

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Envarsus 0,75 mg tabletten met verlengde afgifte
Envarsus 1 mg tabletten met verlengde afgifte
Envarsus 4 mg tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Envarsus 0,75 mg tabletten met verlengde afgifte

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 0,75 mg tacrolimus (als monohydraat).

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 41,7 mg lactosemonohydraat.

Envarsus 1 mg tabletten met verlengde afgifte

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 1 mg tacrolimus (als monohydraat).

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 41,7 mg lactosemonohydraat.

Envarsus 4 mg tabletten met verlengde afgifte

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 4 mg tacrolimus (als monohydraat).

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 104 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte.

Envarsus 0,75 mg tabletten met verlengde afgifte

Ovale, witte tot gebroken witte, niet-omhulde tablet, met aan de ene zijde “0.75” gegraveerd en aan de andere zijde “TCS”.

Envarsus 1 mg tabletten met verlengde afgifte

Ovale, witte tot gebroken witte, niet-omhulde tablet, met aan de ene zijde “1” gegraveerd en aan de andere zijde “TCS”.

Envarsus 4 mg tabletten met verlengde afgifte

Ovale, witte tot gebroken witte, niet-omhulde tablet, met aan de ene zijde “4” gegraveerd en aan de andere zijde “TCS”.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Profylaxe van transplantaatafstoting bij volwassen allogene nier- of levertransplantaatontvangers.

Behandeling van afstoting van een allogene transplantaat bij volwassen patiënten, met resistentie voor behandeling met andere immunosuppressiva.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Envarsus is een eenmaal daagse, orale formulering van tacrolimus. Behandeling met tacrolimus vereist nauwkeurige controles door ervaren en adequaat toegeruste medewerkers. Dit geneesmiddel mag alleen worden voorgeschreven, en wijzigingen in de immunosuppressieve therapie mogen alleen worden ingesteld door artsen met ervaring in immunosuppressieve therapie en behandeling van transplantatiepatiënten.

Onbedoelde, ongewilde of zonder toezicht uitgevoerde overschakeling tussen formuleringen van tacrolimus met directe of verlengde afgifte is onveilig. Dit kan leiden tot transplantaatafstoting of verhoogde incidentie van bijwerkingen, waaronder onvoldoende of overmatige immunosuppressie, als gevolg van klinisch relevante verschillen in systemische blootstelling aan tacrolimus. Patiënten dienen gehandhaafd te blijven op een enkele formulering van tacrolimus met het daarmee overeenkomende dagelijkse doseringsschema; wijzigingen in de formulering of het doseringsschema mogen uitsluitend plaatsvinden onder nauwlettend toezicht van een transplantatiespecialist (zie rubriek 4.4 en 4.8). Na overschakeling op een andere formulering moet een therapeutische geneesmiddelmonitoring worden uitgevoerd en moeten dosisaanpassingen worden gedaan om te garanderen dat systemische blootstelling aan tacrolimus gehandhaafd blijft.

Dosering

De onderstaande aanbevolen aanvangsdoses zijn uitsluitend bedoeld als richtlijn. Gedurende de initiële postoperatieve periode wordt tacrolimus standaard in combinatie met andere immunosuppressiva toegediend. De dosis kan afhankelijk van het gekozen immunosuppressieve schema variëren.

De dosering van Envarsus dient in eerste instantie te worden gebaseerd op klinische tekenen van afstoting en verdraagbaarheid bij elke individuele patiënt, ondersteund door bloedspiegelbepalingen (zie hieronder bij “Therapeutische geneesmiddelmonitoring”). Als zich klinische tekenen van afstoting voordoen, dient aanpassing van het immunosuppressieve schema te worden overwogen.

Aangezien tacrolimus een stof is met een langzame klaring, kan het enkele dagen duren voordat aanpassingen in het doseringsschema tot een *steady-state* leiden.

Ter onderdrukking van transplantaatafstoting dient immunosuppressie te worden gehandhaafd; als gevolg hiervan kan geen indicatie over de duur van de orale behandeling worden gegeven.

Gedurende de periode na transplantatie worden de doses van Envarsus gewoonlijk verlaagd. Door veranderingen in de toestand van de patiënt na de transplantatie kan de farmacokinetiek van tacrolimus wijzigen en kunnen verdere aanpassingen van de dosis noodzakelijk zijn.

Overgeslagen dosis

Een vergeten dosis dient zo snel mogelijk op dezelfde dag te worden ingenomen. De dag erna mag geen dubbele dosis worden ingenomen.

Profylaxe van afstoting bij een niertransplantatie

Behandeling met Envarsus dient gestart te worden met een dosis van 0,17 mg/kg/dag die eenmaal daags in de ochtend wordt toegediend. Toediening dient binnen 24 uur na het beëindigen van de chirurgische ingreep worden gestart.

Profylaxe van afstoting bij een levertransplantatie

Behandeling met Envarsus dient gestart te worden met een dosis van 0,11-0,13 mg/kg/dag die eenmaal daags in de ochtend wordt toegediend. Toediening dient binnen 24 uur na het beëindigen van de chirurgische ingreep worden gestart.

Overschakeling van met Prograf of Advagraf behandelde patiënten naar Envarsus – patiënten met allogeen transplantaat

Envarsus is **niet** onderling uitwisselbaar met andere bestaande geneesmiddelen die tacrolimus bevatten (directe afgifte of verlengde afgifte) op basis van gelijke doses.

Bij allogene transplantatiepatiënten die tweemaal daags Prograf (met directe afgifte) of Advagraf (eenmaal daags) krijgen en die overgeschakeld dienen te worden op Envarsus eenmaal daags, dient te worden overgeschakeld in een verhouding van 1:0,7 (mg:mg) van de totale dagelijkse dosis en bijgevolg moet de onderhoudsdosis van Envarsus 30% lager zijn dan de dosis van Prograf of Advagraf.

Bij stabiele patiënten die overgeschakeld werden van tacrolimus producten met directe afgifte (tweemaal daags) naar Envarsus (eenmaal daags) in een verhouding van 1:0,7 (mg:mg) van de totale dagelijkse dosis was de gemiddelde systemische blootstelling aan tacrolimus (AUC_{0-24}) vergelijkbaar met die van tacrolimus met directe afgifte. Het verband tussen de dalspiegels (C_{24}) van tacrolimus en systemische blootstelling (AUC_{0-24}) voor Envarsus is vergelijkbaar met dat van tacrolimus met directe afgifte. Er is geen onderzoek verricht met overschakeling van patiënten van Advagraf naar Envarsus, maar gegevens van gezonde vrijwilligers zouden erop duiden dat hetzelfde overschakelingspercentage van toepassing is als bij de overschakeling van Prograf naar Envarsus.

Bij overschakeling van tacrolimusproducten met directe afgifte (bijvoorbeeld Prograf-capsules) of van Advagraf-capsules met verlengde afgifte naar Envarsus moeten de dalspiegels worden gemeten vóór de overschakeling en binnen twee weken na de overschakeling. Om zeker te zijn dat een soortgelijke systemische blootstelling wordt gehandhaafd, dienen dosisaanpassingen te worden gemaakt na de overschakeling. Het dient te worden opgemerkt dat negroïde patiënten mogelijk een hogere dosis nodig hebben om de beoogde dalspiegels te bereiken.

Overschakeling van ciclosporine op tacrolimus

Voorzichtigheid is geboden wanneer patiënten worden overgeschakeld van een behandeling gebaseerd op ciclosporine naar een behandeling gebaseerd op tacrolimus (zie rubriek 4.4 en 4.5). De gecombineerde toediening van ciclosporine en tacrolimus wordt niet aanbevolen. Behandeling met tacrolimus kan worden gestart na rekening te hebben gehouden met de bloedspiegels van ciclosporine en de klinische toestand van de patiënt. Bij verhoogde bloedspiegels van ciclosporine moet toediening worden uitgesteld. In de praktijk wordt 12-24 uur na het staken van ciclosporine met een behandeling op basis van tacrolimus gestart. Na de overschakeling dienen de bloedspiegels van ciclosporine te worden gecontroleerd, aangezien de klaring van ciclosporine kan zijn veranderd.

Behandeling van afstoting van een allogeen transplantaat

Verhoging van doses van tacrolimus, aanvullende therapie met corticosteroïden en introductie van korte kuren met mono-/polyklonale antilichamen zijn allemaal toegepast om episodes van afstoting te behandelen. Indien tekenen van toxiciteit worden waargenomen, zoals ernstige bijwerkingen (zie rubriek 4.8), moet de dosis van Envarsus misschien worden verlaagd.

Behandeling van afstoting van een allogeen transplantaat na een nier- of levertransplantatie

Voor overschakeling van andere immunosuppressiva op eenmaal daagse behandeling met tacrolimus dient de behandeling te worden gestart met de initiële orale dosis die wordt aanbevolen bij respectievelijk een nier- en levertransplantatie voor profylaxe van transplantaatafstoting.

Therapeutische geneesmiddelmonitoring

Dosering dient bij elke individuele patiënt in eerste instantie te worden gebaseerd op klinische tekenen van afstoting en verdraagbaarheid, ondersteund met monitoring van de dalspiegel van tacrolimus in volbloed.

Als hulpmiddel voor de optimale dosering zijn diverse immunoassays beschikbaar om de concentraties van tacrolimus in volbloed te bepalen. Vergelijkingen tussen concentraties in gepubliceerde literatuur met de individuele waarden in de klinische praktijk dienen met de nodige zorgvuldigheid en kennis van de gebruikte assaymethoden te worden uitgevoerd. In de huidige klinische praktijk worden volbloedspiegels met behulp van immunoassaymethoden gecontroleerd. Er is een verband tussen de dalspiegels van tacrolimus en systemische blootstelling (AUC_{0-24}); deze is voor de formulering met directe afgifte en Envarsus vergelijkbaar.

Gedurende de periode na transplantatie dienen controles van de bloeddalspiegels van tacrolimus te worden uitgevoerd. Bloeddalspiegels van tacrolimus dienen ongeveer 24 uur na toediening van de dosis Envarsus, net voor de volgende dosis, te worden bepaald. De bloeddalspiegels van tacrolimus dienen eveneens nauwkeurig te worden gecontroleerd na overschakeling van tacrolimusproducten, na dosisaanpassingen, na veranderingen in het immunosuppressieve schema of na gelijktijdige toediening van stoffen die de volbloedconcentratie van tacrolimus kunnen veranderen (zie rubriek 4.5). De frequentie van bloedspiegelbepalingen moet worden gebaseerd op de klinische behoeften. Aangezien tacrolimus een stof is met een langzame klaring, kan het enkele dagen duren voordat aanpassingen in het dosisschema van Envarsus de beoogde *steady-state* bereiken.

Gegevens van klinische studies duiden erop dat de meeste patiënten met succes kunnen worden behandeld als de bloeddalspiegels van tacrolimus beneden de 20 ng/ml worden gehandhaafd. Bij het interpreteren van de volbloedspiegels moet rekening worden gehouden met de klinische toestand van de patiënt. In de klinische praktijk vallen de volbloeddalspiegels in de vroege periode na transplantatie doorgaans binnen het bereik van 5-20 ng/ml bij niertransplantatiepatiënten en 5-15 ng/ml tijdens de daaropvolgende onderhoudstherapie.

Speciale populaties

Oudere patiënten (> 65 jaar)

Op dit ogenblik zijn er geen aanwijzingen die aantonen dat bij oudere patiënten de dosis moet worden aangepast.

Leverfunctiestoornis

Verlaging van de dosis kan noodzakelijk zijn bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis om de bloeddalspiegels van tacrolimus binnen het aanbevolen beoogde bereik te handhaven.

Nierfunctiestoornis

Aangezien de nierfunctie geen invloed heeft op de farmacokinetiek van tacrolimus (zie rubriek 5.2), is een dosisaanpassing niet noodzakelijk. Echter, gezien de potentiële nefrotoxiciteit van tacrolimus wordt aanbevolen de nierfunctie zorgvuldig te controleren (met inbegrip van seriële serumcreatinineconcentraties, berekening van de creatinineklaring en controle van het urinevolume).

Ras

In vergelijking met blanke personen hebben negroïde patiënten mogelijk hogere doses van tacrolimus nodig om vergelijkbare dalspiegels te bereiken. In klinische studies werden patiënten van tweemaal daags Prograf overgeschakeld naar Envarsus bij 1:0,85 (mg: mg).

Geslacht

Er zijn geen aanwijzingen dat mannelijke en vrouwelijke patiënten verschillende doses nodig hebben om vergelijkbare dalspiegels te bereiken.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Envarsus bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Envarsus is een eenmaal daags, orale formulering van tacrolimus. Het wordt aanbevolen de orale dagelijkse dosis van Envarsus eenmaal daags 's ochtends toe te dienen.

