ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

Kull pillola li terħi 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 jerħu l-mediċina bil-mod

Kull pillola li terħi 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 jerħu l-mediċina bil-mod

Kull pillola li terħi 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. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola li terħi l-mediċina bil-mod.

Envarsus 0.75 mg pilloli li jerħu 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 jerħu 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 jerħu 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. TAGĦRIF 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 reżistenti 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 tobba b'esperjenza ta' terapija immunosoppressiva u fl-immaniġġjar ta' pazjenti li kellhom trapjant.

Bidla involontarja, mhux intenzjonata, jew mhux issorveljata ta' formulazzjonijiet li jerħu 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, minħabba 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.

<u>Pożoloġija</u>

Id-dożi 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 jieħdu 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.

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

<u>Doża minsija</u>
Doża minsija għandha tittieħed malajr kemm jista' jkun fl-istess ġurnata. L-għada m'għandhiex tittieħed doża doppja.

<u>Profilassi ta' rifjut ta' trapjant tal-kliewi</u>
Terapija ta' Envarsus għandha tinbeda b'doża ta' 0.17 mg/kg/kuljum mogħtija darba kuljum filgħodu. L-għoti għandu jinbeda' fi żmien 24 siegħa wara li tintemm l-operazzjoni.

Profilassi ta' rifjut ta' trapjant tal-fwied
Terapija ta' Envarsus għandha tinbeda b'doża ta' 0.11-0.13 mg/kg/kuljum mogħtija darba kuljum filgħodu. L-għoti għandu jinbeda' 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 tissuġġerixxi li tapplika l-istess rata ta' bidla bħall-bidla minn Prograf għal Envarsus.

Waqt 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 ogħla 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 tinbeda wara li jiġu kkunsidrati l-konċentrazzjoni ta' ciclosporin fid-demm u l-kondizzjoni klinika tal-pazjent. L-iddozar 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 jitkompla wara l-bidla peress li t-tneħħija ta' ciclosporin tista' tiġi affettwata.

Kura ta' rifjut ta' allograft
Dożi miżjuda ta' tacrolimus, terapija supplimentari ta' kortikosterojdi, u l-introduzzjoni ta' korsijiet qosra ta' anti-korpi mono-/poliklonali kollha ntużaw biex jiġu mmaniġjati 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 mnaqqsa.

Kura ta rifjut ta' allograft wara trapjant tal-kliewi jew tal-fwied
Għal bidla minn immunosoppressanti oħra għal tacrolimus darba kuljum, il-kura għandha tinbeda bid-doża orali tal-bidu rakkomandata fi tapjant tal-kliewi 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 megħjun minn monitoraġġ tal-aktar livelli baxxi ta' tacrolimus fid-demm sħiħ.

Bħala għajnuna biex jiġi ottimizzat id-dożaġġ, hemm disponibbli diversi immunoassays biex jiġu determinati l-konċentrazzjonijiet ta' tacrolimus fid-demm sħiħ. 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 sħiħ 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 terħi l-mediċina b'mod immedjat u Envarsus.

L-aktar livelli baxxi ta' tacrolimus fid-demm għandhom jiġu mmonitorjati matul il-perjodu ta' wara t-trapjant. L-aktar livelli baxxi ta' tacrolimus fid-demm għandhom jiġu determinati madwar 24 siegħa wara d-dożaġġ 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 jbiddlu l-konċentrazzjonijiet ta' tacrolimus fid-demm sħiħ (ara sezzjoni 4.5). Il-frekwenza ta' monitoraġġ tal-livell tad-demm għandha tkun ibbażata fuq il-ħtiġijiet kliniċi. Peress li tacrolimus huwa sustanza bi tneħħija baxxa, wara aġġustamenti fil-kors tad-doża ta' Envarsus jista' jieħu diversi ġranet qabel ma jintlaħaq l-istat fiss immirat.

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

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti anzjani (>65 sena)
Bħalissa 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 meħtieġ tnaqqis fid-doża sabiex l-aktar livelli baxxi ta' tacrolimus fid-demm jinżammu fil-firxa mmirata rakkomandata.

Indeboliment tal-kliewi
Peress li l-farmakokinetika ta' tacrolimus mhux affettwata mill-funzjoni tal-kliewi (ara sezzjoni 5.2), mhux meħtieġ aġġustament fid-doża. Madankollu, minħabba l-potenzjal nefrotossiku ta' tacrolimus, huwa rakkomandat monitoraġġ bir-reqqa tal-funzjoni tal-kliewi (inkluż sensiela ta' konċentrazzjonijiet ta' krejatinina fis-serum, kalkolu tat-tneħħija tal-krejatinina, u monitoraġġ tal-produzzjoni tal-awrina).

Razza
Meta mqabbla ma' Kawkasi, pazjenti suwed jistgħu jkunu jeħtieġu dożi ogħla 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 jeħtieġu dożi differenti biex jintlaħqu livelli minimi simili.

Popolazzjoni pediatrika
Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Envarsus fit-tfal taħt 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 sħaħ ma' likwidu (preferibbilment ilma) minnufih wara t-tneħħija mill-folja. Envarsus ġeneralment għandu jittieħed fuq stonku vojt 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-mediċina, inklużi sostituzzjoni involontarja, mhux intenzjonata jew mhux issorveljata ta' formulazzjonijiet ta' tacrolimus li jerħu l-mediċina 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 taħt 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 għadhom mhumiex disponibbli għall-formulazzjoni ta' Envarsus li terħi l-mediċina bil-mod.

Għall-profilassi ta' rifjut ta' trapjant f'riċevituri adulti ta' allograft tal-qalb, pulmun, 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-demm 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.

<u>Sustanzi bil-potenzjal għal interazzjoni</u>

Inibituri jew indutturi ta' CYP3A4 għandhom jittieħdu flimkien ma' tacrolimus wara li tkun saret konsulta ma' speċjalista tat-trapjanti biss, minħabba l-potenzjal għal interazzjonijiet tal-mediċina 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-demm, 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-demm ta' tacrolimus għandhom jiġu mmonitorjati b'mod frekwenti, mill-ewwel ftit jiem minn meta sar l-għoti flimkien, taħt is-superviżjoni ta' speċjalista tat-trapjanti, biex wieħed jagħmel l-aġġustamenti fid-doża ta' tacrolimus, jekk dan ikun xieraq, ħalli 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 mmonitorajti mill-qrib.
L-aġġustament tad-doża jeħtieġ li jkun ibbażat fuq is-sitwazzjoni individwali ta' kull pazjent. Jista' jkun meħtieġ 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-demm, u għalhekk jeħtieġ monitoraġġ u superviżjoni mill-qrib minn speċjalista tat-trapjanti.

Indutturi ta' CYP3A4
L-użu fl-istess ħin 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 (bħal rifampicin, phenytoin, carbamazepine) fl-istess ħin 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-għoti flimkien, taħt is-superviżjoni ta' speċjalista tat-trapjanti, biex wieħed jagħmel l-aġġustamenti fid-doża ta' tacrolimus, jekk dan ikun xieraq, ħalli l-espożizzjoni għal tacrolimus tinżamm 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 supraterapewtiċi ta' tacrolimus fid-demm, u għalhekk jeħtieġ 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, minħabba li tista' sseħħ żieda fil-livelli ta' tacrolimus. Il-livelli ta' tacrolimus fid-demm sħiħ u l-kundizzjoni klinika tal-pazjent għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib. Aġġustament tad-doża ta' tacrolimus jaf ikun meħtieġ (ara sezzjoni 4.5).

