

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Envarsus 0.75 mg pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod
Envarsus 1 mg pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod
Envarsus 4 mg pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Envarsus 0.75 mg pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod

Kull pillola li terġi l-mediċina bil-mod fiha 0.75 mg tacrolimus (bħala monohydrate).

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola fiha 41.7 mg lactose monohydrate.

Envarsus 1 mg pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod

Kull pillola li terġi l-mediċina bil-mod fiha 1 mg tacrolimus (bħala monohydrate).

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola fiha 41.7 mg lactose monohydrate.

Envarsus 4 mg pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod

Kull pillola li terġi l-mediċina bil-mod fiha 4 mg tacrolimus (bħala monohydrate).

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola fiha 104 mg lactose monohydrate.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola li terġi l-mediċina bil-mod.

Envarsus 0.75 mg pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod

Pillola ovali ta' lewn abjad sa abjad maħmuġ, mhux miksija, imnaqqxa b'"0.75" fuq naħa waħda u "TCS" fuq in-naħa l-oħra.

Envarsus 1 mg pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod

Pillola ovali ta' lewn abjad sa abjad maħmuġ, mhux miksija, imnaqqxa b'"1" fuq naħa waħda u "TCS" fuq in-naħa l-oħra.

Envarsus 4 mg pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod

Pillola ovali ta' lewn abjad sa abjad maħmuġ, mhux miksija, imnaqqxa b'"4" fuq naħa waħda u "TCS" fuq in-naħa l-oħra

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Profilassi ta' rifjut ta' trapjanti f'riċevituri adulti ta' *allograft* tal-kliewi jew tal-fwied.

Kura ta' rifjut ta' allograft rezistenti għal kura bi prodotti mediċinali immunosoppressivi oħra f'pazjenti adulti.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Envarsus huwa formulazzjoni orali ta' darba kuljum ta' tacrolimus. Terapija b'tacrolimus teħtieġ monitoraġġ bir-reqqa minn ħaddiema kwalifikati u mgħammra kif meħtieġ. Dan il-prodott mediċinali għandu jiġi preskritt biss, u bidliet fit-terapija immunosoppressiva għandhom jinbdew biss minn tobbja b'esperjenza ta' terapija immunosoppressiva u fl-immaniġġjar ta' pazjenti li kellhom trapjant.

Bidla involontarja, mhux intenzjonata, jew mhux issorveljata ta' formulazzjonijiet li jerġu l-mediċina b'mod immedjat jew bil-mod ta' tacrolimus hija perikoluża. Dan jista' jwassal għal rifjut tat-trapjant jew għal inċidenza akbar ta' reazzjonijiet avversi, inkluż immunosoppressjoni nieqsa jew eċċessiva, minhabba differenzi klinikament rilevanti fl-esponiment sistemiku għal tacrolimus. Il-pazjenti għandhom jinżammu fuq formulazzjoni waħda ta' tacrolimus bil-kors ta' dożaġġ ta' kuljum li jikkorrispondi; tibdil fil-formulazzjoni jew fil-kors għandu jsir biss taħt is-superviżjoni mill-qrib ta' speċjalista tat-trapjanti (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). Wara bidla għal kwalunkwe formulazzjoni alternattiva, għandu jsir monitoraġġ tal-mediċina terapewtika u għandhom isiru aġġustamenti fid-doża biex jiġi żgurat li jinżamm l-esponiment sistemiku għal tacrolimus.

Pożoloġija

Id-doži inizjali rakkomandati ppreżentati taħt huma maħsuba biex iservu biss bħala linja gwida. Tacrolimus bħala rutina jingħata flimkien ma' sustanzi immunosoppressivi oħra fil-perjodu inizjali ta' wara l-operazzjoni. Id-doża tista' tvarja skont il-kors immunosoppressiv magħżul.

Iddożar ta' Envarsus għandu jkun ibbażat primarjament fuq valutazzjonijiet kliniċi ta' rifjut u tolleranza f'kull pazjent individwali megħjun permezz ta' monitoraġġ tal-livelli fid-demm (ara isfel taħt "Monitoraġġ tal-mediċina terapewtika"). Jekk ikunu evidenti sinjali kliniċi ta' rifjut, għandha tiġi kkunsidrata bidla fil-kors immunosoppressiv.

Peress li tacrolimus huwa sustanza bi tneħħija baxxa, aġġustamenti fil-kors ta' dożaġġ jistgħu jiehdu diversi ġranet qabel ma jintlaħaq stat fiss.

Biex jitrażżan ir-rifjut tat-trapjant, għandha tinżamm immunosoppressjoni; konsegwentement, ma jista' jingħata l-ebda limitu għat-tul tat-terapija orali.

Doži ta' Envarsus normalment jitnaqqsu fil-perjodu ta' wara t-trapjant. Bidliet wara t-trapjant fil-kondizzjoni tal-pazjent jistgħu jbiddu l-farmakokinetika ta' tacrolimus u jistgħu jeħtieġu aktar bidliet fid-doża.

Doża minsija

Doża minsija għandha tittiehed malajr kemm jista' jkun fl-istess ġurnata. L-ghada m'għandhiex tittiehed doża doppja.

Profilassi ta' rifjut ta' trapjant tal-kliewi

Terapija ta' Envarsus għandha tinbeda b'doża ta' 0.17 mg/kg/kuljum mogħtija darba kuljum filgħodu. L-ghoti għandu jinbeda' fi żmien 24 siegħa wara li tintemm l-operazzjoni.

Profilassi ta' rifjut ta' trapjant tal-fwied

Terapija ta' Envarsus għandha tinbada b' doża ta' 0.11-0.13 mg/kg/kuljum mogħtija darba kuljum filgħodu. L-għoti għandu jinbada' fi żmien 24 siegħa wara li tintemm l-operazzjoni.

Bidla ta' pazjenti kkurati b' Prograf jew Advagraf għal Envarsus - pazjenti bi trapjant ta' allograft

Envarsus **ma jistax** jinbidel ma' mediċini oħra eżistenti li fihom tacrolimus (li jerħu l-mediċina b' mod immedjat jew bil-mod) fuq bażi ta' doża ugwali.

Pazjenti bi trapjant ta' allograft miżmuma fuq dożaġġ ta' Prograf (reħa immedjata) darbtejn kuljum jew Advagraf (darba kuljum) li jeħtieġu bidla għal Envarsus darba kuljum għandhom jinqalbu fuq bażi ta' doża totali ta' kuljum ta' 1:0.7 (mg:mg) u għalhekk id-doża ta' manteniment ta' Envarsus għandha tkun 30% inqas mid-doża ta' Prograf jew Advagraf.

Pazjenti stabbli li nqalbu minn prodotti ta' tacrolimus li jerħu l-mediċina b' mod immedjat (darbtejn kuljum) għal Envarsus (darba kuljum) fuq bażi ta' doża totali ta' kuljum ta' 1:0.7 (mg:mg), l-esponiment sistemiku medju għal tacrolimus (AUC_{0-24}) kien simili għal dak ta' tacrolimus li jerħi l-mediċina b' mod immedjat. Ir-relazzjoni bejn il-livelli l-aktar baxxi ta' tacrolimus (C_{24}) u l-esponiment sistemiku (AUC_{0-24}) għal Envarsus hija simili għal dik ta' tacrolimus li jerħi l-mediċina b' mod immedjat. Ma sarux studji dwar bidla ta' pazjenti minn Advagraf għal Envarsus; madankollu, *data* minn voluntiera f' saħħithom tissuggerixxi li tapplika l-istess rata ta' bidla bħall-bidla minn Prograf għal Envarsus.

Waqf bidla minn prodotti ta' tacrolimus li jerħu l-mediċina b' mod immedjat (per eżempju, kapsuli Prograf) jew minn kapsuli ta' Advagraf li jerħu l-mediċina bil-mod għal Envarsus, għandhom jitkejlu l-aktar livelli baxxi qabel il-bidla u fi żmien ġimagħtejn wara l-bidla. Wara l-bidla għandhom isiru aġġustamenti fid-doża sabiex jiġi żgurat li jinżamm esponiment sistemiku simili. Għandu jiġi nnutat li pazjenti suwed jista' jkollhom bżonn doża oġhla biex jilħqu l-aktar livelli baxxi mmirati.

Bidla minn ciclosporin għal tacrolimus

Għandu jkun hemm attenzjoni meta pazjenti jinqalbu minn terapija ibbażata fuq ciclosporin għal terapija ibbażata fuq tacrolimus (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5). L-għoti flimkien ta' ciclosporin u tacrolimus mhux rakkomandat. Terapija ta' tacrolimus għandha tinbada wara li jiġu kkunsidrati l-konċentrazzjoni ta' ciclosporin fid-demm u l-kondizzjoni klinika tal-pazjent. L-iddożar għandu jiġi ttardjat fil-preżenza ta' livelli elevati ta' ciclosporin fid-demm. Fil-prattika, terapija ibbażata fuq tacrolimus tkun ġiet mibdija 12 sa 24 siegħa wara li jkun twaqqaf ciclosporin. Monitoraġġ tal-livelli ta' ciclosporin fid-demm għandu jtkompla wara l-bidla peress li t-tneħħija ta' ciclosporin tista' tiġi affettwata.

Kura ta' rifjut ta' allograft

Doži miżjudi ta' tacrolimus, terapija supplimentari ta' kortikosteroidi, u l-introduzzjoni ta' korsijiet qosra ta' anti-korpi mono-/poliklonali kollha nużaw biex jiġu mmaniġġati episodji ta' rifjut. Jekk jiġu nnutati sinjali ta' tossiċità bħal reazzjonijiet avversi severi (ara sezzjoni 4.8), id-doża ta' Envarsus għandha mnejn tkun teħtieġ li tiġi mnaqqa.

Kura ta' rifjut ta' allograft wara trapjant tal-kliwi jew tal-fwied

Għal bidla minn immunosoppressanti oħra għal tacrolimus darba kuljum, il-kura għandha tinbada bid-doża orali tal-bidu rakkomandata fi tapjant tal-kliwi u tal-fwied rispettivament għall-profilassi ta' rifjut tat-trapjant.

Monitoraġġ tal-mediċina terapewtika

L-iddożar għandu jiġi bbażat primarjament fuq il-valutazzjonijiet kliniċi ta' rifjut u tolleranza f' kull pazjent individwali meħjun minn monitoraġġ tal-aktar livelli baxxi ta' tacrolimus fid-demm shiħ.

Bħala għajnuna biex jiġi ottimizzat id-dożaġġ, hemm disponibbli diversi immunoassays biex jiġu determinati l-konċentrazzjonijiet ta' tacrolimus fid-demm shiħ. Paraguni tal-konċentrazzjonijiet mil-letteratura ppubblikata ma' valuri individwali fil-prattika klinika għandhom jiġu evalwati b' attenzjoni u b' għarfien tal-metodi tal-analiżi użati. Fil-prattika klinika kurrenti, il-livelli fid-demm shiħ huma

mmonitorjati bl-użu ta' metodi ta' immunoassays. Ir-relazzjoni bejn l-aktar livelli baxxi ta' tacrolimus u l-esponiment sistemiku (AUC_{0-24}) hija kkorrelata tajjeb u hija simili bejn il-formulazzjoni li terfi l-medicina b'mod immedjat u Envarsus.

L-aktar livelli baxxi ta' tacrolimus fid-demmm għandhom jiġu mmonitorjati matul il-perjodu ta' wara t-trapjant. L-aktar livelli baxxi ta' tacrolimus fid-demmm għandhom jiġu determinati madwar 24 siegħa wara d-dożagġ ta' Envarsus, eżatt qabel id-doża li jmiss. L-aktar livelli baxxi ta' tacrolimus għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib ukoll wara bidla minn prodotti ta' tacrolimus, aġġustamenti fid-doża, bidliet fil-kors immunosoppressiv, jew għoti fl-istess waqt ta' sustanzi li jistgħu jbiddu l-koncentrazzjonijiet ta' tacrolimus fid-demmm shih (ara sezzjoni 4.5). Il-frekwenza ta' monitoraġġ tal-livell tad-demmm għandha tkun ibbażata fuq il-htigijiet kliniċi. Peress li tacrolimus huwa sustanza bi tnehhija baxxa, wara aġġustamenti fil-kors tad-doża ta' Envarsus jista' jieh diversi granet qabel ma jintlaħaq l-istat fiss immirat.

Data minn studji kliniċi tissuggerixxi li l-maġġoranza tal-pazjenti jistgħu jkunu mmanigġjati b'suċċess jekk l-aktar livelli baxxi ta' tacrolimus fid-demmm jinżammu taht 20 ng/mL. Huwa mehtieg li tiġi kkunsidrata l-kondizzjoni klinika tal-pazjent meta jiġu interpretati l-livelli fid-demmm shih. Fil-prattika klinika, il-livelli l-aktar baxxi fid-demmm shih kienu ġeneralment fil-firxa ta' 5-20 ng/mL f'pazjenti bi trapjanti tal-kliwi fil-perjodu bikri ta' wara t-trapjant, u 5-15 ng/mL waqt terapija sussegwenti ta' manteniment.

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti anzjani (>65 sena)

Bhalissa m'hemmx evidenza disponibbli li tindika li d-doża għandha tiġi aġġustata f'pazjenti anzjani.

Indeboliment tal-fwied

F'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied għandu mnejn ikun mehtieg tnaqqis fid-doża sabiex l-aktar livelli baxxi ta' tacrolimus fid-demmm jinżammu fil-firxa mmirata rakkomandata.

Indeboliment tal-kliwi

Peress li l-farmakokinetika ta' tacrolimus mhux affettwata mill-funzjoni tal-kliwi (ara sezzjoni 5.2), mhux mehtieg aġġustament fid-doża. Madankollu, minhabba l-potenzjal nefrotossiku ta' tacrolimus, huwa rakkomandat monitoraġġ bir-reqqa tal-funzjoni tal-kliwi (inkluz sensiela ta' koncentrazzjonijiet ta' kreatinina fis-serum, kalkolu tat-tnehhija tal-kreatinina, u monitoraġġ tal-produzzjoni tal-awrina).

Razza

Meta mqabbla ma' Kawkasi, pazjenti suwed jistgħu jkunu jehtiegu dozi oghla ta' tacrolimus biex jintlaħqu livelli minimi simili. Fi studji kliniċi pazjenti maqluba minn Prograf darbtejn kuljum ġew maqluba għal Envarsus f'1:0.85 (mg:mg).

Sess

M'hemmx evidenza li pazjenti rġiel u nisa jehtiegu dozi differenti biex jintlaħqu livelli minimi simili.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Envarsus fit-tfal taht l-età ta' 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa.

M'hemm l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Envarsus huwa formulazzjoni orali ta' tacrolimus li jingħata darba kuljum. Huwa rakkomandat li d-doża orali ta' kuljum ta' Envarsus tingħata darba kuljum filgħodu.

Il-pilloli għandhom jinbelgħu shah ma' likwidu (preferibbilment ilma) minnufih wara t-tnehhija mill-folja. Envarsus ġeneralment għandu jittiehed fuq stonku vojta biex jintlaħaq assorbiment massimu (ara sezzjoni 5.2).

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ma jibilgħux id-desikkant.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Sensittività eċċessiva għal macrolides oħra.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Żbalji fl-għoti tal-medicina, inklużi sostituzzjoni involontarja, mhux intenzjonata jew mhux issorveljata ta' formulazzjonijiet ta' tacrolimus li jerġu l-medicina b'mod immedjat jew bil-mod ġew osservati b'tacrolimus. Dan wassal għal reazzjonijiet avversi serji, inkluż rifjut tat-trapjant, jew reazzjonijiet avversi oħra li jistgħu jkunu konsegwenza ta' esponiment baxx jew esponiment żejjed għal tacrolimus. Il-pazjenti għandhom jinżammu fuq formulazzjoni waħda ta' tacrolimus bil-kors ta' dożaġġ ta' kuljum li jikkorrispondi; tibdil fil-formulazzjoni jew fil-kors għandu jsir biss taht superviżjoni mill-qrib ta' speċjalista tat-trapjanti (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Għall-kura ta' rifjut ta' allograft reżistenti għall-kura bi prodotti mediċinali immunosoppressivi oħra f'pazjenti adulti studji kliniċi għandhom mhumieq disponibbli għall-formulazzjoni ta' Envarsus li terġi l-medicina bil-mod.

