera*.
- kannabídíól (notað meðal annars til meðferðar á flogum)

Láttu lækninn vita ef þú ert í meðferð við lifrarbólgu C. Lyfjameðferðin við lifrarbólgu C gæti breytt lifrarstarfsemi þinni og haft áhrif á gildi takrólímus í blóði. Gildi takrólímus í blóði geta lækkað eða hækkað eftir því hvaða lyfjum við lifrarbólgu C hefur verið ávísað. Læknirinn gæti þurft að fylgjast náið með gildum takrólímus í blóðinu og gera viðeigandi breytingar á skammtinum eftir að þú byrjar í meðferð við lifrarbólgu C.

Segðu lækninum frá því ef þú tekur eða þarft að taka íbúprófen (notað við hita, bólgu og verkjum), sýklalyf (cotrimoxazól, vankómýsín eða amínóglýkósíðsýklalyf á borð við gentamísín), amfótericín B (notað við sveppasýkingum), eða veirulyf (notuð við veirusýkingum, t.d. acýklóvír, ganciklóvír, cídófóvír, foskarnet). Þessi lyf geta valdið því að nýrnakvillar og kvillar í taugakerfi versna ef þau eru tekin með Envarsus.

Láttu lækninn vita ef þú tekur sírólímus eða everólímus. Þegar takrólímus er tekið ásamt sírólímusi eða everólímusi getur hættan á að fá segaöræðakvilla, blóðflagnafæðarpurpura með segamyndun eða blóðlýsuþvageitrunarheilkenni aukist (sjá kafla 4).

Læknirinn þarf einnig að vita ef þú ert að nota kalíumuppbót eða ákveðin þvagræsilyf sem notuð eru við hjartabilun, háþrýstingi eða nýrnasjúkdómum (t.d. amílóríð, tríamteren, eða spírónólaktón) eða sýklalyfin trímetóprím eða kotrímoxazól sem geta aukið magn kalíums í blóði, bólgueyðandi gigtarlyf (t.d. íbúprófen) notuð við hita, bólgu og verkjum, segavarnarlyf (blóðþynningarlyf) eða sykursýkislyf til inntöku, meðan þú ert að nota Envarsus.

Ef þú þarft að fara í einhverja bólusetningu skaltu segja lækninum frá því áður.

Notkun Envarsus með mat eða drykk
Forðist neyslu greipaldins (einnig sem greipaldinsafa) meðan á meðferð með Envarsus stendur, þar sem það getur haft áhrif á þéttni þess í blóðinu.

Meðganga og brjóstagjöf
Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækninum áður en lyfið er notað.
Takrólímus berst út í brjóstamjólk. Því skaltu ekki hafa barn á brjósti meðan þú notar Envarsus.

Akstur og notkun véla
Þú mátt hvorki aka né nota tæki eða vélar ef þú finnur fyrir sundli eða syfju eða átt í erfiðleikum með að sjá skýrt eftir að hafa tekið Envarsus. Þessi einkenni eru algengari ef fólk neytir einnig áfengis.

Envarsus inniheldur laktósa
Envarsus inniheldur laktósa (mjólkursykur).
- Envarsus 0,75 mg töflur: 41,7 mg
- Envarsus 1 mg töflur: 41,7 mg
- Envarsus 4 mg töflur: 104 mg

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er notað.

3. Hvernig nota á Envarsus

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækninum eða lyfjafræðingi.
Einungis læknir með reynslu af meðferð líffæraþega má ávísa þér þessu lyfi.

Mikilvægar upplýsingar
Fullvissaðu þig alltaf um að þú sért að fá sama takrólímuslyf í hvert skipti sem þú leysir út lyfseðilinn nema sérfræðingur í líffæraígræðslum hafi samþykkt að skipta yfir í annað takrólímuslyf.
Þetta lyf á að taka inn einu sinni á sólarhring. Ef útlit lyfsins er ekki það sama og venjulega, eða ef skammtafyrirmæli hafa breyst, skaltu hafa samband við lækninn eða lyfjafræðing svo fljótt sem auðið er til þess að ganga úr skugga um að þú sért með rétt lyf.