Preparazzjonijiet mill-ħxejjex

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

Interazzjonijiet oħra

L-għoti 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 dijuretiċi li ma jnaqqsux 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).

Vaċċinazzjoni

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.

Nefrotossiċità

Tacrolimus jista' jirriżulta f'indeboliment tal-funzjoni renali f'pazjenti wara t-trapjant. Indeboliment renali akut mingħajr intervent attiv jista' jipprogressa għal indeboliment renali kroniku. Pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni renali għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib minħabba li jista' jkun li jkollu jitnaqqas id-dożaġġ ta' tacrolimus. Ir-riskju ta' nefrotossiċità jista' jiżdied meta tacrolimus jingħata fl-istess ħin ma' mediċini assoċjati man-nefrotossiċità (ara sezzjoni 4.5). L-użu ta' tacrolimus fl-istess ħin ma' mediċini magħrufa li għandhom effetti nefrotossiċi għandu jiġi evitat. Meta l-għoti flimkien ma jkunx jista' jiġi evitat, il-livell minimu ta' tacrolimus fid-demm u l-funzjoni renali għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib u jekk isseħħ nefrotossiċità 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 iseħħu 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 jirrappurtaw bidliet fl-akutezza tal-vista, bidliet fil-vista tal-kulur, vista mċajpra, jew difett fil-kamp viżiv, u f'tali każijiet, hija rakkomandata evalwazzjoni minnufih b'riferiment għal oftalmologu kif xieraq.

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

Id-dijanjosi ta' TMA, inklużi purpura trombożitopenika trombotika (TTP) u sindrome uremiku emolitiku (HUS), li xi drabi twassal għal insuffiċjenza tal-kliewi jew riżultat fatali, għandha tiġi kkunsidrata f'pazjenti li jkollhom anemija emolitika, trombożitopenija, għeja, manifestazzjoni newroloġika varjabbli, indeboliment renali, u deni. Jekk tiġi ddijanjostikata 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 ħin ta' tacrolimus ma' inibitur tal-mira mammifera ta' rapamycin (mTOR, *mammalian target of rapamycin*) (eż., sirolimus, everolimus) jista' jżid ir-riskju ta' mikroanġjopatija trombotika (inklużi purpura trombożitopenika trombotika u sindrome uremiku emolitiku).

Disturbi fil-qalb

F'okkażjonijiet rari kienu osservati ipertrofija ventrikolari jew tas-septum, irrappurtati bħala kardjomijopatiji, f'pazjenti kkurati b'tacrolimus. Il-maġġoranza tal-każijiet kienu riversibbli, seħħew bl-inqas konċentrazzjonijiet ta' tacrolimus fid-demm ħafna ogħla 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' kortikosterojdi, pressjoni għolja, disfunzjoni tal-kliewi 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' jtawwal l-intervall QT iżda għalissa m'hemmx evidenza sostanzjali li jikkawża *Torsades de pointes.* Għandu jkun hemm attenzjoni f'pazjenti b'dijanjosi jew suspett tas-Sindrome konġenitali ta' QT Twil.

Disturbi limfoproliferattivi u tumuri malinni

Pazjenti kkurati b'tacrolimus kienu irrappurtati li żviluppaw disturbi limfoproliferattivi assożjati mal-Virus Epstein-Barr (EBV - *Epstein-Barr Virus*) (ara sezzjoni 4.8). Taħlita ta' immunosoppressivi, bħal antikorpi antilimfożitiċi (eż., basiliximab, daclizumab), mogħtija flimkien iżidu r-riskju ta' disturbi limfoproliferattivi assożjati ma' EBV. Pazjenti negattivi għal EBV-*Viral Capsid Antigen* (VCA) kienu rrappurtati 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 sħaħ u mhux indikattiv *per se* ta' marda limfoproliferattiva jew limfoma.

Bħal b'sustanzi immunosoppressivi qawwija oħra, ir-riskju ta' kanċer sekondarju mhux magħruf (ara sezzjoni 4.8).

Bħal b'sustanzi immunosoppressivi oħra, minħabba r-riskju potenzjali ta' bidliet malinni fil-ġilda, esponiment għad-dawl tax-xemx u dawl UV għandu jiġi limitat billi jintlibsu ħwejjeġ 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 protożoa) bħal infezzjoni b' CMV, nefropatija assoċjata mal-virus BK u lewkoenċefalopatija 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 ħafna 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-dijanjosi differenzjali f'pazjenti immunosoppressi b'funzjoni tal-fwied jew tal-kliewi li qed tiddeterjora jew b'sintomi newroloġiċi. Il-prevenzjoni u l-ġestjoni għandhom ikunu konformi ma' gwida klinika xierqa.

Sindrome ta' enċefalopatija posterjuri riversibbli (PRES)

Pazjenti kkurati b'tacrolimus kienu rrappurtati li żviluppaw sindrome ta' enċefalopatija posterjuri riversibbli (PRES - *posterior reversible encephalopathy syndrome*). Jekk pazjenti li qed jieħdu tacrolimus ikollhom sintomi li jindikaw PRES bħal uġigħ ta' ras, stat mentali alterat, aċċessjonijiet, u disturbi fil-vista, għandha ssir proċedura radjuloġika (eż., MRI). Jekk tkun iddijanjostikata PRES, huwa rakkomandat kontroll adegwat tal-pressjoni tad-demm 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 rrappurtati f'pazjenti kkurati b'tacrolimus. Il-pazjenti kollha rrappurtaw 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 oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Interazzjonijiet metaboliċi

Tacrolimus disponibbli b'mod sistemiku huwa metabolizzat minn CYP3A4 tal-fwied. Hemm ukoll evidenza ta' metaboliżmu 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-metaboliżmu 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-metaboliżmu 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 minħabba l-inibizzjoni tal-metaboliżmu gastrointestinali. L-effett fuq it-tneħħija epatika mhux daqshekk kbir.

Huwa irrakkomandat ferm li jkunu ċċekkjati l-livelli ta' tacrolimus fid-demm mill-viċin taħt is-superviżjoni ta' speċjalista tat-trapjanti, kif ukoll li tiġi ċċekkjata l-funzjoni tal-impjant, QT imtawwal (bl-ECG), il-funzjoni renali u effetti sekondarji oħra, inkluża n-newrotossiċità, kull meta tacrolimus jintuża flimkien ma' sustanzi li jista' jkollhom il-potenzjal li jibdlu l-metaboliżmu 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 oħra mhumiex 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-metaboliżmu, il-mogħdijiet ta' interazzjoni, ir-riskji potenzjali, u azzjonijiet speċifiċi li għandhom jittieħdu fir-rigward tal-għoti flimkien ta' mediċini differenti.