Għall-profilassi ta' rifjut ta' trapjant f'riċevitori adulti ta' allograft tal-qalb, pulmon, frixa, jew imsaren data klinika għadha mhux disponibbli għal Envarsus.

Matul il-perjodu inizjali ta' wara t-trapjant, għandu jsir monitoraġġ tal-parametri li ġejjin fuq bażi ta' rutina: pressjoni, ECG, stat newroloġiku u viżiv, livelli ta' glucose fid-demmi fi stat sajjem, elettroliti (speċjalment potassium), testijiet tal-funzjoni tal-fwied u tal-kliewi, parametri ematoloġiċi, valuri ta' koagulazzjoni, u determinazzjonijiet tal-proteina fil-plażma. Jekk ikunu osservati bidliet klinikament rilevanti, għandhom jiġu kkunsidrati aġġustamenti fil-kors immunosoppressiv.

Sustanzi bil-potenzjal għal interazzjoni

Inibituri jew indutturi ta' CYP3A4 għandhom jittieġu flimkien ma' tacrolimus wara li tkun saret konsulta ma' speċjalista tat-trapjanti biss, minhabba l-potenzjal għal interazzjonijiet tal-medicina li jirriżultaw f'reazzjonijiet avversi serji inkluż rifjut jew tossiċità (ara sezzjoni 4.5).

Inibituri ta' CYP3A4

L-użu fl-istess ħin ma' inibituri ta' CYP3A4 jista' jżid il-livelli ta' tacrolimus fid-demmi, li jista' jwassal għal reazzjonijiet avversi serji, inkluż nefrotossiċità, newrotossiċità u QT imtawwal. Hu rakkomandat li l-użu ta' inibituri qawwija ta' CYP3A4 (bħal ritonavir, cobicistat, ketoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, telithromycin, clarithromycin jew josamycin) fl-istess ħin ma' tacrolimus għandu jiġi evitat. Jekk dan ma jistax jiġi evitat, il-livelli fid-demmi ta' tacrolimus għandhom jiġu mmonitorjati b'mod frekwenti, mill-ewwel ftit jiem minn meta sar l-għoti flimkien, taht is-superviżjoni ta' speċjalista tat-trapjanti, biex wiehed jagħmel l-aġġustamenti fid-doża ta' tacrolimus, jekk dan ikun xieraq, halli l-espożizzjoni għal tacrolimus tinżamm kemm jista' jkun l-istess. Barra minn hekk, anke l-funzjoni tal-kliewi, l-ECG inkluż l-intervall QT u l-kondizzjoni klinika tal-pazjent għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib.

L-aġġustament tad-doża jehtieg li jkun ibbażat fuq is-sitwazzjoni individwali ta' kull pazjent. Jista' jkun mehtieg it-tnaqqis immedjat tad-doża meta tinbeda l-kura (ara sezzjoni 4.5).

Bl-istess mod, it-twaqqif ta' inibituri ta' CYP3A4 jista' jaffettwa r-rata tal-metaboliżmu ta' tacrolimus, u b'hekk iwassal għal livelli subterapewtiċi ta' tacrolimus fid-demmi, u għalhekk jehtieg monitoraġġ u superviżjoni mill-qrib minn speċjalista tat-trapjanti.

Indutturi ta' CYP3A4

L-użu fl-istess hin ma' indutturi ta' CYP3A4 jista' jnaqqas il-livelli ta' tacrolimus fid-demm u potenzjalment iżid ir-riskju ta' rifjut tat-trapjant. Hu rakkomandat li l-użu ta' indutturi qawwija ta' CYP3A4 (bhal rifampicin, phenytoin, carbamazepine) fl-istess hin ma' tacrolimus għandu jiġi evitat. Jekk dan ma jistax jiġi evitat, il-livelli fid-demm ta' tacrolimus għandhom jiġu mmonitorjati b'mod frekwenti, mill-ewwel ftit jiem minn meta sar l-ghoti flimkien, taht is-superviżjoni ta' speċjalista tat-trapjanti, biex wieħed jagħmel l-aġġustamenti fid-doża ta' tacrolimus, jekk dan ikun xieraq, halli l-espożizzjoni għal tacrolimus tinzamm kemm jista' jkun l-istess. Il-funzjoni tat-trapjant għandha tkun immonitorjata mill-qrib ukoll (ara sezzjoni 4.5).

Bl-istess mod, it-twaqqif ta' indutturi ta' CYP3A4 jista' jaffettwa r-rata tal-metaboliżmu ta' tacrolimus, u b'hekk iwassal għal livelli supratherapewtiċi ta' tacrolimus fid-demm, u għalhekk jehtieġ monitoraġġ u superviżjoni mill-qrib minn speċjalista tat-trapjanti.

P-glikoproteina

Għandha tkun osservata kawtela meta tacrolimus jingħata flimkien ma' mediċini li jinibixxu l-P-glikoproteina, minhabba li tista' ssehh żieda fil-livelli ta' tacrolimus. Il-livelli ta' tacrolimus fid-demm shih u l-kundizzjoni klinika tal-pazjent għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib. Aġġustament tad-doża ta' tacrolimus jaf ikun mehtieġ (ara sezzjoni 4.5).

Preparazzjonijiet mill-hxejjex

Preparazzjonijiet mill-hxejjex li fihom St John's Wort (*Hypericum perforatum*) għandhom ikun evitati meta jittiehed tacrolimus minhabba r-riskju ta' interazzjoni li twassal għal tnaqqis kemm fil-koncentrazzjoni fid-demm kif ukoll fl-effett terapewtiku ta' tacrolimus (ara sezzjoni 4.5).

Interazzjonijiet ohra

L-ghoti flimkien ta' ciclosporin u tacrolimus għandu jiġi evitat u għandu jkun hemm attenzjoni meta tacrolimus jingħata lill-pazjenti li qabel kienu jirċievu ciclosporin (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

Konsum għoli ta' potassium jew diuretiċi li ma jnaqqasux il-potassium għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.5).

Ċerti kombinazzjonijiet ta' tacrolimus ma' sustanzi magħrufa li għandhom effetti newrotossiċi jistgħu jżidu r-riskju ta' dawn l-effetti (ara sezzjoni 4.5).

Vaccinazzjoni

Immunosoppressanti jistgħu jaffettwaw ir-respons għat-tilqim u tilqim matul il-kura b'tacrolimus jista' jkun inqas effettiv. L-użu ta' tilqim ħaj attenwat għandu jiġi evitat.

Nefrotossicità

Tacrolimus jista' jirriżulta f'indeboliment tal-funzjoni renali f'pazjenti wara t-trapjant. Indeboliment renali akut mingħajr intervent attiv jista' jipprogrressa għal indeboliment renali kroniku. Pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni renali għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib minhabba li jista' jkun li jkollu jitnaqqas id-dożaġġ ta' tacrolimus. Ir-riskju ta' nefrotossicità jista' jizdied meta tacrolimus jingħata fl-istess hin ma' mediċini assoċjati man-nefrotossicità (ara sezzjoni 4.5). L-użu ta' tacrolimus fl-istess hin ma' mediċini magħrufa li għandhom effetti nefrotossiċi għandu jiġi evitat. Meta l-ghoti flimkien ma jkunx jista' jiġi evitat, il-livell minimu ta' tacrolimus fid-demm u l-funzjoni renali għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib u jekk issehh nefrotossicità għandu jiġi kkunsidrat it-tnaqqis tad-dożaġġ.

Disturbi gastrointestinali

Perforazzjoni gastrointestinali kienet irrappurtata f'pazjenti kkurati b'tacrolimus. Peress li perforazzjoni gastrointestinali huwa avveniment ta' importanza medika li jista' jwassal għal kondizzjoni ta' periklu għall-ħajja jew serja, għandha tiġi kkunsidrata kura adegwata hekk kif isehħu sintomi jew sinjali suspettati. Peress li l-livelli ta' tacrolimus fid-demm jistgħu jinbidlu b'mod sinifikanti waqt episodji ta' dijarea, huwa rakkomandat aktar monitoraġġ tal-konċentrazzjonijiet ta' tacrolimus waqt episodji ta' dijarea.

Disturbi fl-għajnejn

Disturbi fl-għajnejn, li kultant iwasslu għal telf tal-vista, ġew irrappurtati f'pazjenti ttrattati b'tacrolimus. F'xi każijiet ġie rrapurtat li dawn waqfu meta saret bidla għal immunosoppressjoni alternattiva. Huwa rakkomandat li l-pazjenti jirrapportaw bidliet fl-akutezza tal-vista, bidliet fil-vista tal-kulur, vista m'ajpra, jew difett fil-kamp viżiv, u f'tali każijiet, hija rakkomandata evalwazzjoni minnufih b'riferiment għal oftalmologu kif xieraq.

Mikroaŋġjopatija trombotika (TMA, *thrombotic microangiopathy*) (inklużi purpura tromboċitopenika trombotika (TTP, *thrombotic thrombocytopenic purpura*) u sindrome uremiku emolitiku (HUS, *haemolytic uraemic syndrome*))

Id-dijanjsi ta' TMA, inklużi purpura tromboċitopenika trombotika (TTP) u sindrome uremiku emolitiku (HUS), li xi drabi twassal għal insuffiċjenza tal-kliwi jew riżultat fatali, għandha tiġi kkunsidrata f'pazjenti li jkollhom anemija emolitika, tromboċitopenija, għeja, manifestazzjoni newroloġika varjabbli, indeboliment renali, u deni. Jekk tiġi ddijanostikata t-TMA, huwa meħtieġ trattament fil-pront, u għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif ta' tacrolimus skont id-diskrezzjoni tat-tabib kuranti.

L-għoti fl-istess hin ta' tacrolimus ma' inibitur tal-mira mammiġera ta' rapamycin (mTOR, *mammalian target of rapamycin*) (eż., sirolimus, everolimus) jista' jżid ir-riskju ta' mikroaŋġjopatija trombotika (inklużi purpura tromboċitopenika trombotika u sindrome uremiku emolitiku).

Disturbi fil-qalb

F'okkażjonijiet rari kienu osservati ipertrofija ventrikolari jew tas-septum, irrappurtati bħala kardjomijopatiġi, f'pazjenti kkurati b'tacrolimus. Il-maġġoranza tal-każijiet kienu reversibbli, seħħew bl-inqas konċentrazzjonijiet ta' tacrolimus fid-demm ħafna oġġla mil-livelli massimi rakkomandati. Fatturi oħra osservati li jżidu r-riskju ta' dawn il-kondizzjonijiet kliniċi inkludew mard tal-qalb eżistenti minn qabel, użu ta' kortikosteroidi, pressjoni għolja, disfunzjoni tal-kliwi jew tal-fwied, infezzjonijiet, fluwidu żejjed, u edima. Għalhekk pazjenti li għandhom riskju għoli li jirċievu immunosoppressjoni sostanzjali għandhom ikunu mmonitorjati, bl-użu ta' proċeduri bħal ekokardjografija jew ECG qabel u wara t-trapjant (eż., fil-bidu wara 3 xhur u mbagħad wara 9-12-il xahar). Jekk jiżviluppaw xi anormalitajiet, għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża ta' tacrolimus, jew bidla fil-kura għal sustanza immunosoppressiva oħra. Tacrolimus jista' jtaħwal l-intervall QT iżda għalissa m'hemmx evidenza sostanzjali li jikkawża *Torsades de pointes*. Għandu jkun hemm attenzjoni f'pazjenti b'dijanjsi jew suspett tas-Sindrome kongenitali ta' QT Twil.

Disturbi limfoproliferattivi u tumuri malinni

Pazjenti kkurati b'tacrolimus kienu irrappurtati li żviluppaw disturbi limfoproliferattivi assoċjati mal-Virus Epstein-Barr (EBV - *Epstein-Barr Virus*) u tkabbir malinn ieħor, inklużi kanċers tal-gilda u sarkoma ta' Kaposi (ara sezzjoni 4.8). Taħlita ta' immunosoppressivi, bħal antikorpi antilimfoċitiċi (eż., basiliximab, daclizumab), mogħtija flimkien iżidu r-riskju ta' disturbi limfoproliferattivi assoċjati ma' EBV. Pazjenti negattivi għal EBV-*Viral Capsid Antigen* (VCA) kienu rrapurtati li għandhom riskju akbar li jiżviluppaw disturbi limfoproliferattivi. Għalhekk, f'dan il-grupp ta' pazjenti, seroloġija ta' EBV-VCA għandha tiġi aċċertata qabel ma tinbeda kura b'Envarsus. Waqt il-kura, huwa

rakkomandat monitoraġġ b'EBV-PCR (*Polymerase-Chain-Reaction*). EBV-PCR pożittiv jista' jippersisti għal xhur shaħ u mhux indikattiv *per se* ta' marda limfoproliferattiva jew limfoma. Is-sarkoma ta' Kaposi, li tinkludi każijiet b'forom aggressivi ta' mard u riżultati fatali, ġiet irrappurtata f'pazjenti li kienu qed jieħdu tacrolimus. F'xi każijiet, ġiet osservata rigressjoni tas-sarkoma ta' Kaposi wara tnaqqis fl-intensità tal-immunosoppressjoni. Bħal b'sustanzi immunosoppressivi qawwija oħra, ir-riskju ta' kanċer sekondarju mhux magħruf.

Bħal b'sustanzi immunosoppressivi oħra, minhabba r-riskju potenzjali ta' bidliet malinni fil-ġilda, esponiment għad-dawl tax-xemx u dawl UV għandu jiġi limitat billi jintlibsu hwejjeġ protettivi u tintuża krema ta' protezzjoni mix-xemx b'fattur ta' protezzjoni għoli.

Infezzjonijiet inklużi infezzjonijiet opportunistiċi

Pazjenti kkurati b'immunosoppressanti, inkluż Envarsus, għandhom riskju akbar ta' infezzjonijiet inklużi infezzjonijiet opportunistiċi (ikkawżati minn batterja, fungi, virusis, u protozoa) bħal infezzjoni b' CMV, nefropatija assoċjata mal-virus BK u lewkoencefalopatija multifokali progressiva (PML - *progressive multifocal leukoencephalopathy*) assoċjata mal-virus JC. Il-Pazjenti huma wkoll f'riskju akbar ta' infezzjonijiet b'epatite virali (pereżempju, ir-riattivazzjoni tal-epatite B u C u infezzjoni de novo, kif ukoll l-epatite E, li jistgħu jsiru kroniċi). Dawn l-infezzjonijiet hafna drabi huma relatati ma' tagħbija immunosoppressiva totali għolja u jistgħu jwasslu għal kondizzjonijiet serji jew fatali, inkluż rifjut tat-trapjant, li t-tobba għandhom jikkunsidraw fid-dijanjożi differenzjali f'pazjenti immunosoppressi b'funzjoni tal-fwied jew tal-kliwi li qed tiddeterjora jew b'sintomi newroloġiċi. Il-prevenzjoni u l-ġestjoni għandhom ikunu konformi ma' gwida klinika xierqa.

Sindrome ta' enċefalopatija posterjuri reversibbli (PRES)

Pazjenti kkurati b'tacrolimus kienu rappurtati li żviluppaw sindrome ta' enċefalopatija posterjuri reversibbli (PRES - *posterior reversible encephalopathy syndrome*). Jekk pazjenti li qed jieħdu tacrolimus ikollhom sintomi li jindikaw PRES bħal uġiġħ ta' ras, stat mentali alterat, aċċessjonijiet, u disturbi fil-vista, għandha ssir proċedura radjoloġika (eż., MRI). Jekk tkun iddijanjożi PRES, huwa rakkomandat kontroll adegwat tal-pressjoni tad-demem u tal-aċċessjonijiet, u twaqqif immedjat ta' tacrolimus sistemiku. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti jirkupraw għal kollox wara li jittieħdu miżuri xierqa.

