

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Envarsus 0,75 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Envarsus 1 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Envarsus 4 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Envarsus 0,75 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 0,75 mg takrolimusu (w postaci takrolimusu jednowodnego).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka zawiera 41,7 mg laktozy jednowodnej.

Envarsus 1 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 1 mg takrolimusu (w postaci takrolimusu jednowodnego).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka zawiera 41,7 mg laktozy jednowodnej.

Envarsus 4 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 4 mg takrolimusu (w postaci takrolimusu jednowodnego).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka zawiera 104 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu.

Envarsus 0,75 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Owalne tabletki niepowlekane, barwy białej do prawie białej, z wytłoczonym oznakowaniem „0.75” po jednej stronie i „TCS” po drugiej stronie.

Envarsus 1 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Owalne tabletki niepowlekane, barwy białej do prawie białej, z wytłoczonym oznakowaniem „1” po jednej stronie i „TCS” po drugiej stronie.

Envarsus 4 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Owalne tabletki niepowlekane, barwy białej do prawie białej, z wytłoczonym oznakowaniem „4” po jednej stronie i „TCS” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Profilaktyka odrzucania przeszczepu u dorosłych biorców allogenicznego przeszczepu nerki lub wątroby.

Leczenie w przypadku odrzucania allogenicznego przeszczepu opornego na leczenie innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi u dorosłych pacjentów.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Envarsus jest doustną postacią takrolimusu przeznaczoną do stosowania raz na dobę. Leczenie takrolimusem wymaga starannego monitorowania przez odpowiednio wyszkolony i wyposażony personel. Tylko lekarze posiadający doświadczenie w stosowaniu leków immunosupresyjnych oraz w postępowaniu z pacjentami po przeszczepieniu narządów, mogą przepisywać ten produkt leczniczy oraz wprowadzać zmiany w leczeniu immunosupresyjnym.

Nieumyślna, niezamierzona lub nienadzorowana przez lekarza zamiana produktów leczniczych zawierających takrolimus w postaci o natychmiastowym lub przedłużonym uwalnianiu jest niebezpieczna. Może to prowadzić do odrzucania przeszczepionego narządu lub częstszego występowania działań niepożądanych, w tym niewystarczającej lub nadmiernej immunosupresji, w wyniku klinicznie istotnych różnic w ogólnoustrojowej ekspozycji na takrolimus. Pacjent powinien otrzymywać jeden produkt leczniczy z takrolimusem, zgodnie z odpowiednim dobowym schematem dawkowania; zmiana postaci farmaceutycznej lub schematu dawkowania powinna odbywać się wyłącznie pod ścisłym nadzorem specjalisty transplantologa (patrz punkt 4.4 i 4.8). Podczas zamiany na jakąkolwiek inną alternatywną postać farmaceutyczną, konieczne jest monitorowanie stężenia leku we krwi i dostosowanie dawki, aby upewnić się, że ogólnoustrojowa ekspozycja na takrolimus pozostała niezmieniona.

Dawkowanie

Zalecane początkowe dawki, które są przedstawione poniżej, należy traktować wyłącznie jako wskazówkę. W początkowym okresie pooperacyjnym takrolimus podaje się rutynowo w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. Dawka może być zróżnicowana w zależności od wybranego schematu leczenia immunosupresyjnego.

Dawkowanie produktu Envarsus należy ustalać indywidualnie u każdego pacjenta przede wszystkim na podstawie klinicznej oceny odrzucania i tolerowania przeszczepu oraz monitorowania stężenia leku we krwi (patrz niżej „Monitorowanie stężenia leku”). Jeżeli wystąpią kliniczne objawy odrzucania przeszczepu, należy rozważyć zmianę leczenia immunosupresyjnego.

Takrolimus jest substancją o małym klirensie, dlatego dostosowanie schematu dawkowania może trwać nawet kilka dni, zanim uzyska się stałe stężenie leku we krwi.

Aby zahamować odrzucanie przeszczepu, należy utrzymywać immunosupresję; z tego względu nie ma ograniczeń dotyczących czasu trwania leczenia doustnego.

Zazwyczaj dawki produktu Envarsus zmniejsza się w okresie po przeszczepieniu. Zmiany stanu pacjenta po przeszczepieniu mogą spowodować zmianę właściwości farmakokinetycznych takrolimusu i konieczne może być dalsze dostosowanie dawki.

Pominięcie dawki

Dawkę pominiętą należy przyjąć jak najszybciej tego samego dnia. Nie należy przyjmować podwójnej dawki następnego dnia.

Profilaktyka odrzucania przeszczepu nerki

Leczenie produktem Envarsus należy rozpocząć od dawki 0,17 mg/kg mc./dobę podawanej raz na dobę, rano. Podawanie produktu należy rozpocząć w ciągu 24 godzin po zakończeniu zabiegu chirurgicznego.

Profilaktyka odrzucania przeszczepu wątroby

Leczenie produktem Envarsus należy rozpocząć od dawki 0,11-0,13 mg/kg mc./dobę podawanej raz na dobę, rano. Pierwszą dawkę należy podać w ciągu 24 godzin od zakończenia zabiegu chirurgicznego.

Zamiana leczenia produktem Prograf lub Advagraf na leczenie produktem Envarsus - biorcy przeszczepów allogenicznych

Produktu Envarsus **nie** można stosować zamiennie w równych dawkach z innymi dostępnymi produktami leczniczymi zawierającymi takrolimus (w postaci o natychmiastowym uwalnianiu lub o przedłużonym uwalnianiu).

U biorców przeszczepów allogenicznych leczonych przyjmowanym dwa razy na dobę produktem Prograf (postać o natychmiastowym uwalnianiu) lub produktem Advagraf (postać przyjmowana raz na dobę), u których konieczna jest zamiana produktu na Envarsus przyjmowany raz na dobę, całkowitą dawkę dobową należy przeliczyć w stosunku 1: 0,7 (mg:mg), i dlatego dawka podtrzymująca produktu Envarsus powinna być o 30% mniejsza niż dawka produktów Prograf lub Advagraf.

U pacjentów w stabilnym stanie, u których zmieniono leczenie produktami z takrolimusem w postaci o natychmiastowym uwalnianiu (przyjmowanymi dwa razy na dobę) na leczenie produktem Envarsus (przyjmowanym raz na dobę) przeliczając całkowitą dawkę dobową w stosunku 1: 0,7 (mg:mg), średnia ogólnoustrojowa ekspozycja na takrolimus (AUC_{0-24}) była podobna jak podczas leczenia produktem z takrolimusem w postaci o natychmiastowym uwalnianiu. Zależność między minimalnymi stężeniami takrolimusu (C_{24}) a ogólnoustrojową ekspozycją (AUC_{0-24}) na Envarsus, jest podobna jak dla produktu z takrolimusem w postaci o natychmiastowym uwalnianiu. Nie przeprowadzono badań dotyczących zamiany leczenia produktem Advagraf na Envarsus, jednak dane z badań u zdrowych ochotników sugerują, że należy zastosować taki sam przelicznik, jak przy zamianie produktu Prograf na Envarsus.

Jeżeli zmienia się leczenie produktami z takrolimusem w postaci o natychmiastowym uwalnianiu (np. kapsułki Prograf) lub kapsułkami o przedłużonym uwalnianiu (Advagraf) na leczenie produktem Envarsus, należy oznaczyć minimalne stężenia takrolimusu przed zmianą leczenia i w ciągu dwóch tygodni po zmianie. Należy zmodyfikować dawkę aby upewnić się, że po zamianie utrzymano podobną ekspozycję ogólnoustrojową. Należy podkreślić, że u pacjentów rasy czarnej może być konieczne zastosowanie większych dawek, aby osiągnąć docelowe stężenia minimalne.

Zamiana leczenia cyklosporyną na leczenie takrolimusem

Należy zachować ostrożność podczas zmiany leczenia cyklosporyną na leczenie takrolimusem (patrz punkty 4.4 i 4.5). Nie zaleca się skojarzonego stosowania cyklosporyny i takrolimusu. Leczenie takrolimusem należy rozpocząć po oznaczeniu stężenia cyklosporyny we krwi oraz ocenie stanu klinicznego pacjenta. W przypadku zwiększonego stężenia cyklosporyny we krwi, należy opóźnić rozpoczęcie leczenia. W praktyce, leczenie takrolimusem rozpoczyna się po upływie 12 do 24 godzin po odstawieniu cyklosporyny. Po zmianie leczenia należy nadal monitorować stężenie cyklosporyny we krwi, ponieważ jej klirens może ulec zmianie.

Leczenie w odrzucaniu przeszczepu allogenicznego

W leczeniu epizodów odrzucania stosowano zwiększone dawki takrolimusu, dodatkowe leczenie kortykosteroidami oraz wprowadzano krótkotrwałą terapię przeciwciałami mono-/poliklonalnymi. W razie stwierdzenia objawów działania toksycznego, takich jak ciężkie działania niepożądane (patrz punkt 4.8), może być konieczne zmniejszenie dawki produktu Envarsus.

Leczenie w odrzucaniu allogenicznego przeszczepu nerek lub wątroby

W przypadku zmiany z leczenia innymi lekami immunosupresyjnymi na leczenie takrolimusem stosowanym raz na dobę, leczenie należy rozpocząć od doustnej dawki początkowej zalecanej w profilaktyce odrzucania przeszczepu, odpowiednio nerek i wątroby.

Monitorowanie stężenia leku

Dawkowanie należy ustalić przede wszystkim na podstawie klinicznej oceny odrzucania i tolerancji przeszczepu, indywidualnie dla każdego pacjenta, przy jednoczesnym monitorowaniu minimalnego stężenia takrolimusu w pełnej krwi.

Jako pomoc w ustalaniu optymalnego dawkowania, dostępnych jest kilka immunologicznych metod oznaczania stężenia takrolimusu w pełnej krwi. Porównując stężenia opublikowane w piśmiennictwie z indywidualnymi wartościami stężeń uzyskanymi w praktyce klinicznej, należy zachować rozwagę i uwzględniać zastosowane metody oznaczania. W obecnej praktyce klinicznej, stężenia w pełnej krwi monitoruje się stosując metody immunologiczne. Zależność między minimalnymi stężeniami takrolimusu we krwi a ogólnoustrojową ekspozycją na substancję czynną (AUC_{0-24}) wykazuje dobrą korelację i jest podobna dla produktów w postaci o natychmiastowym uwalnianiu i produktu Envarsus.

W okresie po przeszczepieniu narządu, należy monitorować minimalne stężenia takrolimusu we krwi. Minimalne stężenia takrolimusu we krwi należy oznaczać około 24 godziny po przyjęciu dawki produktu Envarsus, tuż przed przyjęciem kolejnej dawki. Minimalne stężenia takrolimusu we krwi należy również dokładnie monitorować po zmianie leczenia produktami zawierającymi takrolimus, dostosowaniu dawek, zmianie schematu terapii immunosupresyjnej oraz w przypadku skojarzonego podawania substancji, które mogą zmieniać stężenie takrolimusu w pełnej krwi (patrz punkt 4.5). Częstość oznaczania stężenia substancji czynnej we krwi zależy od potrzeb klinicznych. Takrolimus jest substancją o małym klirensie, dlatego po dostosowaniu schematu dawkowania produktu Envarsus może upłynąć nawet kilka dni, zanim uzyska się stałe stężenie leku we krwi.

Dane z badań klinicznych sugerują, że u większości pacjentów leczenie może być skuteczne, gdy minimalne stężenia takrolimusu we krwi utrzymują się poniżej 20 ng/ml. Podczas interpretacji stężenia leku w pełnej krwi, należy uwzględnić kliniczny stan pacjenta. W praktyce klinicznej, minimalne stężenia leku w pełnej krwi u biorców nerek na ogół utrzymywały się w zakresie 5-20 ng/ml we wczesnym okresie po przeszczepieniu i 5-15 ng/ml w czasie leczenia podtrzymującego.

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku (>65 lat)

Obecnie nie ma danych wskazujących na konieczność dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby konieczne może być zmniejszenie dawki w celu utrzymania minimalnego stężenia takrolimusu we krwi w zalecanym zakresie docelowym.

Zaburzenia czynności nerek

Czynność nerek nie wpływa na właściwości farmakokinetyczne takrolimusu (patrz punkt 5.2), dlatego dostosowanie dawki nie jest konieczne. Takrolimus wykazuje jednak potencjalne działanie nefrotoksyczne, dlatego zaleca się dokładne monitorowanie czynności nerek (w tym seryjne oznaczanie stężenia kreatyniny w surowicy, obliczanie klirensu kreatyniny oraz monitorowanie ilości wydalanego moczu).

Rasa

W porównaniu z rasą białą, u pacjentów rasy czarnej może być konieczne stosowanie większych dawek takrolimusu, aby uzyskać podobne stężenia leku. W badaniach klinicznych zmieniono leczenie produktem Prograf podawanym dwa razy na dobę na leczenie produktem Envarsus w stosunku 1:0,85 (mg: mg).

Płeć

Nie ma danych wskazujących, że kobiety i mężczyźni wymagają innych dawek, aby uzyskać podobne minimalne stężenia leku.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Envarsus u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Envarsus jest postacią doustną takrolimusu do stosowania raz na dobę. Zaleca się podawanie dobowej dawki produktu Envarsus doustnie raz na dobę rano.

Tabletki należy połykać w całości, popijając płynem (najlepiej wodą), natychmiast po wyjęciu z blistra. W celu uzyskania maksymalnego wchłaniania (patrz punkt 5.2), Envarsus zwykle należy przyjmować na czczo.