<u>Prodotti mediċinali li għandhom effetti fuq tacrolimus</u>

Klassi jew Isem tal-Mediċina/Sustanza	**Effett ta' interazzjoni tal-mediċina**	**Rakkomandazzjonijiet dwar l-għoti flimkien**
Il-grapefruit jew il-meraq tal-grapefruit	Jista' jgħolli l-konċentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demm sħiħ u jżid ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi serji (eż., newrotossiċità, QT imtawwal) *[ara sezzjoni 4.4]*.	Evita l-grapefruit jew il-meraq tal-grapefruit
Ciclosporin	Jista' jgħolli l-konċentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demm sħiħ. Jistgħu wkoll jinħolqu effetti sinerġistiċi/addittivi nefrotossiċi.	L-użu ta' ciclosporin ma' tacrolimus fl-istess ħin għandu jiġi evitat *[ara sezzjoni 4.4]*.
Prodotti magħrufa li għandhom effetti nefrotossiċi jew newrotossiċi: aminoglycosides, inibituri ta' gyrase, vancomycin, sulfamethoxazole + trimethoprim, NSAIDs, ganciclovir, acyclovir, amphotericin B, ibuprofen, cidofovir, foscarnet	Jistgħu jenfasizzaw l-effetti nefrotossiċi jew newrotossiċi ta' tacrolimus.	L-użu ta' tacrolimus fl-istess ħin ma' mediċini li huma magħrufa li għandhom effetti nefrotossiċi jew newrotossiċi għandu jiġi evitat. Meta l-għoti flimkien ma jkunx jista' jiġi evitat, immonitorja l-funzjoni tal-kliewi u effetti sekondarji oħra u aġġusta d-doża ta' tacrolimus jekk meħtieġ.

Klassi jew Isem tal-Mediċina/Sustanza	Effett ta' interazzjoni tal-mediċina	Rakkomandazzjonijiet dwar l-għoti flimkien
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 sħiħ u jżid ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi serji (eż., nefrotossiċità, newrotossiċità, QT imtawwal) li jirrikkjedu monitoraġġ mill-qrib *[ara sezzjoni 4.4]* Jistgħu jseħħu żidiet mgħaġġla u qawwija fil-livelli ta' tacrolimus, sa minn 1-3 ijiem wara l-għoti 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-għoti flimkien.	Huwa rrakkomandat li l-użu fl-istess ħin għandu jiġi evitat. Jekk l-għoti 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. Erġa' 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 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) u kif ukoll għandhom jerġgħu 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 oħra mill-qrib.
Inibituri moderati jew dgħajfa ta' CYP3A4: aġenti antifungali (eż., fluconazole, isavuconazole, clotrimazole, miconazole), antibijotiċi makrolidi (eż., azithromycin), imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju (eż., nifedipine, nicardipine, diltiazem, verapamil), amiodarone, danazol, ethinylestradiol, lansoprazole, omeprazole, l-antivirali kontra HCV elbasvir/grazoprevir u glecaprevir/pibrentasvir, l-antivirali kontra CMV	Jista' jgħolli l-konċentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demm sħiħ u jżid ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi serji (eż., newrotossiċità, QT imtawwal) *[ara sezzjoni 4.4]*. Jista' jkun hemm żieda mgħaġġla fil-livell ta' tacrolimus.	Immonitorja l-konċentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demm sħiħ b'mod frekwenti, wara l-ewwel ftit jiem ta' meta jibda l-għoti flimkien. 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.

Klassi jew Isem tal-Mediċina/Sustanza	Effett ta' interazzjoni tal-mediċina	Rakkomandazzjonijiet dwar l-għoti flimkien
letermovir, u l-inibituri kontra tyrosine kinase nilotinib, crizotinib u imatinib u preparazzjonijiet mill-ħxejjex (Ċiniżi) li fihom estratti ta' *Schisandra sphenanthera*		
Dawn is-sustanzi li se nsemmu wrew *in vitro* li huma inibituri potenzjali tal-metaboliżmu ta' tacrolimus: bromocriptine, cortisone, dapsone, ergotamine, gestodene, lidocaine, mephenytoin, midazolam, nilvadipine, norethistterone, quinidine, tamoxifen	Jista' jgħolli l-konċentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demm sħiħ u jżid ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi serji (eż., newrotossiċità, QT imtawwal) *[ara sezzjoni 4.4]*.	Immonitorja l-konċentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demm sħiħ 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 *(Hypericum perforatum*)	Jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demm sħiħ 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 rrakkomandat 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 tiġi aġġustata b'mod gradwali. Immonitorja l-funzjoni tal-impjant mill-qrib.
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 sħiħ u jżid ir-riskju ta' riġezzjoni *[ara sezzjoni 4.4]*.	Immonitorja l-konċentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demm sħiħ u żid id-doża ta' tacrolimus jekk hemm bżonn *[ara sezzjoni 4.2]*. Immonitorja l-funzjoni tal-impjant mill-qrib.

Klassi jew Isem tal-Mediċina/Sustanza	Effett ta' interazzjoni tal-mediċina	Rakkomandazzjonijiet dwar l-għoti flimkien
Caspofungin	Jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demm sħiħ u jżid ir-riskju ta' riġezzjoni. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni ma ġiex ikkonfermat.	Immonitorja l-konċentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demm sħiħ 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, antikoagulanti orali, antidijabetiċi orali	Tacrolimus jingħaqqad 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 sħiħ 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 sħiħ u jżid ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi serji (eż., newrotossiċità, QT imtawwal).	Immonitorja l-konċentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demm sħiħ 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-kortikosterojdi	Jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demm sħiħ u jżid ir-riskju ta' riġezzjoni *[ara sezzjoni 4.4]*.	Immonitorja l-konċentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demm sħiħ 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 sħiħ u rranġa d-doża ta' tacrolimus jekk hemm bżonn.
Terapija antivirali b'azzjoni diretta (DAA – *direct-acting antiviral*)	Jista' jkollu impatt fuq il-farmakokinetika ta' tacrolimus minħabba bidliet fil-funzjoni tal-fwied waqt it-terapija b'DAA, f'relazzjoni mat-tneħħija tal-virus tal-epatite. Jista' jkun hemm tnaqqis fil-livelli ta' tacrolimus fid-demm. Madankollu, il-potenzjal ta' inibizzjoni ta' CYP3A4 ta' xi DAAs jista' jikkontrobatti dak l-effett jew iwassal għal livelli ogħla ta' tacrolimus fid-demm.	Immonitorja l-konċentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demm sħiħ u rranġa d-doża ta' tacrolimus jekk hemm bżonn biex taċċerta l-effikaċja klinika u s-sigurtà kontinwa.

Klassi jew Isem tal-Mediċina/Sustanza	Effett ta' interazzjoni tal-mediċina	Rakkomandazzjonijiet dwar l-għoti flimkien
Cannabidiol (inibitur tal-P-gp)	Kien hemm rapporti ta' livelli ogħla ta' tacrolimus fid-demm waqt l-użu ta' tacrolimus flimkien ma' cannabidiol. Dan jista' jkun minħabba l-inibizzjoni tal-P-glikoproteina intestinali, li twassal għal żieda fil-bijodisponibbiltà ta' tacrolimus.	Tacrolimus u cannabidiol għandhom jingħataw flimkien b'kawtela, b'monitoraġġ mill-qrib għal effetti sekondarji. Immonitorja l-konċentrazzjonijiet minimi ta' tacrolimus fid-demm sħiħ u aġġusta d-doża ta' tacrolimus jekk ikun meħtieġ *[ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4]*.