Hversu mikið á að taka af Envarsus
Upphafsskammtur til að koma í veg fyrir höfnun líffæris verður ákvarðaður af lækninum og reiknaður út frá líkamsþunga þínum. Upphaflegir sólarhringsskammtar fyrst eftir ígræðslu verða almennt á bilinu: 0,11-0,17 mg fyrir hvert kg líkamsþunga á sólarhring, en það fer eftir því hvert ígrædda líffærið er. Þegar höfnun líffæris er meðhöndluð gætu sömu skammtar verið notaðir.

Skammtur fer eftir almennu ástandi þínu og öðrum ónæmisbælandi lyfjum sem þú notar. Eftir að meðferð með þessu lyfi er hafin mun læknirinn láta taka tíðar blóðprufur til að ákvarða réttan skammt. Eftir það þarf læknirinn að láta taka reglulegar blóðprufur til að ákvarða réttan skammt og til að aðlaga skammtinn öðru hverju. Læknirinn mun venjulega minnka skammtinn af Envarsus þegar ástand þitt er orðið stöðugt.

Hvernig skal taka Envarsus töflur
Envarsus á að taka inn einu sinni á sólarhring, yfirleitt á fastandi maga.

Taka skal töflurnar um leið og þær hafa verið teknar úr þynnunni. Gleypa skal töflurnar **heilar** með glasi af vatni. Ekki má gleypa þurrkefnið sem er í álfilmuumbúðunum.

Hversu lengi á að taka Envarsus töflur
Þú verður að nota Envarsus á hverjum degi svo lengi sem þú þarfnast ónæmisbælingar til að koma í veg fyrir höfnun ígrædda líffærisins. Þú skalt hafa reglulega samband við lækninn.

Ef notaður er stærri skammtur Envarsus en mælt er fyrir um
Hafir þú tekið of stóran skammt af Envarsus fyrir slysni skaltu hafa samband við lækninn eða næstu bráðamóttöku tafarlaust.

Ef gleymist að nota Envarsus
Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka. Takið töfluna eins fljótt og auðið er sama daginn.

Ef hætt er að nota Envarsus
Ef meðferð með Envarsus er hætt aukast líkur á höfnun ígrædda líffærisins. Þú átt ekki að hætta meðferð nema læknirinn segi þér að gera það.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Takrólímus dregur úr varnarviðbrögðum líkamans (ónæmiskerfisins), sem verður ekki eins vel í stakk búinn til að verjast sýkingum. Þess vegna getur verið að þú fáir frekar sýkingar meðan þú tekur Envarsus. Sumar sýkingar geta verið alvarlegar eða banvænar og geta verið af völdum baktería, veira, sveppa, sníkla, eða aðrar sýkingar.
Láttu lækninn tafarlaust vita ef þú finnur fyrir eftirfarandi einkennum sýkingar:
- Hiti, hósti, hálssærindi, slappleiki eða almenn vanlíðan.
- Minnisleysi, erfiðleikar með að hugsa, erfiðleikar með gang eða blinda – þetta getur komið vegna alvarlegrar sýkingar í heila sem kemur örsjaldan fyrir og getur verið banvæn (ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga, PML)

Hafið tafarlaust samband við lækninn ef vart verður við alvarlegar aukaverkanir.
Alvarlegar aukaverkanir sem geta komið fram eru m.a. ofnæmis- og bráðaofnæmisviðbrögð. Tilkynnt hefur verið um góðkynja og illkynja æxli eftir meðferð með Envarsus.

Láttu lækninn tafarlaust vita ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum eða ef þig grunar að þær séu til staðar:

Alvarlegar algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):
- Rof á meltingarvegi: slæmur kviðverkur með eða án annarra einkenna, eins og hrolli, hita, ógleði eða uppköstum.
- Ófullnægjandi starfsemi ígrædds líffæris.
- Þokusýn.