Należy poinformować pacjenta, by nie połknął środka pochłaniającego wilgoć.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Nadwrażliwość na inne makrolidy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Obserwowano przypadki błędnego stosowania produktów zawierających takrolimus, w tym nieumyślną, niezamierzoną lub nienadzorowaną przez lekarza zamianę produktu leczniczego zawierającego takrolimus w postaci o natychmiastowym lub przedłużonym uwalnianiu. Prowadziło to do ciężkich działań niepożądanych, w tym odrzucania przeszczepu lub innych działań niepożądanych, które mogły być następstwem zmniejszonej lub zwiększonej ekspozycji na takrolimus. Pacjenci powinni otrzymywać jeden produkt leczniczy zawierający takrolimus, zgodnie z właściwym dla tego produktu dobowym schematem dawkowania; zamiana produktu leczniczego lub schematu dawkowania powinna się odbywać wyłącznie pod wnikliwym nadzorem transplantologa (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących stosowania produktu Envarsus w postaci o przedłużonym uwalnianiu, w leczeniu odrzucania przeszczepu allogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi u dorosłych pacjentów.

Dotychczas nie uzyskano danych klinicznych dotyczących stosowania produktu Envarsus w profilaktyce odrzucania allogenicznych przeszczepów serca, płuc, trzustki lub jelit u dorosłych biorców.

W początkowym okresie po przeszczepieniu narządu, należy rutynowo monitorować następujące parametry: ciśnienie tętnicze krwi, EKG, stan neurologiczny, wzrok, stężenie glukozy we krwi na czczo, stężenie elektrolitów (szczególnie potasu), wskaźniki czynności wątroby i nerek, parametry hematologiczne, parametry krzepnięcia krwi oraz stężenia białek w osoczu. W razie stwierdzenia klinicznie istotnych zaburzeń, należy rozważyć zmianę schematu leczenia immunosupresyjnego.

Substancje mogące wywoływać interakcje

Inhibitory lub induktory CYP3A4 jednocześnie z takrolimusem należy podawać jedynie po konsultacji ze specjalistą transplantologiem ze względu na możliwość interakcji lekowych powodujących ciężkie działania niepożądane, w tym odrzucanie lub toksyczność (patrz punkt 4.5).

Inhibitory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie z inhibitorami CYP3A4 może zwiększać stężenia takrolimusu we krwi, co może prowadzić do ciężkich działań niepożądanych, w tym nefrotoksyczności, neurotoksyczności i wydłużenia odstępu QT. Zaleca się unikanie jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 (takich jak rytonawir, kobicystat, ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, worykonazol, telitromycyna,

klarytromycyna lub jozamycyna) z takrolimusem. Jeśli nie można tego uniknąć, należy często monitorować stężenia takrolimusu we krwi, zaczynając w ciągu kilku dni od rozpoczęcia jednoczesnego stosowania, pod nadzorem specjalisty transplantologa, aby w razie konieczności dostosować dawkę i utrzymać podobną ogólnoustrojową ekspozycję na takrolimus. Należy również ściśle monitorować czynność nerek, EKG z odstępem QT włącznie oraz stan kliniczny pacjenta. Dawkę należy dostosować w zależności od indywidualnej sytuacji każdego pacjenta. W czasie rozpoczęcia leczenia może być wymagane natychmiastowe zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.5).

Podobnie, odstawienie inhibitorów CYP3A4 może wpływać na tempo metabolizmu takrolimusu, prowadząc tym samym do subterapeutycznych stężeń takrolimusu we krwi i dlatego wymaga ścisłego monitorowania oraz nadzoru specjalisty transplantologa.

Induktory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie z induktorami CYP3A4 może zmniejszać stężenia takrolimusu we krwi, potencjalnie zwiększając ryzyko odrzucania przeszczepu. Zaleca się unikanie jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A4 (takimi jak ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina) z takrolimusem. Jeśli nie można tego uniknąć, należy często monitorować stężenia takrolimusu we krwi, zaczynając od pierwszych kilku dni jednoczesnego podawania, pod nadzorem specjalisty transplantologa, aby w razie potrzeby dostosować dawkę takrolimusu w celu utrzymania podobnej ekspozycji na takrolimus. Należy również ściśle monitorować czynność przeszczepu (patrz punkt 4.5).

Podobnie, odstawienie induktorów CYP3A4 może wpływać na tempo metabolizmu takrolimusu, prowadząc tym samym do supratherapeutycznych stężeń takrolimusu we krwi, i dlatego wymaga ścisłego monitorowania oraz nadzoru specjalisty transplantologa.

Glikoproteina P

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania takrolimusu z lekami hamującymi glikoproteinę P, ponieważ może dojść do zwiększenia stężenia takrolimusu. Należy ściśle kontrolować stężenie takrolimusu we krwi pełnej i stan kliniczny pacjenta. Konieczna może być modyfikacja dawki takrolimusu (patrz punkt 4.5).

Produkty ziołowe

W czasie leczenia takrolimusem należy unikać stosowania produktów ziołowych zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), ze względu na ryzyko wystąpienia interakcji mogących zmniejszyć zarówno stężenie takrolimusu we krwi, jak i działanie lecznicze takrolimusu (patrz punkt 4.5).

Inne interakcje

Należy unikać jednoczesnego podawania cyklosporyny i takrolimusu oraz zachować ostrożność stosując takrolimus u pacjentów, którym wcześniej podawano cyklosporynę (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Należy unikać przyjmowania dużych dawek potasu lub leków moczopędnych oszczędzających potas (patrz punkt 4.5).

Takrolimus przyjmowany w skojarzeniu z niektórymi lekami o działaniu neurotoksycznym może zwiększać ryzyko wystąpienia tych działań (patrz punkt 4.5).

Szczepienia

Leki immunosupresyjne mogą wpływać na odpowiedź na szczepionki, a szczepienia w trakcie leczenia takrolimusem mogą być mniej skuteczne. Należy unikać stosowania szczepionek zawierających żywe, atenuowane drobnoustroje.

Nefrotoksyczność

Takrolimus może powodować zaburzenia czynności nerek u pacjentów po przeszczepieniu. Ostra niewydolność nerek bez aktywnej interwencji może prowadzić do przewlekłej niewydolności nerek. Należy ściśle monitorować pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ może być konieczne zmniejszenie dawki takrolimusu. Ryzyko nefrotoksyczności może się zwiększyć w przypadku jednoczesnego podawania takrolimusu z lekami wywołującymi nefrotoksyczność (patrz punkt 4.5). Należy unikać jednoczesnego stosowania takrolimusu z lekami o znanym działaniu nefrotoksycznym. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, należy ściśle monitorować najmniejsze skuteczne stężenie takrolimusu we krwi oraz czynność nerek i rozważyć zmniejszenie dawki w przypadku wystąpienia nefrotoksyczności.

Zaburzenia żołądka i jelit

U pacjentów leczonych takrolimusem opisywano perforację przewodu pokarmowego. Perforacja przewodu pokarmowego jest poważnym incydentem, który może zagrażać życiu chorego lub spowodować jego ciężki stan, dlatego natychmiast po wystąpieniu budzących podejrzenie objawów podmiotowych lub przedmiotowych, należy rozważyć wdrożenie odpowiedniego leczenia. Ze względu na to, że stężenie takrolimusu we krwi może znacząco się zmienić podczas biegunki, zaleca się dodatkowe monitorowanie stężenia takrolimusu we krwi podczas epizodów biegunki.

Zaburzenia oka

U pacjentów leczonych takrolimusem zgłaszano występowanie zaburzeń oka, czasami prowadzące do utraty wzroku. W niektórych przypadkach zgłaszano ustąpienie zaburzeń po zmianie na alternatywny lek o działaniu immunosupresyjnym. Należy poinformować pacjentów, aby zgłaszali zmiany ostrości wzroku, zmiany widzenia barw, niewyraźne widzenie lub ubytki pola widzenia. W takich przypadkach zaleca się szybką ocenę ze skierowaniem do lekarza okulisty w razie konieczności.

Mikroangiopatia zakrzepowa (ang. *Thrombotic Microangiopathy*, TMA) (w tym zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. *Thrombotic Thrombocytopaenic Purpura*, TTP) i zespół hemolityczno-mocznicowy (ang. *Haemolytic Uraemic Syndrome*, HUS))

Rozpoznanie TMA, w tym zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP) i zespołu hemolityczno-mocznicowego (HUS), która czasem prowadzi do niewydolności nerek lub zgonu, należy rozważyć u pacjentów z niedokrwistością hemolityczną, małopłytkowością, zmęczeniem, zmiennymi objawami neurologicznymi, zaburzeniami czynności nerek i gorączką. W przypadku rozpoznania TMA konieczne jest podjęcie natychmiastowego leczenia, a także, według uznania lekarza prowadzącego, należy rozważyć przerwanie leczenia takrolimusem.

Jednoczesne podawanie takrolimusu z inhibitorem mTOR (ang. *mammalian target of rapamycin*) (np. sirolimusem, ewerolimusem) może zwiększyć ryzyko wystąpienia mikroangiopatii zakrzepowej (w tym zakrzepowej plamicy małopłytkowej i zespołu hemolityczno-mocznicowego).

Zaburzenia serca

U pacjentów leczonych takrolimusem rzadko obserwowano przerost komór serca lub przegrody, opisywanych jako kardiomiopatie. W większości przypadków zmiany te były odwracalne i występowały, gdy minimalne stężenia takrolimusu we krwi były o wiele większe niż zalecane stężenia maksymalne. Do innych czynników zwiększających ryzyko wystąpienia tych stanów klinicznych zaliczono wcześniej stwierdzoną chorobę serca, stosowanie kortykosteroidów, nadciśnienie, zaburzenie czynności nerek lub wątroby, zakażenia, przeciążenie płynami i obrzęki. Z tego względu, wszystkich pacjentów z grupy dużego ryzyka, którzy są poddawani znacznej immunosupresji, należy monitorować stosując procedury, takie jak echokardiografię lub EKG w okresie przed i po przeszczepieniu (np. początkowo po 3 miesiącach, a następnie po 9-12 miesiącach). W razie pojawienia się nieprawidłowości, należy rozważyć zmniejszenie dawki

takrolimusu lub zastąpienie go innym lekiem immunosupresyjnym. Takrolimus może wydłużać odstęp QT, ale aktualnie nie ma istotnych dowodów, że powoduje częstoskurcz komorowy typu *Torsades de pointes*. Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których stwierdzono lub podejrzewa się Wrodzony Zespół Wydłużonego QT.

Zaburzenia limfoproliferacyjne i nowotwory złośliwe

U pacjentów leczonych takrolimusem obserwowano zaburzenia limfoproliferacyjne związane z wirusem Epsteina-Barra (EBV) oraz inne zmiany złośliwe, w tym rak skóry i mięsak Kaposiego (patrz punkt 4.8). Skojarzone leczenie produktami immunosupresyjnymi, takimi jak przeciwciała przeciwlifocytarne (np. bazyliksymab, daklizumab) podawanymi jednocześnie, zwiększa ryzyko wystąpienia zaburzeń limfoproliferacyjnych związanych z EBV. U pacjentów, u których nie stwierdza się przeciwciał przeciwko antygenowi kapsydu wirusa EBV (ang. EBV-VCA) opisywano zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń limfoproliferacyjnych. Dlatego w tej grupie pacjentów, przed rozpoczęciem leczenia produktem Envarsus, należy wykonać badania serologiczne w celu wykrycia przeciwciał EBV-VCA. W czasie leczenia zaleca się dokładne monitorowanie tych pacjentów w celu wykrycia zakażenia EBV z zastosowaniem metody polimerazowej reakcji łańcuchowej (ang. *Polymerase chain reaction*, PCR). Dodatni wynik EBV-PCR może się utrzymywać przez wiele miesięcy i *per se* nie wskazuje na chorobę limfoproliferacyjną lub chłoniaka.

U pacjentów leczonych takrolimusem obserwowano występowanie mięsaka Kaposiego, w tym przypadki o agresywnej postaci choroby oraz zakończone zgonem. W niektórych przypadkach po zmniejszeniu intensywności leczenia immunosupresyjnego obserwowano regresję mięsaka Kaposiego. Podobnie, jak w przypadku stosowania innych silnych leków immunosupresyjnych, nie jest znane ryzyko wystąpienia wtórnego nowotworu.

Podobnie, jak w przypadku innych leków immunosupresyjnych, ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia złośliwych nowotworów skóry, należy ograniczyć narażenie na światło słoneczne i promieniowanie ultrafioletowe (UV), przez noszenie odzieży ochronnej i stosowanie kosmetyków z filtrami o wysokim wskaźniku, chroniącymi przed promieniowaniem UV.

Zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne

Pacjenci leczeni lekami immunosupresyjnymi, w tym takrolimusem, są narażeni na większe ryzyko wystąpienia zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych (bakteryjnych, grzybiczych, wirusowych i pierwotniakowych), takich jak zakażenie wirusem cytomegalii (CMV), nefropatia związana z zakażeniem wirusem BK oraz postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (ang. *Progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML) związana z zakażeniem wirusem JC. Pacjenci są również w większym stopniu narażeni na zakażenia wirusem zapalenia wątroby (np. reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B i C oraz nowe zakażenie, a także wirusowe zapalenie wątroby typu E, które może przerodzić się w zapalenie przewlekłe). Zakażenia te są często następstwem silnego całkowitego obciążenia immunosupresyjnego i mogą prowadzić do ciężkich lub śmiertelnych stanów, w tym do odrzucania przeszczepu, które lekarz musi uwzględnić w diagnostyce różnicowej w przypadku pogorszenia się czynności wątroby lub nerek lub objawów neurologicznych u pacjentów poddanych immunosupresji. Zapobieganie i leczenie należy prowadzić zgodnie z odpowiednimi wytycznymi klinicznymi.