L-għoti fl-istess ħin ta' tacrolimus ma' inibitur tal-mira mammifera ta' rapamycin (mTOR) (eż., sirolimus, everolimus) jista' jżid ir-riskju ta' mikroanġjopatija trombotika (inklużi purpura tromboċitopenika trombotika u sindrome uremiku emolitiku) (ara sezzjoni 4.4).

Peress li t-trattament b'tacrolimus jista' jkun assoċjat ma' iperkalemija, jew jista' jżid iperkalemija li tkun hemm minn qabel, għandhom jiġu evitati t-teħid ta' ammont kbir ta' potassju, jew dijuretiċi 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 jżidu l-potassju fis-serum, bħal trimethoprim u cotrimoxazole (trimethoprim/sulfamethoxazole), peress li trimethoprim huwa magħruf li jaġixxi bħala dijuretiku li jippreserva l-potassju bħal amiloride. Huwa rrakkomandat monitoraġġ mill-qrib tal-potassju fis-serum.

Effett ta' tacrolimus fuq il-metaboliżmu 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-metaboliżmu ta' prodotti mediċinali bħal dawn.
Il-*half-life* ta' ciclosporin hija mtawwla meta tacrolimus jingħata fl-istess waqt. Barra minn hekk, jistgħu jseħħu effetti nefrotossiċi sinerġistiċi/addittivi. Għal dawn ir-raġunijiet, l-għoti ta' ciclosporin flimkien ma' tacrolimus mhux rakkomandat, u għandu jkun hemm attenzjoni meta tacrolimus jingħata lill-pazjenti li rċevew ciclosporin qabel (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).
Tacrolimus intwera li jżid il-livell ta' phenytoin fid-demm.
Peress li tacrolimus jista' jnaqqas it-tneħħija ta' kontraċettivi bbażati fuq sterojdi u jwassal għal żieda fl-esponiment ormonali, għandu jkun hemm attenzjoni partikolari meta tittieħed deċiżjoni dwar miżuri kontraċettivi.
Hemm disponibbli għarfien limitat ta' interazzjonijiet bejn tacrolimus u statins. *Data* klinika tissuġġerixxi li l-farmakokinetika ta' statins ġeneralment ma tinbidilx bl-għoti fl-istess waqt ta' tacrolimus.
Data mill-annimali turi li tacrolimus potenzjalment jista' jnaqqas it-tneħħija u jżid il-*half-life* ta' pentobarbital u antipyrine.

Mycophenolic acid
Wieħed għandu joqgħod attent meta jaqleb it-terapija kombinata minn ciclosporin, li jinterferixxi maċ-ċirkolazzjoni enterepatika 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 maċ-ċiklu enterepatiku 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 treddigħ

Tqala

Data mill-bniedem turi li tacrolimus jgħaddi mill-plaċenta. Dejta limitata minn riċevituri ta' trapjanti ta' organi ma turi l-ebda evidenza ta' żieda fir-riskju ta' avvenimenti avversi fuq il-kors u r-riżultat tat-tqala taħt kura b'tacrolimus meta mqabbel ma' prodotti mediċinali immunosoppressivi oħra. Madankollu, kienu rrappurtati każijiet ta' abort spontanju. Sal-lum, mhux disponibbli dejta epidemjoloġika rilevanti oħra. 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). Hemm riskju ta' ħlas prematur (<37 ġimgħa) inċidenza ta' 66 minn 123 twelid, jiġifieri 53.7%; madankollu, *data* wriet li l-maġġoranza tat-trabi tat-twelid kellhom piż tat-twelid normali għall-età ta' ġestazzjoni tagħhom) kif ukoll għal iperkalimja fit-trabi tat-twelid (inċidenza ta' 8 minn 111-il tarbija tat-twelid, jiġifieri 7.2%) li, madankollu tinnormalizza b'mod spontanju. Fil-firien u fniek, tacrolimus ikkawża tossiċità fl-embrijuni u l-feti b'dożaġġi li wrew tossiċità fl-omm (ara sezzjoni 5.3).

Treddigħ

Data mill-bniedem turi li tacrolimus jiġi eliminat fil-ħalib tas-sider. Peress li effetti detrimentali fuq it-tarbija tat-twelid ma jistgħux jiġu eskluži, 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-ħila biex issuq u tħaddem magni

Envarsus jista' jkollu effett żgħir ħafna fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni. Tacrolimus jista' jikkawża disturbi fil-vista u newroloġiċi. Dan l-effett jista' jiġi msaħħaħ jekk Envarsus jingħata flimkien mal-alkoħol.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi hija definita kif ġej: komuni ħafna (≥1/10), komuni (≥1/100 sa <1/10), mhux komuni (≥1/1 000 sa <1/100), rari (≥1/10 000 sa <1/1 000), rari ħafna (<1/10 000), mhux magħrufa (ma tistax tittieħed stima mid-*data* disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet
Pazjenti li jirċievu tacrolimus ta' spiss huma f'riskju akbar ta' infezzjonijiet (ikkawżati minn virusis, batterja, fungi, protożoa). Il-kors ta' infezzjonijiet eżistenti minn qabel jista' jaggrava. Jistgħu jseħħu 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' lewkoenċefalopatija 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 u tumuri malinn fil-ġilda kienu rrappurtati f'assoċjazzjoni ma' kura b'tacrolimus.

Disturbi fis-sistema immuni
Reazzjonijiet allerġiċi u anafilaktojdi kienu osservati f'pazjenti li jirċievu tacrolimus (ara sezzjoni 4.4).

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	**Frekwenza ta' reazzjonijiet avversi**					
	Komuni ħafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari ħafna	Mhux magħruf
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika		anemija, trombożitopenija, lewkopenija, analiżi taċ-ċelluli ħomor tad-demm mhux normali, lewkożitosi	koagulopatiji, panċitopenija, newtropenija, analiżi mhux normali ta' koagulazzjoni u fsada, mikroanġjo-patija trombotika	purpura trombożito-penika trombotika, ipoprotrombin-emija		aplasija pura taċ-ċelluli ħomor, agranulożitosi, anemija emolitika, newtropenija bid-deni
Disturbi fis-sistema endokrinarja				xagħar eċċessiv		
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	dijabete mellitus, kondizzjonijiet ipogliċemiċi, iperkalimja	anoreksja, aċidożi metabolika, anormalitajiet oħra fl-elettroliti, iponatrimija, fluwidu żejjed, iperurikemija, ipomanjesimja, ipokalimja, ipokalċimija, tnaqqis fl-aptit, iperkolesterolimja, iperlipidemija, ipertrigliċeridemij a, ipofosfatemija	deidratazzjoni, ipogliċemija, ipoproteinimja, ipofosfatimija			
Disturbi psikjatriċi	nuqqas ta' rqad	konfużjoni u disorjentazzjoni, depressjoni, sintomi ta' ansjetà, allużinazzjoni, disturbi mentali, burdata depressa, disturbi fil-burdata, ħmar il-lejl	disturb psikotiku			