Aplasija pura taċ-ċelluli ħomor

Każijiet ta' aplasija pura taċ-ċelluli ħomor (PRCA - *pure red cell aplasia*) kienu rappurtati f'pazjenti kkurati b'tacrolimus. Il-pazjenti kollha rappurtaw fatturi ta' riskju għal PRCA bħal infezzjoni minn parvovirus B19, mard eżistenti jew prodott mediċinali fl-istess waqt assoċjat ma' PRCA.

Popolazzjonijiet speċjali

Hemm esperjenza limitata f'pazjenti mhux Kawkażi u f'pazjenti li għandhom riskju immunoloġiku elevat (eż., trapjant mill-ġdid, evidenza ta' serje ta' antikorpi reattivi, PRA - panel reactive antibodies). F'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied jista' jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża (ara sezzjoni 4.2).

Sustanzi mhux attivi

Envarsus fih lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għal galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment ta' glucose-galactose m'għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Interazzjonijiet metabolici

Tacrolimus disponibbli b'mod sistemiku huwa metabolizzat minn CYP3A4 tal-fwied. Hemm ukoll evidenza ta' metabolizmu gastrointestinali minn CYP3A4 fil-ħajt intestinali. Użu fl-istess waqt ta' prodotti mediċinali jew preparazzjonijiet mill-ħxejjex magħrufa li jinibixxu jew jinduċu CYP3A4 jistgħu jaffettwaw il-metabolizmu ta' tacrolimus u b'hekk iżidu jew inaqqsu l-livelli ta' tacrolimus fid-demm. Bl-istess mod, it-twaqqif ta' prodotti bħal dawn jew preparazzjonijiet mill-ħxejjex jistgħu jaffettwaw r-rata tal-metabolizmu ta' tacrolimus u b'hekk jaffettwaw il-livelli ta' tacrolimus fid-demm.

Studji farmakokinetiċi wrew li ż-żieda fil-livelli ta' tacrolimus fid-demm meta ngħata flimkien ma' inibituri CYP3A4 hi fil-biċċa l-kbira riżultat taż-żieda fil-bijodisponibbiltà orali ta' tacrolimus minhabba l-inibizzjoni tal-metabolizmu gastrointestinali. L-effett fuq it-tneħħija epatika mhux daqshekk kbir.

Huwa irrakkomandat ferm li jkunu ċekkjati l-livelli ta' tacrolimus fid-demm mill-viċin taħt is-superviżjoni ta' speċjalista tat-trapjanti, kif ukoll li tiġi ċekkjata l-funzjoni tal-impjant, QT imtawwal (bl-ECG), il-funzjoni renali u effetti sekondarji ohra, inkluża n-newrotossicità, kull meta tacrolimus jintuża flimkien ma' sustanzi li jista' jkollhom il-potenzjal li jibdlu l-metabolizmu ta' CYP3A4, u biex jaġġustaw jew jinterrompu id-doża ta' tacrolimus sewwa ħalli tinżamm l-espożizzjoni ta' tacrolimus simili (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Bl-istess mod, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib meta jużaw tacrolimus flimkien ma' diversi sustanzi li jaffettwaw CYP3A4 billi l-effetti fuq l-espożizzjoni ta' tacrolimus jista' jkun aktar ippronunzjat jew bil-kontra.

Prodotti mediċinali li għandhom effetti fuq tacrolimus huma elenkati fit-tabella hawn taħt. L-eżempji ta' interazzjonijiet bejn mediċina u ohra mhumix intenzjonati li jkunu inklussivi jew komprensivi u għalhekk it-tikketta ta' kull mediċina li tingħata flimkien ma' tacrolimus għandha tkun ikkonsultata għal informazzjoni relatata mar-rotta tal-metabolizmu, il-mogħdijiet ta' interazzjoni, ir-riskji potenzjali, u azzjonijiet speċifiċi li għandhom jittiehdu fir-rigward tal-ġoti flimkien ta' mediċini differenti.

Prodotti mediċinali li għandhom effetti fuq tacrolimus

Klassi jew Isem tal-Mediċina/Sustanza	Effett ta' interazzjoni tal-mediċina	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ġoti flimkien
Il-grapefruit jew il-meraq tal-grapefruit	Jista' jgħolli l-koncentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demm shiħ u jżid ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi serji (eż., newrotossicità, QT imtawwal) [ara sezzjoni 4.4].	Evita l-grapefruit jew il-meraq tal-grapefruit
Ciclosporin	Jista' jgħolli l-koncentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demm shiħ. Jistgħu wkoll jinholqu effetti sinergistiċi/addittivi nefrotossici.	L-użu ta' ciclosporin ma' tacrolimus fl-istess ħin għandu jiġi evitat [ara sezzjoni 4.4].
Prodotti magħrufa li għandhom effetti nefrotossici jew newrotossici: aminoglycosides, inibituri ta' gyrase, vancomycin, sulfamethoxazole + trimethoprim, NSAIDs,	Jistgħu jenfasizzaw l-effetti nefrotossici jew newrotossici ta' tacrolimus.	L-użu ta' tacrolimus fl-istess ħin ma' mediċini li huma magħrufa li għandhom effetti nefrotossici jew newrotossici għandu jiġi evitat. Meta l-ġoti flimkien ma' jkunx jista' jiġi evitat, immonitorja l-funzjoni

Klassi jew Isem tal-Mediċina/Sustanza	Effett ta' interazzjoni tal-mediċina	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti flimkien
ganciclovir, acyclovir, amphotericin B, ibuprofen, cidofovir, foscarnet		tal-kliewi u effetti sekondarji ohra u agġusta d-doża ta' tacrolimus jekk meħtieġ.
Inibituri qawwija ta' CYP3A4: aġenti antifungali (eż., ketoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole) l-antibijotiċi makrolidi (eż., telithromycin, troleandomycin, clarithromycin, josamycin) inibituri ta' HIV protease (eż. ritonavir, nelfinavir, saquinavir), inibituri ta' HCV protease (eż. telaprevir, boceprevir, u kombinazzjoni ta' ombitasvir ma' paritaprevir flimkien ma' ritonavir, meta użati ma' jew mingħajr dasabuvir), nefazodone, il-potenzjatur farmakokinetiku cobicistat, u l-inibituri ta' kinase idelalisib, ceritinib Ġew osservati anke interazzjonijiet qawwija bl-antibijotiku-makrolidi erythromycin	Jista' jgħolli l-konċentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demm shih u jżid ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi serji (eż., nefrotossicità, newrotossicità, QT imtawwal) li jirrikjedu monitoraġġ mill-qrib <i>[ara sezzjoni 4.4]</i> Jistgħu jsehhu židiet mgħaġġla u qawwija fil-livelli ta' tacrolimus, sa minn 1-3 ijiem wara l-ghoti flimkien, minkejja t-tnaqqis immedjat tad-doża ta' tacrolimus. L-esponiment għal tacrolimus b'mod globali jista' jiżdied > 5 darbiet. Meta jingħata flimkien ma' kombinazzjonijiet b'ritonavir, l-esponiment għal tacrolimus jista' jiżdied b'>50 darba. Kważi kull pazjent ikun jeħtieġ tnaqqis fid-doża ta' tacrolimus u jista' jkun li tkun meħtieġa interruzzjoni temporanja ta' tacrolimus ukoll. L-effett fuq il-konċentrazzjonijiet ta' tacrolimus fid-demm jista' jibqa' għal diversi jiem wara li jkun sar l-ghoti flimkien.	Huwa rakkomandat li l-użu fl-istess hin għandu jiġi evitat. Jekk l-ghoti flimkien ma' inibitur qawwi ta' CYP3A4 ma jistax jiġi evitat, ikkunsidra taqbeż id-doża ta' tacrolimus dakinhar li jinbeda l-użu tal-inibitur qawwi ta' CYP3A4. Ergħa' ibda tacrolimus il-ġurnata ta' wara b'doża mnaqqsa abbażi tal-konċentrazzjonijiet ta' tacrolimus fid-demm. Il-bidliet fid-doża ta' tacrolimus u/jew fil-frekwenza tad-dożaġġ għandhom isiru skont l-individwu u għandhom jiġu agġustati kif meħtieġ abbażi tal-konċentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus, li għandhom jiġu evalwati fil-bidu, għandhom jiġu mmonitorjati b'mod frekwenti matul il-kura (sa minn wara l-ewwel ftit jiem) u kif ukoll għandhom jergħu jiġu evalwati waqt u wara li jkun tlesta l-użu tal-inibitur ta' CYP3A4. Mat-tlestija, id-doża u l-frekwenza tad-dożaġġ xierqa ta' tacrolimus għandhom ikunu ggwidati mill-konċentrazzjonijiet ta' tacrolimus fid-demm. Immonitorja l-funzjoni renali, l-ECG għal QT imtawwal, u effetti sekondarji ohra mill-qrib.
Inibituri moderati jew dgħajfa ta' CYP3A4: aġenti antifungali (eż., fluconazole, isavuconazole, clotrimazole, miconazole), antibijotiċi makrolidi (eż., azithromycin), imblokkaturi tal-kanali tal-kalcju (eż., nifedipine, nifedipine, nicardipine, diltiazem, verapamil), amiodarone, danazol, ethinylestradiol, lansoprazole,	Jista' jgħolli l-konċentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demm shih u jżid ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi serji (eż., newrotossicità, QT imtawwal) <i>[ara sezzjoni 4.4]</i>. Jista' jkun hemm žieda mgħaġġla fil-livell ta' tacrolimus.	Immonitorja l-konċentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demm shih b'mod frekwenti, wara l-ewwel ftit jiem ta' meta jibda l-ghoti flimkien. Naqqas id-doża ta' tacrolimus jekk hemm bżonn <i>[ara sezzjoni 4.2]</i>. Immonitorja l-funzjoni renali, l-ECG għal QT imtawwal u effetti sekondarji ohra mill-qrib.

Klassi jew Isem tal-Mediċina/Sustanza	Effett ta' interazzjoni tal-mediċina	Rakkomandazzjonijiet dwar l-għoti flimkien
omeprazole, l-antivirali kontra HCV elbasvir/grazoprevir u glecaprevir/pibrentasvir, l-antivirali kontra CMV letermovir, u l-inibituri kontra tyrosine kinase nilotinib, crizotinib u imatinib u preparazzjonijiet mill-ħxejjex (Ċiniżi) li fihom estratti ta' <i>Schisandra sphenanthera</i>		
Dawn is-sustanzi li se nsemmu wrew <i>in vitro</i> li huma inibituri potenzjali tal-metaboliżmu ta' tacrolimus: bromocriptine, cortisone, dapsone, ergotamine, gestodene, lidocaine, mephenytoin, midazolam, nilvadipine, norethisterone, quinidine, tamoxifen	Jista' jgħolli l-konċentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demm shiħ u jżid ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi serji (eż., newrotossicità, QT imtawwal) [ara sezzjoni 4.4].	Immonitorja l-konċentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demm shiħ u naqqas id-doża ta' tacrolimus jekk hemm bżonn [ara sezzjoni 4.2]. Immonitorja l-funzjoni renali, l-ECG għal QT imtawwal u effetti sekondarji oħra mill-qrib.
Indutturi qawwija ta' CYP3A4: rifampicin, phenytoin, carbamazepine, apalutamide, enzalutamide, mitotane jew St. John's Wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	Jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demm shiħ u jżid ir-riskju ta' riġezzjoni [ara sezzjoni 4.4]. L-effett massimu fuq il-konċentrazzjonijiet ta' tacrolimus fid-demm jista' jinkiseb 1-2 ġimgħat wara l-għoti flimkien. L-effett jista' jdum sa 1-2 ġimgħat wara li titlesta l-kura.	Huwa rakkomandat li l-użu fl-istess ħin għandu jiġi evitat. Jekk ma jistax jiġi evitat, il-pazjenti jistgħu jkun li jkunu jeħtieġu żieda fid-doża ta' tacrolimus. Il-bidliet fid-doża ta' tacrolimus għandhom isiru skont l-individwu u għandhom jiġu aġġustati kif meħtieġ abbażi tal-konċentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus, li għandhom jiġu evalwati fil-bidu, għandhom jiġu mmonitorjati b'mod frekwenti matul il-kura (sa minn wara l-ewwel ftit jiem) kif ukoll għandhom jerġgħu jiġu evalwati waqt u wara li jkun tlesta l-użu tal-induttur ta' CYP3A4. Wara li jkun tlesta l-użu tal-induttur ta' CYP3A4, jista' jkun li d-doża ta' tacrolimus tkun teħtieġ tigi aġġustata b'mod gradwali. Immonitorja l-funzjoni tal-impjant mill-qrib.

Klassi jew Isem tal-Mediċina/Sustanza	Effett ta' interazzjoni tal-mediċina	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti flimkien
Indutturi moderati ta' CYP3A4: metamizole, phenobarbital, isoniazid, rifabutin, efavirenz, etravirine, nevirapine Indutturi dgħajfa ta' CYP3A4: flucloxacillin	Jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demm shiħ u jżid ir-riskju ta' riġezzjoni [ara sezzjoni 4.4].	Immonitorja l-konċentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demm shiħ u żid id-doża ta' tacrolimus jekk hemm bżonn [ara sezzjoni 4.2]. Immonitorja l-funzjoni tal-impjant mill-qrib.
Caspofungin	Jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demm shiħ u jżid ir-riskju ta' riġezzjoni. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni ma giex ikkonfermat.	Immonitorja l-konċentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demm shiħ u żid id-doża ta' tacrolimus jekk hemm bżonn [ara sezzjoni 4.2]. Immonitorja l-funzjoni tal-impjant mill-qrib.
Prodotti magħrufa li għandhom affinità kbira mal-proteini tal-plażma, eż: NSAIDs, antikoagulant orali, antidiġabetiċi orali	Tacrolimus jingħaqquad estensivament mal-proteini tal-plażma. Għandhom jiġu kkunsidrati l-interazzjonijiet possibbli ma' prodotti mediċinali oħra magħrufa li għandhom affinità kbira mal-proteini tal-plażma.	Immonitorja l-konċentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demm shiħ u rranġa d-doża ta' tacrolimus jekk hemm bżonn [ara sezzjoni 4.2].
Aġenti prokinetiċi: metoclopramide, cisapride, cimetidine u magnesium-aluminium-hydroxide	Jista' jgħolli l-konċentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demm shiħ u jżid ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi serji (eż., newrotossicità, QT imtawwal).	Immonitorja l-konċentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demm shiħ u naqqas id-doża ta' tacrolimus jekk hemm bżonn [ara sezzjoni 4.2]. Immonitorja għall-funzjoni renali, għal QT imtawwal bl-ECG u għal effetti sekondarji oħra mill-qrib.
Dożaġġ ta' manteniment bil-kortikosteroidi	Jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demm shiħ u jżid ir-riskju ta' riġezzjoni [ara sezzjoni 4.4].	Immonitorja l-konċentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demm shiħ u żid id-doża ta' tacrolimus jekk hemm bżonn [ara sezzjoni 4.2]. Immonitorja l-funzjoni tal-impjant mill-qrib.
Doża għolja ta' prednisolone jew methylprednisolone	Jista' jkollha impatt fuq il-livelli ta' tacrolimus fid-demm (żieda jew tnaqqis) meta tingħata flimkien ma' kura għal riġezzjoni akuta.	Immonitorja l-konċentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demm shiħ u rranġa d-doża ta' tacrolimus jekk hemm bżonn.
Terapija antivirali b'azzjoni diretta (DAA – <i>direct-acting antiviral</i>)	Jista' jkollu impatt fuq il-farmakokinetika ta' tacrolimus minhabba bidliet fil-funzjoni tal-fwied waqt it-terapija b'DAA, f'relazzjoni mat-tneħħija tal-virus	Immonitorja l-konċentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demm shiħ u rranġa d-doża ta' tacrolimus jekk hemm bżonn

Klassi jew Isem tal-Mediċina/Sustanza	Effett ta' interazzjoni tal-mediċina	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti flimkien
	tal-epatite. Jista' jkun hemm tnaqqis fil-livelli ta' tacrolimus fid-dem. Madankollu, il-potenzjal ta' inibizzjoni ta' CYP3A4 ta' xi DAAs jista' jikkontrobatti dak l-effett jew iwassal għal livelli oġġla ta' tacrolimus fid-dem.	biex taċċerta l-effikaċja klinika u s-sigurtà kontinwa.
Cannabidiol (inibitur tal-P-gp)	Kien hemm rapporti ta' livelli oġġla ta' tacrolimus fid-dem waqt l-użu ta' tacrolimus flimkien ma' cannabidiol. Dan jista' jkun minhabba l-inibizzjoni tal-P-glikoproteina intestinali, li twassal għal zieda fil-bijodisponibbiltà ta' tacrolimus.	Tacrolimus u cannabidiol għandhom jingħataw flimkien b'kawtela, b'monitoraġġ mill-qrib għal effetti sekondarji. Immonitorja l-koncentrazzjonijiet minimi ta' tacrolimus fid-dem shih u agġusta d-doza ta' tacrolimus jekk ikun mehtieg [ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4].