De tabletten dienen in zijn geheel te worden doorgeslikt met vloeistof (bij voorkeur water) onmiddellijk nadat ze uit de blisterverpakking werden genomen. Envarsus dient in het algemeen op een lege maag te worden ingenomen om maximale absorptie te verkrijgen (zie rubriek 5.2). Patiënten moet worden aangeraden om het droogmiddel niet in te slikken.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
Overgevoeligheid voor andere macroliden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er zijn medicatiefouten waargenomen met tacrolimus, waaronder onbedoelde, ongewilde of zonder toezicht uitgevoerde substitutie van tacrolimusformuleringen met directe of verlengde afgifte. Dit heeft geleid tot ernstige bijwerkingen, waaronder transplantaatafstoting, of andere bijwerkingen die mogelijk het gevolg zijn van ofwel onvoldoende ofwel overmatige blootstelling aan tacrolimus. Patiënten dienen gehandhaafd te blijven op een enkele formulering van tacrolimus met het daarmee overeenkomende dagelijkse doseringsschema; wijzigingen in de formulering of het schema dienen uitsluitend plaats te vinden onder nauwlettend toezicht van een transplantatiespecialist (zie rubriek 4.2 en 4.8).

Voor de behandeling van afstoting van allogene transplantaten bij volwassen patiënten met resistentie voor behandeling met andere immunosuppressiva zijn nog geen klinische studies beschikbaar voor Envarsus met verlengde afgifte.

Klinische gegevens met betrekking tot de profylaxe van transplantaatafstoting bij volwassen allogene ontvangers van een hart-, long-, pancreas- of darmtransplantaat zijn nog niet beschikbaar voor Envarsus.

Tijdens de initiële periode na transplantatie dienen de volgende parameters routinematig te worden gecontroleerd: bloeddruk, ECG, neurologische en visuele status, nuchtere bloedglucosespiegels, elektrolyten (met name kalium), lever- en nierfunctietesten, hematologische parameters, bloedstollingswaarden en plasma-eiwitbepalingen. Indien klinisch relevante afwijkingen worden waargenomen, dient aanpassing van het immunosuppressieve schema te worden overwogen.

Stoffen met de potentie voor interactie

Remmers of inductoren van CYP3A4 mogen alleen gelijktijdig worden toegediend met tacrolimus na overleg met een transplantatiespecialist vanwege de mogelijkheid van geneesmiddelinteracties die kunnen leiden tot ernstige bijwerkingen, waaronder afstoting of toxiciteit (zie rubriek 4.5).

CYP3A4-remmers

Gelijktijdig gebruik met CYP3A4-remmers kan de bloedconcentraties van tacrolimus verhogen, wat kan leiden tot ernstige bijwerkingen, waaronder nefrotoxiciteit, neurotoxiciteit en QT-verlenging. Het wordt aanbevolen om gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-remmers (zoals ritonavir, cobicistat, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromycine, claritromycine of josamycine) met tacrolimus te vermijden. Indien gelijktijdig gebruik onvermijdelijk is, moeten de bloedconcentraties van tacrolimus regelmatig gemonitord worden, vanaf de eerste paar dagen van gelijktijdige toediening, onder toezicht van een transplantatiespecialist, om indien nodig de tacrolimusedosis zo aan te passen

dat de blootstelling aan tacrolimus onveranderd blijft. Nierfunctie, ECG inclusief het QT-interval en de klinische toestand van de patiënt moeten ook nauwgezet gemonitord worden.

Dosisaanpassing dient te worden gebaseerd op de persoonlijke situatie van elke patiënt. Een onmiddellijke dosisverlaging kan nodig zijn bij de start van de behandeling (zie rubriek 4.5).

Stopzetting van CYP3A4-remmers kan evenzo de snelheid van metabolisme van tacrolimus beïnvloeden, wat kan leiden tot subtherapeutische bloedconcentraties van tacrolimus en daarom is nauwgezette controle en toezicht van een transplantatiespecialist vereist.

CYP3A4-inductoren

Gelijktijdig gebruik met CYP3A4-inductoren kan de bloedconcentraties van tacrolimus verlagen, waardoor het risico op transplantaatafstoting mogelijk toeneemt. Het wordt aanbevolen om gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-inductoren (zoals rifampicine, fenytoïne, carbamazepine) met tacrolimus te vermijden. Indien gelijktijdig gebruik onvermijdelijk is, moeten de tacrolimus-bloedconcentraties regelmatig gemonitord worden, vanaf de eerste paar dagen van gelijktijdige toediening, onder toezicht van een transplantatiespecialist, om indien nodig de tacrolimusedosis zo aan te passen, dat de blootstelling aan tacrolimus onveranderd blijft. De transplantaatfunctie moet ook goed worden gemonitord (zie rubriek 4.5).

Stopzetting van CYP3A4-inductoren kan evenzo de snelheid van metabolisme van tacrolimus beïnvloeden, wat kan leiden tot suprathérapeutische bloedconcentraties van tacrolimus en daarom is nauwgezette controle en toezicht van een transplantatiespecialist vereist.

P-glycoproteïne

Voorzichtigheid is geboden als tacrolimus gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die P-glycoproteïne remmen, aangezien een toename van de tacrolimusspiegels kan optreden. De volbloedspiegels van tacrolimus en de klinische toestand van de patiënt dienen nauwlettend te worden gecontroleerd. Het kan nodig zijn de dosis tacrolimus aan te passen (zie rubriek 4.5).

Fytotherapeutica

Kruidenpreparaten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, dienen tijdens het gebruik van tacrolimus te worden vermeden vanwege het risico van interacties die tot een verlaging van zowel de bloedconcentraties van tacrolimus als het therapeutische effect van tacrolimus leiden (zie rubriek 4.5).

Overige interacties

De gecombineerde toediening van ciclosporine en tacrolimus dient te worden vermeden en voorzichtigheid is geboden bij toediening van tacrolimus aan patiënten die eerder ciclosporine kregen (zie rubriek 4.2 en 4.5).

Het gebruik van grote hoeveelheden kalium of van kaliumsparende diuretica dient te worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Bepaalde combinaties van tacrolimus met stoffen waarvan neurotoxische effecten bekend zijn, kunnen het risico van deze effecten vergroten (zie rubriek 4.5).

Vaccinatie

Immunosuppressiva kunnen de respons op een vaccinatie beïnvloeden en een vaccinatie tijdens behandeling met tacrolimus kan minder doeltreffend zijn. Het gebruik van levende, verzwakte vaccins dient te worden vermeden.

Nefrotoxiciteit

Tacrolimus kan leiden tot nierfunctiestoornissen bij patiënten na transplantatie. Een acute nierfunctiestoornis kan zonder actieve interventie overgaan in een chronische nierfunctiestoornis. Patiënten met een verminderde nierfunctie moeten nauwgezet gemonitord worden, aangezien de dosering van tacrolimus mogelijk verlaagd moet worden. Het risico op nefrotoxiciteit kan toenemen wanneer tacrolimus gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die geassocieerd worden met nefrotoxiciteit (zie rubriek 4.5). Gelijktijdig gebruik van tacrolimus met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze nefrotoxische effecten hebben, moet worden vermeden. Wanneer gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, dienen de tacrolimusdalspiegel en de nierfunctie nauwgezet gemonitord te worden en dosisverlaging moet worden overwogen als nefrotoxiciteit optreedt.

Maagdarmstelselaandoeningen

Maagdarmstelselperforatie is gemeld bij patiënten die met tacrolimus werden behandeld. Aangezien maagdarmstelselperforatie een medisch belangrijk voorval is dat tot een levensbedreigende of ernstige aandoening kan leiden, moeten onmiddellijk nadat vermoedelijke symptomen of tekenen optreden de aangewezen behandelingen worden overwogen. Omdat de bloedspiegels van tacrolimus aanzienlijk kunnen veranderen tijdens episodes van diarree, wordt extra monitoring van de tacrolimus-concentratie aanbevolen tijdens episodes van diarree.

Oogaandoeningen

Oogaandoeningen, die soms voortschrijden tot verlies van het gezichtsvermogen, zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met tacrolimus. Van sommige gevallen is herstel gemeld bij overschakeling op alternatieve immunosuppressie. Patiënten moeten geadviseerd worden dat ze veranderingen in gezichtsscherpte, veranderingen in kleurwaarneming, wazig zien of gezichtsvelduitval moeten melden, en in dergelijke gevallen wordt onmiddellijke evaluatie aanbevolen met, zo nodig, verwijzing naar een oogarts.

Trombotische microangiopathie (TMA) (inclusief trombotische trombocytopenische purpura (TTP) en hemolytisch uremisch syndroom (HUS))

De diagnose TMA, waaronder trombotische trombocytopenische purpura (TTP) en hemolytisch uremisch syndroom (HUS), die soms leiden tot nierfalen of een fatale afloop, moet worden overwogen bij patiënten die zich melden met hemolytische anemie, trombocytopenie, vermoeidheid, wisselende neurologische verschijnselen, nierfunctiestoornissen en koorts. Indien TMA wordt vastgesteld, is onmiddellijke behandeling vereist en moet stopzetting van tacrolimus naar inzicht van de behandelende arts worden overwogen.

De gelijktijdige toediening van tacrolimus met een mammalian target of rapamycin (mTOR)-remmer (zoals sirolimus, everolimus) kan het risico op trombotische microangiopathie (waaronder trombotische trombocytopenische purpura en hemolytisch uremisch syndroom) verhogen.

Hartaandoeningen

Ventriculaire en septumhypertrofie, gemeld als cardiomyopathieën, zijn in zeldzame gevallen waargenomen bij met tacrolimus behandelde patiënten. De meeste gevallen waren reversibel en traden op bij bloeddalspiegels van tacrolimus die veel hoger waren dan de maximale aanbevolen waarden. Andere factoren waarvan is vastgesteld dat zij het risico op deze klinische situaties verhogen, zijn onder andere een pre-existente hartaandoening, het gebruik van corticosteroïden, hypertensie, nier- of leverdysfunctie, infecties, vochtoverbelasting en oedeem. Dienovereenkomstig dienen risicopatiënten die een substantiële immunosuppressie krijgen, gemonitord te worden door gebruik te maken van procedures, zoals echocardiografie of ECG vóór en na transplantatie (bijvoorbeeld aanvankelijk na 3 maanden en vervolgens na 9-12 maanden). Indien zich afwijkingen voordoen, dient dosisverlaging van tacrolimus of overschakeling op behandeling met een ander immunosuppressivum te worden overwogen. Tacrolimus kan het QT-interval verlengen, maar op dit moment ontbreekt substantieel

bewijs voor het veroorzaken van torsades de pointes. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met de diagnose of het vermoeden van aangeboren verlengd QT-syndroom.

Lymfoproliferatieve aandoeningen en maligniteiten

Bij patiënten die werden behandeld met tacrolimus is melding gemaakt van de ontwikkeling van Epstein Barr Virus (EBV-)geassocieerde lymfoproliferatieve afwijkingen en andere maligniteiten, waaronder huidkanker en Kaposi-sarcoom (zie rubriek 4.8). Een combinatie van immunosuppressiva, zoals het gelijktijdig geven van antilymfocytische antilichamen (bijvoorbeeld basiliximab, daclizumab), verhoogt het risico op EBV-geassocieerde lymfoproliferatieve afwijkingen. Bij EBV-virus capside antigeen (VCA)-negatieve patiënten is melding gemaakt van een verhoogd risico op het ontwikkelen van lymfoproliferatieve afwijkingen. Daarom dient bij deze patiëntengroep de EBV-VCA-serologie bekend te zijn voordat behandeling met Envarsus wordt gestart. Tijdens de behandeling wordt het nauwlettend controleren van EBV-PCR (polymerase-kettingreactie) aanbevolen. Positieve EBV-PCR kan gedurende maanden aantoonbaar blijven en duidt niet noodzakelijk op een lymfoproliferatieve ziekte of een lymfoom.

Kaposi-sarcoom, waaronder gevallen met agressieve ziektevormen en fatale aflopen, is gemeld bij patiënten die tacrolimus kregen. In sommige gevallen is regressie van het Kaposi-sarcoom gezien na verminderen van de intensiteit van de immunosuppressie.

Zoals bij andere potente immunosuppressiva is het risico op secundaire kanker onbekend.

Zoals met andere immunosuppressiva dient, met het oog op het potentiële risico op maligne veranderingen van de huid, blootstelling aan zon- en UV-licht te worden beperkt door beschermende kleding te dragen en door een zonnebrandcrème met een hoge beschermingsfactor te gebruiken.

Infecties, waaronder opportunistische infecties

Patiënten die worden behandeld met immunosuppressiva, waaronder Envarsus, hebben een verhoogd risico op infecties, waaronder opportunistische infecties (bacterieel, fungaal, viraal en protozoair), zoals CMV-infectie, nefropathie ten gevolge van het BK-virus en progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) ten gevolge van het JC-virus. Patiënten lopen ook een groter risico op infecties met virale hepatitis (bijvoorbeeld reactivering van en *de novo* infectie met hepatitis B en C, alsook hepatitis E, dat chronisch kan worden). Vaak zijn deze infecties gerelateerd aan een hoge totale immunosuppressieve belasting en kunnen ze leiden tot ernstige of fatale aandoeningen, waaronder transplantaatafstoting, waarmee artsen rekening moeten houden bij de differentiële diagnose bij patiënten met een onderdrukt immuunsysteem en met een verslechterende lever- of nierfunctie of neurologische symptomen. Preventie en behandeling moeten overeenstemmen met de klinische richtlijnen.

Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES)

Bij patiënten die behandeld zijn met tacrolimus is melding gemaakt van de ontwikkeling van posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES). Indien patiënten die tacrolimus gebruiken symptomen vertonen die duiden op PRES, zoals hoofdpijn, veranderde geestelijke gesteldheid, epilepsieaanvallen en problemen met het gezichtsvermogen, dient een radiologisch onderzoek (bijvoorbeeld een MRI-scan) te worden uitgevoerd. Indien PRES wordt gediagnosticeerd, wordt een adequate behandeling van de bloeddruk en de epilepsieaanvallen alsook het onmiddellijk stoppen van systemische tacrolimus geadviseerd. De meeste patiënten herstellen volledig nadat gepaste maatregelen zijn genomen.

Zuivere erythrocytaire aplasie

Gevallen van zuivere erythrocytaire aplasie (PRCA, *pure red cell aplasia*) zijn gemeld bij patiënten die zijn behandeld met tacrolimus. Bij alle patiënten werden risicofactoren gemeld voor PRCA, zoals parvovirus B19-infectie, een onderliggende ziekte of comedatie geassocieerd met PRCA.

Speciale populaties

Er is beperkte ervaring bij niet-blanke patiënten en patiënten met een verhoogd immunologisch risico (bijvoorbeeld nieuwe transplantatie, bewijs van panel-reactieve antilichamen, PRA).

Een verlaging van de dosis kan noodzakelijk zijn bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

Hulpstoffen

Envarsus bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Metabolische interacties

Systemisch beschikbare tacrolimus wordt gemetaboliseerd via CYP3A4 in de lever. Er zijn ook aanwijzingen van gastro-intestinaal metabolisme door CYP3A4 in de darmwand. Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen of kruidenpreparaten waarvan bekend is dat zij CYP3A4 remmen of induceren, kan het metabolisme van tacrolimus beïnvloeden en daardoor bloedspiegels van tacrolimus verhogen of verlagen. De stopzetting van dergelijke middelen of kruidenpreparaten kan evenzo de snelheid van metabolisme van tacrolimus en dus de bloedconcentraties van tacrolimus beïnvloeden.

Farmacokinetische onderzoeken hebben aangetoond dat de toename van tacrolimusbloedconcentraties bij gelijktijdige toediening met CYP3A4-remmers voornamelijk het gevolg is van de verhoogde orale biologische beschikbaarheid van tacrolimus, die toe te schrijven is aan de remming van het gastro-intestinale metabolisme. Het effect op de hepatische klaring is minder groot.

Het wordt sterk aanbevolen om de tacrolimusbloedconcentraties nauwgezet te monitoren onder toezicht van een transplantatiespecialist en om de transplantaatfunctie, QT-verlenging (met ECG), nierfunctie en andere bijwerkingen, waaronder neurotoxiciteit, nauwgezet te monitoren wanneer stoffen die de potentie hebben om het CYP3A4-metabolisme te veranderen gelijktijdig worden gebruikt, en om zo nodig de tacrolimusdosis aan te passen of de behandeling te onderbreken zodat de blootstelling aan tacrolimus onveranderd blijft (zie rubriek 4.2 en 4.4). Patiënten moeten evenzo goed worden gemonitord bij het gelijktijdige gebruik van tacrolimus met meerdere stoffen die CYP3A4 beïnvloeden, aangezien de effecten op de blootstelling aan tacrolimus kunnen worden versterkt of geneutraliseerd.

Geneesmiddelen die tacrolimus beïnvloeden, zijn in onderstaande tabel weergegeven. De voorbeelden van geneesmiddelinteracties zijn niet bedoeld om allesomvattend te zijn en daarom moet de productinformatie van elk geneesmiddel dat gelijktijdig met tacrolimus wordt toegediend, worden geraadpleegd voor informatie over de metabole route, interactiepaden, potentiële risico's en specifieke acties die moeten worden genomen met betrekking tot gelijktijdige toediening.

Geneesmiddelen die tacrolimus beïnvloeden

Klasse of naam geneesmiddel/stof	Effect van geneesmiddelinteractie	Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening
Grapefruit of grapefruitsap	Kan de volbloedconcentraties van tacrolimus verhogen en het risico op ernstige bijwerkingen (bijv. neurotoxiciteit en QT-verlenging) verhogen [zie rubriek 4.4].	Vermijd grapefruit en grapefruitsap.

Klasse of naam geneesmiddel/stof	Effect van geneesmiddelinteractie	Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening
Ciclosporine	Kan de volbloeddalconcentraties van tacrolimus verhogen. Daarnaast kunnen zich synergetische/aanvullende nefrotoxische effecten voordoen.	Het gelijktijdige gebruik van ciclosporine en tacrolimus moet worden vermeden [zie rubriek 4.4].
Producten waarvan bekend is dat ze nefrotoxische of neurotoxische effecten hebben: aminoglycosiden, gyrase-remmers, vancomycine, sulfamethoxazol + trimethoprim, NSAID's, ganciclovir, aciclovir, amfotericine B, ibuprofen, cidofovir, foscarnet	Kunnen de nefrotoxische of neurotoxische effecten van tacrolimus versterken.	Gelijktijdig gebruik van tacrolimus met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze nefrotoxische of neurotoxische effecten hebben, dient te worden vermeden. Wanneer gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, de nierfunctie en andere bijwerkingen controleren en indien nodig de tacrolimusdosis aanpassen.
Sterke CYP3A4-remmers: antimycotica (bijv. ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol), de macrolide antibiotica (bijv. telitromycine, troleandomycine, claritromycine, josamycine), hiv-proteaseremmers (bijv. ritonavir, nelfinavir, saquinavir), HCV-proteaseremmers (bijv. telaprevir, boceprevir en de combinatie van ombitasvir en paritaprevir met ritonavir, bij gebruik met of zonder dasabuvir), nefazodon, de farmacokinetische versterker cobicistat en de kinaseremmers idelalisib, ceritinib Sterke interacties zijn ook waargenomen met het macrolide antibioticum erytromycine	Kunnen de volbloeddalconcentraties van tacrolimus verhogen en het risico op ernstige bijwerkingen (bijv. nefrotoxiciteit, neurotoxiciteit en QT-verlenging) verhogen, waarvoor nauwgezette controle is vereist [zie rubriek 4.4]. Snelle en sterke toename van tacrolimusspiegels kan optreden, al binnen 1-3 dagen na gelijktijdige toediening, ondanks onmiddellijke verlaging van de tacrolimusdosis. De totale tacrolimusblootstelling kan >5-voudig toenemen. Wanneer ritonavircombinaties gelijktijdig worden toegediend, kan de blootstelling aan tacrolimus >50-voudig toenemen. Bijna alle patiënten hebben mogelijk een verlaging van de tacrolimusdosis nodig en een tijdelijke onderbreking van tacrolimus kan ook noodzakelijk zijn. Het effect op de tacrolimusbloedconcentraties kan meerdere dagen aanhouden na beëindiging van de gelijktijdige toediening.	Het wordt aanbevolen om gelijktijdig gebruik te vermijden. Indien gelijktijdige toediening van een sterke CYP3A4-remmer onvermijdelijk is, overweeg dan om de tacrolimusdosis achterwege te laten op de dag dat de sterke CYP3A4-remmer wordt gestart. Start de volgende dag opnieuw met tacrolimus in een verlaagde dosis op basis van de tacrolimusbloedconcentraties. Veranderingen in de tacrolimusdosis en/of doseringsfrequentie moeten per persoon worden vastgesteld en indien nodig aangepast op basis van tacrolimusbloedconcentraties, die moeten worden beoordeeld bij aanvang en regelmatig worden gemonitord tijdens de gelijktijdige toediening (vanaf de eerste paar dagen) en opnieuw geëvalueerd tijdens de behandeling en na de laatste behandeling met de CYP3A4-remmer. Na voltooiing moeten de juiste dosis en doseringsfrequentie van tacrolimus worden bepaald aan de hand van tacrolimusbloedconcentraties. Controleer nauwgezet de nierfunctie, ECG op QT-verlenging en andere bijwerkingen.

Klasse of naam geneesmiddel/stof	Effect van geneesmiddelinteractie	Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening
Matige of zwakke CYP3A4-remmers: antimycotica (bijv. fluconazol, isavuconazol, clotrimazol, miconazol), de macrolide antibiotica (bijv. azitromycine), calciumkanaalblokkers (bijv. nifedipine, nicardipine, diltiazem, verapamil), amiodaron, danazol, ethinylestradiol, lansoprazol, omeprazol, de HCV-antivirale middelen elbasvir/grazoprevir en glecaprevir/pibrentasvir, de CMV-antivirale middelen letermovir, en de tyrosinekinasereammers nilotinib, crizotinib, imatinib en (Chinese) kruidenpreparaten met extracten van <i>Schisandra sphenanthera</i>	Kunnen de volbloeddalconcentraties van tacrolimus verhogen en het risico op ernstige bijwerkingen (bijv. neurotoxiciteit en QT-verlenging) verhogen [zie rubriek 4.4]. Een snelle stijging in tacrolimusconcentratie kan optreden.	Controleer regelmatig de volbloeddalconcentraties van tacrolimus vanaf de eerste paar dagen van gelijktijdige toediening. Verlaag indien nodig de tacrolimusdosis [zie rubriek 4.2]. Controleer nauwgezet de nierfunctie, ECG op QT-verlenging en andere bijwerkingen.
<i>In vitro</i> zijn de volgende stoffen potentiële remmers van het tacrolimusmetabolisme gebleken: bromocriptine, cortison, dapson, ergotamine, gestodeen, lidocaïne, mefenytoïne, midazolam, nilvadipine, norethisteron, kinidine, tamoxifen.	Kunnen de volbloeddalconcentraties van tacrolimus verhogen en het risico op ernstige bijwerkingen (bijv. neurotoxiciteit en QT-verlenging) verhogen [zie rubriek 4.4].	Controleer de volbloeddalconcentraties van tacrolimus en verlaag indien nodig de tacrolimusdosis [zie rubriek 4.2]. Controleer nauwgezet de nierfunctie, ECG op QT-verlenging en andere bijwerkingen.
Sterke CYP3A4-inductoren: rifampicine, fenytoïne, carbamazepine, apalutamide, enzalutamide, mitotaan of sint-janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>)	Kunnen de volbloeddalconcentraties van tacrolimus verlagen en het risico op afstoting verhogen [zie rubriek 4.4]. Het maximale effect op de tacrolimusbloedconcentraties kan 1-2 weken na gelijktijdige toediening worden bereikt. Het effect kan 1-2 weken aanhouden na de laatste behandeling.	Het wordt aanbevolen om gelijktijdig gebruik te vermijden. Indien gelijktijdig gebruik onvermijdelijk is, hebben patiënten mogelijk een hogere tacrolimusdosis nodig. Veranderingen in de tacrolimusdosis moeten per persoon worden vastgesteld en zo nodig aangepast op basis van tacrolimusvolbloedconcentraties, die bij aanvang moeten worden beoordeeld en de gehele periode regelmatig moeten worden gemonitord (vanaf de eerste paar dagen) en opnieuw geëvalueerd tijdens en na voltooiing van het gebruik van de CYP3A4-inductor. Nadat het gebruik van de CYP3A4-inductor is beëindigd, moet de tacrolimusdosis mogelijk geleidelijk aangepast worden. Controleer de transplantaatfunctie nauwgezet.

Klasse of naam geneesmiddel/stof	Effect van geneesmiddelinteractie	Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening
Matige CYP3A4-inductoren: metamizol, fenobarbital, isoniazide, rifabutine, efavirenz, etravirine, nevirapine Zwakke CYP3A4-inductoren: flucloxacilline	Kunnen de volbloedconcentraties van tacrolimus verlagen en het risico op afstoting verhogen [zie rubriek 4.4].	Controleer de volbloedconcentraties van tacrolimus en verhoog indien nodig de tacrolimusdosis [zie rubriek 4.2]. Controleer de transplantaatfunctie nauwgezet.
Caspofungine	Kan de volbloedconcentraties van tacrolimus verlagen en het risico op afstoting verhogen. Het mechanisme van de interactie is niet bevestigd.	Controleer de volbloedconcentraties van tacrolimus en verhoog indien nodig de tacrolimusdosis [zie rubriek 4.2]. Controleer de transplantaatfunctie nauwgezet.
Producten waarvan bekend is dat ze een hoge affiniteit hebben voor plasma-eiwitten, bijv.: NSAID's, orale anticoagulantia, orale antidiabetica	Tacrolimus wordt in hoge mate gebonden aan plasma-eiwitten. Mogelijke interacties met andere werkzame stoffen waarvan bekend is dat ze een hoge affiniteit voor plasma-eiwitten hebben, moeten worden overwogen.	Controleer de volbloedconcentraties van tacrolimus en pas indien nodig de tacrolimusdosis aan [zie rubriek 4.2].
Prokinetica: metoclopramide, cisapride, cimetidine en magnesium-aluminium-hydroxide	Kunnen de volbloedconcentraties van tacrolimus verhogen en het risico op ernstige bijwerkingen (bijv. neurotoxiciteit en QT-verlenging) verhogen.	Controleer de volbloedconcentraties van tacrolimus en verlaag indien nodig de tacrolimusdosis [zie rubriek 4.2]. Controleer nauwgezet de nierfunctie, ECG op QT-verlenging en op andere bijwerkingen.
Onderhoudsdoses van corticosteroïden	Kunnen de volbloedconcentraties van tacrolimus verlagen en het risico op afstoting verhogen [zie rubriek 4.4].	Controleer de volbloedconcentraties van tacrolimus en verhoog indien nodig de tacrolimusdosis [zie rubriek 4.2]. Controleer de transplantaatfunctie nauwgezet.
Hoge dosis prednisolon of methylprednisolon	Kan de bloedconcentraties van tacrolimus beïnvloeden (verhogen of verlagen) bij toediening voor de behandeling van acute transplantatafstoting.	Controleer de volbloedconcentraties van tacrolimus en pas indien nodig de tacrolimusdosis aan.
Direct werkende antivirale (DAA) middelen	Kunnen de farmacokinetiek van tacrolimus beïnvloeden door veranderingen in de leverfunctie tijdens DAA-behandeling, gerelateerd aan klaring van hepatitisvirus. Een daling in tacrolimusbloedconcentraties kan optreden. Het CYP3A4-remmende potentieel van bepaalde DAA's kan dat effect echter neutraliseren of leiden tot verhoogde tacrolimusbloedconcentraties.	Controleer de volbloedconcentraties van tacrolimus en pas indien nodig de tacrolimusdosis aan om de werkzaamheid en veiligheid te blijven garanderen.