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. *Posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES)

U pacjentów leczonych takrolimusem opisywano zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES). Jeżeli u pacjentów leczonych takrolimusem wystąpią objawy wskazujące na PRES, takie jak: ból głowy, zaburzenia stanu psychicznego, drgawki lub zaburzenia widzenia, należy wykonać badanie obrazowe (np. metodą rezonansu magnetycznego - MR). Jeżeli rozpoznano PRES, zaleca się utrzymanie prawidłowego ciśnienia tętniczego i leczenie przeciwdrgawkowe, jak również natychmiastowe przerwanie ogólnoustrojowego leczenia takrolimusem. Po podjęciu właściwego postępowania większość pacjentów całkowicie powraca do zdrowia.

Wybiórcza aplazja czerwonych krwinek (ang. *Pure Red Cell Aplasia*, PRCA)

U pacjentów leczonych takrolimusem opisywano występowanie wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA). Wszyscy pacjenci zgłosili występowanie czynników ryzyka PRCA, takich jak: zakażenie parwowirusem B19, choroba zasadnicza lub jednoczesne stosowanie leku wywołującego PRCA.

Szczególne populacje

Doświadczenie dotyczące stosowania u pacjentów rasy innej niż biała oraz u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń immunologicznych (np. ponowna transplantacja, stwierdzenie alloprzeciwciał anti-HLA (ang. *Panel reactive antibodies*, PRA) jest ograniczone.

U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby może być konieczne zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.2).

Substancje pomocnicze

Envarsus zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje w fazie metabolizmu

Takrolimus stosowany ogólnoustrojowo jest metabolizowany z udziałem wątrobowego izoenzymu CYP3A4. Wykazano również dowody na metabolizm żołądkowo-jelitowy z udziałem CYP3A4 w ścianie jelita. Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych lub produktów ziołowych, które hamują lub indukują CYP3A4, może wpływać na metabolizm takrolimusu i przez to zwiększać lub zmniejszać stężenie takrolimusu we krwi. Podobnie, odstawienie takich produktów lub produktów ziołowych może wpływać na tempo metabolizmu takrolimusu, a tym samym na stężenia takrolimusu we krwi.

Badania farmakokinetyczne wykazały, że zwiększenie stężeń takrolimusu we krwi po jednoczesnym podaniu z inhibitorami CYP3A4 wynika głównie ze zwiększenia dostępności biologicznej takrolimusu po podaniu doustnym na skutek zahamowania metabolizmu żołądkowo-jelitowego. Wpływ na klirens wątrobowy jest mniej wyraźny.

Zdecydowanie zaleca się ściśle monitorowanie stężeń takrolimusu we krwi pod nadzorem specjalisty transplantologa, a także czynności przeszczepu i wydłużenia odstępu QT (badanie EKG) oraz czynności nerek i innych działań niepożądanych, w tym neurotoksyczności, jeśli jednocześnie podaje się substancje, które zmieniają jego metabolizm poprzez wpływ na CYP3A4, a także dostosowanie dawki lub przerwanie stosowania takrolimusu, w celu zapewnienia podobnej ekspozycji na takrolimus (patrz punkty 4.2 i 4.4). Podobnie, należy ściśle monitorować pacjentów podczas stosowania takrolimusu równocześnie z wieloma substancjami, które wpływają na CYP3A4, ponieważ wpływ na ekspozycję na takrolimus może być nasilony lub osłabiony.

W poniższej tabeli wymieniono produkty lecznicze, które mają wpływ na takrolimus. Przykłady interakcji lekowych nie są zbiorem zamkniętym i nie są wyczerpujące, dlatego należy sprawdzać informacje dołączone do każdego produktu leczniczego, który podaje się jednocześnie z takrolimusem pod kątem szlaku metabolicznego, dróg interakcji, potencjalnego ryzyka i konkretnych działań, które należy podjąć w przypadku jednoczesnego stosowania.

Produkty lecznicze, które mają wpływ na takrolimus

Klasa lub nazwa produktu lub substancji	Skutek interakcji	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania
Grejpfrut lub sok grejpfrutowy	Może zwiększać najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i zwiększać ryzyko ciężkich działań niepożądanych (np. neurotoksyczności, wydłużenia odstępu QT) [patrz punkt 4.4].	Unikać grejpfrutów lub soku grejpfrutowego.
Cyklosporyna	Może zwiększać najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi. Ponadto, może wystąpić synergistyczne i (lub) addycyjne działanie nefrotoksyczne.	Należy unikać jednoczesnego stosowania cyklosporyny i takrolimusu [patrz punkt 4.4].
Produkty o znanym działaniu nefrotoksycznym lub neurotoksycznym: aminoglikozydy, inhibitory gyrazy, wankomycyna, sulfametoksazol + trimetoprym, NLPZ, gancyklowir, acyklowir, amfoterycyna B, ibuprofen, cydofowir, foskarnet	Może nasilać działanie nefrotoksyczne lub neurotoksyczne takrolimusu.	Należy unikać jednoczesnego stosowania takrolimusu z lekami o znanym działaniu nefrotoksycznym lub neurotoksycznym. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, należy monitorować czynność nerek oraz inne skutki uboczne i w razie potrzeby dostosować dawkę takrolimusu.
Silne inhibitory CYP3A4: leki przeciwgrzybicze (np. ketokonazol, itraconazol, posakonazol, worykonazol), antybiotyki makrolidowe (np. telitromycyna, troleandomycyna, klarytromycyna, jozamycyna), inhibitory proteazy HIV (np. rytonawir, nelfinawir, sakwinawir), inhibitory proteazy HCV (np. telaprewir, boceprewir, i połączenie ombitaswiru i parytaprewiru z rytonawirem, w skojarzeniu z dazabuwirem lub bez niego), nefazodon, kobicystat zwiększający farmakokinetkę i inhibitory kinazy idelalizyb, certynib Zaobserwowano także silne interakcje z antybiotykiem makrolidowym – erytromycyną	Może zwiększać najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i zwiększać ryzyko ciężkich działań niepożądanych (np. nefrotoksyczności, neurotoksyczności, wydłużenia odstępu QT), co wymaga ścisłego monitorowania [patrz punkt 4.4]. Mogą wystąpić szybkie i gwałtowne wzrosty stężenia takrolimusu już 1–3 dni po jednoczesnym podaniu, mimo niezwłocznego zmniejszenia dawki takrolimusu. Ogólna ekspozycja na takrolimus może zwiększać się > 5-krotnie. Kiedy podawane są skojarzenia z rytonawirem, ekspozycja na takrolimus może zwiększać się > 50-krotnie. Niemal wszyscy pacjenci mogą wymagać zmniejszenia dawki takrolimusu i konieczne może	Zaleca się unikanie jednoczesnego stosowania. Jeżeli nie można uniknąć jednoczesnego podawania silnego inhibitora CYP3A4, należy rozważyć pominięcie dawki takrolimusu w dniu rozpoczęcia podawania silnego inhibitora CYP3A4. Należy wznowić stosowanie takrolimusu następnego dnia w zmniejszonej dawce w oparciu o stężenia takrolimusu we krwi. Zmiany dawki i (lub) częstości dawkowania takrolimusu powinny być zindywidualizowane i w razie potrzeby dostosowane w oparciu o najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu, które należy ocenić na początku leczenia, monitorować często w trakcie leczenia (zaczynając w ciągu kilku pierwszych dni) i ponownie ocenić podczas i po zakończeniu leczenia inhibitorem CYP3A4. Po

Klasa lub nazwa produktu lub substancji	Skutek interakcji	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania
	być czasowe przerwanie stosowania takrolimusu. Wpływ na stężenia takrolimusu we krwi może utrzymywać się przez kilka dni po zakończeniu jednoczesnego podawania.	zakończeniu leczenia odpowiednią dawkę i częstość dawkowania takrolimusu należy ustalać na podstawie stężeń takrolimusu we krwi. Należy ściśle monitorować czynność nerek, EKG pod kątem wydłużenia odstępu QT i inne skutki uboczne.
Umiarkowane lub słabe inhibitory CYP3A4: leki przeciwgrzybicze (np. flukonazol, izawukonazol, klotrymazol, mikonazol), antybiotyki makrolidowe (np. azytromycyna), blokery kanału wapniowego (np. nifedypina, nikardypina, diltiazem, werapamil), amiodaron, danazol, etynyloestradiol, lanzoprazol, omeprazol, leki przeciwko wirusowi HCV elbaswir/grazoprewir i glekaprewir/pibrentaswir, lek przeciwko wirusowi CMV letermowir oraz inhibitory kinazy tyrozynowej nilotynib, kryzotynib, imatynib i (chińskie) produkty ziołowe zawierające wyciągi z cytryńca chińskiego (<i>Schisandra sphenanthera</i>)	Może zwiększać najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i zwiększać ryzyko ciężkich działań niepożądanych (np. neurotoksyczności, wydłużenia odstępu QT) [patrz punkt 4.4]. Może wystąpić szybkie zwiększenie stężenia takrolimusu.	Należy często monitorować najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi, zaczynając od pierwszych dni jednoczesnego podawania. W razie potrzeby zmniejszyć dawkę takrolimusu [patrz punkt 4.2]. Należy ściśle monitorować czynność nerek, EKG pod kątem wydłużenia odstępu QT i inne skutki uboczne.
W warunkach <i>in vitro</i> wykazano, że następujące substancje są potencjalnymi inhibitorami metabolizmu takrolimusu: bromokryptyna, kortyzon, dapson, ergotamina, gestoden, lidokaina, mefenytoina, midazolam, nilwadypina, noretysteron, chinidyna, tamoksyfen	Może zwiększać najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i zwiększać ryzyko ciężkich działań niepożądanych (np. neurotoksyczności, wydłużenia odstępu QT) [patrz punkt 4.4].	Należy monitorować najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i w razie potrzeby zmniejszyć dawkę takrolimusu [patrz punkt 4.2]. Należy ściśle monitorować czynność nerek, EKG pod kątem wydłużenia odstępu QT i inne skutki uboczne.
Silne induktory CYP3A4: ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina, apalutamid, enzalutamid, mitotan lub ziele dziurawca zwyczajnego (<i>Hypericum perforatum</i>)	Może zmniejszać najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i zwiększać ryzyko odrzucania [patrz punkt 4.4]. Maksymalne stężenia takrolimusu we krwi mogą wystąpić 1–2 tygodnie po jednoczesnym podaniu. Efekt może utrzymywać się 1–	Zaleca się unikanie jednoczesnego stosowania. Jeśli nie można tego uniknąć, pacjenci mogą wymagać zwiększenia dawki takrolimusu. Zmiany dawki takrolimusu powinny być zindywidualizowane i w razie potrzeby dostosowane w oparciu o najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu, które

Klasa lub nazwa produktu lub substancji	Skutek interakcji	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania
	2 tygodnie po zakończeniu leczenia.	należy ocenić na początku leczenia, monitorować często w trakcie leczenia (zaczynając w ciągu kilku pierwszych dni) i ponownie ocenić podczas i po zakończeniu leczenia induktorem CYP3A4. Po zakończeniu stosowania induktora CYP3A4 konieczne może być stopniowe dostosowywanie dawki takrolimusu. Należy ściśle monitorować czynność przeszczepu.
Umiarkowane induktory CYP3A4: metamizol, fenobarbital, izoniazyd, ryfabutyna, efawirenz, etrawiryna, newirapina Słabe induktory CYP3A4: flukloksacylina	Może zmniejszać najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i zwiększać ryzyko odrzucania [patrz punkt 4.4].	Należy monitorować najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i w razie potrzeby zwiększyć dawkę takrolimusu [patrz punkt 4.2]. Należy ściśle monitorować czynność przeszczepu.
Kaspofungina	Może zmniejszać najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i zwiększać ryzyko odrzucania. Mechanizm interakcji nie został potwierdzony.	Należy monitorować najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i w razie potrzeby zwiększyć dawkę takrolimusu [patrz punkt 4.2]. Należy ściśle monitorować czynność przeszczepu.
Produkty o znanym silnym powinowactwie do białek osocza, np. NLPZ, doustne leki przeciwzakrzepowe, doustne leki przeciwcukrzycowe	Takrolimus w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza. Należy rozważyć możliwe interakcje z innymi substancjami czynnymi o znanym silnym powinowactwie do białek osocza.	Należy monitorować najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i w razie potrzeby dostosować dawkę takrolimusu [patrz punkt 4.2].
Leki prokinetyczne: metoklopramid, cisapryd, cymetydyna oraz wodorotlenek magnezu i wodorotlenek glinu	Może zwiększać najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i zwiększać ryzyko ciężkich działań niepożądanych (np. neurotoksyczności, wydłużenia odstępu QT).	Należy monitorować najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i w razie potrzeby zmniejszyć dawkę takrolimusu [patrz punkt 4.2]. Należy ściśle monitorować czynność nerek, EKG pod kątem wydłużenia odstępu QT i inne skutki uboczne.
Podtrzymujące dawki kortykosteroidów	Może zmniejszać najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i zwiększać	Należy monitorować najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i w razie potrzeby zwiększyć dawkę

Klasa lub nazwa produktu lub substancji	Skutek interakcji	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania
	ryzyko odrzucania <i>[patrz punkt 4.4]</i> .	takrolimusu <i>[patrz punkt 4.2]</i> . Należy ściśle monitorować czynność przeszczepu.
Duża dawka prednizolonu lub metyloprednizolonu	Może wpływać na stężenia takrolimusu we krwi (zwiększać lub zmniejszać) po podaniu w leczeniu ostrego odrzucania.	Należy monitorować najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i w razie potrzeby dostosować dawkę takrolimusu.
Bezpośrednio działająca (ang. Direct-acting antiviral, DAA) terapia przeciwwirusowa	Może wpływać na farmakokinetykę takrolimusu poprzez zmiany czynności wątroby w trakcie terapii DAA, związane z kliresem wirusa zapalenia wątroby. Mogą zmniejszać się stężenia takrolimusu we krwi. Jednak potencjał niektórych DAA do hamowania CYP3A4 może przeciwdziałać temu wpływowi lub prowadzić do zwiększenia stężeń takrolimusu we krwi.	Należy monitorować najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i w razie potrzeby dostosować dawkę takrolimusu, aby zapewnić ciągłą skuteczność i bezpieczeństwo.
Kannabidiol (inhibitor P-gp)	Występowały przypadki zwiększonego stężenia takrolimusu we krwi podczas jednoczesnego stosowania takrolimusu z kannabidiolem. Może to być spowodowane hamowaniem aktywności glikoproteiny P w jelitach, co prowadzi do zwiększenia biodostępności takrolimusu.	Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania takrolimusu i kannabidiolu, ściśle monitorując działania niepożądane. Należy kontrolować stężenia minimalne takrolimusu we krwi pełnej i w razie konieczności zmodyfikować jego dawkę <i>[patrz punkty 4.2 i 4.4]</i> .