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	**Frekwenza ta' reazzjonijiet avversi**					
	Komuni ħafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari ħafna	Mhux magħruf
Disturbi fis-sistema nervuża	uġigħ ta' ras, rogħda	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, paraliżi u paresi, amnesija	ipertonija	mijastenija	Sindrome ta' enċefalopatija riversibbli ta' wara (PRES)
Disturbi fl-għajnejn		disturbi fl-għajnejn, vista mċajpra, fotofobija	katarretti	telf tal-vista		newropatija ottika
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika		żarżir fil-widnejn	telf ta' smigħ parzjali	truxija newrosensor-jali	Indeboliment fis-smigħ	
Disturbi fil-qalb		disturbi iskemiċi fl-arterji koronarji, takikardija	insuffiċjenza tal-qalb, arritmiji ventrikulari u arrest kardijaku, arritmija supraventriku-lari, kardjomijopatiji, ipertrofija ventrikulari, palpitazzjonijiet	effużjoni fil-perikardju	*Torsades de pointes*	
Disturbi vaskulari	pressjoni għolja	avvenimenti tromboemboliċi u iskemiċi, disturbi vaskulari ipotensivi, emorraġija, disturbi vaskulari periferali	tromboži fil-vini tal-fond tar-riġlejn u tad-dirgħajn, xokk, infart			
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		disturbi fil-parenkima tal-pulmun, qtugħ ta' nifs, effużjoni fil-plewra, sogħla, farinġite, konġestjoni fl-imnieħer u infjammazzjonijiet	insuffiċjenza respiratorja, disturbi fl-apparat respiratorju, ażżma	sindrome ta' distress respiratorju akut		

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	**Frekwenza ta' reazzjonijiet avversi**					
	Komuni ħafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari ħafna	Mhux magħruf
Disturbi gastrointestinali	dijarea, dardir	sinjali u sintomi gastrointestinali, rimettar, uġigħ gastrointestinali u fl-addome, kondizzjonijiet infjammatorji gastrointestinali, emorraġiji gastrointestinali, ulċerazzjoni u perforazzjoni gastrointestinali, axxite, stomatite u ulċerazzjoni, stitikezza, sinjali u sintomi dispeptiċi, gass, nefħa u distensjoni, purgar maħlul	pankreatite akuta u kronika, peritonite, ileus paralitiku, marda ta' rifluss gastroesofagali, tbattil tal-istonku mnaqqas	psewdoċeste fil-frixa, subileus		
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		disturbi fil-kanal tal-bili, ħsara epatoċellulari u epatite, kolestasi u suffejra		marda veno-okklużiva tal-fwied, tromboži tal-arterja tal-fwied	insuffiċjenza tal-fwied	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda		raxx, ħakk, alopeċja, akne, żieda fl-għaraq	dermatite, fotosensittività	nekrolisi tossika tal-epidermide (sindrome ta' Lyell)	Sindrome ta' Stevens-Johnson	
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi		artralġja, uġigħ fid-dahar, bugħawwieġ fil-muskoli, uġigħ fir-riġlejn u d-dirgħajn	disturbi fil-ġogi	tnaqqis fil-mobilità		
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	indeboliment tal-kliewi	insuffiċjenza tal-kliewi, insuffiċjenza akuta tal-kliewi, nefropatija tossika, nekrosi tat-tubi tal-kliewi, anormalitajiet fl-awrina, oligurja, sintomi tal-bużżieqa tal-awrina u tal-uretra	sindrome emolitika uremika, anurja		nefropatija, ċistite emorraġika	
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider			dismenorea u fsada mill-utru			

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	Frekwenza ta' reazzjonijiet avversi					
	Komuni ħafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari ħafna	Mhux magħruf
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata		disturbi bid-deni, uġigħ u skumdità, kondizzjonijiet ta' astenja, edima, disturb fil-perċezzjoni tat-temperatura tal-ġisem	marda li tixbaħ l-influwenza, tħossok nervuż, tħossok 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	
Investigazzjonijiet	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	
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura		disfunzjoni tat-trapjant primarju				

Kienu osservati żbalji fl-għoti tal-mediċina, inkluż sostituzzjoni involontarja, mhux intenzjonata jew mhux issorveljata ta' formulazzjonijiet ta' tacrolimus li jerħu l-mediċina b'mod immedjat jew bil-mod. Kienu rrappurtati 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 rogħda, dijabete mellitus, żieda ta' krejatinina 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 jseħħu 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-mediċina tal-istudju bejn Envarsus darba kuljum u kapsuli ta' tacrolimus li jerħu l-mediċina 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 rogħda, uġigħ ta' ras, għeja, iperkalimja, pressjoni għolja, insuffiċjenza tal-kliewi, żieda ta' krejatinina fid-demm, sturdament, epatite Ċ, spażmi fil-muskoli, infezzjoni minn tinea, lewkopenija, sinożite, 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-mediċina ssuspettati bejn Envarsus darba kuljum u kapsuli ta' tacrolimus li jerħu l-mediċina b'mod immedjat (Prograf).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. 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 rogħda, uġigħ ta' ras, dardir u rimettar, infezzjonijiet, urtikarja, letarġija u żiediet fin-nitroġenu mill-urea fid-demm, fil-krejatinina fis-serum, u fil-livelli ta' alanine aminotransferase.
Mhux disponibbli antidot speċifiku għal terapija ta' tacrolimus. Jekk ikun hemm doża eċċessiva, għandhom jittieħdu miżuri ta' appoġġ ġenerali u kura sintomatika.
Ibbażat fuq il-piż molekolari għoli tiegħu, is-solubilità baxxa fl-ilma u l-irbit estensiv mal-eritroċiti u mal-proteini fil-plażma, huwa antiċipat li tacrolimus ma jitneħħiex permezz ta' dijalisi. F'pazjenti iżolati b'livelli fil-plażma għoljin ħafna, emofiltrazzjoni jew emodijafiltrazzjoni kienu effettivi biex inaqqsu l-konċentrazzjonijiet tossiċi. F'każijiet ta' intossikazzjoni orali, tindif tal-istonku u/jew l-użu ta' assorbenti (bħal faħam attivat) jistgħu jkunu utli jekk jintużaw ftit wara t-teħid.
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-kumpless FKBP12-tacrolimus jintrabat b'mod speċifiku u kompetittiv ma' u jinibixxi calcineurin, li jwassal għall-inibizzjoni dipendenti mill-kalċju tar-rotot ta' transduzzjoni tas-sinjal 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), kortikosterojdi 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'espisodju 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 imkejjel 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 seħħew 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 kortikosterojdi, 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 imkejjel 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 seħħew 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 jerħu l-mediċina b'mod immedjat, it-tnejn flimkien ma' kortikosterojdi kienu mqabbla f'117-il riċevitur ta' trapjant tal-fwied, li minnhom 88 irċevew 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 kienetx differenti b'mod sinifikanti bejn il-grupp ta' Envarsus u l-grupp ta' tacrolimus li jerħi l-mediċina 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 kienetx differenti b'mod sinifikanti bejn il-grupp ta' Envarsus u l-grupp ta' tacrolimus li jerħi l-mediċina b'mod immedjat

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Il-bijodisponibiltà 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 xaħam. Għalhekk, Envarsus ġeneralment għandu jittieħed fuq stonku vojt 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 terħi l-mediċina bil-mod li twassal għal profil ta' assorbiment orali estiż b'ħin medju sal-konċentrazzjoni massima fid-demm (C_{max}) ta' madwar 6 sigħat (t_{max}) fi stat fiss.