Klasse of naam geneesmiddel/stof	Effect van geneesmiddelinteractie	Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening
Cannabidiol (P-gp-remmer)	Er zijn meldingen geweest van verhoogde bloedspiegels van tacrolimus bij gelijktijdig gebruik van tacrolimus en cannabidiol. Dit kan het gevolg zijn van de remming van intestinale P-glycoproteïne, die leidt tot een verhoogde biologische beschikbaarheid van tacrolimus.	Tacrolimus en cannabidiol dienen met voorzichtigheid gelijktijdig te worden toegediend, waarbij nauwlettend op bijwerkingen moet worden gecontroleerd. Controleer de volbloeddalconcentraties van tacrolimus en pas indien nodig de dosis tacrolimus aan [zie rubriek 4.2 en 4.4].

Gelijktijdige toediening van tacrolimus met een mammalian target of rapamycin (mTOR)-remmer (zoals sirolimus, everolimus) kan het risico op trombotische microangiopathie (waaronder trombotische trombocytopenische purpura en hemolytisch uremisch syndroom) verhogen (zie rubriek 4.4).

Aangezien behandeling met tacrolimus mogelijk geassocieerd is met hyperkaliëmie, of met mogelijk verergeren van reeds bestaande hyperkaliëmie, dienen een hoge kaliuminname of kaliumsparende diuretica (bijv. amiloride, triamteren of spironolacton) te worden vermeden (zie rubriek 4.4). Voorzichtigheid is geboden wanneer tacrolimus gelijktijdig wordt toegediend met andere middelen die het serumkalium verhogen, zoals trimethoprim en cotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), omdat van trimethoprim bekend is dat het als een kaliumsparend diureticum werkt zoals amiloride. Nauwgezette controle van serumkalium wordt aanbevolen.

Effect van tacrolimus op het metabolisme van andere geneesmiddelen

Tacrolimus is een gekende CYP3A4-remmer en daarom kan het gelijktijdige gebruik van tacrolimus met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze worden gemetaboliseerd door CYP3A4 het metabolisme van zulke geneesmiddelen beïnvloeden.

De halfwaardetijd van ciclosporine wordt verlengd bij gelijktijdige toediening van tacrolimus. Bovendien kunnen synergistische/additieve nefrotoxische effecten optreden. Daarom wordt gelijktijdige toediening van ciclosporine en tacrolimus niet aanbevolen en is voorzichtigheid geboden bij toediening van tacrolimus aan patiënten die eerder ciclosporine kregen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Van tacrolimus is gebleken dat het de bloedspiegel van fenytoïne verhoogt.

Aangezien tacrolimus de klaring van anticonceptiva op basis van steroïden kan verminderen en daardoor tot een verhoogde blootstelling aan hormonen kan leiden, is extra voorzichtigheid geboden wanneer een beslissing wordt genomen over anticonceptieve maatregelen.

Er is beperkte kennis beschikbaar over interacties tussen tacrolimus en statines. Klinische gegevens duiden erop dat de farmacokinetiek van statines grotendeels onveranderd blijft bij gelijktijdige toediening van tacrolimus.

Uit dieronderzoek is gebleken dat tacrolimus de klaring van pentobarbital en antipyrine kan verminderen en de halfwaardetijd kan verlengen.

Mycofenolzuur

Voorzichtigheid is geboden wanneer wordt overgeschakeld van een combinatietherapie van ciclosporine, dat invloed heeft op de enterohepatische hercirculatie van mycofenolzuur, op tacrolimus, dat dit effect niet heeft, omdat dit zou kunnen leiden tot veranderingen in blootstelling aan mycofenolzuur. Geneesmiddelen die de enterohepatische cyclus van mycofenolzuur verstoren, kunnen de plasmaspiegel van mycofenolzuur verlagen en de werkzaamheid van mycofenolzuur verminderen. Therapeutische geneesmiddelcontrole van mycofenolzuur is mogelijk aangewezen wanneer wordt overgeschakeld van ciclosporine op tacrolimus of *vice versa*.

Andere interacties die leiden tot klinisch schadelijke effecten

Immunosuppressiva kunnen de respons op een vaccinatie beïnvloeden en een vaccinatie tijdens behandeling met tacrolimus kan minder doeltreffend zijn. Het gebruik van levende, verzwakte vaccins moet worden vermeden (zie rubriek 4.4).

Pediatrische populatie

Onderzoek naar interacties is alleen uitgevoerd bij volwassenen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Uit gegevens over vrouwen blijkt dat tacrolimus de placenta passeert. Er bestaat een risico op hyperkaliëmie bij de pasgeborene (bijv. een incidentie van 7,2% bij neonaten, d.w.z. 8 van de 111), wat doorgaans spontaan lijkt te normaliseren. Tacrolimusbehandeling kan worden overwogen bij zwangere vrouwen indien er geen veiliger alternatief beschikbaar is en wanneer de verkregen voordelen opwegen tegen het potentiële risico voor de foetus.

In geval van blootstelling *in utero* wordt aanbevolen de pasgeborene te controleren op mogelijke bijwerkingen van tacrolimus (in het bijzonder bijwerkingen op de nieren).

Resultaten van een niet-interventionele post-autorisatie veiligheidsstudie [EUPAS37025]

Een post-autorisatie veiligheidsstudie analyseerde 2.905 zwangerschappen uit het vrijwillige register voor orgaantransplantatie (Transplant Pregnancy Registry International, TPRI), waarbij de uitkomsten werden beoordeeld van vrouwen die werden behandeld met tacrolimus (383 prospectief gemeld, waaronder 247 niertransplantatiepatiënten en 136 levertransplantatiepatiënten), en degenen die andere immunosuppressiva gebruikten. Op basis van beperkte gegevens (289 prospectief gemelde zwangerschappen waarbij sprake was van blootstelling aan tacrolimus in het eerste trimester) wezen de resultaten van het onderzoek niet op een verhoogd risico op ernstige misvormingen. Er werd een hogere prevalentie van spontane abortus waargenomen bij vrouwen die behandeld waren met tacrolimus in vergelijking met alternatieve immunosuppressiva. Er was ook een hogere prevalentie van pre-eclampsie onder niertransplantatiepatiënten die behandeld waren met tacrolimus. Over het geheel was er echter onvoldoende bewijs om conclusies te trekken over het risico van deze uitkomsten. Onder nier- en levertransplantatiepatiënten die aan tacrolimus werden blootgesteld, was 45%-55% van hun levendgeborenen prematuur, met 75%-85% die een normaal geboortegewicht hadden voor de zwangerschapsduur. Er werden vergelijkbare resultaten waargenomen bij andere immunosuppressiva, hoewel er door het beperkte bewijs maar moeilijk conclusies kunnen worden getrokken.

Bij ratten en konijnen veroorzaakte tacrolimus embryofoetale toxiciteit bij doses waarbij maternale toxiciteit optrad (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Uit gegevens bij de mens blijkt dat tacrolimus wordt uitgescheiden in de moedermelk. Aangezien nadelige effecten op de pasgeborene niet kunnen worden uitgesloten, mogen vrouwen die Envarsus krijgen geen borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Bij ratten is een negatief effect van tacrolimus op de mannelijke vruchtbaarheid waargenomen in de vorm van afname van de concentratie en beweeglijkheid van zaadcellen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Envarsus kan een geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Tacrolimus kan visuele en neurologische stoornissen veroorzaken. Dit effect kan worden versterkt wanneer Envarsus in combinatie met alcohol wordt toegediend.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gerapporteerde bijwerkingen voor tacrolimus (voorkomend bij > 10% van de patiënten) zijn tremor, nierfunctiestoornis, hyperglykemische condities, diabetes mellitus, hyperkaliëmie, infecties, hypertensie en slapeloosheid.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De frequentie van bijwerkingen is als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); zeer zelden ($< 1/10\,000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Infecties en parasitaire aandoeningen

Patiënten die tacrolimus krijgen, lopen regelmatig een groter risico op infecties (viraal, bacterieel, fungaal, protozoair). Het verloop van pre-existente infecties kan verergeren. Zowel gegeneraliseerde als lokale infecties kunnen voorkomen.

Gevallen van CMV-infectie, nefropathie ten gevolge van het BK-virus alsmede progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) ten gevolge van het JC-virus zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met immunosuppressiva, waaronder tacrolimus.

Neoplasma's, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)

Patiënten die immunosuppressieve therapie ondergaan, lopen een verhoogd risico op het ontwikkelen van maligniteiten. Zowel benigne als maligne neoplasma's, waaronder EBV-geassocieerde lymfoproliferatieve afwijkingen, huidmaligniteiten en Kaposi-sarcoom, zijn gemeld in verband met behandeling met tacrolimus.

Immuunsysteemaandoeningen

Allergische en anafylactoïde reacties zijn waargenomen bij patiënten die tacrolimus krijgen (zie rubriek 4.4).

Systeem/ orgaanklasse	Frequentie van bijwerkingen					
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
<u>Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen</u>		anemie, trombocytopenie, leukopenie, abnormale rode bloedcelanalyses, leukocytose	coagulopathieën, pancytopenie, neutropenie, abnormale stollings- en bloedingsanalyses, trombotische micro-angiopathie	trombotische trombocytopenische purpura, hypoprotrombinemie		zuivere erythrocytaire aplasie, agranulocytose, hemolytische anemie, febriele neutropenie
<u>Endocriene aandoeningen</u>				hirsutisme		

Systeem/ orgaanklasse	Frequentie van bijwerkingen					
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
<u>Voedings- en stofwisselings- stoornissen</u>	diabetes mellitus, hyperglyke- mische condities, hyperkaliëmie	anorexie, metabole acidoses, andere elektrolytafwij- kingen, hyponatriëmie, vochttopstapeling, hyperurikemie, hypomagne- siëmie, hypokaliëmie, hypocalciëmie, verminderde eetlust, hyper- cholesterolemie, hyper-lipidemie, hyper- triglyceridemie, hypofosfatemie	dehydratie, hypoglykemie, hypoprotei- nemie, hyperfosfa- temie			
<u>Psychische stoornissen</u>	slapeloosheid	verwardheid en desoriëntatie, depressie, angstsymptomen, hallucinatie, psychische stoornissen, zwaarmoedige stemming, stemmingsstoor- nissen en -wisselingen, nachtmerrie	psychotische stoornis			
<u>Zenuwstelsel- aandoeningen</u>	hoofdpijn, tremor	zenuwstelselaan- doeningen, insulten, bewustzijnsstoor- nissen, perifere neuropathieën, duizeligheid, paresthesieën en dysesthesieën, verminderd vermogen tot schrijven	encefalopa- thie, centraal zenuwstelselh emorragieën en cerebro- vasculaire accidenten, coma, spraak- en taalafwij- kingen, verlamming en parese, amnesie	hypertonie	myasthenie	Posterieure- reversibele- encefalo- pathie- syndroom (PRES)
<u>Oogaandoeningen</u>		oogaandoeningen, wazig zien, fotofobie	cataract	blindheid		opticus- neuropathie
<u>Evenwichts- orgaan- en ooraandoeningen</u>		oorsuizen	gehoorverlies	neurosenso- risch gehoorverlies	doofheid	

Systeem/ orgaanklasse	Frequentie van bijwerkingen					
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
<u>Hartaandoeningen</u>		ischemische coronaire arterie- aandoeningen, tachycardie	hartfalen, ventriculaire ritmestoornis- sen en hartstilstand, supraventri- culaire aritmieën, cardiomyopa- thieën, ventriculaire hypertrofie, hartklop- pingen	pericardiale effusie	torsades de pointes	
<u>Bloedvat- aandoeningen</u>	hypertensie	trombo-embo- lische en ischemische voorvallen, vasculaire hypotensieve aandoeningen, hemorragie, perifere vasculaire aandoeningen	diepe veneuze trombose ledemaat, shock, infarct			
<u>Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen</u>		parenchymale long afwijking, dyspnoe, pleurale effusie, hoesten, faryngitis, neusverstopping en ontstekingen	ademhalings- stoornissen, ademhalings- wegstoornis- sen, astma	acute respiratoire distress syndroom		
<u>Maagdarmsstelsel- aandoeningen</u>	diarree, nausea	maagdarmsstelsel- tekenen en -symptomen, braken, maag- darmsstelsel- en abdominale pijnen, ontstekingsreactie van het maag- darmsstelsel, gastro-intestinale bloedingen, maagdarmsstelsel- ulceratie en -perforatie, ascites, stomatitis en ulceratie, constipatie, tekenen en symp- tomen van verteringsstoornis, winderigheid, opgeblazenheid en opgezwollenheid, losse stoelgang	acute en chronische pancreatitis, peritonitis, paralytische ileus, gastro-oeso- fageale reflux ziekte, verminderde maaglediging	pancreas- pseudocyste, subileus		