L-ghoti fl-istess hin ta' tacrolimus ma' inibitur tal-mira mammiifera ta' rapamycin (mTOR) (eż., sirolimus, everolimus) jista' jzid ir-riskju ta' mikroangjopatija trombotika (inkluzi purpura tromboċitopenika trombotika u sindrome uremiku emolitiku) (ara sezzjoni 4.4).

Peress li t-trattament b'tacrolimus jista' jkun assoċjat ma' iperkalemija, jew jista' jzid iperkalemija li tkun hemm minn qabel, għandhom jiġu evitati t-tehid ta' ammont kbir ta' potassju, jew diuretiki li jippreservaw il-potassju (eż., amiloride, triamterene, jew spironolactone) (ara sezzjoni 4.4). Għandu jkun hemm kawtela meta tacrolimus jingħata flimkien ma' sustanzi oħra li jzidu l-potassju fis-serum, bħal trimethoprim u cotrimoxazole (trimethoprim/sulfamethoxazole), peress li trimethoprim huwa magħruf li jaġixxi bħala diuretiku li jippreserva l-potassju bħal amiloride. Huwa rakkomandat monitoraġġ mill-qrib tal-potassju fis-serum.

Effett ta' tacrolimus fuq il-metabolizmu ta' prodotti mediċinali oħra

Tacrolimus huwa inibitur magħruf ta' CYP3A4; għalhekk, l-użu ta' tacrolimus flimkien ma' prodotti mediċinali magħrufa li huma metabolizzati minn CYP3A4 jista' jaffettwa l-metabolizmu ta' prodotti mediċinali bħal dawn.

Il-half-life ta' ciclosporin hija mtawwla meta tacrolimus jingħata fl-istess waqt. Barra minn hekk, jistgħu jsejnhu effetti nefrotossici sinergistiċi/addittivi. Għal dawn ir-raġunijiet, l-ghoti ta' ciclosporin flimkien ma' tacrolimus mhux rakkomandat, u għandu jkun hemm attenzjoni meta tacrolimus jingħata lill-pazjenti li rċewew ciclosporin qabel (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Tacrolimus intwera li jzid il-livell ta' phenytoin fid-dem.

Peress li tacrolimus jista' jnaqqas it-tnehhija ta' kontraċettivi bbażati fuq steroidi u jwassal għal zieda fl-esponiment ormonali, għandu jkun hemm attenzjoni partikolari meta tittiehed deċiżjoni dwar miżuri kontraċettivi.

Hemm disponibbli għarfien limitat ta' interazzjonijiet bejn tacrolimus u statins. *Data* klinika tissuggerixxi li l-farmakokinetika ta' statins ġeneralment ma tinbidilx bl-ghoti fl-istess waqt ta' tacrolimus.

Data mill-annimali turi li tacrolimus potenzjalment jista' jnaqqas it-tnehhija u jzid il-half-life ta' pentobarbital u antipyrine.

Mycophenolic acid

Wiehed għandu joqgħod attent meta jaqleb it-terapija kombinata minn ciclosporin, li jinterferixxi maċċirkolazzjoni enteropatika ta' mycophenolic acid, għal tacrolimus, li huwa nieqes minn dan l-effett, għax dan jista' jirriżulta f'bidliet fl-esponiment għal mycophenolic acid. Mediċini li jinterferixxu maċċiklu enteropatiku ta' mycophenolic acid għandhom il-potenzjal li jnaqqsu l-livell ta' mycophenolic

acid fil-plażma u l-effikaċja tiegħu. Il-monitoraġġ terapewtiku tal-mediċina ta' mycophenolic acid jista' jkun xieraq meta taqleb minn ciclosporin għal tacrolimus jew bil-maqlub.

Interazzjonijiet oħra li jwasslu għal effetti klinikament detrimentali

Immunosoppressanti jistgħu jaffettwaw ir-respons għat-tilqim u tilqim matul il-kura b'tacrolimus jista' jkun inqas effettiv. L-użu ta' tilqim ħaj attenwat għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Data min-nisa turi li tacrolimus jaqsam il-plaċenta. Hemm riskju ta' iperkalemija fit-tarbija tat-twelid (eż. incidenza fit-trabi tat-twelid ta' 7.2%, jiġifieri 8 minn 111) li għandha t-tendenza li tinnormalizza ruħha spontanement. Kura b'tacrolimus tista' tiġi kkunsidrata f'nisa tqal meta ma jkunx hemm alternattiva aktar sikura, u meta l-benefiċċji maħsuba jiġġustifikaw ir-riskju potenzjali għall-fetu. F'każ ta' esponiment *in utero*, huwa rakkomandat monitoraġġ tat-tarbija tat-twelid għall-avvenimenti avversi potenzjali ta' tacrolimus (b'mod partikolari, effetti fuq il-kliewi).

Riżultati minn studju dwar is-sigurtà mingħajr intervent ta' wara l-awtorizzazzjoni [EUPAS37025] Studju dwar is-sigurtà ta' wara l-awtorizzazzjoni analizza 2 905 tqaliet mir-Registru Internazzjonali dwar l-Effects tat-Trapjant fuq it-Tqala (TPRI, *Transplant Pregnancy Registry International*), fejn iġġudat r-riżultati f'nisa ttrattati b'tacrolimus (383 irrapportati prospettivament, inklużi 247 pazjent bi trapjant tal-kliewi u 136 bi trapjant tal-fwied), u daww li kienu qed jiehdu immunosoppressivi oħrajn. Abbażi ta' *data* limitata (289 tqala rrapportati prospettivament b'esponiment għal tacrolimus fl-ewwel trimestru), ir-riżultati tal-istudju ma indikawx zieda fir-riskju ta' malformazzjonijiet maġġuri. Giet osservata prevalenza oġġla ta' abort spontanju fost nisa ttrattati b'tacrolimus meta mqabbel ma' immunosoppressivi alternattivi. Fost il-pazjenti bi trapjant tal-kliewi kien hemm ukoll prevalenza oġġla ta' preeklampsja f'nisa ttrattati b'tacrolimus. Madakkollu, b'mod ġenerali, ma kienx hemm biżżejjed evidenza biex jiġi konkluż ir-riskju ta' dawn ir-riżultati. Fost il-pazjenti bi trapjant tal-kliewi u tal-fwied esposti għal tacrolimus, 45%-55% tat-trabi tagħhom imwiela hajjin twieldu qabel iż-żmien, b'75%-85% li kellhom piż mat-twelid normali għaż-żmien ta' ġestazzjoni. Ġew osservati riżultati simili għal immunosoppressivi oħrajn, madankollu, ma setgħux isiru konklużjonijiet minħabba evidenza limitata.

Fil-firien u fniek, tacrolimus ikkawża tossiċità fl-embrijuni u l-feti b'dożaġġi li wrew tossiċità fl-omm (ara sezzjoni 5.3).

Treddigh

Data mill-bniedem turi li tacrolimus jiġi eliminat fil-ħalib tas-sider. Peress li effetti detrimentali fuq it-tarbija tat-twelid ma jistgħux jiġu esklużi, in-nisa m'għandhomx ireddgħu waqt li jkunu qed jirċievu Envarsus.

Fertilità

Fil-firien kien osservat effett negattiv ta' tacrolimus fuq il-fertilità maskili fil-forma ta' tnaqqis fl-għadd tal-isperma u motilità mnaqqsa (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Envarsus jista' jkollu effett żgħir hafna fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Tacrolimus jista' jikkawża disturbi fil-vista u newroloġiċi. Dan l-effett jista' jiġi msahha jekk Envarsus jinghata flimkien mal-alkohol.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi rrappurtati b'mod komuni għal tacrolimus (isehhu f' >10% tal-pazjenti) huma roġha, indeboliment tal-kliewi, kondizzjonijiet iperglicemiċi, dijabete mellitus, iperkalimja, infezzjonijiet, pressjoni għolja u insomnija.

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi hija definita kif ġej: komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$), rari hafna ($< 1/10\,000$), mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont is-serjeta' tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet

Pazjenti li jirċievu tacrolimus ta' spiss huma f'riskju akbar ta' infezzjonijiet (ikkawżati minn virusis, batterja, fungi, protozoa). Il-kors ta' infezzjonijiet eżistenti minn qabel jista' jaggrava. Jistgħu jsehhu kemm infezzjonijiet ġeneralizzati kif ukoll lokalizzati.

F'pazjenti kkurati b'immunosoppressanti, inkluż tacrolimus, kienu irrappurtati każijiet ta' infezzjoni b' CMV, nefropatija assoċjata mal-virus BK, kif ukoll każijiet ta' lewkoencefalopatija multifokali progressiva (PML - *progressive multifocal leukoencephalopathy*) assoċjata mal-virus JC.

Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)

Pazjenti li jkunu qed jirċievu terapija immunosoppressiva huma f'riskju akbar li jiżviluppaw tumuri malinni. Neoplażmi beninni kif ukoll malinni inkluż disturbi limfoproliferattivi assoċjati ma' EBV, tumuri malinn fil-ġilda u sarkoma ta' Kaposi kienu rrappurtati f'assoċjazzjoni ma' kura b'tacrolimus.

Disturbi fis-sistema immuni

Reazzjonijiet allergiċi u anafilaktoġdi kienu osservati f'pazjenti li jirċievu tacrolimus (ara sezzjoni 4.4).

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	Frekwenza ta' reazzjonijiet avversi					
	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna	Mhux magħruf
<u>Disturbi tad-dem u tas-sistema limfatika</u>		anemija, tromboċitopenija, lewkopenija, analiżi taċ-ċelluli ħomor tad-dem u mhux normali, lewkoċitosi	koagulopatiji, panċitopenija, newtropenija, analiżi mhux normali ta' koagulazzjoni u fsada, mikroangjopatija trombotika	purpura tromboċitopenika, trombotika, ipoprotrombinemija		aplasija pura taċ-ċelluli ħomor, agranuloċitosi, anemija emolitika, newtropenija bid-deni
<u>Disturbi fis-sistema endokrinarja</u>				xagħar eċċessiv		

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	Frekwenza ta' reazzjonijiet avversi					
	Komuni ħafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari ħafna	Mhux magħruf
<u>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</u>	dijabete mellitus, kondizzjonijiet ipoglicemiċi, iperkalimja	anoreksja, aċidożi metabolika, anormalitajiet oħra fl-elettroliti, iponatrimija, fluwidu żejjed, iperurikemija, ipomanjesimja, ipokalimja, ipokalcimija, tnaqqis fl-aptit, iperkolesterolimja, iperlipidemija, ipertrigliceridemija, ipofosfatemija	dehidratazzjoni, ipoglicemija, ipoproteinimja, ipofosfatimija			
<u>Disturbi psikjatriċi</u>	nuqqas ta' rqaq	konfużjoni u disorjentazzjoni, depressjoni, sintomi ta' ansjetà, alluċinazzjoni, disturbi mentali, burdata depressa, disturbi fil-burdata, ħmar il-lejl	disturb psikotiku			
<u>Disturbi fis-sistema nervuża</u>	uġiġħ ta' ras, roġħda	disturbi fis-sistema nervuża, aċċessjonijiet, disturbi fil-koxjenza, newropatiji periferali, sturdament, parasteżiji u disasteżiji, indeboliment fil-kitba	enċefalopatija, emorraġiji fis-sistema nervuża ċentrali u inċidenti ċerebrovaskulari, koma, anormalitajiet fid-diskors u fil-lingwa, paralizi u paresi, amnesija	ipertonija	mijastenija	Sindrome ta' enċefalopatija reversibbli ta' wara (PRES)
<u>Disturbi fl-ġħajnejn</u>		disturbi fl-ġħajnejn, vista mċajpra, fotofobija	katarretti	telf tal-vista		newropatija ottika
<u>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</u>		żarżir fil-widnejn	telf ta' smiġħ parzjali	truxija newrosensorjali	Indeboliment fis-smiġħ	
<u>Disturbi fil-qalb</u>		disturbi iskemiċi fl-arterji koronarji, takikardija	insuffiċjenza tal-qalb, aritmiji ventrikulari u arrest kardijaku, aritmija supraventrikulari, kardjomijopatiji, ipertrofija ventrikulari, palpitazzjonijiet	effużjoni fil-perikardju	<i>Torsades de pointes</i>	

Klassi tas-Sistemi u tal-Organ	Frekwenza ta' reazzjonijiet avversi					
	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna	Mhux magħruf
<u>Disturbi vaskulari</u>	pressjoni għolja	avvenimenti tromboemboliċi u iskemiċi, disturbi vaskulari ipotensivi, emorraġija, disturbi vaskulari periferali	trombozi fil-vini tal-fond tar-riglejn u tad-dirgħajn, xokk, infart			
<u>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</u>		disturbi fil-parenkima tal-pulmun, qtuġh ta' nifs, effużjoni fil-plewra, sogħla, faringite, kongestjoni fl-imnieher u infjammazzjonijiet	insuffiċjenza respiratorja, disturbi fl-apparat respiratorju, azzma	sindrome ta' distress respiratorju akut		
<u>Disturbi gastrointestinali</u>	dijarea, dardir	sinjali u sintomi gastrointestinali, rimettar, uġiġh gastrointestinali u fl-addome, kondizzjonijiet infjammatorji gastrointestinali, emorraġiji gastrointestinali, ulċerazzjoni u perforazzjoni gastrointestinali, axxite, stomatite u ulċerazzjoni, stitikezza, sinjali u sintomi dispeptiċi, gass, nefha u distensjoni, purgar mahlul	pankreatite akuta u kronika, peritonite, ileus paralitiku, marda ta' rifluss gastroesofagali, tbattil tal-istonku mnaqqas	psewdoċeste fil-frixa, subileus		
<u>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</u>		disturbi fil-kanal tal-bili, ħsara epatoċellulari u epatite, kolestasi u suffejra		marda veno-okkluziva tal-fwied, trombozi tal-arterja tal-fwied	insuffiċjenza tal-fwied	
<u>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</u>		raxx, ħakk, alopeċja, akne, žieda fl-gharaq	dermatite, fotosensittività	nekrolisi tossika tal-epidermide (sindrome ta' Lyell)	Sindrome ta' Stevens-Johnson	
<u>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</u>		artralġja, uġiġh fid-dahar, bughawwieġ fil-muskoli, uġiġh fir-riglejn u d-dirgħajn	disturbi fil-ġogi	tnaqqis fil-mobilità		

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	Frekwenza ta' reazzjonijiet avversi					
	Komuni ħafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari ħafna	Mhux magħruf
<u>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</u>	indeboliment tal-kliewi	insuffiċjenza tal-kliewi, insuffiċjenza akuta tal-kliewi, nefropatija tossika, nekrosi tat-tubi tal-kliewi, anormalitajiet fl-awrina, oligurja, sintomi tal-bużżeġa tal-awrina u tal-uretra	sindrome emolitika uremika, anurja		nefropatija, ċistite emorragika	
<u>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</u>			dismenorea u fsada mill-utru			
<u>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</u>		disturbi bid-deni, uġiġħ u skumdità, kondizzjonijiet ta' astenja, edima, disturb fil-perċezzjoni tat-temperatura tal-ġisem	marda li tixbah l-influenza, thossok nervuż, thossok mhux normali, insuffiċjenza ta' ħafna organi, sensazzjoni ta' pressjoni fis-sider, intolleranza għat-temperatura	waqa', ulċera, pressa fis-sider, għatx	żieda fit-tessut tax-xaħam	
<u>Investigazzjonijiet</u>	testijiet tal-funzjoni tal-fwied mhux normali	żieda ta' alkaline phosphatase fid-demm, żieda fil-piż	żieda ta' amylase, ECG mhux normali, ir-rata tal-qalb u investigazzjonijiet tal-polz mhux normali, tnaqqis fil-piż, żieda ta' lactate dehydrogenase fid-demm		eko-kardjogramma mhux normali	
<u>Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura</u>		disfunzjoni tat-trapjant primarju				

Kienu osservati żbalji fl-għoti tal-medicina, inkluż sostituzzjoni involontarja, mhux intenzjonata jew mhux issorveljata ta' formulazzjonijiet ta' tacrolimus li jerġu l-medicina b'mod immedjat jew bil-mod. Kienu rappurtati għadd ta' każijiet assoċjati ta' rifjut ta' trapjant.