Jednoczesne podawanie takrolimusu z inhibitorem mTOR (np. sirolimusem, ewerolimusem) może zwiększyć ryzyko wystąpienia mikroangiopatii zakrzepowej (w tym zakrzepowej płamicy małopłytkowej i zespołu hemolityczno-mocznicowego) (patrz punkt 4.4).

Ponieważ leczenie takrolimusem może wiązać się z hiperkaliemią lub nasilać istniejącą wcześniej hiperkaliemię, należy unikać dużych dawek potasu lub leków moczopędnych oszczędzających potas (np. amiloryd, triamteren lub spironolakton) (patrz punkt 4.4). Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania takrolimusu z innymi lekami zwiększającymi stężenie potasu w surowicy krwi, takimi jak trimetoprym i kotrimoksazol (trimetoprym/sulfametoksazol), ponieważ wiadomo, że trimetoprym działa jak lek moczopędny oszczędzający potas, tak jak amiloryd. Zaleca się ściśle monitorowanie stężenia potasu w surowicy krwi.

Wpływ takrolimusu na metabolizm innych produktów leczniczych

Takrolimus jest znanym inhibitorem izoenzymu CYP3A4. Z tego powodu, jednoczesne stosowanie takrolimusu z produktami leczniczymi metabolizowanymi z udziałem CYP3A4 może wpływać na metabolizm tych produktów leczniczych.

Okres półtrwania cyklosporyny ulega wydłużeniu, gdy jest ona podawana jednocześnie z takrolimusem. Ponadto, może wystąpić synergistyczne /addycyjne działanie nefrotoksyczne. Z tego względu, nie zaleca się skojarzonego stosowania cyklosporyny i takrolimusu, i należy zachować

ostrożność podczas podawania takrolimusu pacjentom otrzymującym wcześniej cyklosporynę (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Wykazano, że takrolimus zwiększa stężenie fenytoiny we krwi.

Ze względu na to, że takrolimus może zmniejszać klirens leków antykoncepcyjnych zawierających steroidy, co może zwiększać ekspozycję na te hormony, należy zachować szczególną ostrożność podejmując decyzję o wyborze metody antykoncepcyjnej.

Dane na temat interakcji takrolimusu ze statynami są ograniczone. Dane kliniczne sugerują, że farmakokinetyka statyn nie ulega większym zmianom podczas jednoczesnego stosowania takrolimusu. Badania na zwierzętach wykazały, że takrolimus może zmniejszać klirens i wydłużać okres półtrwania pentobarbitalu i antypiryny.

Kwas mykofenolowy

W leczeniu skojarzonym należy zachować ostrożność podczas zamiany jednoczesnego leczenia cyklosporyną, która wpływa na krążenie jelitowo-wątrobowe kwasu mykofenolowego, na leczenie takrolimusem, który nie wykazuje takiego działania, ponieważ może to spowodować zmiany w ekspozycji na kwas mykofenolowy. Leki wpływające na cykl jelitowo-wątrobowy kwasu mykofenolowego zmniejszają stężenie kwasu mykofenolowego w osoczu i jego skuteczność.

W przypadku zamiany cyklosporyny na takrolimus lub na odwrót, właściwe może być monitorowanie stężenia terapeutycznego kwasu mykofenolowego we krwi.

Inne rodzaje interakcji prowadzące do negatywnych skutków klinicznych

Leki immunosupresyjne mogą wpływać na odpowiedź na szczepienie, dlatego szczepienie podczas leczenia takrolimusem może być mniej skuteczne. Należy unikać stosowania szczepionek zawierających żywe, atenuowane drobnoustroje (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania prowadzone u kobiet wykazały, że takrolimus przenika przez barierę łożyska. Istnieje ryzyko hiperkaliemii u noworodków (częstość występowania u noworodków wynosi 7,2%, tj. 8 na 111), która zazwyczaj ustępuje samoistnie.

Można rozważyć leczenie takrolimusem u kobiet w ciąży, jeżeli nie ma bezpieczniejszych leków oraz wówczas, gdy oczekiwane korzyści uzasadniają narażenie płodu na potencjalne ryzyko. W przypadku narażenia płodu na działanie leku, zalecane jest monitorowanie stanu noworodka w celu wykrycia działań niepożądanych takrolimusu (zwłaszcza wpływu na nerki).

Wyniki nieinterwencyjnego badania dotyczącego bezpieczeństwa prowadzonego po dopuszczeniu do obrotu [EUPAS37025]

W badaniu dotyczącym bezpieczeństwa, prowadzonym po dopuszczeniu do obrotu, przeanalizowano dane 2 905 ciąż pochodzące z Międzynarodowego rejestru ciąż po przeszczepieniu narządów (ang. Transplant Pregnancy Registry International, TPRI) i oceniono wyniki u kobiet leczonych takrolimusem (383 przypadki zgłoszone prospektywnie, w tym 247 pacjentek po przeszczepieniu nerki i 136 pacjentek po przeszczepieniu wątroby) oraz leczonych innymi lekami immunosupresyjnymi. Na podstawie ograniczonych danych (289 prospektywnie zgłoszonych ciąż z ekspozycją na takrolimus w pierwszym tryestrze) wyniki badania nie wskazywały na zwiększone ryzyko powstawania poważnych wad wrodzonych. Zaobserwowano tendencję do większej częstości występowania samoistnych poronień wśród kobiet leczonych takrolimusem w porównaniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. Wśród pacjentek po przeszczepieniu nerki leczonych takrolimusem zaobserwowano również większą częstość występowania stanu przedrzucawkowego. Jednak dane są niewystarczające, aby wyciągnąć wnioski dotyczące ryzyka takich wyników. Wśród pacjentek po przeszczepieniu nerki i wątroby poddanych ekspozycji na takrolimus w trakcie ciąży około 45%–55%

żywych urodzeń było przedwczesnych, przy czym 75%–85% żywo urodzonych dzieci miało prawidłową wagę urodzeniową jak na wiek ciążowy. Podobne wyniki uzyskano przy stosowaniu innych leków immunosupresyjnych jednak ze względu na ograniczone dane możliwość wyciągnięcia wniosków jest ograniczona.

W badaniach prowadzonych na szczurach i królikach wykazano toksyczne działanie na zarodek i płód takrolimusu stosowanego w dawkach toksycznych dla matek (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Badania u kobiet wykazują, że takrolimus przenika do mleka matki. Ze względu na to, że nie można wykluczyć szkodliwego działania u noworodka, kobiety leczone produktem Envarsus nie powinny karmić piersią.

Płodność

W badaniach na szczurach obserwowano szkodliwy wpływ takrolimusu na płodność u samców jako zmniejszenie liczby i ruchliwości plemników (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Envarsus może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Takrolimus może powodować zaburzenia widzenia i zaburzenia neurologiczne. Działanie to może się nasilać, jeżeli Envarsus jest stosowany w połączeniu z alkoholem.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych takrolimusu (występujących u >10% pacjentów) należą drżenie mięśniowe, zaburzenie czynności nerek, hiperglikemia, cukrzyca, hiperkaliemia, zakażenia, nadciśnienie tętnicze i bezsenność.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko: ($< 1/10\,000$); nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W zakresie każdej z grup o określonej częstości, działania niepożądane przedstawione zostały od najcięższego do najłagodniejszego.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Pacjenci otrzymujący takrolimus są często narażeni na zwiększone ryzyko zakażenia (wirusowego, bakteryjnego, grzybiczego, pierwotniakowego). Przebieg istniejących zakażeń może ulec nasileniu. Mogą wystąpić uogólnione i miejscowe zakażenia.

U pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi, w tym takrolimusem, zgłaszano występowanie zakażenia wirusem CMV, nefropatii związanej z zakażeniem wirusem BK, jak również przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) związane z zakażeniem wirusem JC.

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Pacjenci stosujący leczenie immunosupresyjne są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych. W związku z leczeniem takrolimusem, zgłaszano występowanie łagodnych oraz złośliwych nowotworów, w tym zaburzeń limfoproliferacyjnych związanych z zakażeniem EBV, nowotworów złośliwych skóry oraz mięsaka Kaposiego.

Zaburzenia układu immunologicznego

U pacjentów otrzymujących takrolimus obserwowano reakcje alergiczne i rzekomoanafilaktyczne (patrz punkt 4.4).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania działań niepożądanych					
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nie znana
<u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</u>		niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia, nieprawidłowe wyniki badań krwinek czerwonych, leukocytoza	koagulopatie, pancytopenia, neutropenia, nieprawidłowe parametry krwawienia i krzepnięcia krwi, mikroangiopatia zakrzepowa	plamica zakrzepowamało płytkowa, hipoprotrombinemia		wybiórcza aplazja czerwono-krwinkowa, agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna, gorączka neutropeniczna
<u>Zaburzenia endokrynologiczne</u>				hirsutyzm		
<u>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</u>	cukrzyca, hiperglikemia, hiperkalemia	jadłowstręt, kwasica metaboliczna, inne zaburzenia elektrolitowe, hiponatremia, nadmiar płynów w organizmie, hiperurykemia, hipomagnezemia, hipokaliemia, hipokalcemia, zmniejszenie łaknienia, hipercholesterolemia, hiperlipidemia, hipertriglicerydemia, hipofosfatemia	odwodnienie, hipoglikemia, hipoproteinemia, hiperfosfatemia			
<u>Zaburzenia psychiczne</u>	bezsenna	spłatanie i dezorientacja, depresja, objawy lękowe, omamy, zaburzenia umysłowe, pogorszenie nastroju, zaburzenia nastroju, koszmary senne	zaburzenia psychotyczne			

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania działań niepożądanych					
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nie znana
<u>Zaburzenia układu nerwowego</u>	ból głowy, drżenie mięśniowe	zaburzenia układu nerwowego, drgawki, zaburzenia świadomości, neuropatie obwodowe, zawroty głowy, parestezje i zaburzenie czucia, trudności w pisaniu	encefalopatia, krwawienia w obrębie ośrodkowego układu nerwowego i incydenty mózgowo-naczyniowe, śpiączka, zaburzenia mowy i językowe, porażenie i niedowład, amnezja	wzmożone napięcie mięśniowe	miastenia	zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES)
<u>Zaburzenia oka</u>		zaburzenia oka, niewyraźne widzenie, światłowstręt	zaćma	ślepotą		neuropatia nerwu wzrokowego
<u>Zaburzenia ucha i błędnika</u>		szum w uszach	niedosłuch	głuchota nerwowo-czuciowa	zaburzenia słuchu	
<u>Zaburzenia serca</u>		choroba niedokrwienna serca, tachykardia	niewydolność serca, komorowe zaburzenia rytmu serca i zatrzymanie czynności serca, nadkomorowe zaburzenia rytmu, kardiomiopatie, przerost komór, kołatanie serca	wysiłek w worku osierdziowym	<i>Torsades de pointes</i>	
<u>Zaburzenia naczyniowe</u>	nadciśnienie	incydenty zakrzepowo-zatorowe i niedokrwienne, niedociśnienie pochodzenia naczyniowego, krwotok, choroby naczyń obwodowych	zakrzepica żył głębokich kończyn, wstrząs, zawał			
<u>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</u>		śródmiażdżowe choroby płuc, duszność, wysiłek w jamie opłucnej, kaszel, zapalenie gardła, przekrwienie i zapalenie błon śluzowych nosa	niewydolność oddechowa, zaburzenia układu oddechowego, astma	zespół ostrej niewydolności oddechowej		