Systeem/ orgaanklasse	Frequentie van bijwerkingen					
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
<u>Lever- en galaandoeningen</u>		galwegaandoeningen, levercelschade en hepatitis, cholestase en geelzucht		veno-occlusieve leverziekte, trombose van de leverslagader	leverfalen	
<u>Huid- en onderhuid- aandoeningen</u>		rash, pruritus, kaalhoofdigheid, acne, toenemend zweten	dermatitis, lichtovergevoeligheid	toxische epidermale necrolyse (Lyell-syndroom)	Stevens- Johnson- syndroom	
<u>Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen</u>		artralgie, rugpijn, spierkrampen, pijn in ledemaat	gewrichts- aandoeningen	verminderde mobiliteit		
<u>Nier- en urineweg- aandoeningen</u>	Verminderde nierfunctie	nierfalen, acuut nierfalen, toxische nefropathie, tubulaire nier necrose, problemen met urineren, oligurie, blaas- en urethrasymptomen	hemolytisch uremisch syndroom, anurie		nefropathie, bloederige cystitis	
<u>Voortplantings- stelsel- en borst- aandoeningen</u>			dysmenorroe en uterus- bloeding			
<u>Algemene aandoeningen en toedienings- plaatsstoornissen</u>		koorts, pijn en onbehagen, asthenie-aandoeningen, oedeem, lichaamstemperatuur waarnemingsstoornis	griepachtige verschijnselen, zich zenuwachtig voelen, abnormaal gevoel, falen van meerdere organen, gevoel van druk op de borst, temperatuur- intolerantie	vallen, ulcus, beklemd gevoel in de borst, dorst	toename vetweefsel	
<u>Onderzoeken</u>	abnormale leverfunctie- testen	verhoogd alkalisch fosfatase in het bloed, gewichtstoename	verhoogd amylase, ECG abnormaal, abnormale hartslag- en polsonderzoeken, gewichtsverlies, verhoogd lactaatdehydrogenase in het bloed		abnormaal echocardiogram	
<u>Letsels, intoxicaties en verrichtings- complicaties</u>		primaire transplantaat- dysfunctie				

Er zijn medicatiefouten waargenomen, waaronder onbedoelde, ongewilde of zonder toezicht uitgevoerde substitutie van tacrolimusformuleringen met directe of verlengde afgifte. Er is een aantal geassocieerde gevallen van transplantaatafstoting gemeld.

In klinisch onderzoek bij niertransplantatiepatiënten die Envarsus kregen, waren de meest voorkomende bijwerkingen (minstens 2% van de patiënten) tremor, diabetes mellitus, verhoogd bloed creatine, urineweginfectie, hypertensie, BK virus infectie, verminderde nierfunctie, diarree, toxiciteit voor diverse middelen en toxische nefropathie; die allemaal bekend zijn om hun voorkomen bij de respectievelijke patiëntenpopulatie die met immunosuppressiva wordt behandeld. Bij alle blijkt er geen significant verschil te zijn in het patroon van bijwerkingen die vermoedelijk een oorzakelijk verband hebben met het onderzoeksgeneesmiddel tussen eenmaal daags Envarsus en tacrolimus-capsules met directe afgifte (Prograf).

In klinisch onderzoek met levertransplantatiepatiënten die Envarsus kregen, waren de meest voorkomende bijwerkingen (bij minstens 2% van de patiënten) tremor, hoofdpijn, vermoeidheid, hyperkaliëmie, hypertensie, nierfalen, verhoogd bloed creatine, duizeligheid, hepatitis C, spierspasmen, tinea-infectie, leukopenie, sinusitis en bovenste luchtweginfecties; die allemaal bekend zijn om hun voorkomen bij de respectievelijke patiëntenpopulatie die met immunosuppressiva wordt behandeld. Net zoals bij ontvangers van een niertransplantaat blijkt er geen betekenisvol verschil te zijn in het patroon van vermoedelijke bijwerkingen tussen eenmaal daags Envarsus en tacrolimus-capsules met directe afgifte (Prograf).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Ervaring met overdosering is beperkt. Diverse gevallen van accidentele overdosering zijn gemeld met tacrolimus. Symptomen bestonden uit tremor, hoofdpijn, misselijkheid en braken, infecties, urticaria, lethargie en verhoging in BUN, serumcreatinineconcentraties en alanineaminotransferase-concentraties.

Een specifiek antidotum voor behandeling met tacrolimus is niet beschikbaar. Indien overdosering voorkomt, moeten algemene ondersteunende maatregelen en behandeling van de symptomen worden uitgevoerd.

Op basis van het hoge moleculairgewicht, de geringe wateroplosbaarheid en sterke binding aan erythrocyten en plasma-eiwit wordt verwacht dat tacrolimus niet dialyseerbaar is. Bij geïsoleerde patiënten met zeer hoge plasmaconcentraties waren hemofiltratie en hemodiafiltratie doeltreffend voor het verlagen van toxische concentraties. In geval van een orale intoxicatie kan maagspoelen en/of het gebruik van adsorbentia (zoals actieve kool) van nut zijn als deze kort na de inname worden gebruikt. Het moet echter worden vermeld dat er geen directe ervaring is met Envarsus bij overdosering.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: immunosuppressiva, calcineurineremmers, ATC-code: L04AD02

Werkingsmechanisme

Op moleculair niveau blijken de effecten van tacrolimus gemedieerd te worden door binding aan een cytosolisch eiwit (FKBP12), dat verantwoordelijk is voor de intracellulaire accumulatie van de stof. Het complex FKBP12-tacrolimus wordt specifiek en competitief aan calcineurine gebonden en remt

calcineurine, wat leidt tot een calciumafhankelijke remming van T-celsignaaloverdrachtswegen, hetgeen transcriptie van een specifieke set cytokinegenen voorkomt.

Farmacodynamische effecten

Tacrolimus is een zeer krachtig immunosuppressivum, waarvan de werking in zowel *in vitro* als *in vivo* experimenten is aangetoond.

Tacrolimus remt in het bijzonder de vorming van cytotoxische lymfocyten, die voornamelijk verantwoordelijk zijn voor de afstoting van een transplantaat. Tacrolimus onderdrukt activatie van T-cellen en proliferatie van T-helpercelafhankelijke B-cellen, alsook de vorming van lymfokines (zoals interleukine 2, 3 en γ -interferon) en de expressie van de interleukine 2-receptor.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Resultaten van klinisch onderzoek verricht met tacrolimus eenmaal daags

Niertransplantatie

De werkzaamheid en veiligheid van Envarsus en Prograf, beide in combinatie met mycofenolaatmofetil (MMF), corticosteroïden en IL-2-receptorantagonist volgens de zorgstandaard, werden vergeleken in een gerandomiseerd, dubbelblind, dubbeldummy onderzoek bij 543 *de novo* niertransplantaatontvangers.

Het percentage patiënten met één of meer dan een episode van klinisch vermoedelijke en behandelde afstotingen tijdens het 360 dagen durende onderzoek bedroeg 13,8% voor de Envarsus-groep (N=268) en 15,6% voor de Prograf-groep (N=275). Het percentage voor voorvallen van centraal gelezen, door biopsie bevestigde acute afstoting tijdens het 360 dagen durende onderzoek bedroeg 13,1% in de Envarsus-groep (N=268) en 13,5% in de Prograf-groep (N=275). Het percentage voor falende werkzaamheid, gemeten door het samengestelde eindpunt voor overlijden, verlies van transplantaat, centraal gelezen door biopsie bevestigde acute afstoting en uitval voor opvolging bedroeg 18,3% in de Envarsus-groep en 19,6% in de Prograf-groep. Het behandelingsverschil (Envarsus-Prograf) bedroeg -1,35% (95% betrouwbaarheidsinterval [-7,94%; 5,27%]). Fatale bijwerkingen die voortkomen uit de behandeling, kwamen voor bij 1,8% van de met Envarsus behandelde patiënten en bij 2,5% van de met Prograf behandelde patiënten.

De werkzaamheid en veiligheid van Envarsus en Prograf, beide in combinatie met mycofenolaatmofetil (MMF) of mycofenolaatnatrium (MPS) en corticosteroïden, werden vergeleken bij 324 stabiele ontvangers van een niertransplantaat. Het percentage door biopsie bevestigde acute afstoting tijdens het 360 dagen durend onderzoek bedroeg 1,2% in de Envarsus-groep (N=162) na overschakeling van Prograf bij een dosisverhouding van 1:0,7 (mg: mg) en 1,2% in de groep waarbij Prograf werd gehandhaafd (N=162). Het percentage voor falende werkzaamheid, gemeten door het samengestelde eindpunt voor overlijden, verlies van transplantaat, door biopsie bevestigde acute afstoting en uitval voor opvolging, bedroeg 2,5% bij zowel de Envarsus-groep als de Prograf-groep. Het behandelingsverschil (Envarsus-Prograf) bedroeg 0% (95% betrouwbaarheidsinterval [-4,21%; 4,21%]). Het percentage voor falen van behandeling met hetzelfde samengestelde eindpunt met centraal gelezen door biopsie bevestigde acute afstoting bedroeg 1,9% in de Envarsus-groep en 3,7% in de Prograf-groep (95% betrouwbaarheidsinterval [-6,51%; 2,31%]). Fatale bijwerkingen als gevolg van de behandeling kwamen voor bij 1,2% van de met Envarsus behandelde patiënten en bij 0,6% van de met Prograf behandelde patiënten.

Levertransplantatie

De farmacokinetiek, werkzaamheid en veiligheid van Envarsus en tacrolimus-capsules met directe afgifte (Prograf), beide in combinatie met corticosteroïden, zijn vergeleken bij 117 ontvangers van een levertransplantaat, van wie 88 een behandeling met Envarsus kregen. In het onderzoek met de *de novo* levertransplantatie werden 29 personen behandeld met Envarsus. Het percentage voor voorvallen van door biopsie bevestigde acute afstoting binnen de 360 dagen durende onderzoeksperiode verschilde niet significant tussen de Envarsus-groep en de groep met tacrolimus met directe afgifte. De algemene incidentie van fatale bijwerkingen als gevolg van de behandeling voor de gecombineerde *de novo* en

stabiele populatie met levertransplantaat verschild niet significant tussen de Envarsus-groep en de groep met tacrolimus met directe afgifte.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De orale biologische beschikbaarheid van Envarsus was verminderd wanneer het geneesmiddel na een maaltijd werd toegediend; de mate van absorptie was afgenomen met 55% en de maximale plasmaconcentratie was gedaald met 22% wanneer het onmiddellijk na een vetrijke maaltijd werd ingenomen. Daarom dient Envarsus in het algemeen op een lege maag te worden ingenomen om maximale absorptie te verkrijgen.

Bij de mens is aangetoond dat tacrolimus door het gehele maag-darmstelsel kan worden geabsorbeerd. De beschikbare tacrolimus wordt gewoonlijk snel geabsorbeerd. Envarsus is een formulering van tacrolimus met verlengde afgifte, wat leidt tot een verlengd oraal absorptieprofiel, met een gemiddelde tijd tot de maximale bloedconcentratie ($C_{\max}$) van ongeveer 6 uur ($t_{\max}$) bij *steady-state*.

De absorptie is variabel en de gemiddelde orale biologische beschikbaarheid van tacrolimus ligt in het bereik van 20-25% (het individuele bereik bij volwassen patiënten is 6-43%). De orale biologische beschikbaarheid is ongeveer 40% hoger voor Envarsus dan voor dezelfde dosis van de formulering van tacrolimus met directe afgifte (Prograf) bij niertransplantatiepatiënten.

Hogere C_{gem} (~50%), verminderde piekdalfluctuatie ($C_{\max}/C_{\min}$) en een langere $T_{\max}$ zijn waargenomen voor Envarsus ten opzichte van zowel de formulering van tacrolimus met directe afgifte (Prograf) als een eenmaal daagse formulering van tacrolimus (Advagraf). Gemiddelde waarden voor $C_{\max}$, procentuele graad van fluctuatie en procentuele graad van schommelingen waren significant lager bij toediening van Envarsus-tabletten.

Er bestaat een sterk verband tussen AUC en volbloeddalspiegels bij *steady-state* voor Envarsus. Daarom geeft een controle van volbloeddalspiegels een goede schatting van systemische blootstelling.

In vitro testresultaten duiden erop dat er geen risico is van *in vivo* dosis dumping als gevolg van de consumptie van alcohol.