Fi studji kliniċi f'pazjenti bi trapjanti tal-kliewi li kienu qed jirċievu Envarsus, ir-reazzjonijiet avversi l-aktar frekwenti (mill-inqas f'2% tal-pazjenti) kienu roghda, dijabete mellitus, żieda ta' kreatinina fid-demm, infezzjoni fl-apparat tal-awrina, pressjoni għolja, infezzjoni mill-virus BK, indeboliment tal-kliewi, dijarea, tossiċità għal diversi sustanzi, u nefropatija tossika li kollha huma magħrufa li jsejnhu fil-popolazzjoni ta' pazjenti rispettiva taħt kura immunosoppressiva. B'kollox, jidher li m'hemm l-ebda differenza sinifikanti fil-mudell ta' avvenimenti avversi ssuspettati li huwa relatati b'mod kawżali mal-medicina tal-istudju bejn Envarsus darba kuljum u kapsuli ta' tacrolimus li jerġu l-medicina b'mod immedjat (Prograf).

Fost l-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti (mill-inqas f'2% tal-pazjenti) fi studji kliniċi f'pazjenti bi trapjanti tal-fwied li kienu qed jirċievu Envarsus kien hemm roġha, uġiġh ta' ras, gheja, iperkalimja, pressjoni għolja, insuffiċjenza tal-kliewi, žieda ta' kreatinina fid-demm, sturdament, epatite Ċ, spażmi fil-muskoli, infezzjoni minn tinea, lewkopenija, sinožite, u infezzjonijiet fl-apparat respiratorju ta' fuq (URTI - *upper respiratory tract infections*), li kollha huma magħrufa li jseħħu fil-popolazzjoni ta' pazjenti rispettiva taħt kura immunosoppressiva. Bħal f'riċevituri ta' trapjant tal-kliewi, ma jidher li hemm l-ebda differenza sinifikanti fil-mudell ta' reazzjonijiet avversi tal-medicina ssuspettati bejn Envarsus darba kuljum u kapsuli ta' tacrolimus li jerħu l-medicina b'mod immedjat (Prograf).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa ssuspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Esperjenza ta' doża eċċessiva hija limitata. Kienu irrappurtati diversi każijiet ta' doża eċċessiva aċċidentali b'tacrolimus. Sintomi kienu jinkludu roġha, uġiġh ta' ras, dardir u rimettar, infezzjonijiet, urtikarja, letarġija u žiediet fin-nitroġenu mill-urea fid-demm, fil-kreatinina fis-serum, u fil-livelli ta' alanine aminotransferase.

Mhux disponibbli antidot speċifiku għal terapija ta' tacrolimus. Jekk ikun hemm doża eċċessiva, għandhom jittiehdu miżuri ta' appoġġ ġenerali u kura sintomatika.

Ibbażat fuq il-piż molekulari għoli tiegħu, is-solubilità baxxa fl-ilma u l-irbit estensiv mal-eritrociti u mal-proteini fil-plażma, huwa antiċipat li tacrolimus ma jitneħhiex permezz ta' dijalisi. F'pazjenti iżolati b'livelli fil-plażma għoljin ħafna, emofiltrazzjoni jew emodijafiltrazzjoni kienu effettivi biex inaqqsu l-koncentrazzjonijiet tossiċi. F'każijiet ta' intossikazzjoni orali, tindif tal-istonku u/jew l-użu ta' assorbenti (bħal faham attiv) jistgħu jkunu utli jekk jintużaw ftit wara t-tehid.

Madankollu għandu jiġi nnutat, li ma kien hemm l-ebda esperjenza diretta ta' doża eċċessiva b'Envarsus.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosoppressanti, inibituri ta' calcineurin, Kodiċi ATC: L04AD02

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Fil-livell molekulari, l-effetti ta' tacrolimus jidhru li huma medjati minn irbit mal-proteina ċitosolika (FKBP12) li hi responsabbli għall-akkumulazzjoni intraċellulari tas-sustanza. Il-kumplex FKBP12-tacrolimus jintrabat b'mod speċifiku u kompetittiv ma' u jinibixxi calcineurin, li jwassal għall-inibizzjoni dipendenti mill-kalcju tar-rotot ta' transduzzjoni tas-sinjali taċ-ċelluli T, u b'hekk jipprevjeni t-transkrizzjoni ta' sett diskret ta' ġeni ċitokini.

Effetti farmakodinamiċi

Tacrolimus huwa sustanza immunosoppressiva qawwija ħafna u għandu attività ipprovata kemm f'esperimenti *in vitro* kif ukoll f'dawk *in vivo*.

B'mod partikolari, tacrolimus jinibixxi l-formazzjoni ta' limfoċiti ċitotossiċi, li prinċipalment huma responsabbli għar-rifjut tat-trapjant. Tacrolimus irażżan l-attivazzjoni taċ-ċelluli T u l-proliferazzjoni taċ-ċelluli B dipendenti fuq iċ-ċelluli T-helper, kif ukoll il-formazzjoni ta' limfokini (bħal interleukins-2, -3, u γ -interferon) u l-espressjoni tar-riċettur ta' interleukin-2.

Effikaċja klinika u sigurtà

Riżultati minn studji kliniċi mwettqa b'tacrolimus darba kuljum

Trapjant tal-kliewi

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Envarsus u Prograf, it-tnejn flimkien ma' mycophenolate mofetil (MMF), kortikosteroidi u l-antagonist tar-riċettur IL-2 skont kura standard ġew imqabbla fi studju randomised, double-blind u double-dummy, f'543 riċevitur ġdid ta' trapjant tal-kliewi.

Il-perċentwali ta' pazjenti b'episodju wieħed jew aktar ta' rifjut suspettat klinikament u kkurat matul l-istudju ta' 360 ġurnata kien ta' 13.8% għall-grupp ta' Envarsus (N=268) u 15.6% għall-grupp ta' Prograf (N=275). Ir-rata ta' avveniment ta' rifjut akut ikkonfermat permezz ta' bijopsija (BPAR - *biopsy-confirmed acute rejection*) li jinqara ċentralment matul l-istudju ta' 360 ġurnata kienet ta' 13.1% fil-grupp ta' Envarsus (N=268) u 13.5% fil-grupp ta' Prograf (N=275). Ir-rata ta' falliment tal-effikaċja kif imkejje mill-punti finali komposti ta' mewt, telf tat-trapjant, BPAR li jinqara ċentralment u telf ta' segwitu kienet ta' 18.3% fil-grupp ta' Envarsus u 19.6% fil-grupp ta' Prograf. Id-differenza fil-kura (Envarsus-Prograf) kienet ta' -1.35% (intervall ta' kunfidenza ta' 95% [-7.94%, 5.27%]). Avvenimenti avversi fatali li ħarġu mal-kura sehhew f'1.8% tal-pazjenti fuq Envarsus u fi 2.5% tal-pazjenti fuq Prograf.

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Envarsus u Prograf, it-tnejn flimkien ma' mycophenolate mofetil (MMF) jew mycophenolate sodium (MPS) u kortikosteroidi, kienu mqabbla f'324 riċevitur stabbli ta' trapjant tal-kliewi. Ir-rata ta' avveniment ta' BPAR interpretat lokalment matul l-istudju ta' 360 ġurnata kienet ta' 1.2% fil-grupp ta' Envarsus (N=162) wara bidla minn Prograf f'proporzjon ta' doża ta' 1:0.7 / (mg:mg) u 1.2% fil-grupp miżmum fuq Prograf (N=162). Ir-rata ta' falliment tal-effikaċja kif imkejje mill-punt finali kompost ta' mewt, telf tat-trapjant, BPAR interpretat lokalment u telf ta' segwitu kienet ta' 2.5% kemm fil-grupp ta' Envarsus kif ukoll f'dak ta' Prograf. Id-differenza fil-kura (Envarsus-Prograf) kienet ta' 0% (intervall ta' kunfidenza ta' 95% [-4.21%, 4.21%]). Ir-rata ta' falliment tal-kura bl-użu tal-istess punt finali kompost b'BPAR interpretat b'mod ċentrali kienet ta' 1.9% fil-grupp ta' Envarsus u ta' 3.7% fil-grupp ta' Prograf (intervall ta' kunfidenza ta' 95% [-6.51%, 2.31%]). Avvenimenti avversi fatali li dehru mal-kura sehhew f'1.2% tal-pazjenti fuq Envarsus u f'0.6% tal-pazjenti fuq Prograf.

Trapjant tal-fwied

Il-farmakokinetika, l-effikaċja u s-sigurtà ta' Envarsus u kapsuli ta' tacrolimus li jerġu l-medicina b'mod immedjat, it-tnejn flimkien ma' kortikosteroidi kienu mqabbla f'117-il riċevitur ta' trapjant tal-fwied, li minnhom 88 irċewew kura b'Envarsus. Fl-istudju tat-trapjant tal-fwied *de novo*, 29 pazjent kienu kkurati b'Envarsus. Ir-rata ta' avvenimenti ta' rifjut akut ikkonfermat permezz ta' bijopsija fil-perjodu ta' studju ta' 360 ġurnata ma kienet differenti b'mod sinifikanti bejn il-grupp ta' Envarsus u l-grupp ta' tacrolimus li jerġu l-medicina b'mod immedjat. L-inċidenza globali ta' avvenimenti avversi fatali li ħarġu mal-kura għall-popolazzjoni kombinata ta' trapjant tal-fwied ġdid u stabbli ma kienet differenti b'mod sinifikanti bejn il-grupp ta' Envarsus u l-grupp ta' tacrolimus li jerġu l-medicina b'mod immedjat.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Il-bijodisponibilità orali ta' Envarsus tnaqqset meta l-prodott mediċinali ingħata wara ikla; l-ammont ta' assorbiment kien imnaqqas b'55% u l-konċentrazzjoni massima fil-plażma kienet imnaqqsa b'22% meta meħud direttament wara ikla b'ħafna xaham. Għalhekk, Envarsus ġeneralment għandu jittiehed fuq stonku vojta biex jintlaħaq assorbiment massimu.

Fil-bniedem tacrolimus intwera li jista' jigi assorbit mill-apparat gastrointestinali. Tacrolimus disponibbli ġeneralment huwa assorbit malajr. Envarsus huwa formulazzjoni ta' tacrolimus li terġi l-medicina bil-mod li twassal għal profil ta' assorbiment orali estż b'ħin medju sal-konċentrazzjoni massima fid-dem (C_{max}) ta' madwar 6 sigħat (t_{max}) fi stat fiss.

L-assorbiment huwa varjabbli u l-bijodisponibilità orali medja ta' tacrolimus hija fil-firxa ta' 20%-25% (firxa individwali f'pazjenti adulti ta' 6%-43%). Il-bijodisponibilità orali hija madwar 40% oghla għal Envarsus meta mqabbel mal-istess doża ta' formulazzjoni ta' tacrolimus li terfi l-medicina b'mod immedjat (Prograf) f'pazjenti bi trapjanti tal-kliewi.

C_{avg} oghla (~50%), varjazzjoni mnaqqsa ta' massimu sa minimu (C_{max}/C_{min}) u T_{max} itwal dehru għal Envarsus meta mqabbla kemm ma' formulazzjoni ta' tacrolimus li terfi l-medicina b'mod immedjat (Prograf) kif ukoll ma' formulazzjoni ta' tacrolimus ta' darba kuljum (Advagraf). Il-valuri medji ta' C_{max} , grad percentwali ta' varjazzjoni u grad percentwali ta' bidla kienu aktar baxxi b'mod sinifikanti bl-ghoti ta' pilloli ta' Envarsus.

Hemm korrelazzjoni qawwija bejn l-AUC u l-aktar livelli baxxi fid-demm shih fi stat fiss għal Envarsus. Għalhekk monitoraġġ tal-aktar livelli baxxi fid-demm shih jagħti stima tajba tal-esponiment sistemiku.

Riżultati ta' testijiet *in vitro* jindikaw li m'hemmx riskju ta' *in vivo* dose dumping relatat ma' konsum ta' alkoħol.

Distribuzzjoni

Fil-bniedem, id-dispożizzjoni ta' tacrolimus wara infużjoni fil-vini tista' tiġi deskritta bħala bifażika.

Fiċ-ċirkolazzjoni sistemika, tacrolimus jingħaqad b'mod qawwi mal-eritrociti b'riżultat ta' proporzjon ta' distribuzzjoni ta' madwar 20:1 tal-koncentrazzjonijiet fid-demm shih/plażma. Fil-plażma, tacrolimus jintrabat hafna (>98.8%) mal-proteini fil-plażma, l-aktar mal-albumina fis-serum u ma' α -1-acid glycoprotein.

Tacrolimus huwa distribwit b'mod estensiv fil-ġisem. Il-volum ta' distribuzzjoni fi stat fiss ibbażat fuq koncentrazzjonijiet fil-plażma huwa ta' madwar 1 300 L (individwi f'saħħithom). *Data* li tikkorrispondi bbażata fuq demm shih kellha medja ta' 47.6 L.

Bijotrasformazzjoni

Tacrolimus huwa metabolizzat b'mod estensiv fil-fwied, primarjament miċ-ċitokromju P450-3A4 (CYP3A4) u ċ-ċitokromju P450-3A5 (CYP3A5). Tacrolimus huwa metabolizzat b'mod konsiderevoli wkoll fil-ħajt intestinali. Hemm diversi metaboliti identifikati. Wiehed minn dawn biss intwera *in vitro* li għandu attività immunosoppressiva simili għal dik ta' tacrolimus. Il-metaboliti l-oħra għandhom biss attività immunosoppressiva dgħajfa jew m'għandhom l-ebda attività. Fiċ-ċirkolazzjoni sistemika wiehed mill-metaboliti inattivi biss huwa preżenti f'koncentrazzjonijiet baxxi. Għalhekk, il-metaboliti ma jikkontribwixxux għall-attività farmakoloġika ta' tacrolimus.