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania działań niepożądanych					
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nie znana
<u>Zaburzenia żołądka i jelit</u>	biegunka, nudności	przedmiotowe i podmiotowe objawy ze strony przewodu pokarmowego, wymioty, ból w obrębie przewodu pokarmowego i ból brzucha, stany zapalne żołądka i jelit, krwotok z przewodu pokarmowego, owrzodzenie i perforacja przewodu pokarmowego, wodobrzusze, zapalenie i owrzodzenie jamy ustnej, zaparcie, przedmiotowe i podmiotowe objawy dyspeptyczne, oddawanie wiatrów, wzdęcie i rozdęcie brzucha, luźne stolce	ostre i przewlekłe zapalenie trzustki, zapalenie otrzewnej, porażenna niedrożność jelita, choroba refluksowa przełyku, upośledzone opróżnianie żołądka	torbiel rzekoma trzustki, częściowa niedrożność jelit		
<u>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</u>		zaburzenia przewodów żółciowych, uszkodzenie komórek wątroby i zapalenie wątroby, zastój żółci i żółtaczk		choroba zarostowa żył wątrobowych, zakrzepica tętnicy wątrobowej	niewydolność wątroby	
<u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</u>		wysypka, świąd, łysienie, trądzik, nadmierne pocenie się	zapalenie skóry, nadwrażliwość na światło	martwica toksyczno-rozplywna naskórka (zespół Lyella)	zespół Stevensa-Johnsona	
<u>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</u>		bóle stawów, ból pleców, kurcze mięśni. ból kończyn	zaburzenia stawów	ograniczenie możliwości ruchu,		
<u>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</u>	zaburzenie czynności nerek	niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek, toksyczna nefropatia, martwica kanalików nerkowych, nieprawidłowe wyniki badania moczu, skąpomocz, objawy ze strony pęcherza i cewki moczowej	zespół hemolityczno-mocznicowy, bezmocz		nefropatia, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego	
<u>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</u>			bolesne miesiączkowanie, krwawienie z macicy			

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania działań niepożądanych					
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nie znana
<u>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</u>		gorączka, dolegliwości bólowe i dyskomfort, astenia, obrzęki, zaburzenia odczuwania temperatury ciała,	objawy grypopodobne, pobudzenie, złe samopoczucie, niewydolność wielonarządowa, uczucie ucisku w klatce piersiowej, nietolerancja temperatury	upadek, owrzodzenia, ucisk w klatce piersiowej, pragnienie	zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej	
<u>Badania diagnostyczne</u>	nieprawidłowy wynik prób wątrobowych	zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie masy ciała	zwiększenie aktywności amylazy, nieprawidłowy wynik EKG, nieprawidłowe wyniki badań częstości akcji serca i tętna, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi		nieprawidłowy wynik echokardiogramu,	
<u>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</u>		pierwotne zaburzenie czynności przeszczepu				

Obserwowano przypadki błędów medycznych, w tym nieumyślną, niezamierzoną lub nienadzorowaną zamianę produktu leczniczego zawierającego takrolimus w postaci o natychmiastowym lub przedłużonym uwalnianiu na inny produkt zawierający takrolimus. Opisywano związane z tym przypadki odrzucania przeszczepu narządowego.

W badaniach klinicznych obejmujących biorców przeszczepu nerki otrzymujących Envarsus, najczęstszymi działaniami niepożądanymi (u co najmniej 2% pacjentów) były drżenie mięśniowe, cukrzyca, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zakażenie układu moczowego, nadciśnienie, zakażenie wirusem BK, zaburzenie czynności nerek, biegunka, działania toksyczne w odniesieniu do różnych czynników i toksyczna nefropatia. Wszystkie te działania obserwowano w odpowiednich populacjach pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne. Ogólnie, wydaje się, że nie ma istotnych różnic w rozkładzie podejrzewanych działań niepożądanych, które wydają się mieć związek przyczynowy z badanym lekiem, między stosowanym raz na dobę produktem Envarsus a kapsułkami takrolimusu w postaci o natychmiastowym uwalnianiu (Prograf).

W badaniach klinicznych obejmujących biorców przeszczepu wątroby otrzymujących Envarsus, do najczęstszych działań niepożądanych (co najmniej u 2% pacjentów) należały drżenie mięśniowe, ból głowy, uczucie zmęczenia, hiperkaliemia, nadciśnienie, niewydolność nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zawroty głowy, wirusowe zapalenie wątroby typu C, kurcze mięśni, grzybica skóry, leukopenia, zapalenie zatok i zakażenie górnych dróg oddechowych. Wszystkie te działania obserwowano w odpowiednich populacjach pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne. Podobnie jak u biorców przeszczepu nerek, wydaje się, że nie ma znaczących różnic w rozkładzie podejrzewanych działań niepożądanych między stosowanym raz na dobę produktem Envarsus i kapsułkami takrolimusu w postaci o natychmiastowym uwalnianiu (Prograf).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie z przedawkowaniem jest ograniczone. Opisano kilka przypadków nieumyślnego przedawkowania takrolimusu. Jego objawy obejmowały drżenie mięśniowe, ból głowy, nudności i wymioty, zakażenia, pokrzywkę, letarg i zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi, kreatyniny w surowicy i aktywności aminotransferazy alaninowej.

Nie ma swoistego antidotum dla takrolimusu. W razie przedawkowania należy zastosować ogólne środki wspomagające i leczenie objawowe.

Z uwagi na dużą masę cząsteczkową takrolimusu, jego słabą rozpuszczalność w wodzie i bardzo duży stopień wiązania z erytrocytami i białkami osocza, przypuszcza się, że takrolimusu nie można usunąć za pomocą dializy. W pojedynczych przypadkach, u pacjentów z bardzo dużym stężeniem leku w osoczu, hemofiltracja lub hemodiafiltracja skutecznie zmniejszały toksyczne stężenie leku.

W przypadkach zatrucia po podaniu doustnym, pomocne może być płukanie żołądka i (lub) podanie adsorbentów (takich jak węgiel aktywowany), jeśli zostanie zastosowane w krótkim czasie po przyjęciu produktu.

Należy jednak zauważyć, że nie ma bezpośrednich doświadczeń z przedawkowaniem produktu Envarsus.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory kalcyneuryny, kod ATC: L04AD02

Mechanizm działania

Wydaje się, że na poziomie molekularnym, działanie takrolimusu zależy od wiązania z białkiem cytozolu (FKBP12) odpowiedzialnym za wewnątrzkomórkowe gromadzenie się leku. Kompleks FKBP12-takrolimus swoście i kompetycyjnie wiąże się z kalcyneuryną i hamuje ją, co prowadzi do zależnego od wapnia zahamowania dróg przesyłania sygnału dla komórek T, zapobiegając w ten sposób transkrypcji nieciągłego zestawu genów cytokin.

Działanie farmakodynamiczne

Takrolimus jest bardzo silnym lekiem immunosupresyjnym, którego działanie udowodniono w doświadczeniach w warunkach *in vivo* i *in vitro*.

W szczególności takrolimus hamuje tworzenie się cytotoksycznych limfocytów, które są głównym czynnikiem odpowiedzialnym za odrzucanie przeszczepu. Takrolimus hamuje aktywację limfocytów T i proliferację limfocytów B zależną od pomocniczych limfocytów T, a także tworzenie się limfokin (takich jak interleukiny-2, -3 oraz γ -interferon) oraz ekspresję receptora dla interleukiny-2.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wyniki z badań klinicznych oceniających stosowanie takrolimusu raz na dobę

Przeszczepienie nerki

W badaniu z randomizacją metodą podwójnie ślepej, podwójnie zamaskowanej próby obejmującym 543 biorców przeszczepu nerki *de novo* badano skuteczność i bezpieczeństwo produktów Envarsus i Prograf, obu w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu (MMF) i glikokortykosteroidami i antagonistami receptora IL-2 zgodnie ze standardową praktyką.

W ciągu 360 dni trwania badania, odsetek pacjentów z co najmniej 1 epizodem klinicznego podejrzenia odrzucania przeszczepu i związanego z tym leczenia wyniósł 13,8% w grupie stosującej Envarsus (N=268) i 15,6% w grupie stosującej Prograf (N=275). W ciągu 360 dni trwania badania, częstość epizodów ostrego odrzucania przeszczepu, potwierdzonego biopsją (ang. *Biopsy-confirmed acute rejection, BPAR*), ocenianą centralnie wyniosła 13,1% w grupie stosującej Envarsus (N=268) i 13,5% w grupie stosującej Prograf (N=275).

Odsetek niepowodzeń mierzony wystąpieniem złożonego punktu końcowego, obejmującego zgon, utratę przeszczepu, ostre BPAR oceniane centralnie oraz utratę pacjenta z obserwacji, wyniósł 18,3% w grupie stosującej Envarsus i 19,6% w grupie stosującej Prograf. Różnica między produktami (Envarsus-Prograf) wyniosła -1,35% (95% przedział ufności [-7,94%, 5,27%]). Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia i zakończone zgonem odnotowano u 1,8% pacjentów leczonych produktem Envarsus i 2,5% pacjentów leczonych produktem Prograf.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych Envarsus i Prograf w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu (MMF) lub z mykofenolanem sodu (MPS) i z kortykosteroidami, porównano u 324 pacjentów w stabilnym stanie po przeszczepieniu nerki. Częstość występowania epizodów ostrego odrzucania przeszczepu potwierdzonego biopsją, BPAR ocenianą na miejscu w ciągu 360 dni trwania badania, wyniosła 1,2% w grupie leczonej produktem Envarsus (N=162) po zmianie z produktu Prograf w proporcji dawek 1:0,7 (mg:mg) i 1,2% w grupie nadal leczonej produktem Prograf (N=162). Wskaźnik niepowodzeń, mierzony jako złożony punkt końcowy obejmujący zgon, utratę przeszczepu, ocenianą na miejscu BPAR i brak możliwości dalszej obserwacji, wyniósł 2,5% w grupach leczonych zarówno produktem Envarsus jak i Prograf. Różnica pomiędzy terapiami (Envarsus - Prograf) wyniosła 0% (95% przedział ufności [-4,21%, 4,21%]). Wskaźnik niepowodzenia leczenia z wykorzystaniem takiego samego złożonego punktu końcowego z centralnie ocenianą BPAR wyniósł 1,9% w grupie leczonej produktem Envarsus i 3,7% w grupie leczonej produktem Prograf (95% przedział ufności [-6,51%, 2,31%]). Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia i zakończone zgonem odnotowano u 1,2% pacjentów leczonych produktem Envarsus i 0,6% pacjentów leczonych produktem Prograf.

Przeszczepienie wątroby

Farmakokinetykę, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Envarsus i kapsulek takrolimusu w postaci o natychmiastowym uwalnianiu, w obu przypadkach jednocześnie z kortykosteroidami, porównano u 117 biorców przeszczepu wątroby, z których 88 otrzymywało Envarsus. W badaniu oceniającym przeszczepienie wątroby *de novo*, 29 uczestników leczono produktem Envarsus. Częstość występowania ostrego odrzucania potwierdzonego biopsją w ciągu 360 dni trwania badania nie różniła się istotnie w grupach leczonych produktem Envarsus i takrolimusem w postaci o natychmiastowym uwalnianiu. Łączna częstość zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia i zakończonych zgonem, w połączonej populacji biorców przeszczepu wątroby *de novo* i w stabilnym stanie, nie różniła się istotnie w grupach leczonych produktem Envarsus i takrolimusem w postaci o natychmiastowym uwalnianiu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Dostępność biologiczna po doustnym podaniu produktu leczniczego Envarsus była zmniejszona, gdy lek podano po posiłku. Przyjęcie leku bezpośrednio po bogatotłuszczowym posiłku zmniejszyło wchłanianie o 55%, a maksymalne stężenie w osoczu o 22%. Z tego powodu, w celu uzyskania maksymalnego wchłaniania Envarsus zwykle należy przyjmować na czczo.

Wykazano, że u ludzi takrolimus wchłaniany jest z przewodu pokarmowego. Dostępny takrolimus ulega na ogół szybkiemu wchłanianiu. Envarsus jest postacią farmaceutyczną takrolimusu o przedłużonym uwalnianiu, charakteryzującą się przedłużonym profilem wchłaniania po podaniu doustnym i maksymalnym stężeniem (C_{max}) takrolimusu we krwi występującym średnio po około 6 godzinach (t_{max}) w stanie stacjonarnym.

Wchłanianie jest zmienne, a średnia dostępność biologiczna po doustnym podaniu takrolimusu wynosi 20%-25% (zakres u poszczególnych dorosłych pacjentów 6%-43%). U biorców przeszczepu nerki dostępność biologiczna po podaniu doustnym jest o około 40% większa dla produktu Envarsus w porównaniu z taką samą dawką produktu z takrolimusem w postaci o natychmiastowym uwalnianiu (Prograf).

Podczas leczenia produktem Envarsus obserwowano większą wartość C_{avg} (~50%), mniejsze fluktuacje pomiędzy maksymalnym i minimalnym stężeniem (C_{max}/C_{min}) i dłuższy T_{max} w porównaniu z takrolimusem w postaci o natychmiastowym uwalnianiu (Prograf), jak i z takrolimusem podawanym raz na dobę (Advagraf). Średnie wartości C_{max} , procentowa wartość fluktuacji oraz procentowa wartość amplitudy stężeń były znacząco mniejsze po podawaniu tabletek Envarsus.

Istnieje ścisła korelacja między wartością AUC a minimalnym stężeniem produktu Envarsus w pełnej krwi w stanie stacjonarnym. Monitorowanie minimalnych stężeń w pełnej krwi pozwala zatem na dobre oszacowanie ogólnoustrojowej ekspozycji na lek.