Alvarlegar sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):
- Segaöræðakvilli (skemmdir í minnstu æðar líkamans) þ.m.t. blóðlýsuþvageitrunarheilkenni, sjúkdómur með eftirfarandi einkennum: lítil eða engin þvaglosun (bráð nýrnabilun), mikil þreyta, gulnun húðar eða augna (gula) og óeðlilegt mar eða blæðing og merki um sýkingu.

Alvarlegar mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1 000 einstaklingum):
- Blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun: sjúkdómur sem felur í sér að skemmdir verða í minnstu æðum líkamans og einkennist af hita og marblettum undir húð, sem geta litið út eins og rauðir dílar á stærð við nálarodd, með eða án óútskýrðrar mikillar þreytu, rugls, gulnunar í húð eða augum (gulu), með einkennum bráðrar nýrnabilunar (lítil eða engin þvaglosun), sjóntaps og krampa.
- Húðþekjudrepslos: fleiður eða blöðrur á húð eða slímhúðum, rauð bólgin húð sem getur losnað af stórum hlutum líkamans.
- Blinda.

Alvarlegar aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 000 einstaklingum):
- Stevens-Johnson heilkenni: óútskýrður verkur víða í húð, þroti í andliti, alvarlegur sjúkdómur sem lýsir sér með blöðrumyndun í húð, munni, augum og á kynfærum, ofsakláði, bólga í tungu, rauð eða fjólublá húðútbrot sem dreifa sér, húðflögnun.
- Margbreytilegur sleglahraðtaktur *(Torsades de pointes)*: breyting á hjartsláttartíðni sem getur verið með einkennum eða án einkenna, svo sem brjóstverk (hjartaöng), yfirliði, svima eða ógleði, hjartsláttarónotum (fundið fyrir hjartslætti) og erfiðleikum við öndun.

Alvarlegar aukaverkanir – tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):
- Tækifærissýkingar (af völdum baktería, sveppa, veira og frumdýra): langvinnur niðurgangur, sótthiti og særindi í hálsi.
- Tilkynnt hefur verið um góðkynja og illkynja æxli eftir meðferð sem afleiðingu ónæmisbælingar.
- Greint hefur verið frá tilvikum rauðkornskímfrumnafæðar (verulega mikil fækkun rauðra blóðkorna), rauðalosblóðleysis (fækkun rauðra blóðkorna vegna óeðlilegs niðurbrots ásamt þreytu) og daufkyrningafæðar með sótthita (fækkun ákveðinnar gerðar hvítra blóðkorna sem bregðast við sýkingum, ásamt hita). Ekki er nákvæmlega þekkt hversu oft þessar aukaverkanir koma fram. Hugsanlega ertu ekki með nein einkenni, eða þú gætir fundið fyrir eftirfarandi einkennum, eftir því hversu alvarlegt ástandið er: þreyta, sinnuleysi, óeðlilega föl húð (fölvi), mæði, sundl, höfuðverkur, brjóstverkur og hand- og fótkuldi.
- Tilvik kyrningaleysis (veruleg fækkun hvítra blóðkorna ásamt sárum í munni, hita og sýkingu/-um). Hugsanlega ertu ekki með nein einkenni, eða þú gætir fundið fyrir skyndilegum hita, kuldahrolli og hálssærindum.
- Ofnæmis- og bráðaofnæmisviðbrögð með eftirfarandi einkennum: skyndileg útbrot með kláða (ofsakláði), bólga í höndum, fótum, ökklum, andliti, vörum, munni eða hálsi (sem getur valdið kyngingarerfiðleikum eða öndunarerfiðleikum), og þér getur fundist vera að líða yfir þig.
- Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni: höfuðverkur, rugl, skapsveiflur, krampar og sjóntruflanir. Þetta gætu verið einkenni sjúkdóms sem kallast afturkræft aftara heilakvillaheilkenni, sem sumir sjúklingar í meðferð með takrólímusi hafa greint frá.
- Sjóntaugarkvilli (afbrigðileiki í sjóntaug): sjónvandamál, t.d. þokusýn, breytingar á litasjón, erfiðleikar við að greina smáatriði eða takmarkað sjónsvið.