Distributie

Bij de mens kan de dispositie van tacrolimus na intraveneuze infusie als bifasisch worden omschreven.

In de systemische circulatie bindt tacrolimus in sterke mate aan erythrocyten, wat leidt tot een distributieverhouding van volbloed/plasmaconcentraties van ongeveer 20:1. In plasma wordt tacrolimus in sterke mate (> 98,8%) aan plasma-eiwitten gebonden, voornamelijk aan serumalbumine en α -1-zuur glycoproteïne.

Tacrolimus wordt in grote mate in het lichaam gedistribueerd. Het *steady-state* distributievolume bedraagt op basis van plasmaconcentraties (bij gezonde personen) ongeveer 1 300 l.

Overeenstemmende gegevens op basis van volbloed bedroegen gemiddeld 47,6 l.

Biotransformatie

Tacrolimus wordt in grote mate gemetaboliseerd in de lever, voornamelijk door cytochroom P450-3A4 (CYP3A4) en het cytochroom P450-3A5 (CYP3A5). Tacrolimus wordt tevens aanzienlijk gemetaboliseerd in de darmwand. Er zijn diverse metabolieten vastgesteld. Van slechts een van deze is *in vitro* immunosuppressieve activiteit aangetoond die vergelijkbaar is met die van tacrolimus. De overige metabolieten hebben slechts zwakke of geen immunosuppressieve activiteit. Slechts een van de inactieve metabolieten is in de systemische circulatie in lage concentraties aanwezig. Hierdoor dragen de metabolieten niet bij aan de farmacologische activiteit van tacrolimus.

Eliminatie

Tacrolimus is een stof met langzame klaring. Bij gezonde personen bedroeg de gemiddelde totale lichaamsklaring, geschat op basis van volbloedconcentraties, 2,25 l/uur. Bij volwassen lever-, nier- en harttransplantatiepatiënten zijn waarden van respectievelijk 4,1 l/uur, 6,7 l/uur en 3,9 l/uur waargenomen. Factoren, zoals lage hematocriet- en eiwitwaarden, die leiden tot een stijging van de ongebonden fractie van tacrolimus, of een door corticosteroïden geïnduceerd verhoogd metabolisme, worden beschouwd als factoren die verantwoordelijk zijn voor de hogere klaringspercentages die zijn waargenomen na transplantatie.

De halfwaardetijd van tacrolimus is lang en variabel. Bij gezonde personen bedraagt de gemiddelde halfwaardetijd in volbloed ongeveer 30 uur.

Na intraveneuze en orale toediening van ¹⁴C-gelabeld tacrolimus werd de meeste radioactiviteit met de feces uitgescheiden. Ongeveer 2% van de radioactiviteit werd uitgescheiden in de urine. Minder dan 1% van onveranderde tacrolimus werd teruggevonden in de urine en feces, wat erop wijst dat tacrolimus vrijwel geheel wordt gemetaboliseerd vóór uitscheiding; de gal is de voornaamste eliminatieroute.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In onderzoek op het gebied van toxiciteit, uitgevoerd bij ratten en bavianen, waren de nieren en de pancreas de primaire organen die getroffen werden. Bij ratten veroorzaakte tacrolimus toxische effecten op het zenuwstelsel en de ogen. Reversibele cardiotoxische effecten zijn waargenomen bij konijnen na intraveneuze toediening van tacrolimus.

Bij ratten en konijnen werd embryofetale toxiciteit waargenomen die zich beperkte tot doses die significante toxiciteit bij de moederdieren veroorzaakte. Bij ratten werd de vrouwelijke voortplantingsfunctie, met inbegrip van de geboorte, verstoord bij toxische doses en het nageslacht vertoonde een lager geboortegewicht, verminderde levensvatbaarheid en vertraagde groei.

Bij ratten is een negatief effect van tacrolimus op de mannelijke vruchtbaarheid waargenomen in de vorm van afname van de concentratie en beweeglijkheid van zaadcellen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hypromellose
Lactosemonohydraat
Macrogol 6000
Poloxameer 188
Magnesiumstearaat
Wijnsteenzuur (E334)
Gebutyleerd hydroxytolueen (E321)
Dimethicon 350

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden.

Na opening van de wikkel van aluminiumfolie: 45 dagen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke wikkel van aluminiumfolie ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/aluminium blisterverpakkingen met 10 tabletten met verlengde afgifte. Drie (3) blisterverpakkingen worden samen verpakt in een wikkel van aluminiumfolie die een droogmiddel bevat.

Verpakkingsgrootten van 30, 60 en 90 tabletten met verlengde afgifte.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Envarsus 0,75 mg tabletten met verlengde afgifte

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

Envarsus 1 mg tabletten met verlengde afgifte

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

Envarsus 4 mg tabletten met verlengde afgifte

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 juli 2014

Datum van laatste verlenging: 06 juni 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via San Leonardo 96
43122 Parma
Italië

Rottendorf Pharma GmbH

Ostenfelder Strasse 51-61
D-59320 Ennigerloh
Duitsland

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Oostenrijk

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voorafgaand aan de lancering in elke Lidstaat dient de houder van de vergunning voor het in de handel brengen (vergunninghouder) de inhoud en lay-out van het voorlichtingsprogramma overeen te komen met de nationale bevoegde instantie. Bij de lancering moet de vergunninghouder ervoor zorgen dat alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg, van wie verwacht wordt dat ze Envarsus voorschrijven of afleveren, een voorlichtingspakket krijgen.

Het voorlichtingspakket dient het volgende te bevatten:

- Samenvatting van de productkenmerken en Bijsluiter: informatie voor de patiënt
- Voorlichtingsmateriaal voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg
- Patiëntenkaarten die samen met het product aan de patiënten moeten worden gegeven

Het voorlichtingsmateriaal voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg dient informatie te bevatten over de volgende belangrijkste elementen:

- De geregistreerde indicaties
- De vereiste voor het voorschrijven en afleveren met aandacht voor de farmaceutische vorm (verlengde afgifte) en dosering (eenmaal daagse toediening).
- Het belang dat dient vermeden te worden dat onbedoelde overschakeling plaatsvindt tussen producten die tacrolimus bevatten en het risico van onder- en overdosering als de monitoring ontoereikend is.
- De klinische risico's die gepaard gaan met over- en onderdosering.
- De noodzaak van toezicht en monitoring door een specialist als er een klinische beslissing is om een patiënt over te schakelen naar een ander product dat tacrolimus bevat.
- De functie van de patiëntenkaart die ervoor dient te zorgen dat patiënten op de hoogte zijn van het product dat ze gebruiken en van de aanbevelingen voor een veilig en doeltreffend gebruik, met name de eenmaal daagse dosis en het belang dat dient te vermeden worden dat een overschakeling plaatsvindt tussen andere producten die tacrolimus bevatten, behalve op advies en onder toezicht van uw arts.

De patiëntenkaart dient informatie te bevatten over de volgende belangrijkste elementen:

- De productnaam
- Dat de dosis eenmaal daags moet worden toegediend
- Het belang dat vermeden dient te worden dat een overschakeling plaatsvindt tussen andere producten die tacrolimus bevatten, behalve op advies en onder toezicht van artsen.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS VOOR BLISTERVERPAKKINGEN****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Envarsus 0,75 mg tabletten met verlengde afgifte
tacrolimus

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 0,75 mg tacrolimus (als monohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose: Lees de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 tabletten met verlengde afgifte
60 tabletten met verlengde afgifte
90 tabletten met verlengde afgifte

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.
Eenmaal daags.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Het droogmiddel niet inslikken.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Gebruik alle tabletten met verlengde afgifte binnen 45 dagen na opening van de aluminium wikkel.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke wikkel van aluminiumfolie ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Envarsus 0,75 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Envarsus 0,75 mg tabletten met verlengde afgifte
tacrolimus

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Chiesi

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Eenmaal daags.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

WRAPPERWIKKEL VAN ALUMINIUMFOLIE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Envarsus 0,75 mg tabletten met verlengde afgifte
tacrolimus
Voor oraal gebruik.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

30 tabletten

6. OVERIGE

Gebruik alle tabletten met verlengde afgifte binnen 45 dagen na opening van de aluminium wikkel.
Bewaren in de oorspronkelijke wikkel van aluminiumfolie ter bescherming tegen licht.
Eenmaal daags.

Chiesi

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS VOOR BLISTERVERPAKKINGEN****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Envarsus 1 mg tabletten met verlengde afgifte
tacrolimus

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 1 mg tacrolimus (als monohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose: Lees de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 tabletten met verlengde afgifte
60 tabletten met verlengde afgifte
90 tabletten met verlengde afgifte

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.
Eenmaal daags.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Het droogmiddel niet inslikken.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Gebruik alle tabletten met verlengde afgifte binnen 45 dagen na opening van de aluminium wikkel.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke wikkel van aluminiumfolie ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Envarsus 1 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERBLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Envarsus 1 mg tabletten met verlengde afgifte
tacrolimus

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Chiesi

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Eenmaal daags.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

WRAPPERWIKKEL VAN ALUMINIUMFOLIE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Envarsus 1 mg tabletten met verlengde afgifte
tacrolimus
Voor oraal gebruik.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

30 tabletten

6. OVERIGE

Gebruik alle tabletten met verlengde afgifte binnen 45 dagen na opening van de aluminium wikkel.
Bewaren in de oorspronkelijke wikkel van aluminiumfolie ter bescherming tegen licht.
Eenmaal daags.

Chiesi

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS VOOR BLISTERVERPAKKINGEN****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Envarsus 4 mg tabletten met verlengde afgifte
tacrolimus

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 4 mg tacrolimus (als monohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose: Lees de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 tabletten met verlengde afgifte
60 tabletten met verlengde afgifte
90 tabletten met verlengde afgifte

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.
Eenmaal daags.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Het droogmiddel niet inslikken.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Gebruik alle tabletten met verlengde afgifte binnen 45 dagen na opening van de aluminium wikkel.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke wikkel van aluminiumfolie ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/14/935/007

EU/1/14/935/008

EU/1/14/935/009

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Envarsus 4 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Envarsus 4 mg tabletten met verlengde afgifte
tacrolimus

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Chiesi

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Eenmaal daags.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

WRAPPERWIKKEL VAN ALUMINIUMFOLIE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Envarsus 4 mg tabletten met verlengde afgifte
tacrolimus
Voor oraal gebruik.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

30 tabletten

6. OVERIGE

Gebruik alle tabletten met verlengde afgifte binnen 45 dagen na opening van de aluminium wikkel.
Bewaren in de oorspronkelijke wikkel van aluminiumfolie ter bescherming tegen licht.
Eenmaal daags.

Chiesi

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Envarsus 0,75 mg tabletten met verlengde afgifte
Envarsus 1 mg tabletten met verlengde afgifte
Envarsus 4 mg tabletten met verlengde afgifte

tacrolimus

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Envarsus en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Envarsus en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Envarsus bevat de werkzame stof tacrolimus. Het is een immunosuppressivum. Na uw nier- of levertransplantatie zal het afweersysteem van uw lichaam proberen het nieuwe orgaan af te stoten.

Dit middel wordt gebruikt om deze afweerreactie van uw lichaam te beïnvloeden zodat het getransplanteerde orgaan door uw lichaam kan worden geaccepteerd.

U kunt dit middel ook krijgen voor een op gang zijnde afstoting van uw getransplanteerde lever, nier, hart of ander orgaan wanneer een eerdere behandeling deze afweerreactie na uw transplantatie niet kon onderdrukken.

Dit middel wordt gebruikt bij volwassenen.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent allergisch voor sirolimus of een macrolide-antibioticum (bijvoorbeeld erytromycine, claritromycine, josamycine).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Envarsus bevat de werkzame stof tacrolimus in de vorm van een formulering met verlengde afgifte. Envarsus wordt eenmaal daags ingenomen en is **niet** onderling uitwisselbaar met andere bestaande geneesmiddelen die tacrolimus bevatten (directe afgifte of verlengde afgifte) op basis van een gelijke dosis.

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt:

- als u leverproblemen heeft of heeft gehad.
- als u langer dan één dag diarree heeft.
- als u geneesmiddelen inneemt die hieronder worden vermeld onder 'Neemt u nog andere geneesmiddelen in?'.
- als u een verandering van de elektrische activiteit van uw hart heeft, 'QT-verlenging' genoemd.
- hevige buikpijn die al dan niet gepaard gaat met andere symptomen, zoals koude rillingen, koorts, misselijkheid of braken.
- een infectie, die leidt tot problemen met uw nieren of neurologische symptomen.
- hoofdpijn, gewijzigde geestesgesteldheid, epileptische aanvallen en stoornissen van het gezichtsvermogen.
- zwakte, verandering in de kleur van de huid of ogen, gemakkelijk blauwe plekken krijgen, infectie, hoesten, bloedarmoede.
- als u schade heeft of heeft gehad aan de kleinste bloedvaten, bekend als trombotische microangiopathie/thrombotische trombocytopenische purpura/hemolytisch uremisch syndroom. Vertel het uw arts als u koorts, blauwe plekken onder de huid (die kunnen verschijnen als rode puntjes), onverklaarbare vermoeidheid, verwardheid, vergeling van de huid of ogen, verminderde urineproductie, gezichtsverlies en toevallen krijgt (zie rubriek 4). Wanneer tacrolimus samen met sirolimus of everolimus wordt ingenomen, kan het risico op het ontwikkelen van deze symptomen vergroten.