Eliminazzjoni

Tacrolimus huwa sustanza bi tneħħija baxxa. F'individwi f'saħħithom, it-tneħħija totali medja mill-ġisem stmata minn koncentrazzjonijiet fid-demm shih kienet ta' 2.25 L/sieġha. F'pazjenti adulti bi trapjant tal-fwied, kliewi, u qalb, kienu osservati valuri ta' 4.1 L/sieġha, 6.7 L/sieġha, u 3.9 L/sieġha, rispettivament. Fatturi bħal ematokrit u livelli ta' proteini baxxi, li jirriżultaw f'żieda fil-porzjon mhux marbut ta' tacrolimus, jew metabolizmu miżjud indott minn kortikosteroidi, huma kkunsidrati bħala responsabbli għar-rati oghla ta' tneħħija osservati wara t-trapjant.

Il-*half-life* ta' tacrolimus hija twila u varjabbli. F'individwi f'saħħithom, il-*half-life* medja fid-demm shih hija madwar 30 sieġha.

Wara għoti ta' tacrolimus ittikkettjat b' ^{14}C fil-vini u orali, il-biċċa l-kbira tar-radjuattività kienet eliminata fl-ippurgar. Madwar 2% tar-radjuattività kienet eliminata fl-awrina. Inqas minn 1% ta' tacrolimus mhux mibdul instab fl-awrina u fl-ippurgar, li jindika li tacrolimus hu kważi kompletament metabolizzat qabel ma jiġi eliminat: bil-bili bħala r-rotta prinċipali ta' eliminazzjoni.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Il-kliewi u l-frixa kienu l-organi primarji li ġew affettwati fi studji dwar l-effett tossiku li twettqu fuq il-firien u l-babuni. Fil-firien, tacrolimus ikkawża effetti tossiċi fuq is-sistema nervuża u l-ġhajnejn. Effetti kardjotossiċi reversibbli kienu osservati fil-fniek wara għoti fil-vini ta' tacrolimus. Tossiċità fuq l-embrijuni u l-feti kienet osservata fil-firien u l-fniek u kienet limitata għal dożi li kkawżaw toossiċità sinifikanti fl-annimali materni. Fil-firien, il-funzjoni riproduttiva femminili inkluż it-twelid kienet indebolita b'dożi tossiċi u l-frieħ urew piż tat-twelid, vijabilità u tkabbir imnaqqas. Fil-firien kien osservat effett negattiv ta' tacrolimus fuq il-fertilità maskili fil-forma ta' tnaqqis fl-ġhadd tal-isperma u motilità mnaqqsa.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Hypromellose
Lactose monohydrate
Macrogol 6000
Poloxamer 188
Magnesium stearate
Tartaric acid (E334)
Butylated hydroxytoluene (E321)
Dimethicone 350

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

30 xahar.

Wara li jinfetħ l-ippakkjar b'fojl tal-aluminju: 45 ġurnata.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.
Aħżen fl-ippakkjar oriġinali b'fojl tal-aluminju sabiex tilqa' mid-dawl.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji tal-PVC/alu li fihom 10 pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod. 3 folji huma ppakkjati flimkien f'ippakkjar b'fojl tal-aluminju li jkun fih dessikant.

Daqsijiet tal-pakkett ta' 30, 60 u 90 pillola li jerġu l-mediċina bil-mod.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

L-ebda htigijiet speċjali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Chiesi Farmaceutici SpA.
Via Palermo, 26/A
43122 Parma
L-Italja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Envarsus 0.75 mg pilloli li jerħu l-mediċina bil-mod

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

Envarsus 1 mg pilloli li jerħu l-mediċina bil-mod

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

Envarsus 4 mg pilloli li jerħu l-mediċina bil-mod

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 18 ta' Lulju 2014
Data tal-aħħar tiġdid: 06 ta' Ġunju 2019

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via San Leonardo 96
43122 Parma
L-Italja

Rottendorf Pharma GmbH

Ostenfelder Strasse 51-61
D-59320 Ennigerloh
Il-Ġermanja

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
L-Awstrija

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza ddettaljata fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel it-tnedija f'kull Stat Membru, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq (MAH) għandu jiftiehem dwar il-kontenut u d-disinn tal-programm edukattiv mal-awtorità nazzjonali kompetenti. Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq għandu jiżgura li qabel jitqiegħed fis-suq, il-Professjonisti fil-Kura tas-Saħħa kollha li huma mistennija jippreskrivu jew jagħtu Envarsus huma pprovduti b'Pakkett Edukattiv.

Il-pakkett edukattiv għandu jkun fih dan li ġej:

- Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott u Fuljett ta' Tagħrif
- Materjal Edukattiv għal Professjonisti fil-Kura tas-Saħħa
- Kartun għall-pazjent li għandhom jingħataw lill-pazjent mal-prodott

Il-materjal edukattiv għal Professjonisti fil-Kura tas-Saħħa għandu jinkludi tagħrif dwar il-punti prinċipali li ġejjin:

- L-indikazzjonijiet awtorizzati.
- Il-htieġa li jiġi preskritt u imqassam b'attenzjoni għall-għamla farmaċewtika (jerħi l-medicina bil-mod) u l-pożoloġija (għoti ta' darba kuljum).
- L-importanza li tiġi evitata bidla involontarja bejn prodotti li fihom tacrolimus u r-riskju ta' doża baxxa jew eċċessiva jekk il-monitoraġġ ma jkunx adegwat.
- Ir-riskji kliniċi assoċjati ma dożaġġ baxx jew eċċessiv.
- Il-htieġa ta' superviżjoni ta' speċjalista u ta' monitoraġġ jekk ikun hemm deċiżjoni klinika biex il-pazjent jinqaleb għal prodotti oħra li fihom tacrolimus.
- Ir-rwol tal-kartuna tal-pazjent biex tiżgura li l-pazjenti huma konxji tal-prodott li qed jiehdu u r-rakkomandazzjonijiet għall-użu sigur u effettiv, b'mod partikolari id-doża ta' darba kuljum u l-importanza li tiġi evitata bidla bejn prodotti oħra li fihom tacrolimus hlief bil-parir u taħt is-superviżjoni tat-tabib tiegħek.

Il-kartuna tal-pazjent għandha tinkludi tagħrif dwar il-punti prinċipali li ġejjin:

- Isem il-prodott
- Li d-doża hija ta' darba kuljum
- L-importanza li tiġi evitata bidla bejn prodotti oħra li fihom tacrolimus hlief bil-parir u taħt is-superviżjoni ta' tobba.

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA GHALL-FOLJI****1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Envarsus 0.75 mg pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod
tacrolimus

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola li terġi l-mediċina bil-mod fiha 0.75 mg tacrolimus (bħala monohydrate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Aqra l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola li jerġu l-mediċina bil-mod
60 pillola li jerġu l-mediċina bil-mod
90 pillola li jerġu l-mediċina bil-mod

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.
Darba kuljum.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Tiblax id-dessikant.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS
Uża l-pilloli kollha li jerġu l-mediċina bil-mod fi żmien 45 ġurnata wara li jinfetaħ l-ippakkjar tal-aluminju.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.
Aħżen fl-ippakkjar oriġinali b'fojl tal-aluminju sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
L-Italja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Envarsus 0.75 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Envarsus 0.75 mg pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod
tacrolimus

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Chiesi

3. DATA TA' SKADENZA

EXP:

4. NUMRU TAL-LOTT

LOT:

5. OHRAJN

Darba kuljum.

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
IPPAKKJAR B'FOJL TAL-ALUMINJU

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Envarsus 0.75 mg pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod
tacrolimus
Għall-użu orali.

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP:

4. NUMRU TAL-LOTT

LOT:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

30 pillola

6. OHRAJN

Uża l-pilloli kollha li jerġu l-mediċina bil-mod fi żmien 45 ġurnata wara li jinfetaħ l-ippakkjar tal-aluminju.
Aħżen fl-ippakkjar oriġinali b'fojl tal-aluminju sabiex tilqa' mid-dawl.
Darba kuljum.

Chiesi

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA GHALL-FOLJI****1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Envarsus 1 mg pilloli li jerħu l-mediċina bil-mod
tacrolimus

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola li terħi l-mediċina bil-mod fiha 1 mg tacrolimus (bħala monohydrate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Aqra l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola li jerħu l-mediċina bil-mod
60 pillola li jerħu l-mediċina bil-mod
90 pillola li jerħu l-mediċina bil-mod

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.
Darba kuljum.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Tiblax id-dessikant.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS
Uża l-pilloli kollha li jerħu l-mediċina bil-mod fi żmien 45 gurnata wara li jinfetaħ l-ippakkjar tal-aluminju.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.
Aħżen fl-ippakkjar oriġinali b'fojl tal-aluminju sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
L-Italja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Envarsus 1 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Envarsus 1 mg pilloli li jerħu l-medicina bil-mod
tacrolimus

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Chiesi

3. DATA TA' SKADENZA

EXP:

4. NUMRU TAL-LOTT

LOT:

5. OHRAJN

Darba kuljum.

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
IPPAKKJAR B'FOJL TAL-ALUMINJU

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Envarsus 1 mg pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod
tacrolimus
Għall-użu orali.

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP:

4. NUMRU TAL-LOTT

LOT:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

30 pillola

6. OHRAJN

Uża l-pilloli kollha li jerġu l-mediċina bil-mod fi żmien 45 ġurnata wara li jinfetaħ l-ippakkjar tal-aluminju.
Aħżen fl-ippakkjar oriġinali b'fojl tal-aluminju sabiex tilqa' mid-dawl.
Darba kuljum.

Chiesi

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA GHALL-FOLJI****1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Envarsus 4 mg pilloli li jerħu l-mediċina bil-mod
tacrolimus

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola li terħi l-mediċina bil-mod fiha 4 mg tacrolimus (bħala monohydrate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Aqra l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola li jerħu l-mediċina bil-mod
60 pillola li jerħu l-mediċina bil-mod
90 pillola li jerħu l-mediċina bil-mod

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.
Darba kuljum.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Tiblax id-dessikant.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS
Uża l-pilloli kollha li jerħu l-mediċina bil-mod fi żmien 45 ġurnata wara li jinfetaħ l-ippakkjar tal-aluminju.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.
Aħżen fl-ippakkjar oriġinali b'fojl tal-aluminju sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
L-Italja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Envarsus 4 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Envarsus 4 mg pilloli li jerħu l-medicina bil-mod
tacrolimus

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Chiesi

3. DATA TA' SKADENZA

EXP:

4. NUMRU TAL-LOTT

LOT:

5. OHRAJN

Darba kuljum.

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
IPPAKKJAR B'FOJL TAL-ALUMINJU

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Envarsus 4 mg pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod
tacrolimus
Għall-użu orali.

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP:

4. NUMRU TAL-LOTT

LOT:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

30 pillola

6. OHRAJN

Uża l-pilloli kollha li jerġu l-mediċina bil-mod fi żmien 45 ġurnata wara li jinfetħ l-ippakkjar tal-aluminju.
Aħżen fl-ippakkjar oriġinali b'fojl tal-aluminju sabiex tilqa' mid-dawl.
Darba kuljum.

Chiesi

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Envarsus 0.75 mg pilloli li jerhu l-mediċina bil-mod

Envarsus 1 mg pilloli li jerhu l-mediċina bil-mod

Envarsus 4 mg pilloli li jerhu l-mediċina bil-mod

tacrolimus

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Envarsus u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Envarsus
3. Kif għandek tiehu Envarsus
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahžen Envarsus
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Envarsus u għalxiex jintuża

Envarsus fih is-sustanza attiva tacrolimus. Huwa immunosoppressant. Wara t-trapjant tal-kliwi jew tal-fwied tiegħek, is-sistema immuni ta' ġismek se tipprova tirrifjuta l-organu l-ġdid.

Envarsus jintuża biex jikkontrolla r-rispons immuni ta' ġismek, u b'hekk jippermetti li ġismek jaċċetta l-organu trapjantat.

Tista' tingħata Envarsus ukoll għal rifjut li jkun għaddej tal-fwied, kliwi, qalb jew organu ieħor trapjantat tiegħek meta kwalunkwe kura preċedenti li kont qed tiehu ma kinitx kapaci tikkontrolla dan ir-rispons immuni wara t-trapjant tiegħek.

Envarsus jintuża fl-adulti.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Envarsus

Tihux Envarsus

- jekk inti allergiku għal tacrolimus jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk inti allergiku għal sirolimus jew għal xi antibijotiku *macrolide* (eż., erythromycin, clarithromycin, josamycin).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Envarsus fih is-sustanza attiva tacrolimus ipprezentat f'formulazzjoni li terhi l-mediċina bil-mod.

Envarsus jittiehed darba kuljum u **ma jistax** jinbidel ma' mediċini oħra li fihom tacrolimus (li jerhu l-mediċina b'mod immedjat jew bil-mod) fuq bażi ta' doża b'doża ugwali.

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Envarsus:

- jekk għandek, jew kellek, problemi tal-fwied.
- jekk għandek dijarea li ddum aktar minn gurnata waħda.
- jekk qed tiehu xi waħda mill-medicini msemmija aktar l-isfel taht “Medicini ohra u Envarsus”.
- jekk għandek tibdil fl-attività elettrika ta’ qalbek imsejjah “titwil tal-QT”.
- jekk thoss ugħgh addominali qawwi flimkien ma’ jew minghajr sintomi ohra, bħal dehxieta ta’ bard, deni, dardir jew rimettar.
- infezzjoni, li twassal għal problemi fil-kliewi tiegħek jew sintomi newrologici.
- ugħgh ta’ ras, bidla fl-istat mentali, accessjonijiet u disturbi fil-vista.
- dgħufija, bidla fil-kulur tal-gilda jew tal-għajnejn, titbengel b’mod faċli, infezzjoni, sogħla, anemija.
- jekk għandek jew kellek hsara fil-vini tad-demmi l-aktar żgħar, magħrufa bħala mikroangjopatia trombotika/purpura tromboċitopenika trombotika/sindrome uremiku emolitiku. Għid lit-tabib tiegħek jekk tiżviluppa deni, tbengil taht il-gilda (li jistgħu jidhru bħala tikek homor), għeja bla spjegazzjoni, konfużjoni, sfurija tal-gilda jew tal-għajnejn, tnaqqis fil-produzzjoni tal-awrina, telf ta’ vista u accessjonijiet (ara sezzjoni 4). Meta tacrolimus jittiehed flimkien ma’ sirolimus jew everolimus, ir-riskju li tiżviluppa dawn is-sintomi jista’ jizzied.

Jekk jogħġbok evita li tiehu xi medicini tal-hxejjex, eż., St. John’s wort (*Hypericum perforatum*) jew kwalunkwe prodott veġetali ieħor peress li dawn jistgħu jaffettwaw l-effettività u d-doża ta’ Envarsus li trid tirċievi. Jekk għandek xi dubju jekk jogħġbok ikkonsulta mat-tabib tiegħek qabel ma tiehu xi prodotti jew medicini tal-hxejjex.

It-tabib tiegħek għandu mnejn ikollu bżonn jaġġusta d-doża tiegħek ta’ Envarsus jew jiddeċiedi li jwaqqaf it-trattament b’tacrolimus.

Għandek iżżomm kuntatt regolari mat-tabib tiegħek. Kultant, it-tabib tiegħek għandu mnejn ikollu bżonn jagħmel testijiet tad-demmi, tal-awrina, tal-qalb jew tal-għajnejn, biex jistabilixxi d-doża korretta ta’ Envarsus.

Għandek tillimita l-esponiment tiegħek għad-dawl tax-xemx u tal-UV (ultravjola) waqt li tkun qed tiehu Envarsus. Dan huwa peress li immunosoppressanti jistgħu jżidu r-riskju ta’ kanċer tal-gilda. Ilbes ilbies protettiv adattat u uża krema ta’ protezzjoni mix-xemx b’fattur ta’ protezzjoni għoli.

Tfal u adolexxenti

L-użu ta’ Envarsus mhux rakkomandat fi tfal u adolexxenti b’età inqas minn 18- il sena.

Medicini ohra u Envarsus

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, hadt dan l-aħhar jew tista’ tiehu xi medicini ohra, inkluż medicini minghajr riċetta u mill-hxejjex.

Mhux rakkomandat li Envarsus jittiehed flimkien ma’ ciclosporin (medicina ohra użata għall-prevenzjoni ta’ rifjut ta’ organi trapjantati).