Wyniki badań *in vitro* wskazują, że w warunkach *in vivo* nie ma ryzyka zbyt szybkiego uwolnienia dawki w związku ze spożyciem alkoholu.

Dystrybucja

U ludzi dystrybucję takrolimusu po wlewie dożylnym można opisać jako dwufazową.

W układzie krążenia takrolimus silnie wiąże się z erytrocytami, w wyniku czego stosunek stężenia leku w pełnej krwi do stężenia w osoczu wynosi około 20:1. W osoczu takrolimus w znacznym stopniu (>98,8%) wiąże się z białkami osocza, głównie albuminą surowicy i α -1-kwaśną glikoproteiną.

Takrolimus podlega szerokiej dystrybucji do tkanek organizmu. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wyliczona na podstawie stężenia w osoczu wynosi około 1 300 litrów (u zdrowych osób). Odpowiednia wartość wyliczona na podstawie stężenia w pełnej krwi wynosi średnio 47,6 l.

Metabolizm

Takrolimus jest intensywnie metabolizowany w wątrobie głównie z udziałem cytochromu P450-3A4 (CYP3A4) i cytochromu P450-3A5 (CYP3A5). Takrolimus jest również znacząco metabolizowany w ścianie jelita. Zidentyfikowano kilka metabolitów. Tylko jeden z nich w warunkach *in vitro* wykazywał działanie immunosupresyjne podobne do działania takrolimusu. Pozostałe metabolity wykazują jedynie słabe działanie immunosupresyjne lub nie wykazują takiego działania. W krążeniu ogólnym tylko jeden z nieaktywnych metabolitów obecny jest w niewielkim stężeniu. Z tego względu metabolity nie wpływają na farmakologiczną aktywność takrolimusu.

Eliminacja

Takrolimus jest substancją o małym klirensie. U zdrowych osób średni całkowity klirens, wyliczony na podstawie stężeń w pełnej krwi, wynosił 2,25 l/godzinę. U dorosłych biorców wątroby, nerki i serca, obserwowano wartości wynoszące odpowiednio 4,1 l/godzinę., 6,7 l/godz. i 3,9 l/godzinę. Uważa się, że za zwiększony klirens obserwowany po przeszczepieniu mogą być odpowiedzialne czynniki, takie jak mała wartość hematokrytu i stężenia białka, które powodują zwiększenie niezwiązanej frakcji takrolimusu, lub zwiększenie metabolizmu wywołane przez kortykosteroidy. Okres półtrwania takrolimusu jest długi i zmienny. U zdrowych osób, średni okres półtrwania w pełnej krwi wynosi około 30 godzin.

Po dożylnym i doustnym podaniu takrolimusu znakowanego izotopem ^{14}C , większość radioaktywnego znacznika została wydalona z kałem. Około 2% radioaktywnego znacznika zostało wydalone w moczu. Mniej niż 1% niezmienionego takrolimusu wykryto w moczu i kale, co wskazuje, że takrolimus jest prawie całkowicie metabolizowany przed wydaleniem z żółcią, która jest główną drogą eliminacji.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na szczurach i pawianach stwierdzono, że działanie toksyczne dotyczy głównie nerek i trzustki. U szczurów takrolimus działał toksycznie na układ nerwowy i oczy. Po dożylnym podaniu takrolimusu królikom obserwowano odwracalne działanie kardiotoksyczne.

W badaniach na szczurach i królikach obserwowano działanie toksyczne na zarodek i płód, ale tylko po podaniu dawek, które wykazywały znaczne działanie toksyczne u samic. U samic szczurów otrzymujących toksyczne dawki stwierdzono szkodliwy wpływ na reprodukcję, w tym poród, a u potomstwa stwierdzono zmniejszenie masy urodzeniowej, przeżywalności i wzrostu.

W badaniach na szczurach obserwowano szkodliwy wpływ takrolimusu na płodność u samców w postaci zmniejszonej liczby i ruchliwości plemników.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hypromeloza
Laktoza jednowodna
Makrogol 6000
Poloksamer 188
Magnezu stearynian
Kwas winowy (E334)
Butylohydroksytoluen (E321)
Dimetykon 350

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

Po otwarciu opakowania z folii aluminiowej: 45 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu z folii aluminiowej w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/aluminium zawierające 10 tabletek o przedłużonym uwalnianiu. 3 blistry są umieszczone razem w opakowaniu ochronnym z folii aluminiowej zawierającym środek pochłaniający wilgoć.

Wielkości opakowania: 30, 60 i 90 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Envarsus 0,75 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

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

Envarsus 1 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

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

Envarsus 4 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 lipca 2014

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06 czerwca 2019

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via San Leonardo 96
43122 Parma
Włochy

Rottendorf Pharma GmbH

Ostenfelder Strasse 51-61
D-59320 Ennigerloh
Niemcy

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Austria

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jej kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka

W każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany uzgodnić treść i format programu edukacyjnego z właściwymi krajowymi organami i wdrożyć go przed wprowadzeniem produktu do obrotu. Podmiot odpowiedzialny zapewni, że przed wprowadzeniem produktu leczniczego na rynek wszyscy członkowie fachowego personelu medycznego, którzy, jak można oczekiwać, będą przepisywać lub wydawać produkt Envarsus, otrzymają zestaw edukacyjny. Zestaw edukacyjny powinien zawierać następujące elementy:

- Charakterystyka Produktu Leczniczego i Ulotka dla pacjenta,
- Materiały edukacyjne przeznaczone dla fachowego personelu medycznego,
- Karty pacjenta przeznaczone do wydawania pacjentom razem z produktem.

Materiały edukacyjne przeznaczone dla fachowego personelu medycznego powinny obejmować następujące kluczowe elementy i kwestie:

- zatwierdzone wskazania,
- konieczność przepisywania i wydawania z uwzględnieniem postaci farmaceutycznej (o przedłużonym uwalnianiu) i dawkowania (podawanie raz na dobę),
- znaczenie unikania przypadkowej zamiany produktu na inny produkt zawierający takrolimus i ryzyko podania zbyt małej lub zbyt dużej dawki przy niewystarczającym monitorowaniu,
- zagrożenia kliniczne związane z podaniem zbyt małej lub zbyt dużej dawki,
- konieczność specjalistycznego nadzoru i monitorowania w razie podjęcia decyzji o zamianie produktu na inny produkt zawierający takrolimus,
- rola karty pacjenta w celu zapewnienia, że pacjenci są świadomi charakteru stosowanego produktu, zaleceń dotyczących bezpiecznego i skutecznego stosowania przy przyjmowaniu konkretnej dawki raz na dobę oraz znaczenia unikania zamiany produktu na inny produkt zawierający takrolimus, z wyjątkiem zmiany leku na zlecenie i pod nadzorem lekarza.

Karta pacjenta powinna zawierać następujące kluczowe elementy:

- nazwa produktu,
- informacja o dawkowaniu raz na dobę,
- znaczenie unikania zamiany produktu na inny produkt zawierający takrolimus, z wyjątkiem zmiany leku na zlecenie i pod nadzorem lekarza.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE ZAWIERAJĄCE BLISTRY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Envarsus 0,75 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
takrolimus

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 0,75 mg takrolimusu (w postaci takrolimusu jednowodnego).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Należy zapoznać się z treścią ulotki, aby uzyskać więcej informacji.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

60 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

90 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

Raz na dobę.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie połykać środka pochłaniającego wilgoć.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Po otwarciu opakowania z folii aluminiowej wszystkie tabletki o przedłużonym uwalnianiu należy zużyć w ciągu 45 dni.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu z folii aluminiowej w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Envarsus 0,75 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Envarsus 0,75 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
tacrolimus

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Chiesi

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Raz na dobę.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

OPAKOWANIE OCHRONNE Z FOLII ALUMINIOWEJ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Envarsus 0,75 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
tacrolimus
Podanie doustne.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

30 tabletek

6. INNE

Wszystkie tabletki o przedłużonym uwalnianiu należy zużyć w ciągu 45 dni po otwarciu opakowania aluminiowego.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu z folii aluminiowej w celu ochrony przed światłem.
Raz na dobę.

Chiesi

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE ZAWIERAJĄCE BLISTRY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Envarsus 1 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
takrolimus

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 1 mg takrolimusu (w postaci takrolimusu jednowodnego).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Należy zapoznać się z treścią ulotki, aby uzyskać więcej informacji.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

60 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

90 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

Raz na dobę.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie połykać środka pochłaniającego wilgoć.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Po otwarciu opakowania z folii aluminiowej wszystkie tabletki o przedłużonym uwalnianiu należy zużyć w ciągu 45 dni.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu z folii aluminiowej w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/935/004

EU/1/14/935/005

EU/1/14/935/006

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Envarsus 1 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Envarsus 1 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
tacrolimus

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Chiesi

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Raz na dobę.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

OPAKOWANIE OCHRONNE Z FOLII ALUMINIOWEJ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Envarsus 1 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
tacrolimus
Podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

30 tabletek

6. INNE

Wszystkie tabletki o przedłużonym uwalnianiu należy zużyć w ciągu 45 dni po otwarciu opakowania aluminiowego.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu z folii aluminiowej w celu ochrony przed światłem.
Raz na dobę.

Chiesi

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE ZAWIERAJĄCE BLISTRY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Envarsus 4 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
takrolimus

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 4 mg takrolimusu (w postaci takrolimusu
jednowodnego).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Należy zapoznać się z treścią ulotki, aby uzyskać więcej informacji.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

60 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

90 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

Raz na dobę.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie połykać środka pochłaniającego wilgoć.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Po otwarciu opakowania z folii aluminiowej wszystkie tabletki o przedłużonym uwalnianiu należy
zużyć w ciągu 45 dni.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu z folii aluminiowej w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/935/007

EU/1/14/935/008

EU/1/14/935/009

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Envarsus 4 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Envarsus 4 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
tacrolimus

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Chiesi

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Raz na dobę.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

OPAKOWANIE OCHRONNE Z FOLII ALUMINIOWEJ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Envarsus 4 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
tacrolimus
Podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

30 tabletek

6. INNE

Wszystkie tabletki o przedłużonym uwalnianiu należy zużyć w ciągu 45 dni po otwarciu opakowania aluminiowego.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu z folii aluminiowej w celu ochrony przed światłem.
Raz na dobę.

Chiesi

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Envarsus 0,75 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Envarsus 1 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Envarsus 4 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

takrolimus

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Envarsus i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Envarsus
3. Jak przyjmować lek Envarsus
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Envarsus
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Envarsus i w jakim celu się go stosuje

Envarsus zawiera takrolimus jako substancję czynną. Jest lekiem immunosupresyjnym.

Po przeszczepieniu nerki lub wątroby układ odpornościowy organizmu próbuje odrzucić nowy narząd.

Envarsus stosuje się, aby kontrolować odpowiedź układu odpornościowego organizmu i umożliwić mu przyjęcie przeszczepionego narządu.

Envarsus może być również stosowany w przypadku odrzucania przeszczepionej wątroby, nerki, serca lub innego narządu, jeżeli zastosowane wcześniej leczenie nie umożliwiało kontroli odpowiedzi układu odpornościowego po przeszczepieniu narządu.

Envarsus stosuje się u dorosłych pacjentów.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Envarsus

Kiedy nie przyjmować leku Envarsus

- jeśli pacjent ma uczulenie na takrolimus lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli pacjent ma uczulenie na syrolimus lub na jakiegokolwiek antybiotyk makrolidowy (np. erytromycyna, klarytromycyna, jozamycyna).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Envarsus zawiera takrolimus jako substancję czynną w postaci o przedłużonym uwalnianiu. Envarsus stosuje się raz na dobę i **nie** można go stosować zamiennie z innymi lekami zawierającymi takrolimus (o natychmiastowym uwalnianiu lub o przedłużonym uwalnianiu) w takich samych dawkach.

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Envarsus należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli:

- u pacjenta aktualnie występuje lub kiedykolwiek w przeszłości wystąpiła choroba wątroby,
- u pacjenta występuje biegunka utrzymująca się dłużej niż jeden dzień,
- pacjent przyjmuje leki wymienione poniżej w punkcie „Lek Envarsus a inne leki”,
- u pacjenta wystąpiła zmiana w aktywności elektrycznej serca, tak zwane „wydłużenie odstępu QT”.
- jeśli pacjent odczuwa silny ból brzucha w połączeniu z innymi objawami takimi, jak dreszcze, gorączka, nudności lub wymioty lub bez takich objawów,
- zakażenie prowadzące do problemów z nerkami lub objawów neurologicznych,
- ból głowy, zaburzenia stanu psychicznego, drgawki i zaburzenia widzenia,
- osłabienie, zmiana koloru skóry lub oczu, łatwe powstawanie siniaków, zakażenie, kaszel, anemia,
- występuje lub występowało uszkodzenie najmniejszych naczyń krwionośnych, znane jako mikroangiopatia zakrzepowa/zakrzepowa płamica małopłytkowa/zespół hemolityczno-mocznicowy. Należy poinformować lekarza, jeśli wystąpią: gorączka, siniaki pod skórą (które mogą wyglądać jak czerwone kropki), niewyjaśnione zmęczenie, splątanie, zażółcenie skóry lub oczu, zmniejszenie wydalania moczu, utrata wzroku i drgawki (patrz punkt 4). Jeśli takrolimus przyjmuje się razem z syrolimusem lub ewerolimusem, może zwiększyć się ryzyko wystąpienia tych objawów.