Eftirtaldar aukaverkanir geta líka komið fram eftir gjöf Envarsus og geta verið alvarlegar:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):
- Blóðsykurshækkun, sykursýki, blóðkalíumhækkun
- Svefnörðugleikar
- Skjálfti, höfuðverkur
- Háþrýstingur
- Óeðlileg lifrarpróf
- Niðurgangur, ógleði
- Nýrnavandamál

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):
- Fækkun blóðkorna (blóðflagna, rauðra eða hvítra blóðkorna), fjölgun hvítra blóðkorna, breytingar á fjölda rauðra blóðkorna (sést í blóðrannsóknum)
- Minnkað magnesíum, fosfat, kalíum, kalsíum eða natríum í blóði, of mikill vökvi í líkamanum, aukin þvagsýra í blóði eða blóðfitur, minnkuð matarlyst, lystarleysi, súrara blóð, aðrar breytingar á blóðsöltum (sést í blóðrannsóknum)
- Kvíðaeinkenni, rugl og vistarfirring, þunglyndi, skapbreytingar, martröð, ofskynjanir, geðtruflanir
- Flog, truflanir á meðvitund, náladofi og dofi (stundum sársaukafullur) í höndum og fótum, sundl, skriftruflanir, taugakvillar
- Aukið ljósnæmi, augnkvillar
- Suð fyrir eyrum
- Skert blóðflæði í æðum hjartans, hraðari hjartsláttur

- Blæðingar, blóðæð alveg stífluð eða að hluta til, lækkaður blóðþrýstingur
- Mæði, breytingar á lungnavef, uppsöfnun vökva í kringum lungu, hálsbólga, hósti, inflúensulík einkenni
- Bólgur eða sár sem valda kviðverkjum eða niðurgangi, magablæðingar, bólgur eða sár í munni, uppsöfnun vökva í kviði, uppköst, kviðverkir, meltingartruflanir, hægðatregða, vindgangur, uppþemba, linar hægðir, magaóþægindi
- Gallgangasjúkdómar, gulur litur á húð vegna lifrarkvilla, skemmdir á lifrarvef og lifrarbólga
- Kláði, útbrot, hárlos, þrymlabólur, aukin svitamyndun
- Verkir í liðum, útlimum eða baki, vöðvakrampar
- Ófullnægjandi nýrnastarfsemi, minnkuð þvagmyndun, skert eða sársaukafull þvaglát
- Almennt máttleysi, hiti, vökvasöfnun í líkamanum, verkir og vanlíðan, hækkun á ensíminu alkalískum fosfatasa í blóði, þyngdaraukning, truflun á líkamshitaskynjun

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):
- Breytingar á blóðstorknun, fækkun allra tegunda blóðkorna (sést í blóðprufum)
- Ofþornun
- Geðrofshegðun á borð við hugvillur, ofskynjanir og rugl
- Lækkuð gildi próteins eða sykurs í blóði, aukið fosfat í blóði
- Dá, blæðingar í heila, heilaslag, lömun, heilakvilli, truflanir á máli og málfari, minnistruflanir
- Ský á augasteini, heyrnarleysi sem er algjört eða að hluta til
- Óreglulegur hjartsláttur, hjartsláttur stöðvast, minnkuð afköst hjartans, kvilli í hjartavöðva, stækkun hjartavöðva, sterkari hjartsláttur, óeðlileg hjartalínurit, hjartsláttartíðni og púls óeðlilegur
- Blóðtappi í bláæð útlims, lost
- Öndunarerfiðleikar, öndunarfærakvillar, astmi
- Bráð eða langvinn bólga í brisi, bólga í innra byrði kviðveggjar, stífla í þörmum, hækkun á þéttni ensímsins amýlasa í blóði, bakflæði magainnihalds upp í háls, seinkuð magatæming
- Húðbólga, sviðatilfinning í sólarljósi
- Kvillar í liðum
- Þvagteppa, tíðaverkir og óeðlilegar tíðablæðingar
- Fjöllíffærabilun, flensulík veikindi, aukið næmi fyrir hita og kulda, þyngsli fyrir brjósti, taugaóstyrkur eða óvenjuleg líðan, aukning á ensíminu laktat dehýdrogenasa í blóðinu, þyngdartap