Jekk ikollok bżonn tmur għand tabib li ma jkunx l-ispeċjalista tat-trapjant tiegħek, għid lit-tabib li qed tiehu tacrolimus. It-tabib tiegħek jista’ jkollu bżonn jikkonsulta mal-ispeċjalista tat-trapjant tiegħek jekk għandek bżonn tuża medicina ohra li tista’ żżid jew tnaqqas il-livell ta’ tacrolimus fid-demmi tiegħek.

Il-livelli ta’ Envarsus fid-demmi jistgħu jiġu affettwati minn medicini ohra li tkun qed tiehu, u l-livelli ta’ medicini ohra fid-demmi jistgħu jiġu affettwati mit-teħid ta’ Envarsus, u għandhom mnejn ikollhom bżonn interruzzjoni, zieda jew tnaqqis fid-doża ta’ Envarsus.

Xi pazjenti esperjenzaw zidiet fil-livelli ta’ tacrolimus fid-demmi waqt li kienu qed jieħdu medicini ohra. Dan jista’ jwassal għal effetti sekondarji serji, bħal problemi fil-kliewi, problemi fis-sistema nervuża, u disturbi fir-ritmu tal-qalb (ara sezzjoni 4).

Jista' jsehh' effett fuq il-livelli ta' Envarsus fid-demm kwaži eżatt malli tibda tuża mediċina oħra, għalhekk jista' jkun meħtieġ monitoraġġ kontinwu u frekwenti tal-livell ta' Envarsus fid-demm fl-ewwel ftit jiem minn meta tibda mediċina oħra u b'mod frekwenti waqt li tkompli l-kura bil-mediċina l-oħra. Xi mediċini oħra jistgħu jikkawżaw tnaqqis fil-livelli ta' tacrolimus fid-demm, li jistgħu jżidu r-riskju li jiġi rrifjutat l-organu trapjantat. B'mod partikolari, għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk qieghed tiehu jew hađt dan l-aħħar mediċini bħal:

- mediċini kontra l-fungi u antibijotiċi, b'mod partikolari antibijotiċi li jissejju *macrolide*, użati għall-kura ta' infezzjonijiet (eż., ketoconazole, fluconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, clotrimazole, isavuconazole, miconazole, caspofungin, telithromycin, erythromycin, clarithromycin, josamycin, azithromycin, rifampicin, rifabutin, isoniazid u flucloxacillin)
- letermovir, użat biex jipprevjeni mard ikkawżat minn CMV (*cytomegalovirus* uman)
- inibituri tal-protease tal-HIV (eż., ritonavir, nelfinavir, saquinavir), il-mediċina booster cobicistat, u pilloli ta' kombinazzjoni, jew inibituri non-nucleoside reverse transcriptase tal-HIV (efavirenz, etravirine, nevirapine) użati għall-kura ta' infezzjoni tal-HIV
- inibituri tal-protease tal-HCV (eż., telaprevir, boceprevir, il-kombinazzjoni ombitasvir/paritaprevir/ritonavir bi jew mingħajr dasabuvir, elbasvir/grazoprevir, u glecaprevir/pibrentasvir), użati għall-kura tal-epatite Ċ
- nilotinib u imatinib, idelalisib, ceritinib, crizotinib, apalutamide, enzalutamide, jew mitotane (użati għat-trattament ta' ċerti kanċers)
- mycophenolic acid, użat għas-soppressjoni tas-sistema immuni biex pprevjeni r-rifjut tat-trapjant
- mediċini għall-ulċera fl-istonku u rifluss tal-aċidu (eż., omeprazole, lansoprazole jew cimetidine)
- antiemetiċi, użati għall-kura ta' dardir u rimettar (eż., metoclopramide)
- cisapride jew l-antaċidu magnesium-aluminium-hydroxide, użati għall-kura ta' ħruq ta' stonku
- il-pillola kontraċettiva jew kura oħra ta' ormoni b'ethinylestradiol, kura ta' ormoni b'danazol
- mediċini użati għall-kura ta' pressjoni għolja jew problemi fil-qalb (eż., nifedipine, nicardipine, diltiazem u verapamil)
- sustanzi kontra l-arritmija (eż., amiodarone) użati għall-kontroll tal-arritmija (taħbit irregolari tal-qalb)
- mediċini magħrufa bħala "statins", użati għall-kura ta' kolesterol u trigliċeridi elevati
- carbamazepine, phenytoin jew phenobarbital, użati għall-kura tal-epilessija
- metamizole, użat bħala trattament għall-uġiġh u għad-deni
- il-kortikosteroidi prednisolone u methylprednisolone, li jappartjenu għall-klassi ta' kortikosteroidi u wżati għall-kura ta' infjammazzjonijiet jew biex irażżnu s-sistema immuni (eż., f'rifjut ta' trapjant)
- nefazodone, użat għall-kura tad-depressjoni
- preparazzjonijiet mill-ħxejjex li fihom St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) jew estratti ta' *Schisandra sphenanthera*
- cannabidiol (uži, fost oħrajn, jinkludu t-trattament ta' aċċessjonijiet)

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tirċievi kura għall-epatite Ċ. Il-kura mediċinali għall-epatite Ċ tista' tinfluwenza l-funzjoni tal-fwied tiegħek u tista' taffettwa l-livell ta' tacrolimus fid-demm. Il-livelli ta' tacrolimus fid-demm jistgħu jaqgħu jew jistgħu jiżiedu skont il-mediċini preskritti għall-epatite Ċ. It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jissorvelja mill-qrib il-livelli ta' tacrolimus fid-demm u jagħmel l-aġġustamenti meħtieġa fid-doża ta' Envarsus wara li tibda l-kura għall-epatite Ċ.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qieghed tiehu jew teħtieġ tiehu ibuprofen (użat għall-kura ta' deni, infjammazzjoni u uġiġh), antibijotiċi (cotrimoxazole, vancomycin, jew antibijotiċi aminoglycoside bħal gentamicin), amphotericin B (użat għall-kura ta' infezzjonijiet fungali), jew sustanzi kontra l-virusis (użati għall-kura ta' infezzjonijiet virali, eż. acyclovir, ganciclovir, cidofovir, foscarnet). Dawn jistgħu jaggravaw problemi tal-kliewi jew fis-sistema nervuża meta jittieħdu flimkien ma' Envarsus.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu sirolimus jew everolimus. Meta tacrolimus jittieħed flimkien ma' sirolimus jew everolimus, ir-riskju li tiżviluppa mikroanġjopatija trombotika, purpura tromboċitopenika trombotika, u sindrome uremiku emolitiku jista' jiżied (ara sezzjoni 4).

Waqt li qed tiehu Envarsus it-tabib tiegħek jkollu bżonn ikun jaf jekk tihux supplimenti tal-potassium jew ċerti diuretici użati għall-insuffiċjenza tal-qalb, pressjoni għolja u mard tal-kliwi (eż., amiloride, triamterene, jew spironolactone), jew l-antibijotici trimethoprim jew cotrimoxazole li jistgħu jżidu l-livelli ta' potassium fid-demm tiegħek, sustanzi anti-infjammatorji mhux sterojdi (NSAIDs, eż., ibuprofen) użati għad-deni, infjammazzjoni u uġiġ, sustanzi kontra il-koagulazzjoni tad-demm (irraqqu d-demm), jew mediċini orali għad-dijabete.

Jekk għandek bżonn xi tilqim, jekk jogħġbok l-ewwel għid lit-tabib tiegħek.

Envarsus ma' ikel u xorb

Evita grejpfrut (bħala meraq ukoll) waqt kura b'Envarsus, peress li dan jista' jaffettwa l-livelli tiegħu fid-demm.

Tqala u treddiġh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina. Studju wieħed ivvaluta r-riżultati tat-tqala f'nisa ttrattati b'tacrolimus u daww ittrattati b'immunosuppressivi oħra. Għalkemm ma kienx hemm biżżejjed evidenza f'dan l-istudju biex isiru l-konkluzjonijiet, ġew irrappurtati rati oġhla ta' korrimient fost pazjenti bi trapjant tal-fwied u tal-kliwi ttrattati b'tacrolimus, kif ukoll rati oġhla fost pazjenti bi trapjant tal-kliwi ta' pressjoni għolja persistenti assoċjata mat-telf tal-proteina fl-awrina li tiżviluppa waqt it-tqala jew matul il-perjodu ta' wara l-ħlas (kundizzjoni magħrufa bħala preeklampsja). Ma nstabex l-ebda zieda fir-riskju ta' difetti magħguri tat-twelid assoċjati mal-użu ta' Envarsus. Tacrolimus jgħaddi fil-ħalib tas-sider. Għalhekk, m'għandekx tredda' waqt li tkun qed tiehu Envarsus.

Sewqan u thaddim ta' magni

M'għandekx issuq jew tuża xi għodda jew magni jekk thossok sturdut jew bi nġhas, jew ikollok problemi biex tara ċar wara li tiehu Envarsus. Dawn l-effetti huma aktar frekwenti jekk tixrob l-alkoħol wkoll.

Envarsus fih lactose

Envarsus fih lactose (zokkor tal-ħalib).

- Envarsus 0.75 mg pilloli: 41.7 mg
- Envarsus 1 mg pilloli: 41.7 mg
- Envarsus 4 mg pilloli: 104 mg

Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

3. Kif għandek tiehu Envarsus

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Din il-mediċina għandha tiġi preskritta biss għalik minn tabib b'esperjenza fil-kura ta' pazjenti li għamlu trapjant.

Informazzjoni importanti

Kun żgur li tirċievi l-istess mediċina ta' tacrolimus kull darba li tiġbor ir-riċetta tiegħek, sakemm l-ispeċjalista tat-trapjanti tiegħek ma qabilx li jbidel għal mediċina ta' tacrolimus differenti.

Din il-mediċina għandha tittiehed darba kuljum. Jekk id-dehra ta' din il-mediċina ma tkunx l-istess bħas-soltu, jew jekk l-istruzzjonijiet dwar id-doża jinbidlu, kellek lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek malajr kemm jista' jkun sabiex tkun żgur li għandek il-mediċina t-tajba.

Kemm għandi niehu Envarsus

Id-doża inizjali biex tipprevjeni r-rifjut tal-organu trapjantat tiegħek se tkun determinata mit-tabib tiegħek ikkalkulata skont il-piż tal-ġisem tiegħek.

Doži inizjali ta' kuljum eżatt wara t-trapjant ġeneralment ikunu fil-firxa ta': 0.11- 0.17 mg għal kull kg ta' piż tal-ġisem kuljum, skont l-organu trapjantat. Meta jkun qed jiġi kkurat rifjut, jistgħu jintużaw l-istess doži.

Id-doża tiegħek tiddependi fuq il-kondizzjoni ġenerali tiegħek u fuq liema mediċini immunosoppressanti ohra tkun qed tiegħu. Wara l-bidu tal-kura tiegħek b'din il-mediċina, se jittiehdu testijiet tad-demmi frekwenti mit-tabib tiegħek biex tiġi definita d-doża t-tajba. Wara se jkunu meħtieġa testijiet tad-demmi regolari mit-tabib tiegħek biex tiġi definita d-doża t-tajba u biex minn żmien għal żmien tiġi aġġustata d-doża. It-tabib tiegħek normalment inaqqas id-doża ta' Envarsus tiegħek ladarba l-kondizzjoni tistabilizza.

Kif għandi niegħu l-pilloli Envarsus

Envarsus jittiehed mill-ħalq darba kuljum, ġeneralment fuq stonku vojta.

Ħu l-pilloli immedjatament wara li tneħħihom mill-folja. Il-pilloli għandhom jinbelgħu **shah** ma' tazza ilma. Tiblax il-dessikant li jinsab fil-pakkett tal-fojl.

Kemm għandi ndum niegħu l-pilloli Envarsus

Inti se jkollok bżonn tiegħu Envarsus kuljum sakemm ikollok bżonn immunosoppressjoni biex tipprevjeni rifjut tal-organu trapjantat tiegħek. Għandek iżżomm kuntatt regolari mat-tabib tiegħek.

Jekk tiegħu Envarsus aktar milli suppost

Jekk bi żball hadt wisq Envarsus, ikkuntattja lit-tabib tiegħek jew l-eqreb dipartiment tal-emergenza ta' sptar immedjatament.

Jekk tinsa tiegħu Envarsus

M'għandekx tiegħu doża doppja biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tiegħu. Ħu l-pillola mill-aktar fis possibbli fl-istess jum.

Jekk tiegħaf tiegħu Envarsus

Jekk twaqqaf il-kura tiegħek b'Envarsus jista' jiżdied ir-riskju ta' rifjut tal-organu trapjantat tiegħek. Twaqqafx il-kura tiegħek jekk ma jgħidlekx biex tagħmel hekk it-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina ohra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Tacrolimus inaqqas il-mekkaniżmu ta' difiża tal-ġisem tiegħek (sistema immuni), li ma tkunx tajba bhas-soltu biex tiġġieled kontra l-infezzjonijiet. Għalhekk, għandek mnejn tkun aktar suxxettibbli għall-infezzjonijiet waqt li tkun qed tiegħu Envarsus. Xi infezzjonijiet jistgħu jkunu serji jew fatali u jistgħu jinkludu infezzjonijiet ikkawżati minn batterji, viruses, fungi, parassiti, jew infezzjonijiet ohra. Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok sinjali ta' infezzjoni inkluż:

- Deni, sogħla, uġiġ fil-grizmejn, tħossok dgħajef jew ġeneralment ma tiflaħx
- Telf ta' memorja, diffikultà biex taħseb, diffikultà biex timxi jew telf ta' vista – dawn jistgħu jkunu minhabba infezzjoni tal-moħħ rari ħafna u serja, li tista' tkun fatali (Lewkoencefalopatija Multifokali Progressiva (PML, *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*))

Jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih, jekk ikollok effetti severi.

Jistgħu jsejnhu effetti severi, inkluż reazzjonijiet allergiċi u anafilattiċi. Tumuri beninni u malinni kienu rrapportati wara kura b'Envarsus.

Ghid lit-tabib tieghek immedjatament jekk ikollok jew tissuspetta li għandek xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji serji li ġejjin:

Effetti sekondarji serji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- Perforazzjoni gastro-intestinali: uġiġ addominali qawwi akkumpanjat jew le minn sintomi oħra bħal bard, deni, dardir jew rimettar.
- Nuqqas ta' ħidma fl-organu trapjantat.
- Vista mċajpra.

Effetti sekondarji serji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):

- Mikroanġjopatija trombotika (ħsara lill-vini tad-demmm l-aktar żgħar) inkluż sindrome uremiku emolitiku, kondizzjoni bis-sintomi li ġejjin: produzzjoni baxxa ħafna, jew in-nuqqas sħiħ, tal-awrina (insuffiċjenza akuta tal-kliewi), għeja estrema, sfurija fil-ġilda jew tal-ġhajnejn (suffejra) u tbenġil jew ħruġ ta' demmm mhux normali u sinjali ta' infezzjoni.

Effetti sekondarji serji rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1 000):

- Tromboċitopenija Trombotika Purpura: kondizzjoni li tinvolvi ħsara lill-vini tad-demmm l-aktar żgħar u kkaratterizzata minn deni u tbenġil taħt il-ġilda li jistgħu jidhru bħala tikek ħomor, bi jew mingħajr għeja estrema bla spjegazzjoni, konfużjoni, sfurija fil-ġilda jew tal-ġhajnejn (suffejra), b'sintomi ta' insuffiċjenza tal-kliewi akuta (produzzjoni baxxa jew in-nuqqas għalkollox tal-produzzjoni tal-awrina), telf ta' vista u aċċessjonijiet.
- Nekroliżi tossika tal-ġilda: erożjoni u nfafet tal-ġilda jew tal-membrani mukużi, ġilda minfuħa u ħamra li tista' tinqala' f'partijiet kbar tal-ġisem.
- Għama.