Vermijd het gebruik van kruidenpreparaten, bijv. sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) of andere kruidenproducten, omdat dit invloed kan hebben op de werkzaamheid en de dosering van Envarsus die u moet krijgen. Neem bij twijfel contact op met uw arts voordat u kruidenproducten of -preparaten gebruikt.

Het is mogelijk dat uw arts uw dosis van dit middel moet aanpassen of beslist om de behandeling met tacrolimus te stoppen.

U moet regelmatig contact houden met uw arts. Van tijd tot tijd is het mogelijk dat uw arts bloed-, urine-, hart- of oogtesten moet uitvoeren om de juiste dosis van dit middel te bepalen.

U moet de blootstelling aan zonlicht en UV- (ultraviolet) licht beperken wanneer u dit middel gebruikt. Immunosuppressiva kunnen namelijk het risico op huidkanker vergroten. Draag geschikte beschermende kleding en gebruik een zonnebrandcrème met een hoge beschermingsfactor.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Het gebruik van dit middel wordt niet aanbevolen bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Neemt u naast Envarsus nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft en voor kruidenpreparaten.

Het wordt niet aanbevolen dit middel in combinatie met ciclosporine (een ander geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de preventie van transplantaatafstoting van organen) in te nemen.

Als u naar een andere arts moet gaan dan uw transplantatiespecialist, vertel de arts dan dat u tacrolimus inneemt. Uw arts moet mogelijk met uw transplantatiespecialist overleggen als u een ander geneesmiddel moet gebruiken dat uw bloedspiegel van tacrolimus kan verhogen of verlagen.

Bloedspiegels van dit middel kunnen worden beïnvloed door andere geneesmiddelen die u inneemt en bloedspiegels van andere geneesmiddelen kunnen worden beïnvloed door de inname van Envarsus. Hierdoor is het mogelijk dat de dosis van Envarsus moet worden onderbroken, verhoogd of verlaagd.

Bij een aantal patiënten zijn de bloedspiegels van tacrolimus verhoogd bij het innemen van andere geneesmiddelen. Dit kan ernstige bijwerkingen tot gevolg hebben, zoals nierproblemen, problemen met het zenuwstelsel en hartritmestoornissen (zie rubriek 4).

Zeer snel na de start van het gebruik van een ander geneesmiddel kan een effect optreden op de Envarsus-bloedspiegels. Daarom is regelmatige controle van uw Envarsus-bloedconcentratie nodig binnen de eerste dagen na de start van een ander geneesmiddel en regelmatig zolang de behandeling met het andere geneesmiddel voortduurt. Een aantal andere geneesmiddelen kan de bloedspiegels van tacrolimus verlagen en mogelijk het risico op transplantaatafstoting verhogen. In het bijzonder moet u uw arts op de hoogte stellen als u geneesmiddelen inneemt of kort geleden heeft ingenomen, zoals:

- antischimmeligeneesmiddelen en antibiotica, met name de zogenaamde macrolide-antibiotica, die worden gebruikt om infecties te behandelen (bijvoorbeeld ketoconazol, fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, clotrimazol, isavuconazol, miconazol, caspofungine, telitromycine, erytromycine, claritromycine, josamycine, azitromycine, rifampicine, rifabutine, isoniazide en flucloxacilline)
- letermovir, gebruikt om ziekte veroorzaakt door CMV (humaan cytomegalovirus) te voorkomen
- hiv-proteaseremmers (bijvoorbeeld ritonavir, nelfinavir, saquinavir), het boostergeneesmiddel cobicistat, en combinatietabletten of andere niet-nucleoside reversetranscriptase-hiv-remmers (efavirenz, etravirine, nevirapine), die worden gebruikt om een hiv-infectie te behandelen
- HCV-proteaseremmers (bijvoorbeeld telaprevir, boceprevir, de combinatie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder dasabuvir, elbasvir/grazoprevir en glecaprevir/pibrentasvir), die worden gebruikt om hepatitis C te behandelen
- nilotinib en imatinib, idelalisib, ceritinib, crizotinib, apalutamide, enzalutamide of mitotaan (die worden gebruikt om bepaalde vormen van kanker te behandelen)
- mycofenolzuur, dat wordt gebruikt om het immuunsysteem te onderdrukken om afstoting van een transplantaat te voorkomen
- geneesmiddelen voor een maagzweer en zuurreflux (bijvoorbeeld omeprazol, lansoprazol of cimetidine)
- anti-emetica, die worden gebruikt om misselijkheid en braken te behandelen (bijvoorbeeld metoclopramide)
- cisapride of het antacidum magnesium-aluminium-hydroxide, die worden gebruikt om brandend maagzuur te behandelen
- de anticonceptiepil of andere hormoonbehandelingen met ethinylestradiol, hormoonbehandelingen met danazol
- geneesmiddelen, die worden gebruikt om hoge bloeddruk of hartklachten te behandelen (bijvoorbeeld nifedipine, nicardipine, diltiazem en verapamil)
- antiaritmica (bijvoorbeeld amiodaron), die worden gebruikt om hartritmestoornissen (ongelijkmatige hartslag) onder controle te brengen
- geneesmiddelen, die “statines” worden genoemd en die worden gebruikt om verhoogde cholesterol- en triglyceridewaarden te behandelen
- carbamazepine, fenytoïne of fenobarbital, die worden gebruikt om epilepsie te behandelen
- metamizol, gebruikt om pijn en koorts te behandelen
- de corticosteroïden prednisolon en methylprednisolon, die behoren tot de klasse van corticosteroïden en worden gebruikt om ontstekingen te behandelen of het immuunsysteem te onderdrukken (bijvoorbeeld bij afstoting van een transplantaat)
- nefazodon, dat wordt gebruikt om depressie te behandelen
- kruidenpreparaten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten of extracten van *Schisandra sphenanthera*
- cannabidiol (onder andere voor de behandeling van epileptische aanvallen)

Vertel het uw arts als u wordt behandeld voor hepatitis C. De behandeling met geneesmiddelen voor hepatitis C kan uw leverfunctie veranderen en de bloedspiegels van tacrolimus beïnvloeden. De bloedspiegels van tacrolimus kunnen af- of toenemen, afhankelijk van de voorgeschreven geneesmiddelen voor hepatitis C. Het kan nodig zijn dat uw arts de bloedspiegels van tacrolimus goed controleert en de nodige aanpassingen aanbrengt in de Envarsus-dosering nadat u bent begonnen met de behandeling voor hepatitis C.

Vertel het uw arts als u ibuprofen (wordt gebruikt om koorts, ontsteking en pijn te behandelen), antibiotica (cotrimoxazol, vancomycine of aminoglycoside-antibiotica, zoals gentamicine), amfotericine B (wordt gebruikt om schimmelinfecties te behandelen), of antivirale middelen (worden gebruikt om virale infecties te behandelen, bijvoorbeeld aciclovir, ganciclovir, cidofovir, foscarnet) inneemt of moet innemen. Deze kunnen aandoeningen van de nieren of het zenuwstelsel verergeren wanneer ze samen met Envarsus worden ingenomen.

Vertel het uw arts als u sirolimus of everolimus gebruikt. Wanneer tacrolimus samen met sirolimus of everolimus wordt gebruikt, kan het risico op het ontwikkelen van trombotische microangiopathie, trombotische trombocytopenische purpura en hemolytisch uremisch syndroom vergroten (zie rubriek 4).

Wanneer u dit middel gebruikt, moet uw arts het ook weten als u kaliumsupplementen of bepaalde diuretica inneemt voor de behandeling van hartfalen, hoge bloeddruk en nierfalen (bijvoorbeeld amiloride, triamteren of spironolacton), of de antibiotica trimethoprim of cotrimoxazol, die het kaliumgehalte in uw bloed kunnen verhogen, niet-steroïde ontstekingsremmers (NSAID's, bijvoorbeeld ibuprofen) die worden gebruikt voor koorts, ontsteking en pijn, antistollingsmiddelen (bloedverdunners) of orale geneesmiddelen voor diabetes.

Als u een vaccinatie moet krijgen, neem dan eerst contact op met uw arts.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Vermijd grapefruit (ook grapefruitsap) tijdens een behandeling met dit middel, aangezien dit de bloedspiegels kan beïnvloeden.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Eén onderzoek heeft de uitkomst onderzocht van zwangerschap bij vrouwen die met tacrolimus waren behandeld en vrouwen die met andere immunosuppressiva werden behandeld. Hoewel er in dit onderzoek onvoldoende bewijs was om conclusies te kunnen trekken, werd er een hoger aantal miskramen gemeld onder lever- en niertransplantatiepatiënten die behandeld waren met tacrolimus. En onder niertransplantatiepatiënten werd een hoger aantal gevallen gemeld van aanhoudende hoge bloeddruk in verband gebracht met eiwitverlies in de urine dat zich tijdens de zwangerschap of de kraamtijd ontwikkelt (een aandoening die pre-eclampsie heet). Er is geen verhoogd risico gevonden op ernstige aangeboren afwijkingen in verband met het gebruik van Envarsus.

Tacrolimus komt in de moedermelk terecht. Daarom mag u tijdens een behandeling met dit middel geen borstvoeding geven.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

U mag geen voertuig besturen of gereedschap of machines gebruiken als u zich duizelig of slaperig voelt, of problemen heeft met helder zien nadat u dit middel heeft ingenomen. Deze effecten komen vaker voor als u ook alcohol drinkt.

Envarsus bevat lactose

Dit middel bevat lactose (melksuiker).

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

Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

U mag dit geneesmiddel alleen voorgeschreven krijgen door een arts met ervaring in de behandeling van transplantatiepatiënten.

Belangrijke informatie

Zorg ervoor dat u elke keer hetzelfde tacrolimusgeneesmiddel krijgt wanneer u uw voorschrift afhaalt, tenzij uw transplantatiespecialist ermee akkoord gaat over te schakelen op een ander tacrolimusgeneesmiddel.

Dit geneesmiddel moet één keer per dag worden ingenomen. Als dit geneesmiddel er anders uitziet dan gewoonlijk of als de dosisaanwijzingen veranderd zijn, neem dan zo spoedig mogelijk contact op met uw arts of apotheker om er zeker van te zijn dat u het juiste geneesmiddel heeft.

Hoeveel Envarsus moet ik innemen?

De beginindosis ter voorkoming van afstoting van uw getransplanteerde orgaan zal worden bepaald door uw arts en wordt berekend op basis van uw lichaamsgewicht.

De aanvankelijke dagelijkse doses vlak na de transplantatie vallen doorgaans binnen het volgende bereik:

0,11-0,17 mg per kg lichaamsgewicht per dag, afhankelijk van het getransplanteerde orgaan. Dezelfde doses kunnen worden gebruikt bij de behandeling van afstoting.

Uw dosis hangt af van uw algemene gesteldheid en van welke andere immunosuppressiva u inneemt. Na het begin van uw behandeling met dit geneesmiddel zal uw arts regelmatig bloedtests uitvoeren om de juiste dosis te bepalen. Nadien zal uw arts regelmatig bloedtests moeten uitvoeren om de juiste dosis te bepalen en de dosis van tijd tot tijd aan te passen. Gewoonlijk zal uw arts uw dosis van Envarsus verlagen zodra uw toestand is gestabiliseerd.

Hoe moet ik de Envarsus-tabletten innemen?

Envarsus wordt eenmaal daags oraal ingenomen, doorgaans op een lege maag.

Neem de tabletten onmiddellijk in nadat u ze uit de blisterverpakking heeft genomen. De tabletten moeten in zijn **geheel** met een glas water worden doorgeslikt. Slik niet het droogmiddel uit de foliewikkel in.

Hoelang moet ik de Envarsus-tabletten innemen?

U zult Envarsus elke dag moeten innemen, zolang u immunosuppressieve therapie nodig heeft om te voorkomen dat uw getransplanteerde orgaan wordt afgestoten. U moet regelmatig contact houden met uw arts.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u per ongeluk te veel van dit middel heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of met de afdeling spoedeisende hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen. Neem de tablet zo snel mogelijk op dezelfde dag in.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Als u uw behandeling met dit middel stopt, kan het risico op afstoting van uw getransplanteerde orgaan vergroten. Stop uw behandeling niet, tenzij uw arts u dat zegt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Tacrolimus vermindert het afweermecanisme (het immuunsysteem) van uw lichaam, waardoor het niet zo goed meer infecties kan bestrijden. Daarom kunt u vatbaarder zijn voor infecties wanneer u dit middel gebruikt. Sommige infecties kunnen ernstig of dodelijk zijn en kunnen infecties omvatten die worden veroorzaakt door bacteriën, virussen, schimmels, parasieten of andere infecties.

Vertel het uw arts onmiddellijk als u tekenen van een infectie krijgt, zoals:

- Koorts, hoesten, keelpijn, zich zwak of algemeen onwel voelen
- Geheugenverlies, problemen met denken, problemen met lopen of verlies van gezichtsvermogen
- deze kunnen het gevolg zijn van een zeer zeldzame, ernstige herseninfectie, die dodelijk kan zijn (progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML))

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u ernstige bijwerkingen heeft.