Należy unikać przyjmowania jakichkolwiek produktów roślinnych, np. ziela dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) lub wszelkich innych produktów ziołowych, ponieważ mogą one wpływać na skuteczność i wielkość dawki przyjmowanego leku Envarsus. W razie wątpliwości przed przyjęciem jakichkolwiek produktów lub preparatów ziołowych, należy skonsultować się z lekarzem.

Lekarz może uznać, że trzeba dostosować dawkę leku Envarsus lub przerwać leczenie takrolimusem.

Należy regularnie kontaktować się z lekarzem. Raz na jakiś czas lekarz może zlecić wykonanie badania krwi, moczu, badanie serca lub oczu w celu ustalenia odpowiedniej dawki leku Envarsus.

Gdy stosuje się lek Envarsus, należy ograniczyć ekspozycję na światło słoneczne i promieniowanie ultrafioletowe (UV). Jest to konieczne, ponieważ leki immunosupresyjne mogą zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworu skóry. Należy nosić odpowiednią odzież ochronną i stosować kosmetyki z filtrem o wysokim współczynniku ochrony przed promieniowaniem słonecznym.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Envarsus u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Envarsus a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować, w tym o lekach wydawanych bez recepty i preparatach ziołowych.

Nie zaleca się przyjmowania leku Envarsus jednocześnie z cyklosporyną (inny lek stosowany w zapobieganiu odrzucania przeszczepionego narządu).

W razie potrzeby wizyty u lekarza innego niż specjalista transplantolog, należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu takrolimusu. Lekarz może zechcieć skonsultować się ze specjalistą transplantologiem, czy pacjent powinien stosować inny lek, który może zwiększać lub zmniejszać stężenie takrolimusu we krwi.

Stężenie leku Envarsus we krwi może ulec zmianie jeżeli pacjent stosuje inne leki, zmienić się może również stężenie innych leków we krwi na skutek stosowania leku Envarsus. Może być wtedy konieczne przerwanie terapii lub zwiększenie czy zmniejszenie dawki leku Envarsus.

U niektórych pacjentów wystąpił wzrost stężenia takrolimusu we krwi podczas przyjmowania innych leków. Mogło to prowadzić do ciężkich działań niepożądanych, takich jak zaburzenia czynności nerek, zaburzenia układu nerwowego oraz zaburzenia rytmu serca (patrz punkt 4).

Wpływ na stężenie leku Envarsus we krwi może występować bardzo szybko po rozpoczęciu stosowania innego leku, dlatego może być konieczne częste ciągłe monitorowanie stężenia leku Envarsus we krwi w ciągu pierwszych kilku dni po rozpoczęciu stosowania innego leku i często podczas kontynuowania leczenia innym lekiem. Niektóre inne leki mogą powodować zmniejszenie stężenia takrolimusu we krwi, co mogłoby zwiększyć ryzyko odrzucania przeszczepionego narządu. Szczególnie należy powiedzieć lekarzowi o stosowanych obecnie lub w przeszłości lekach, takich jak:

- leki przeciwgrzybicze i antybiotyki, zwłaszcza tzw. antybiotyki makrolidowe, stosowane w leczeniu zakażeń (np. ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, pozakonazol, worykonazol, klotrimazol, izawukonazol, mikonazol, kaspofungina, telitromycyna, erytromycyna, klarytromycyna, jozamycyna, azytromycyna, ryfampicyna, ryfabutyna, izoniazyd i flukloksacylina);
- letermowir, stosowany w zapobieganiu chorobom wywołanym przez wirusa cytomegalii (CMV);
- inhibitory proteazy HIV (np. rytonawir, nelfinawir, sakwinawir), kobicystat – lek zwiększający farmakokinetykę i tabletki złożone lub nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy HIV (efawirenz, etrawiryna, newirapina) stosowane w leczeniu zakażenia HIV;
- inhibitory proteazy HCV (np. telaprewir, boceprewir, ombitaswir/parytaprewir/rytonawir w skojarzeniu z dasabuwirem lub bez dasabuwiru, elbaswir/grazoprewir i glekaprewir/pibrentaswir) stosowane w leczeniu zapalenia wątroby typu C;
- nilotynib i imatynib, idelalizb, cerytynib, kryzotynib, apalutamid, enzalutamid lub mitotan (stosowane w leczeniu niektórych nowotworów);
- kwas mykofenolowy, stosowany w celu hamowania układu odpornościowego, aby zapobiec odrzuceniu przeszczepu;
- leki stosowane w chorobie wrzodowej żołądka i zarzucaniu kwasu żołądkowego (np. omeprazol, lanzoprazol lub cymetydyna);
- leki przeciwwymiotne, stosowane w leczeniu nudności i wymiotów (np. metoklopramid);
- cyzapryd lub lek zobojętniający kwas solny w żołądku, zawierający wodorotlenek glinu i wodorotlenek magnezu, stosowane w leczeniu zgagi;
- doustne leki antykoncepcyjne lub inne leki hormonalne zawierające etynyloestradiol, leki hormonalne zawierające danazol;
- leki stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego lub chorób serca (np. nifedypina, nikardypina, diltiazem i werapamil);
- leki przeciwaritmiczne (np. amiodaron) stosowane w celu kontrolowania arytmii (nierówne bicie serca);
- leki znane pod nazwą „statyny”, stosowane w leczeniu zwiększonego stężenia cholesterolu i triglicerydów;
- karbamazepina, fenytoina lub fenobarbital, stosowane w leczeniu padaczki;
- metamizol, stosowany w leczeniu bólu i gorączki;
- kortykosteroidy prednizolon i metyloprednizolon, należące do leków z grupy kortykosteroidów, stosowanych w leczeniu stanów zapalnych lub w celu hamowania czynności układu odpornościowego (np. w odrzucaniu przeszczepu);
- nefazodon, stosowany w leczeniu depresji;
- ziołowe preparaty zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) lub ekstrakt z cytryńca chińskiego (*Schisandra sphenanthera*);
- kannabidiol (stosuje się między innymi w leczeniu napadów padaczkowych).

Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent leczy się na wirusowe zapalenie wątroby typu C.

Leczenie farmakologiczne wirusowego zapalenia wątroby typu C może zmienić czynność wątroby i może wpływać na stężenia takrolimusu we krwi. Stężenia takrolimusu we krwi mogą zmniejszać się lub zwiększać w zależności od leków przepisanych z powodu wirusowego zapalenia wątroby typu C. Lekarz może zechcieć ściśle monitorować stężenia takrolimusu we krwi i wprowadzić niezbędne zmiany dawki leku Envarsus po rozpoczęciu leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent stosuje lub musi stosować ibuprofen (stosowany w przypadku gorączki, zapalenia i bólu), antybiotyki (kotrimoksazol, wankomycynę lub antybiotyki aminoglikozydowe takie jak gentamycyna), amfoterycynę B (stosowaną w leczeniu zakażeń grzybiczych), lub leki przeciwwirusowe (stosowane w leczeniu zakażeń wirusowych, np. acyklowir, gancyklowir, cydofowir, foscarnet). Leki te, przyjmowane jednocześnie z lekiem Envarsus mogą nasilać zaburzenia czynności nerek i układu nerwowego.

Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu syrolimusu lub ewerolimusu. Jeżeli takrolimus przyjmuje się razem z syrolimusem lub ewerolimusem, może zwiększyć się ryzyko rozwoju mikroangiopatii zakrzepowej, zakrzepowej plamicy małopłytkowej i zespołu hemolityczno-mocznicowego (patrz punkt 4).

Należy poinformować lekarza, jeżeli jednocześnie z lekiem Envarsus pacjent przyjmuje suplementy potasu lub niektóre leki moczopędne stosowane w niewydolności serca, nadciśnieniu tętniczym i chorobach nerek (np. amilorid, triamteren lub spironolakton), lub antybiotyki trimetoprim lub kotrimoksazol, które mogą zwiększać stężenie potasu we krwi, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ, np. ibuprofen) stosowane w gorączce, stanach zapalnych i bólu, leki przeciwzakrzepowe (rozrzedzające krew) lub doustne leki przeciwcukrzycowe.

Należy wcześniej powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent ma mieć jakiekolwiek szczepienie.

Stosowanie leku Envarsus z jedzeniem i piciem

W czasie leczenia lekiem Envarsus należy unikać spożywania grejpfrutów (również w postaci soku), ponieważ może to mieć wpływ na stężenie leku we krwi.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

W jednym badaniu oceniono przebieg ciąży u kobiet leczonych takrolimusem oraz u kobiet leczonych innymi lekami immunosupresyjnymi. W badaniu tym nie uzyskano wystarczających danych, aby wyciągnąć wnioski, jednak zaobserwowano większą częstość poronień wśród pacjentek po przeszczepieniu wątroby i nerki leczonych takrolimusem, jak również wśród pacjentek po przeszczepieniu nerki większą częstość utrzymującego się nadciśnienia związanego z utratą białka z moczem, które rozwija się w trakcie ciąży lub w okresie poporodowym (stan przedrzucawkowy). Nie wykazano zwiększonego ryzyka poważnych wad wrodzonych związanych ze stosowaniem leku Envarsus.

Takrolimus przenika do mleka kobiecego. Z tego względu w czasie stosowania leku Envarsus nie należy karmić piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie należy prowadzić pojazdów, obsługiwać maszyn lub posługiwać się narzędziami, jeżeli po przyjęciu leku Envarsus występują zawroty głowy, senność lub niewyraźne widzenie. Objawy te występują częściej, jeżeli pacjent spożywa także alkohol.

Envarsus zawiera laktozę

Envarsus zawiera laktozę (cukier mleczny).

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

Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. Jak przyjmować lek Envarsus

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Ten lek może przepisać wyłącznie lekarz mający doświadczenie w leczeniu pacjentów po przeszczepieniu narządów.

Ważne informacje

Odbierając receptę pacjent powinien się upewnić, że za każdym razem otrzymuje taki sam lek zawierający takrolimus, chyba że lekarz specjalista transplantolog zgodził się zamienić go na inny lek zawierający takrolimus.

Ten lek należy przyjmować raz na dobę. Jeśli lek wygląda inaczej niż zwykle lub zalecenia dotyczące jego dawki uległy zmianie, pacjent powinien jak najszybciej skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą, aby upewnić się, że otrzymał właściwy lek.

Jaką dawkę leku Envarsus należy przyjmować

Lekarz na podstawie masy ciała, ustali początkową dawkę w zapobieganiu odrzuceniu przeszczepionego narządu.

Początkowa dawka dobową tuż po przeszczepieniu zwykle będzie się mieścić w zakresie: 0,11 mg/kg mc./dobę do 0,17 mg/kg mc./dobę, zależnie od rodzaju przeszczepionego narządu. W leczeniu odrzucania przeszczepu można stosować takie same dawki.

Dawka zależy od ogólnego stanu zdrowia oraz od innych przyjmowanych przez pacjenta leków immunosupresyjnych. Po rozpoczęciu terapii tym lekiem, lekarz będzie zlecał częste badania krwi w celu ustalenia odpowiedniej dawki. Następnie, w trakcie leczenia lekarz będzie zlecał regularne badania krwi, aby dobrać odpowiednią dawkę i okresowo ją modyfikować. Kiedy stan kliniczny ustabilizuje się, lekarz zwykle zmniejsza dawkę leku Envarsus.

Jak należy przyjmować tabletki Envarsus

Envarsus przyjmuje się doustnie raz na dobę, na czczo.

Tabletki należy zażywać natychmiast po wyjęciu z blistra. Tabletki należy połykać **w całości**, popijając szklanką wody. Nie połykać środka pochłaniającego wilgoć, znajdującego się w opakowaniu z folii.

Jak długo należy przyjmować tabletki Envarsus

Należy przyjmować Envarsus codziennie, tak długo jak jest konieczna immunosupresja, aby zapobiec odrzuceniu przeszczepionego narządu. Pacjent powinien pozostawać w stałym kontakcie z lekarzem.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Envarsus

Jeżeli pacjent przypadkowo przyjmie zbyt dużą dawkę leku Envarsus, powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem lub z najbliższym szpitalnym oddziałem pomocy medycznej.

Pominięcie przyjęcia leku Envarsus

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki. Tabletkę należy przyjąć jak najszybciej w tym samym dniu.

Przerwanie stosowania leku Envarsus

Przerwanie leczenia lekiem Envarsus może zwiększyć ryzyko odrzucenia przeszczepionego narządu. Nie należy przerywać leczenia, o ile nie zdecyduje o tym lekarz.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. **Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Takrolimus osłabia mechanizmy obronne organizmu (układ odpornościowy), który nie będzie tak dobrze zwalczał zakażeń. Dlatego pacjent stosujący lek Envarsus może być bardziej podatny na zakażenia. Niektóre zakażenia mogą być ciężkie lub prowadzić do zgonu i mogą obejmować zakażenia wywołane przez bakterie, wirusy, grzyby, pasożyty lub inne zakażenia.

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli wystąpią objawy zakażenia, w tym:

- gorączka, kaszel, ból gardła, osłabienie lub ogólne złe samopoczucie,
- utrata pamięci, trudności w myśleniu, trudności w chodzeniu lub utrata wzroku – mogą być one spowodowane bardzo rzadkim, ciężkim zakażeniem mózgu, które może prowadzić do zgonu (postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia, PML).

W razie wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Mogą wystąpić ciężkie działania niepożądane, w tym reakcje alergiczne i anafilaktyczne. W czasie stosowania leku Envarsus opisywano występowanie łagodnych i złośliwych nowotworów.