Effetti sekondarji serji rari ħafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10 000):

- Sindrome Stevens-Johnson: uġiġ mifruż mal-ġilda mingħajr spjegazzjoni, nefha fil-wiċċ, mard serju bi nfafet fil-ġilda, fil-ħalq, fl-ġhajnejn u fil-partijiet ġenitali, urtikarja, nefha fl-ilsien, raxx tal-ġilda li jkun aħmar jew vjola u li jinfirx, tixrid tal-ġilda.
- *Torsades de pointes*: bidla fil-frekwenza tal-qalb li tista' tkun akkumpanjata, iżda mhux bilfors, minn sintomi bħal uġiġ fis-sider (anġina), hass ħażin, mejt jew dardir, palpitazzjonijiet (thoss it-tahbit tal-qalb) u diffikultà biex tieħu n-nifs.

Effetti sekondarji serji – frewkenza mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli):

- Infezzjonijiet opportunistiċi (batterjali, fungali, virali u protozoali): dijarea persistenti, deni u wġiġ fil-grizmejn.
- Ġew rapportati tumuri beninni u malinni wara l-kura li kienu r-riżultat ta' immunosuppressjoni, inklużi kanċers tal-ġilda malinni u tip ta' kanċer rari li jista' jinkludi feriti fil-ġilda magħrufa bħala sarkoma ta' Kaposi. Is-sintomi jinkludu bidliet fil-ġilda bħal skulurazzjoni ġdida jew li qed tinbidel tal-ġilda, feriti jew għoqiedi.
- Każijiet ta' aplasija taċ-ċelloli ħomor tad-demmm pura (tnaqqis sever ħafna fl-għadd taċ-ċelloli tad-demmm ħomor), anemija emolitika (numru mnaqqas ta' ċelluli ħomor tad-demmm minħabba tkissir anormali) u newtopenija bid-deni (tnaqqis fit-tip ta' ċelluli bojod tad-demmm li jiġġieldu l-infezzjoni, flimkien mad-deni) kienu rrappurtati. Mhux magħruf b'eżattezza kemm hija frekwenti l-okkorrenza ta' dawn l-effetti sekondarji. Jista' ma jkollok l-ebda sintomi jew skont is-severità tal-kondizzjoni, tista' thoss: għeja, apatija, ikollok sfurija anormali tal-ġilda (bjuda), qtugħ ta' nifs, sturdament, uġiġ ta' ras, uġiġ fis-sider u kesha fl-idejn u fis-saqajn.
- Każijiet ta' agranuloċitosi (numru mnaqqas ħafna ta' ċelluli bojod tad-demmm akkumpanjati b'ulċeri fil-ħalq, deni u infezzjoni([iet])). Jista' jkun li ma jkollok l-ebda sintomi jew tista' thoss li f'daqqa wahda għandek id-deni, tkexxix ta' bard u wġiġ fil-grizmejn.
- Reazzjonijiet allergiċi u anafilattiċi bis-sintomi li ġejjin: raxx f'daqqa li jkun iħokk (urtikarja), nefha tal-idejn, tas-saqajn, tal-ġħaksa, tal-wiċċ, tax-xufftejn, tal-ħalq jew tal-gerżuma (li jistgħu jikkawżaw diffikultà biex tibla' jew tieħu n-nifs) u tista' thoss li se jhossok ħażin.
- Sindrome tal-enċefalopatija reversibbli posterjuri (PRES, *posterior reversible encephalopathy syndrome*): uġiġ ta' ras, konfużjoni, bidliet fil-burdata, aċċessjonijiet, u disturbi fil-vista

- tieghek. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' disturb magħruf bħala sindrome ta' sindrome tal-enċefalopatija reversibbli posterjuri, li għe rrapportat f'xi pazjenti kkurati b'tacrolimus.
- Newropatija ottika (anormalità tan-nerv ottiku): problemi bil-vista bħal vista mċajpra, bidliet fil-vista tal-kulur, diffikultà biex tara d-dettall jew jekk il-kamp tal-vista tieghek jiġi ristrett.

L-effetti sekondarji elenkati hawn taht jistgħu jseħħu wkoll wara li tirċievi Envarsus u jistgħu jkunu serji:

Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- Żieda fiż-zokkor fid-demm, dijabete mellitus, żieda fil-potassium fid-demm
- Diffikultà fl-irqad
- Tregħid, uġiġħ ta' ras
- Żieda fil-pressjoni
- Testijiet tal-funzjoni tal-fwied mhux normali
- Dijarea, dardir
- Problemi fil-kliewi

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- Tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli tad-demm (plejtlits, ċelluli ħomor jew bojod tad-demm), żieda fl-għadd ta' ċelluli bojod tad-demm, bidliet fl-għadd ta' ċelluli ħomor tad-demm (osservati fit-testijiet tad-demm)
- Tnaqqis fil-livell ta' magnesium, phosphate, potassium, calcium jew sodium fid-demm, fluwidu żejjed, żieda ta' aċidu uriku jew lipidi fid-demm, tnaqqis fl-aptit, telf t'aptit, żieda fl-aċidità tad-demm, bidliet ohra fl-imluha tad-demm (osservati fit-testijiet tad-demm)
- Sintomi ta' ansjetà, konfużjoni u diżorjentazzjoni, depressjoni, bidliet fil-burdata, ħmar il-lejl, alluċinazzjoni, disturbi mentali
- Aċċessjonijiet, disturbi fil-kuxjenza, tingiż u tnemnim (xi kultant bl-uġiġħ) fl-idejn u s-saqajn, sturdament, kapacià tal-kitba mnaqqsa, disturbi fis-sistema nervuża
- Sensittività akbar għad-dawl, disturbi fl-għajnejn
- Ħoss ta' żarżir f'widnejk
- Fluss ta' demm imnaqqas fil-kanali tal-qalb, taħbit tal-qalb aktar mgħaġġel
- Fsada, imblokk parzjali jew komplut tal-kanali tad-demm, pressjoni mnaqqsa
- Qtuġħ ta' nifs, tibdil fit-tessut tal-pulmun, akkumulazzjoni ta' likwidu madwar il-pulmun, infjammazzjoni tal-faringi, sogħla, sintomi li jixbħu l-influwenza
- Infjammazzjoni jew ulċeri li jikkagunaw uġiġħ addominali jew dijarea, fsada fl-istonku, infjammazzjonijiet jew ulċeri fil-ħalq, akkumulazzjoni ta' fluwidu fiż-żaqq, rimettar, uġiġħ addominali, indigestjoni, stitikezza, gass, nefħa, purgar maħlul, problemi fl-istonku
- Disturbi fil-kanal tal-bili, sfurija tal-ġilda minħabba problemi fil-fwied, ħsara fit-tessut tal-fwied u infjammazzjoni tal-fwied
- Ħakk, raxx, telf ta' xagħar, akne, żieda fl-għaraq
- Uġiġħ fil-ġogi, riġlejn u dirghajn, jew dahar, bughawwieġ fil-muskoli
- Funzjoni tal-kliewi insuffiċjenti, tnaqqis fil-produzzjoni tal-awrina, indeboliment biex tgħaddi l-awrina jew uġiġħ biex tgħaddi l-awrina
- Dgħufija ġenerali, deni, akkumulazzjoni ta' fluwidu f'ġismek, uġiġħ u skonfort, żieda fl-enzima alkaline phosphatase fid-demm tieghek, żieda fil-piż, sensazzjoni ta' disturb fit-temperatura

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100):

- Bidliet fit-tagħqid tad-demm, tnaqqis fl-għadd tat-tipi kollha ta' ċelluli fid-demm (osservati fit-testijiet tad-demm)
- Deidratazzjoni
- Imġiba psikotika, bħal delużjonijiet, alluċinazzjonijiet, u konfużjoni
- Proteina jew zokkor imnaqqsa fid-demm, żieda ta' phosphate fid-demm
- Koma, fsada fil-moħħ, puplesija, paralisi, disturb fil-moħħ, anormalitajiet fid-diskors u fil-lingwa, problemi ta' memorja
- Opaċità tal-lenti tal-għajn, nuqqas ta' smiġħ parzjali jew totali

- Taħbit irregolari tal-qalb, waqfien tat-taħbit tal-qalb, prestazzjoni mnaqqsa ta' qalbek, disturb fil-muskolu tal-qalb, tkabbir tal-muskolu tal-qalb, taħbit tal-qalb aktar f'saħħtu, ECG mhux normali, rata tal-qalb u polz mhux normali
- Embolu tad-demem f'vina ta' riġel jew driegħ, xokk
- Diffikultajiet fin-nifs, disturbi fl-apparat respiratorju, azzma
- Infjammazzjoni akuta jew kronika tal-frixa, infjammazzjoni tal-kisja tal-ħajt ta' ġewwa tal-addome, ostruzzjoni tal-imsaren, żieda fil-livell fid-demem tal-enzima amylase, rifluss tal-kontenut tal-istonku fi griżmejk, tbattil tal-istonku ttardjat
- Infjammazzjoni tal-ġilda, sensazzjoni ta' ħruq fid-dawl tax-xemx
- Disturbi fil-ġogi
- Ma tkunx tista' tgħaddi l-awrina, mestrwazzjoni bl-uġiġħ u fsada mestrwali mhux normali
- Insuffiċjenza ta' ħafna organi, marda li tixbaħ l-influwenza, sensittività miżjuda għas-šana u l-kesħa, sensazzjoni ta' pressjoni f'sidrek, thossok nervuż jew mhux normali, żieda fl-enzima lactate dehydrogenase fid-demem, telf ta' piż

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1 000):

- Emorragiji żgħar fil-ġilda tiegħek minħabba emboli tad-demem
- Żieda fl-ebusija tal-muskoli
- Telf tas-smiġħ
- Akkumulazzjoni ta' fluwidu madwar il-qalb
- Qtuġħ ta' nifs akut
- Formazzjoni ta' ċesta fil-frixa tiegħek, stat ta' qabel imblokk fil-musrana tiegħek
- Problemi bil-fluss tad-demem fil-fwied
- Mard serju b'infafet fil-ġilda, ħalq, għajnejn u ġenitali
- Żieda fl-ammont ta' xagħar
- Għatx, waqa, sensazzjoni ta' tagħfis f'sidrek, tnaqqis fil-mobbilità, ulċera

Effetti sekondarji rari ħafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10 000):

- Dgħufija fil-muskoli
- Indeboliment fis-smiġħ
- Skan tal-qalb mhux normali
- Insuffiċjenza tal-fwied
- Tgħaddi l-awrina bl-uġiġħ u bid-demem
- Żieda tat-tessut tax-xaħam

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Envarsus

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna, il-folja u l-ippakkjar ta' barra wara 'JIS'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xaħar.

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

Aħzen fl-ippakkjar originali b'fojl tal-aluminju sabiex tilqa' mid-dawl.

Uża l-pilloli kollha li jerħu l-medicina bil-mod fi żimen 45 ġurnata wara li jinfetaħ l-ippakkjar tal-aluminju.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Envarsus

- Is-sustanza attiva hija tacrolimus.

Envarsus 0.75 mg pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod

Kull pillola li terġi l-mediċina bil-mod fiha 0.75 mg tacrolimus (bħala monohydrate).

Envarsus 1 mg pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod

Kull pillola li terġi l-mediċina bil-mod fiha 1 mg tacrolimus (bħala monohydrate).

Envarsus 4 mg pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod

Kull pillola li terġi l-mediċina bil-mod fiha 4 mg tacrolimus (bħala monohydrate).

- L-eċċipjenti l-oħra huma hypromellose, lactose monohydrate, macrogol 6000, poloxamer 188, magnesium stearate, tartaric acid (E334), butylated hydroxytoluene (E321), dimethicone 350.

Kif jidher Envarsus u l-kontenut tal-pakkett

Envarsus 0.75 mg pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod huma ovali, ta' lewn abjad sa abjad maħmuġ, mhux miksija, imnaqqxa b'“0.75” fuq naħa waħda u “TCS” fuq in-naħa l-oħra.

Envarsus 1 mg pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod huma ovali, ta' lewn abjad sa abjad maħmuġ, mhux miksija, imnaqqxa b'“1” fuq naħa waħda u “TCS” fuq in-naħa l-oħra.

Envarsus 4 mg pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod huma ovali, ta' lewn abjad sa abjad maħmuġ, mhux miksija, imnaqqxa b'“4” fuq naħa waħda u “TCS” fuq in-naħa l-oħra.

Envarsus huwa fornut f'folji tal-PVC/alu li fihom 10 pilloli. 3 folji huma ppakkjati flimkien f'ippakkjar protettiv b'fojl tal-aluminju, inkluż dessikant. Hemm disponibbli pakketti ta' 30, 60 u 90 pillola li jerġu l-mediċina bil-mod.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo, 26/A

43122 Parma

L-Italja

Manifattur

Rottendorf Pharma GmbH

Ostenfelder Straße 51-61

59320 Ennigerloh

Il-Ġermanja

jew

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via San Leonardo 96

43122 Parma

L-Italja

jew

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Gonzagagasse 16/16

1010 Wien

L-Awstrija

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk joghġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: +32 (0)2 788 42 00

България

Chiesi Bulgaria EOOD

Тел.: +359 29201205

Česká republika

Chiesi CZ s.r.o.

Tel: +420 261221745

Danmark

Chiesi Pharma AB

Tlf: +46 8 753 35 20

Deutschland

Chiesi GmbH

Tel: +49 40 89724-0

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: +43 1 4073919

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE

Τηλ: +30 210 6179763

España

Chiesi España, S.A.U.

Tel: +34 93 494 8000

France

Chiesi S.A.S

Tél: +33 1 47688899

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: +43 1 4073919

Ireland

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Tel: +39 0521 2791

Ísland

Chiesi Pharma AB

Sími: +46 8 753 35 20

Italia

Chiesi Italia S.p.A.

Tel: +39 0521 2791

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: +43 1 4073919

Luxembourg/Luxemburg

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: +32 (0)2 788 42 00

Magyarország

Chiesi Hungary Kft.

Tel.: +36-1-429 1060

Malta

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Tel: +39 0521 2791

Nederland

Chiesi Pharmaceuticals B.V.

Tel: +31 0 88 5016400

Norge

Chiesi Pharma AB

Tlf: +46 8 753 35 20

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: +43 1 4073919

Polska

Chiesi Poland Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 620 1421

Portugal

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Tel: +39 0521 2791

România

Chiesi Romania S.R.L.

Tel: +40 212023642

Slovenija

CHIESI SLOVENIJA, d.o.o.

Tel: +386-1-43 00 901

Slovenská republika

Chiesi Slovakia s.r.o.

Tel: +421 259300060

Suomi/Finland

Chiesi Pharma AB

Puh/Tel: +46 8 753 35 20

Κύπρος

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'.

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS IV

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIČI U RAĠUNIJIET GHALL-VARJAZZJONI GHAT-
TERMINI TAL-AWTORIZZAZZJONIJIET GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSURs għal tacrolimus (formulazzjonijiet sistemici), il-konklużjonijiet xjentifiċi tas-CHMP huma kif ġej:

Fid-dawl tad-*data* disponibbli dwar każijiet ta' sarkoma ta' Kaposi minn *data* ta' provi kliniċi, mil-letteratura u minn rapporti spontanji, inklużi każijiet b'relazzjoni temporali mill-qrib u għadd ta' każijiet b'riżultat fatali, u fid-dawl ta' mekkaniżmu plawżibbli, ir-Rapporteur tal-PRAC iqis li relazzjoni kawżali bejn tacrolimus sistemiku u sarkoma ta' Kaposi hija mill-inqas possibbiltà raġonevoli. Ir-Rapporteur tal-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni dwar il-prodott ta' prodotti li fihom tacrolimus sistemiku għandha tiġi emendata skont dan.

Wara li reġa' eżamina r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet globali u mar-raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal tacrolimus (formulazzjonijiet sistemici) is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom tacrolimus (formulazzjonijiet sistemici) mhuwiex mibdul suġġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq għandhom ikunu varjati.