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

C_{avg} ogħla (~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 terħi l-mediċina b'mod immedjat (Prograf) kif ukoll ma' formulazzjoni ta' tacrolimus ta' darba kuljum (Advagraf). Il-valuri medji ta' C_{max}, grad perċentwali ta' varjazzjoni u grad perċentwali ta' bidla kienu aktar baxxi b'mod sinifikanti bl-għoti ta' pilloli ta' Envarsus.

Hemm korrelazzjoni qawwija bejn l-AUC u l-aktar livelli baxxi fid-demm sħiħ fi stat fiss għal Envarsus. Għalhekk monitoraġġ tal-aktar livelli baxxi fid-demm sħiħ 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-eritroċiti b'riżultat ta' proporzjon ta' distribuzzjoni ta' madwar 20:1 tal-konċentrazzjonijiet fid-demm sħiħ/plażma. Fil-plażma, tacrolimus jintrabat ħafna (>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 konċentrazzjonijiet fil-plażma huwa ta' madwar 1 300 L (individwi f'saħħithom). *Data* li tikkorrispondi bbażata fuq demm sħiħ 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. Wieħed 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 wieħed mill-metaboliti inattivi biss huwa preżenti f'konċentrazzjonijiet 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 konċentrazzjonijiet fid-demm sħiħ kienet ta' 2.25 L/siegħa. F'pazjenti adulti bi trapjant tal-fwied, kliewi, u qalb, kienu osservati valuri ta' 4.1 L/siegħa, 6.7 L/siegħa, u 3.9 L/siegħa, rispettivament. Fatturi bħal ematokrit u livelli ta' proteini baxxi, li jirriżultaw f'żieda fil-porzjon mhux marbut ta' tacrolimus, jew metaboliżmu miżjud indott minn kortikosterojdi, huma kkunsidrati bħala responsabbli għar-rati ogħla 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 sħiħ hija madwar 30 siegħa.
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 Tagħrif 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-għajnejn. Effetti kardjotossiċi riversibbli 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 tossiċità 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-għadd tal-isperma u motilità mnaqqsa.

6. TAGĦRIF 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 jinfetaħ 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 jerħu 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 jerħu 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 ieħor

L-ebda ħtiġijiet speċjali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

<u>Envarsus 0.75 mg pilloli li jerħu l-mediċina bil-mod</u>

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 http://www.ema.europa.eu.

ANNESS II

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

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

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-ħruġ 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-ħruġ 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 OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla 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-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza ddettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:
- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba 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-Tqegħid fis-Suq (MAH) għandu jiftiehem dwar il-kontenut u d-disinn tal-programm edukattiv mal-awtorità nazzjonali kompetenti. Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid 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-ħtieġa li jiġi preskritt u imqassam b'attenzjoni għall-għamla farmaċewtika (jerħi l-mediċina 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-ħtieġa 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 jieħdu 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 ħlief 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 ħlief bil-parir u taħt is-superviżjoni ta' tobba.

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGĦRIF

A. TIKKETTAR

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA GĦALL-FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Envarsus 0.75 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 0.75 mg tacrolimus (bħala monohydrate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GĦAMLA 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 JINGĦATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

Tiblax id-dessikant.

8. DATA TA' SKADENZA

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

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

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

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID 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 JINGĦATA

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

TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Chiesi

3. DATA TA' SKADENZA

EXP:

4. NUMRU TAL-LOTT

LOT:

5. OĦRAJN

Darba kuljum.

TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN IPPAKKJAR B'FOJL TAL-ALUMINJU

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA

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

2. METODU TA' KIF GĦANDU JINGĦATA

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. OĦRAJN

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

Chiesi

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA GĦALL-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. GĦAMLA 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 JINGĦATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

Tiblax id-dessikant.

8. DATA TA' SKADENZA

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

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

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

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID 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 JINGĦATA

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

TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Chiesi

3. DATA TA' SKADENZA

EXP:

4. NUMRU TAL-LOTT

LOT:

5. OĦRAJN

Darba kuljum.

TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN IPPAKKJAR B'FOJL TAL-ALUMINJU

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA

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

2. METODU TA' KIF GĦANDU JINGĦATA

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. OĦRAJN

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

Chiesi

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA GĦALL-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. GĦAMLA 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 JINGĦATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

Tiblax id-dessikant.

8. DATA TA' SKADENZA

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

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

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

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID 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 JINGĦATA

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

TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Chiesi

3. DATA TA' SKADENZA

EXP:

4. NUMRU TAL-LOTT

LOT:

5. OĦRAJN

Darba kuljum.

TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN IPPAKKJAR B'FOJL TAL-ALUMINJU

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA

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

2. METODU TA' KIF GĦANDU JINGĦATA

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. OĦRAJN

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

Chiesi

B. FULJETT TA' TAGĦRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

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

tacrolimus

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu 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-ispiżjar tiegħek.
- Din il-mediċina ġiet 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-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu Envarsus u għalxiex jintuża

Envarsus fih is-sustanza attiva tacrolimus. Huwa immunosoppressant. Wara t-trapjant tal-kliewi 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, kliewi, qalb jew organu ieħor trapjantat tiegħek meta kwalunkwe kura preċedenti li kont qed tieħu ma kinitx kapaċi tikkontrolla dan ir-rispons immuni wara t-trapjant tiegħek.

Envarsus jintuża fl-adulti.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Envarsus

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

Twissijiet u prekawzjonijiet
Envarsus fih is-sustanza attiva tacrolimus ippreżentat f'formulazzjoni li terħi l-mediċina bil-mod. Envarsus jittieħed darba kuljum u **ma jistax** jinbidel ma' mediċini oħra li fihom tacrolimus (li jerħu l-mediċina b'mod immedjat jew bil-mod) fuq bażi ta' doża b'doża ugwali.

Kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tieħu Envarsus:
- jekk għandek, jew kellek, problemi tal-fwied.
- jekk għandek dijarea li ddum aktar minn ġurnata waħda.
- jekk qed tieħu xi waħda mill-mediċini msemmija aktar l-isfel taħt "Mediċini oħra u Envarsus".
- jekk għandek tibdil fl-attività elettrika ta' qalbek imsejjaħ "titwil tal-QT".
- jekk tħoss uġigħ addominali qawwi flimkien ma' jew mingħajr sintomi oħra, bħal dehxiet ta' bard, deni, dardir jew rimettar.
- infezzjoni, li twassal għal problemi fil-kliewi tiegħek jew sintomi newroloġiċi.
- uġigħ ta' ras, bidla fl-istat mentali, aċċessjonijiet u disturbi fil-vista.
- dgħufija, bidla fil-kulur tal-ġilda jew tal-għajnejn, titbenġel b'mod faċili, infezzjoni, sogħla, anemija.
- jekk għandek jew kellek ħsara fil-vini tad-demm l-aktar żgħar, magħrufa bħala mikroanġjopatija trombotika/purpura tromboċitopenika trombotika/sindrome uremiku emolitiku. Għid lit-tabib tiegħek jekk tiżviluppa deni, tbenġil taħt il-ġilda (li jistgħu jidhru bħala tikek ħomor), għeja bla spjegazzjoni, konfużjoni, sfurija tal-ġilda jew tal-għajnejn, tnaqqis fil-produzzjoni tal-awrina, telf ta' vista u aċċessjonijiet (ara sezzjoni 4). Meta tacrolimus jittieħed flimkien ma' sirolimus jew everolimus, ir-riskju li tiżviluppa dawn is-sintomi jista' jiżdied.

Jekk jogħġbok evita li tieħu xi mediċini tal-ħxejjex, 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 tieħu xi prodotti jew mediċini tal-ħxejjex.

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-demm, tal-awrina, tal-qalb jew tal-għajnejn, biex jistabbilixxi d-doża korretta ta' Envarsus.

Għandek tillimita l-esponiment tiegħek għad-dawl tax-xemx u tal-UV (ultravjola) waqt li tkun qed tieħu Envarsus. Dan huwa peress li immunosoppressanti jistgħu jżidu r-riskju ta' kanċer tal-ġilda. 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.

Mediċini oħra u Envarsus
Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra, inkluż mediċini mingħajr riċetta u mill-ħxejjex.

Mhux rakkomandat li Envarsus jittieħed flimkien ma' ciclosporin (mediċina oħra 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 tieħu tacrolimus. It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jikkonsulta mal-ispeċjalista tat-trapjant tiegħek jekk għandek bżonn tuża mediċina oħra li tista' żżid jew tnaqqas il-livell ta' tacrolimus fid-demm tiegħek.

Il-livelli ta' Envarsus fid-demm jistgħu jiġu affettwati minn mediċini oħra li tkun qed tieħu, u l-livelli ta' mediċini oħra fid-demm jistgħu jiġu affettwati mit-teħid ta' Envarsus, u għandhom mnejn ikollhom bżonn interruzzjoni, żieda jew tnaqqis fid-doża ta' Envarsus.

Xi pazjenti esperjenzaw żidiet fil-livelli ta' tacrolimus fid-demm waqt li kienu qed jieħdu mediċini oħra. 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' jseħħ effett fuq il-livelli ta' Envarsus fid-demm kważi 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 qiegħed tieħu jew ħadt dan l-aħħar mediċini bħal:

- mediċini kontra l-fungi u antibijotiċi, b'mod partikolari antibijotiċi li jissejħu *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-uġigħ u għad-deni
- il-kortikosterojdi prednisolone u methylprednisolone, li jappartjenu għall-klassi ta' kortikosterojdi 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 (użi, 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 jiżdiedu 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 qiegħed tieħu jew teħtieġ tieħu ibuprofen (użat għall-kura ta' deni, infjammazzjoni u uġigħ), 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 tieħu 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' jiżdied (ara sezzjoni 4).

Waqt li qed tieħu Envarsus it-tabib tiegħek jkollu bżonn ikun jaf jekk tiħux supplimenti tal-potassium jew ċerti dijuretiċi użati għall-insuffiċjenza tal-qalb, pressjoni għolja u mard tal-kliewi (eż., amiloride, triamterene, jew spironolactone), jew l-antibijotiċi 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 uġigħ, 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 treddigħ
Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.
Tacrolimus jgħaddi fil-ħalib tas-sider. Għalhekk, m'għandekx tredda' waqt li tkun qed tieħu Envarsus.

Sewqan u tħaddim ta' magni
M'għandekx issuq jew tuża xi għodda jew magni jekk tħossok sturdut jew bi ngħas, jew ikollok problemi biex tara ċar wara li tieħu 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 tieħu din il-mediċina.

3. Kif għandek tieħu Envarsus

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

Kemm għandi nieħu 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.

Dożi 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 dożi.

Id-doża tiegħek tiddependi fuq il-kondizzjoni ġenerali tiegħek u fuq liema mediċini immunosoppressanti oħra tkun qed tieħu. Wara l-bidu tal-kura tiegħek b'din il-mediċina, se jittieħdu testijiet tad-demm frekwenti mit-tabib tiegħek biex tiġi definita d-doża t-tajba. Wara se jkunu meħtieġa testijiet tad-demm 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 nieħu l-pilloli Envarsus
Envarsus jittieħed mill-ħalq darba kuljum, ġeneralment fuq stonku vojt.

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

Kemm għandi ndum nieħu l-pilloli Envarsus
Inti se jkollok bżonn tieħu Envarsus kuljum sakemm ikollok bżonn immunosoppressjoni biex tipprevjeni rifjut tal-organu trapjantat tiegħek. Għandek iżżomm kuntatt regolari mat-tabib tiegħek.

Jekk tieħu Envarsus aktar milli suppost
Jekk bi żball ħadt wisq Envarsus, ikkuntattja lit-tabib tiegħek jew l-eqreb dipartiment tal-emerġenza ta' sptar immedjatament.

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

Jekk tieqaf tieħu 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-ispiżjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Tacrolimus inaqqas il-mekkaniżmu ta' difiża tal-ġisem tiegħek (sistema immuni), li ma tkunx tajba bħas-soltu biex tiġġieled kontra l-infezzjonijiet. Għalhekk, għandek mnejn tkun aktar suxxettibbli għall-infezzjonijiet waqt li tkun qed tieħu Envarsus. Xi infezzjonijiet jistgħu jkunu serji jew fatali u jistgħu jinkludu infezzjonijiet ikkawżati minn batterji, viruses, fungi, parassiti, jew infezzjonijiet oħra. Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok sinjali ta' infezzjoni inkluż:
- Deni, sogħla, uġigħ fil-griżmejn, tħossok dgħajjef jew ġeneralment ma tiflaħx
- Telf ta' memorja, diffikultà biex taħseb, diffikultà biex timxi jew telf ta' vista – dawn jistgħu jkunu minħabba infezzjoni tal-moħħ rari ħafna u serja, li tista' tkun fatali (Lewkoenċefalopatija Multifokali Progressiva (PML, *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*))

Jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih, jekk ikollok effetti severi.
Jistgħu jseħħu effetti severi, inkluż reazzjonijiet allerġiċi u anafilattiċi. Tumuri beninni u malinni kienu rrappurtati wara kura b'Envarsus.

Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok jew tissuspetta li għandek xi wieħed minn dawn l-effetti sekondarji serji li ġejjin:

Effetti sekondarji serji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):
- Perforazzjoni gastro-intestinali: uġigħ 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-demm 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-għajnejn (suffejra) u tbenġil jew ħruġ ta' demm mhux normali u sinjali ta' infezzjoni.