Jeśli wystąpiły lub podejrzewa się, że wystąpiły jakiekolwiek z wymienionych ciężkich działań niepożądanych, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi:

Ciężkie działania niepożądane występujące często (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów):

- perforacja przewodu pokarmowego: silny ból brzucha, któremu towarzyszą lub nie inne objawy, takie jak dreszcze, gorączka, nudności lub wymioty.
- zaburzenia czynności przeszczepionego narządu.
- niewyraźne widzenie.

Ciężkie działania niepożądane występujące niezbyt często (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 pacjentów):

- mikroangiopatia zakrzepowa (uszkodzenie najmniejszych naczyń krwionośnych), w tym zespół hemolityczno-mocznicowy, stan z następującymi objawami: mała ilość wydalanego moczu lub brak wydalania moczu (ostra niewydolność nerek), skrajne zmęczenie, zażółcenie skóry lub oczu (żółtaczka) i niewyjaśnione siniaki lub nieprawidłowe krwawienie i objawy zakażenia.

Ciężkie działania niepożądane występujące rzadko (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 1000 pacjentów):

- zakrzepowa plamica małopłytkowa: stan polegający na uszkodzeniu najmniejszych naczyń krwionośnych i charakteryzujący się wystąpieniem gorączki i podskórnych siniaków w postaci czerwonych, punktowych plamek z towarzyszącym lub nie niewyjaśnionym krańcowym zmęčeniem, dezorientacją, zażółceniem skóry lub oczu (żółtaczka), z objawami ostrej niewydolności nerek (mała ilość wydalanego moczu lub brak wydalania moczu), utratą wzroku i drgawkami.
- toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka: nadżerka lub tworzenie się pęcherzy na skórze lub błonach śluzowych; czerwona, obrzęknięta skóra może oddzielać się na rozległych powierzchniach ciała.
- ślepota.

Ciężkie działania niepożądane występujące bardzo rzadko (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 000 pacjentów):

- zespół Stevensa-Johnsona: niewyjaśniony, rozległy ból skóry, obrzęk twarzy, ciężka choroba, w której występują pęcherze na skórze, ustach, oczach i narządach płciowych, pokrzywka, obrzęk języka, rozprzestrzeniająca się czerwona lub fioletowa wysypka skórna, spęłzanie naskórka.
- *Torsades de pointes*: zmiana częstości akcji serca, której mogą towarzyszyć lub nie objawy, takie jak ból w klatce piersiowej (dławica piersiowa), omdlenie, zawroty głowy lub nudności, kołatanie serca (uczucie bicia serca) oraz trudności w oddychaniu.

Ciężkie działania niepożądane – częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- zakażenia oportunistyczne (bakteryjne, grzybicze, wirusowe i pierwotniakowe): długotrwała biegunka, gorączka i ból gardła.
- łagodne i złośliwe zmiany nowotworowe w trakcie leczenia, występujące w wyniku immunosupresji, w tym nowotwory złośliwe skóry oraz rzadki typ raka, który może objawiać się w postaci zmian skórnych, zwany mięsakiem Kaposiego. Do objawów należą zmiany skórne, takie jak nowe lub zmienione przebarwienia, plamki lub guzki.
- zgłaszano przypadki aplazji czysto czerwonych krwinek (bardzo znaczne zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, niedokrwistość hemolityczna (zmniejszenie liczby krwinek czerwonych z powodu nieprawidłowego rozpadu, któremu towarzyszy zmęczenie) i gorączka neutropeniczna (zmniejszenie liczby białych krwinek zwalczających zakażenia, ze współistniejącą gorączką). Dokładnie nie wiadomo jak często występują te działania niepożądane. Można nie mieć żadnych objawów lub, w zależności od nasilenia choroby, można odczuwać zmęczenie, apatię, nienaturalną błądliwość skóry (błądliwość), duszność, zawroty głowy, ból głowy, ból w klatce piersiowej i zimno w dłoniach i stopach.
- agranulocytoza (znaczące zmniejszenie liczby białych krwinek z towarzyszącym owrzodzeniem w jamie ustnej, gorączką i zakażeniem/zakażeniami). Można nie mieć żadnych objawów lub można odczuwać nagłe zwiększenie temperatury ciała, dreszcze i ból gardła.
- reakcje alergiczne i anafilaktyczne z następującymi objawami: nagła swędząca wysypka (pokrzywka), obrzęk rąk, stóp, kostek, twarzy, warg, jamy ustnej lub gardła (który może powodować trudności w połykaniu lub oddychaniu) i uczucie bliskiego omdlenia.
- zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. Posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES): ból głowy, stany splątania, zmiany nastroju, drgawki i niewyraźne widzenie. Mogą to być objawy zaburzenia znanego jako zespół tylnej odwracalnej encefalopatii, który zgłaszano u niektórych pacjentów leczonych takrolimusem.
- neuropatia nerwu wzrokowego (nieprawidłowości nerwu wzrokowego): problemy z widzeniem, takie jak niewyraźne widzenie, zmiany w widzeniu kolorów, trudności w dostrzeganiu szczegółów lub ograniczenie pola widzenia.

Po przyjęciu leku Envarsus mogą również wystąpić następujące działania niepożądane, które mogą być ciężkie:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób):

- zwiększenie stężenia cukru we krwi, cukrzyca, zwiększenie stężenia potasu we krwi
- zaburzenia snu
- drżenie mięśniowe, ból głowy
- wzrost ciśnienia tętniczego krwi
- nieprawidłowe wartości wskaźników czynności wątroby
- biegunka, nudności
- zaburzenia czynności nerek

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić najwyżej u 1 na 10 osób):

- zmniejszenie liczby komórek krwi (płytek krwi, czerwonych lub białych krwinek), zwiększenie liczby krwinek białych, zmiany liczby krwinek czerwonych (widoczne w badaniach krwi)
- zmniejszenie stężenia magnezu, fosforanów, potasu, wapnia lub sodu we krwi, nadmiar płynów w organizmie, zwiększenie stężenia kwasu moczowego lub tłuszczów we krwi, zmniejszenie apetytu, utrata apetytu, zwiększenie kwasowości krwi, inne zaburzenia elektrolitowe (widoczne w badaniach krwi)
- objawy lękowe, stany splątania i dezorientacja, depresja, zmiany nastroju, koszmary senne, omamy, zaburzenia umysłowe
- drgawki, zaburzenia świadomości, mrowienie i drętwienie (niekiedy bolesne) rąk i stóp, zawroty głowy, upośledzenie zdolności pisania, zaburzenia układu nerwowego
- zwiększona wrażliwość na światło, choroby oczu
- dzwonienie w uszach
- zmniejszenie przepływu krwi w naczyniach serca, przyspieszone bicie serca

- krwawienie, częściowe lub całkowite zablokowanie naczyń krwionośnych, zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi
- duszność, zaburzenia w obrębie tkanki płucnej, gromadzenie się płynu wokół płuca, zapalenie gardła, kaszel, objawy grypopodobne
- stany zapalne lub owrzodzenie powodujące ból brzucha lub biegunkę, krwawienie w żołądku, zapalenie lub owrzodzenie jamy ustnej, gromadzenie się płynu w jamie brzusznej, wymioty, ból brzucha, niestrawność, zaparcie, wzdęcia z oddawaniem gazów, wzdęcie, luźne stolce, objawy żołądkowe
- zaburzenia dróg żółciowych, zażółcenie skóry w wyniku chorób wątroby, uszkodzenie tkanek wątroby i zapalenie wątroby
- świąd, wysypka, wypadanie włosów, trądzik, nadmierne pocenie się
- ból stawów, kończyn lub pleców, kurcze mięśni
- niewydolność nerek, wytwarzanie zmniejszonej ilości moczu, utrudnione lub bolesne oddawanie moczu
- ogólne osłabienie, gorączka, zatrzymanie płynu w organizmie, ból i dyskomfort, zwiększona aktywność enzymu fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie masy ciała, zaburzenia odczuwania temperatury

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić najwyżej u 1 na 100 osób):

- zmiany w procesie krzepnięcia krwi, zmniejszenie liczby wszystkich rodzajów krwinek (widoczne w badaniach krwi)
- odwodnienie
- zachowania psychotyczne, takie jak urojenia, omamy i splątanie
- zmniejszenie stężenia białek lub cukru we krwi, zwiększenie stężenia fosforanów we krwi
- śpiączka, krwawienie w mózgu, udar, porażenie, zaburzenia mózgu, zaburzenia mowy i zdolności językowych, kłopoty z pamięcią
- zmętnienie soczewki oka, częściowa lub całkowita utrata słuchu
- nieregularne bicie serca, zatrzymanie czynności serca, pogorszenie czynności serca, zaburzenia mięśnia sercowego, powiększenie mięśnia sercowego, silniejsze bicie serca, nieprawidłowy zapis EKG, nieprawidłowa częstotliwość rytmu serca i tętna
- powstawanie zakrzepów w żyłach kończyn, wstrząs
- trudności w oddychaniu, zaburzenia układu oddechowego, astma
- ostre lub przewlekłe zapalenie trzustki, stan zapalny błony wyściełającej wewnętrzną ścianę jamy brzusznej, niedrożność jelita, zwiększona aktywność enzymu amylazy we krwi, cofanie się treści żołądkowej do przełyku, opóźnione opróżnianie żołądka
- zapalenie skóry, uczucie pieczenia podczas ekspozycji na światło słoneczne
- choroby stawów
- niezdolność do oddania moczu, bolesne miesiączki i nieprawidłowe krwawienie miesięczne
- niewydolność wielonarządowa, choroba grypopodobna, zwiększona wrażliwość na ciepło i zimno, uczucie ucisku w klatce piersiowej, zdenerwowanie lub złe samopoczucie, zwiększenie aktywności enzymu dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zmniejszenie masy ciała

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić najwyżej u 1 na 1000 osób):

- niewielkie krwawe wybroczyny na skórze w wyniku tworzenia się zakrzepów
- zwiększona sztywność mięśni
- głuchota
- zbieranie się płynu wokół serca
- ostra duszność
- tworzenie się torbieli w trzustce, wstępne stadium niedrożności jelita
- zaburzenia przepływu krwi przez wątrobę
- poważna choroba z tworzeniem się pęcherzy na skórze, ustach, oczach, narządach płciowych;
- nadmierne owłosienie
- pragnienie, upadek, uczucie ściskania w klatce piersiowej, zmniejszenie ruchliwości, owrzodzenia

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić najwyżej u 1 na 10000 osób):

- osłabienie mięśni

- pogorszenie słuchu
- nieprawidłowy wynik badań obrazowych serca
- niewydolność wątroby
- bolesne oddawanie moczu z zawartością krwi
- zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Envarsus

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku, blistrze i opakowaniu z folii aluminiowej po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu z folii aluminiowej w celu ochrony przed światłem.

Wszystkie tabletki o przedłużonym uwalnianiu należy zużyć w ciągu 45 dni po otwarciu opakowania aluminiowego.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Envarsus

- Substancją czynną leku jest takrolimus.

Envarsus 0,75 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 0,75 mg takrolimusu (w postaci takrolimusu jednowodnego).

Envarsus 1 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 1,0 mg takrolimusu (w postaci takrolimusu jednowodnego).

Envarsus 4 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 4,0 mg takrolimusu (w postaci takrolimusu jednowodnego).

- Substancje pomocnicze to: hypromeloza, laktoza jednowodna, makrogol 6000, poloksamer 188, magnezu stearynian, kwas winowy (E334), butylohydroksytoluen (E321), dimetykon 350.

Jak wygląda lek Envarsus i co zawiera opakowanie

Envarsus 0,75 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu, to owalne tabletki niepowlekane, barwy białej do prawie białej, z wytłoczonym oznakowaniem „0.75” po jednej stronie i „TCS” po drugiej stronie.

Envarsus 1 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu, to owalne tabletki niepowlekane, barwy białej do prawie białej, z wytłoczonym oznakowaniem „1” po jednej stronie i „TCS” po drugiej stronie.
Envarsus 4 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu, to owalne tabletki niepowlekane, barwy białej do prawie białej, z wytłoczonym oznakowaniem „4” po jednej stronie i „TCS” po drugiej stronie.

Lek Envarsus jest dostępny w blistrach PCV/aluminium zawierających 10 tabletek. 3 blistry pakowane są razem do ochronnego opakowania z folii aluminiowej, zawierającego środek pochłaniający wilgoć. Opakowania zawierają 30, 60 i 90 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Niemcy

lub

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

lub

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Austria

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: +46 8 753 35 20

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących takrolimusu (postać o działaniu ogólnoustrojowym), wnioski naukowe przyjęte przez komitet CHMP są następujące:

W świetle dostępnych danych dotyczących występowania przypadków mięsaka Kaposiego, pochodzących z badań klinicznych, doniesień literaturowych oraz zgłoszeń spontanicznych, w tym przypadków o bliskim związku czasowym i szeregu przypadków zakończonych zgonem oraz biorąc pod uwagę prawdopodobny mechanizm działania, komitet PRAC uznaje, że związek przyczynowy pomiędzy takrolimusem podawanym ogólnoustrojowo a mięsakiem Kaposiego jest co najmniej rozsądną możliwością. PRAC stwierdził, że należy odpowiednio zmienić druki informacyjne produktów zawierających takrolimus o działaniu ogólnoustrojowym.

Komitet CHMP, po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC, zgadza się z ogólnymi wnioskami PRAC i uzasadnieniem zalecenia.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących takrolimusu (postać o działaniu ogólnoustrojowym), CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną takrolimus (postać o działaniu ogólnoustrojowym) pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.