Ernstige bijwerkingen kunnen optreden, met inbegrip van allergische en anafylactische reacties.

Goedaardige en kwaadaardige gezwellen zijn gemeld na behandeling met dit middel.

Vertel het uw arts direct als u (vermoedt dat u) een van de volgende ernstige bijwerkingen heeft:

Ernstige bijwerkingen die vaak voorkomen (kunnen voorkomen bij 1 op de 10 gebruikers):

- Maagdarmporatie: sterke buikpijn al dan niet gepaard gaande met andere symptomen, zoals koude rillingen, koorts, misselijkheid of braken.
- Onvoldoende werking van uw getransplanteerde orgaan.
- Wazig zien.

Ernstige bijwerkingen die soms voorkomen (kunnen voorkomen bij 1 op de 100 gebruikers):

- Trombotische microangiopathie (schade aan de kleinste bloedvaten), waaronder hemolytisch uremisch syndroom, een aandoening met de volgende symptomen: lage of geen urineproductie (acuut nierfalen), extreme vermoeidheid, gele verkleuring van de huid of de ogen (geelzucht) en abnormale blauwe plekken of bloedingen en tekenen van infectie.

Ernstige bijwerkingen die zelden voorkomen (kunnen voorkomen bij 1 op de 1 000 gebruikers):

- Trombotische trombocytopenische purpura: een aandoening met schade aan de kleinste bloedvaten en gekenmerkt door koorts en blauwe plekken onder de huid, die eruit kunnen zien als kleine rode puntjes met of zonder onverklaarbare extreme vermoeidheid, verwardheid, gele verkleuring van de huid of de ogen (geelzucht), met symptomen van acuut nierfalen (lage of geen urineproductie), zichtverlies en toevallen.
- Toxische epidermale necrolyse: erosie en blaarvorming van de huid of slijmvliezen, rode gezwollen huid die kan loslaten op grote delen van het lichaam.
- Blindheid.

Ernstige bijwerkingen die zeer zelden voorkomen (kunnen voorkomen bij 1 op de 10 000 gebruikers):

- Stevens-Johnson-syndroom: onverklaarbare wijdverspreide pijn op de huid, zwellingen in het gezicht, ernstige aandoening met blaarvorming van de huid, mond, ogen en geslachtsdelen, netelroos, zwelling van de tong, rode of paarse huiduitslag die zich verspreidt, vervelling van de huid.
- Torsades de pointes: verandering in de hartfrequentie die wel of niet gepaard kan gaan met symptomen, zoals pijn op de borst (angina pectoris), flauwvallen, draaiduizeligheid of misselijkheid, hartkloppingen (het voelen van de hartslag) en moeite met ademen

Ernstige bijwerkingen – frequentie niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- Opportunistische infecties (bacteriële, schimmel-, virale en protozoaire): langdurige diarree, koorts en keelpijn.

- Goedaardige en kwaadaardige tumoren zijn gemeld na behandeling als gevolg van immunosuppressie, waaronder kwaadaardige vormen van huidkanker en een zeldzaam type kanker genaamd Kaposi-sarcoom, waarbij zich huidafwijkingen kunnen voordoen. Verschijnselen zijn onder andere huidveranderingen, zoals nieuwe of veranderende verkleuring, afwijkingen of knobbels.
- Gevallen van een zeer ernstige vermindering van het aantal rode bloedcellen (erytoblastopenie of *pure red-cell aplasia [PRCA]*), verminderd aantal rode bloedcellen als gevolg van abnormale afbraak, gepaard gaande met vermoeidheid (hemolytische anemie) en een afname in het type witte bloedcellen dat infecties bestrijdt, gepaard gaande met koorts (febriele neutropenie) zijn gemeld. Het is niet bekend hoe vaak deze bijwerkingen precies optreden. U heeft misschien geen symptomen of u kunt, afhankelijk van de ernst van de aandoening, vermoeidheid, nergens zin in hebben en minder emoties hebben (apathie), abnormale bleekheid van de huid, kortademigheid, duizeligheid, hoofdpijn, pijn op de borst en koude handen en voeten hebben.
- Gevallen van een ernstige vermindering van het aantal witte bloedcellen gepaard gaande met zweren in de mond, koorts en infecties (agranulocytose). U heeft misschien geen symptomen of u kunt plotseling koorts, rillingen en keelpijn hebben.
- Allergische en anafylactische reacties met de volgende symptomen: een plotselinge jeukende huiduitslag (netelroos), zwelling van de handen, voeten, enkels, gezicht, lippen, mond of keel (die het slikken of ademen kunnen bemoeilijken) en het gevoel dat u gaat flauwvallen.
- Posterieure- reversibele- encefalopathiesyndroom (PRES): hoofdpijn, verwardheid, stemmingswisselingen, toevallen en vermindering van uw gezichtsvermogen. Dit kunnen tekenen zijn van een aandoening die bekend is als posterieure- reversibele- encefalopathiesyndroom, die is waargenomen bij een aantal patiënten die werden behandeld met tacrolimus.
- Opticusneuropathie (afwijking van de oogzenuw): problemen met uw zicht, zoals wazig zien, veranderingen in kleurwaarneming, moeite met het zien van details of beperking van uw gezichtsveld.

De volgende bijwerkingen kunnen ook optreden na het gebruik van Envarsus en kunnen ernstig zijn:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- Verhoogde bloedsuikerspiegel, diabetes mellitus, verhoogde kaliumwaarden in het bloed
- Slaapproblemen
- Trillen, hoofdpijn
- Verhoogde bloeddruk
- Afwijkende leverfunctietestwaarden
- Diarree, misselijkheid
- Nierproblemen

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- Vermindering van het aantal bloedcellen (bloedplaatjes, rode of witte bloedcellen), verhoging van het aantal witte bloedcellen, veranderingen in het aantal rode bloedcellen (waargenomen in bloedtesten)
- Verlaagde bloedwaarden van magnesium, fosfaat, kalium, calcium of natrium, vochtoverbelasting, verhoogde bloedwaarden van urinezuur of lipiden, verminderde eetlust, verlies van eetlust, verhoogde zuurgraad van het bloed, andere veranderingen in de bloedzouten (waargenomen in bloedtesten)
- Angstsymptomen, verwarring en desoriëntatie, depressie, stemmingswisselingen, nachtmerries, hallucinaties, psychische stoornissen
- Epilepsieaanvallen, verstoord bewustzijn, een tintelend en dof (soms pijnlijk) gevoel in de handen en voeten, duizeligheid, verminderd vermogen tot schrijven, aandoeningen van het zenuwstelsel
- Toegenomen gevoeligheid voor licht, oogaandoeningen
- Suizend geluid in uw oren
- Verminderde bloedstroom in de bloedvaten van het hart, snellere hartslag
- Bloeding, gedeeltelijke of volledige blokkering van bloedvaten, verlaagde bloeddruk

- Kortademigheid, veranderingen in het longweefsel, vochtophoping rond de long, keelontsteking, hoesten, griepachtige symptomen
- Ontstekingen of zweren die buikpijn of diarree veroorzaken, bloeding in de maag, ontstekingen of zweren in de mond, vochtophoping in de buik, braken, buikpijn, slechte spijsvertering, verstopping, winderigheid, opgeblazen gevoel, dunne ontlasting, maagproblemen
- Galkanaalaandoeningen, gele verkleuring van de huid door leverproblemen, leverweefselschade en ontsteking van de lever
- Jeuk, uitslag, haaruitval, acne, toegenomen transpiratie
- Pijn in gewrichten, ledematen of rug, spierkrampen
- Onvoldoende functioneren van de nieren, verminderde urineproductie, verminderd of pijnlijk plassen
- Algehele zwakte, koorts, vochtophoping in uw lichaam, pijn en ongemak, toename van het enzym alkalische fosfatase in uw bloed, gewichtstoename, het gevoel dat de lichaamstemperatuur ontregeld is

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- Veranderingen in bloedstolling, afname van het aantal van alle types van bloedcellen (waargenomen in bloedtesten)
- Uitdroging
- Psychotisch gedrag, zoals waanvoorstellingen, hallucinaties en verwardheid
- Verlaagd eiwit- of suikergehalte in het bloed, verhoogd fosfaatgehalte in het bloed
- Coma, bloeding in de hersenen, beroerte, verlamming, hersenaandoening, verstoorde spraak- en taalfunctie, geheugenproblemen
- Vertoeveling van de ooglenzen, gedeeltelijk of volledig gehoorverlies
- Onregelmatige hartslag, stoppen van hartslag, verminderde prestatie van uw hart, aandoening van de hartspier, vergrote hartspier, krachtigere hartslag, afwijkingen in ECG, hartslag en polsslag
- Bloedstolsel in een ader van een ledemaat, shock
- Problemen met ademhaling, aandoeningen van de luchtwegen, astma
- Acute of chronische ontsteking van de alvleesklier, ontsteking van de bekleding van de binnenwand van de buik, darmobstructie, verhoogde bloedwaarde van het enzym amylase, terugstromen van de maaginhoud naar uw keel, vertraagde maaglediging
- Ontsteking van de huid, branderig gevoel in zonlicht
- Gewrichtsaandoeningen
- Niet kunnen plassen, pijnlijke menstruatie en abnormale menstruatiebloeding
- Multi-orgaanfalen, griepachtige ziekte, verhoogde gevoeligheid voor warmte en koude, beklemmend gevoel op uw borstkas, zenuwachtig of abnormaal gevoel, verhoging van het enzym lactaatdehydrogenase in het bloed, gewichtsverlies

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 1 000 gebruikers):

- Kleine bloedingen in uw huid als gevolg van bloedstolsels
- Toegenomen spierstijfheid
- Doofheid
- Vochtophoping rond het hart
- Acute ademnood
- Cystevorming in uw alvleesklier, voorstadium van een blokkering in uw darm
- Problemen met de bloedstroom in de lever
- Ernstige aandoening met blaarvorming van huid, mond, ogen en geslachtsdelen
- Toegenomen lichaamsbehaaring
- Dorst, vallen, benauwd gevoel in uw borstkas, verminderde beweeglijkheid, zweer

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 000 gebruikers):

- Spierzwakte
- Verminderd gehoor
- Afwijkingen op een hartscan
- Leverfalen
- Pijn bij het plassen met bloed in de urine

- Toename van vetweefsel

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt op de doos, blisterverpakking en wikkel na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke wikkel van aluminiumfolie ter bescherming tegen licht.

Gebruik alle tabletten met verlengde afgifte binnen 45 dagen na opening van de aluminium wikkel.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is tacrolimus.

Envarsus 0,75 mg tabletten met verlengde afgifte

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 0,75 mg tacrolimus (als monohydraat).

Envarsus 1 mg tabletten met verlengde afgifte

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 1 mg tacrolimus (als monohydraat).

Envarsus 4 mg tabletten met verlengde afgifte

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 4 mg tacrolimus (als monohydraat).

- De andere stoffen in dit middel zijn hypromellose, lactosemonohydraat, macrogol 6000, poloxameer 188, magnesiumstearaat, wijnsteenzuur (E334), gebutyleerd hydroxytolueen (E321), dimethicon 350.

Hoe ziet Envarsus eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Envarsus 0,75 mg tabletten met verlengde afgifte zijn ovale, witte tot gebroken witte, niet-omhulde tabletten, met aan de ene zijde "0.75" gegraveerd en aan de andere zijde "TCS".

Envarsus 1 mg tabletten met verlengde afgifte zijn ovale, witte tot gebroken witte, niet-omhulde tabletten, met aan de ene zijde "1" gegraveerd en aan de andere zijde "TCS".

Envarsus 4 mg tabletten met verlengde afgifte zijn ovale, witte tot gebroken witte, niet-omhulde tabletten, met aan de ene zijde "4" gegraveerd en aan de andere zijde "TCS".

Envarsus wordt geleverd in PVC/aluminium blisterverpakkingen met 10 tabletten. Drie (3) blisterverpakkingen worden samen verpakt in een beschermende wikkel van aluminiumfolie die

een droogmiddel bevat. Verpakkingen van 30, 60 en 90 tabletten met verlengde afgifte zijn verkrijgbaar.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51-61
59320 Ennigerloh
Duitsland
of
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via San Leonardo 96
43122 Parma
Italië
of
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Oostenrijk

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

България

Chiesi Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29201205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf: +46 8 753 35 20

Malta

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

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: +49 40 89724-0

Nederland

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

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: +46 8 753 35 20

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

Κύπρος

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

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE IV

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE VOORWAARDEN VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobedoelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor tacrolimus (systemische formuleringen), heeft het PRAC de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over gevallen van Kaposi-sarcoom uit klinische onderzoeksgegevens, de literatuur en spontane meldingen, waaronder gevallen met een nauw temporeel verband en een aantal gevallen met een fatale afloop, en gezien een plausibel werkingsmechanisme, acht het PRAC een causaal verband tussen systemische tacrolimus en Kaposi-sarcoom ten minste een redelijke mogelijkheid. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die systemische tacrolimus bevatten dienovereenkomstig moet worden aangepast.

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt het CHMP in met de algemene conclusies van het PRAC en de redenen voor die aanbeveling.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor tacrolimus (systemische formuleringen) is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) tacrolimus (systemische formuleringen) bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.