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1 000 einstaklingum):
- Smáblæðingar í húð vegna blóðtappa
- Aukinn vöðvastífleiki
- Heyrnarleysi
- Uppsöfnun vökva í kringum hjartað
- Bráð andnauð
- Blöðrumyndun í brisi, forstig stíflu í þörmum
- Truflanir á blóðflæði í lifur
- Alvarlegur sjúkdómur sem lýsir sér með blöðrumyndun í húð, munni, augum og á kynfærum;
- Aukinn hárvöxtur
- Þorsti, byltur, herpingur fyrir brjósti, minnkuð hreyfigeta, sár

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 000 einstaklingum):
- Vöðvaslappleiki
- Heyrnarskerðing
- Óeðlileg niðurstaða hjartaómskoðunar
- Lifrarbilun
- Sársaukafull þvaglát ásamt blóði í þvagi
- Aukning á fituvef

Tilkynning aukaverkana
Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Envarsus

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni, þynnunni og álfilmuumbúðum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 25°C
Geymið í upprunalegum álfilmuumbúðum til varnar gegn ljósi.

Notið allar forðatöflurnar innan 45 daga eftir að álfilmuumbúðirnar hafa verið opnaðar.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Envarsus inniheldur
- Virka innihaldsefnið er takrólímus.

  Envarsus 0,75 mg forðatöflur
  Hver forðatafla inniheldur 0,75 mg takrólímus (sem einhýdrat).

  Envarsus 1 mg forðatöflur
  Hver forðatafla inniheldur 1 mg takrólímus (sem einhýdrat).

  Envarsus 4 mg forðatöflur
  Hver forðatafla inniheldur 4 mg takrólímus (sem einhýdrat).

- Önnur innihaldsefni eru hýprómellósi, laktósaeinhýdrat, makrógól 6000, póloxamer 188, magnesíumsterat, vínsýra (E334), bútýltengt hýdroxýtólúen (E321), dímetíkón 350.

Lýsing á útliti Envarsus og pakkningastærðir
Envarsus 0,75 mg forðatöflur eru sporöskjulaga, hvít til beinhvít, óhúðuð tafla, þrykkt með „0.75“ á annarri hliðinni og „TCS“ á hinni hliðinni.
Envarsus 1 mg forðatöflur eru sporöskjulaga, hvít til beinhvít, óhúðuð tafla, þrykkt með „1“ á annarri hliðinni og „TCS“ á hinni hliðinni
Envarsus 4 mg forðatöflur eru sporöskjulaga, hvít til beinhvít, óhúðuð tafla, þrykkt með „4“ á annarri hliðinni og „TCS“ á hinni hliðinni

Envarsus er afgreitt í PVC/ál-þynnum sem innihalda 10 töflur. Þremur þynnum er pakkað saman í hlífðarumbúðir úr álfilmu sem innihalda þurrkefni. Pakkningar með 30, 60 og 90 forðatöflum eru fáanlegar.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

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

Framleiðandi
Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straβe 51 - 61
59320 Ennigerloh
Þýskaland
eða
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via San Leonardo 96
43122 Parma
Ítalía
eða
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Austurríki

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

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

Hrvatska
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

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

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

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

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

Latvija
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

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

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

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

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

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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: http://www.ema.europa.eu.