Effetti sekondardji serji rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1 000):
- Tromboċitopenija Trombotika Purpura: kondizzjoni li tinvolvi ħsara lill-vini tad-demm 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-għajnejn (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: uġigħ mifrux mal-ġilda mingħajr spjegazzjoni, nefħa fil-wiċċ, mard serju bi nfafet fil-ġilda, fil-ħalq, fl-għajnejn u fil-partijiet ġenitali, urtikarja, nefħa fl-ilsien, raxx tal-ġilda li jkun aħmar jew vjola u li jinfirex, tixrid tal-ġilda.
- *Torsades de pointes*: bidla fil-frekwenza tal-qalb li tista' tkun akkumpanjata, iżda mhux bilfors, minn sintomi bħal uġigħ fis-sider (anġina), ħass ħażin, mejt jew dardir, palpitazzjonijiet (tħoss it-taħbit tal-qalb) u diffikultà biex tieħu n-nifs.

Effetti sekondarji serji – frewkenza mhux magħrufa (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli):
- Infezzjonijiet opportunistiċi (batterjali, fungali, virali u protożoali): dijarea persistenti, deni u wġigħ fil-griżmejn.
- Ġew rapportati tumuri beninni u malinni wara l-kura li kienu r-riżultat ta' immunosuppressjoni.
- Każijiet ta' aplasija taċ-ċelloli ħomor tad-demm pura (tnaqqis sever ħafna fl-għadd taċ-ċelloli tad-demm ħomor), anemija emolitika (numru mnaqqas ta' ċelluli ħomor tad-demm minħabba tkissir anormali) u newtropenija bid-deni (tnaqqis fit-tip ta' ċelluli bojod tad-demm 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' tħoss: għeja, apatija, ikollok sfurija anormali tal-ġilda (bjuda), qtugħ ta' nifs, sturdament, uġigħ ta' ras, uġigħ fis-sider u kesħa fl-idejn u fis-saqajn.
- Każijiet ta' agranuloċitosi (numru mnaqqas ħafna ta' ċelluli bojod tad-demm akkumpanjati b'ulċeri fil-ħalq, deni u infezzjoni([iet]). Jista' jkun li ma jkollok l-ebda sintomi jew tista' tħoss li f'daqqa waħda għandek id-deni, tkexkix ta' bard u wġigħ fil-griżmejn.
- Reazzjonijiet allerġiċi u anafilattiċi bis-sintomi li ġejjin: raxx f'daqqa li jkun iħokk (urtikarja), nefħa tal-idejn, tas-saqajn, tal-għaksa, tal-wiċċ, tax-xufftejn, tal-ħalq jew tal-gerżuma (li jistgħu jikkawżaw diffikultà biex tibla' jew tieħu n-nifs) u tista' tħoss li se jħossok ħażin.
- Sindrome tal-enċefalopatija riversibbli posterjuri (PRES, *posterior reversible encephalopathy syndrome*): uġigħ ta' ras, konfużjoni, bidliet fil-burdata, aċċessjonijiet, u disturbi fil-vista tiegħek. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' disturb magħruf bħala sindrome ta' sindrome tal-enċefalopatija riversibbli posterjuri, li ġie rrappurtat 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 tiegħek jiġi ristrett.

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

Effetti sekondarji komuni ħafna (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, uġigħ 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 oħra fl-imluħa tad-demm (osservati fit-testijiet tad-demm)
- Sintomi ta' ansjetà, konfużjoni u diżorjentazzjoni, depressjoni, bidliet fil-burdata, ħmar il-lejl, allucinazzjoni, disturbi mentali
- Aċċessjonijiet, disturbi fil-kuxjenza, tingiż u tnemnim (xi kultant bl-uġigħ) fl-idejn u s-saqajn, sturdament, kapaċità 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
- Qtugħ ta' nifs, tibdil fit-tessut tal-pulmun, akkumulazzjoni ta' likwidu madwar il- pulmun, infjammazzjoni tal-farinġi, sogħla, sintomi li jixbħu l-influwenza
- Infjammazzjoni jew ulċeri li jikkaġunaw uġigħ addominali jew dijarea, fsada fl-istonku, infjammazzjonijiet jew ulċeri fil-ħalq, akkumulazzjoni ta' fluwidu fiż-żaqq, rimettar, uġigħ addominali, indiġestjoni, 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
- Uġigħ fil-ġogi, riġlejn u dirgħajn, jew dahar, bugħawwieġ fil-muskoli
- Funzjoni tal-kliewi insuffiċjenti, tnaqqis fil-produzzjoni tal-awrina, indeboliment biex tgħaddi l-awrina jew uġigħ biex tgħaddi l-awrina
- Dgħufija ġenerali, deni, akkumulazzjoni ta' fluwidu f'ġismek, uġigħ u skonfort, żieda fl-enzima alkaline phosphatase fid-demm tiegħek, 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, allucinazzjonijiet, 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' smigħ 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-demm f'vina ta' riġel jew driegħ, xokk
- Diffikultajiet fin-nifs, disturbi fl-apparat respiratorju, ażżma

- Infjammazzjoni akuta jew kronika tal-frixa, infjammazzjoni tal-kisja tal-ħajt ta' ġewwa tal-addome, ostruzzjoni tal-imsaren, żieda fil-livell fid-demm 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-uġigħ u fsada mestrwali mhux normali
- Insuffiċjenza ta' ħafna organi, marda li tixbaħ l-influwenza, sensittività miżjuda għas-sħana u l-kesħa, sensazzjoni ta' pressjoni f'sidrek, tħossok nervuż jew mhux normali, żieda fl-enzima lactate dehydrogenase fid-demm, telf ta' piż

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1 000):
- Emorraġiji żgħar fil-ġilda tiegħek minħabba emboli tad-demm
- Żieda fl-ebusija tal-muskoli
- Telf tas-smigħ
- Akkumulazzjoni ta' fluwidu madwar il-qalb
- Qtugħ ta' nifs akut
- Formazzjoni ta' ċesta fil-frixa tiegħek, stat ta' qabel imblokk fil-musrana tiegħek
- Problemi bil-fluss tad-demm 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-smigħ
- Skan tal-qalb mhux normali
- Insuffiċjenza tal-fwied
- Tgħaddi l-awrina bl-uġigħ u bid-demm
- Żieda tat-tessut tax-xaħam

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

5. Kif taħżen Envarsus

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

Tużax din il-mediċina 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-xahar.

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

Aħżen fl-ippakkjar oriġinali b'fojl tal-aluminju sabiex tilqa' mid-dawl.

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

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar 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 jerħu l-mediċina bil-mod
  Kull pillola li terħi l-mediċina bil-mod fiha 0.75 mg tacrolimus (bħala monohydrate).

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

  Envarsus 4 mg pilloli li jerħu l-mediċina bil-mod
  Kull pillola li terħi 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 jerħu 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 jerħu 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 jerħu 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 jerħu l-mediċina bil-mod.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo, 26/A
43122 Parma
L-Italja

Manifattur
Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straβe 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 jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid 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

Latvija
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

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

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

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

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: http://www.ema.europa.eu.