

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Envarsus 0,75 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Envarsus 1 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Envarsus 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Envarsus 0,75 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 0,75 mg takrolimu (ako monohydrát).

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 41,7 mg monohydrátu laktózy.

Envarsus 1 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 1 mg takrolimu (ako monohydrát).

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 41,7 mg monohydrátu laktózy.

Envarsus 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 4 mg takrolimu (ako monohydrát).

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 104 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním.

Envarsus 0,75 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

Oválna biela až takmer biela neobalená tableta s vyrazeným nápisom „0.75“ na jednej strane a „TCS“ na druhej strane.

Envarsus 1 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

Oválna biela až takmer biela neobalená tableta s vyrazeným nápisom „1“ na jednej strane a „TCS“ na druhej strane.

Envarsus 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

Oválna biela až takmer biela neobalená tableta s vyrazeným nápisom „4“ na jednej strane a „TCS“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Prevenia rejekcie transplantátu u dospelých príjemcov alogénneho štepu obličky alebo pečene.

Liečba rejekcie alogénneho štepu rezistentnej voči liečbe inými imunosupresívnymi liekmi u dospelých pacientov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Envarsus je perorálna forma takrolimu, ktorá sa podáva raz denne. Liečba takrolimom si vyžaduje starostlivé sledovanie primerane kvalifikovaným a vybaveným personálom. Výdaj tohto lieku je viazaný na lekársky predpis a zmeny v imunosupresívnej liečbe majú iniciovať lekári, ktorí majú skúsenosti s imunosupresívnou terapiou a manažmentom pacientov s transplantátom.

Nevedomý, neúmyselný alebo nekontrolovaný prechod z foriem takrolimu s okamžitým alebo predĺženým uvoľňovaním nie je bezpečný. Môže to viesť k rejekcii štepu alebo k zvýšenému výskytu nežiaducich reakcií vrátane nedostatočnej alebo nadmernej imunosupresie v dôsledku klinicky významných rozdielov v systémovej expozícii takrolimu. Pacienti majú dostávať na udržiavaciu liečbu jednu formu takrolimu so zodpovedajúcim denným dávkovacím režimom; zmeny formy alebo režimu sa majú uskutočniť len pod starostlivým dohľadom špecialistu na transplantácie (pozri časť 4.4 a 4.8). Po prechode na akúkoľvek inú formu sa musí vykonávať terapeutické sledovanie lieku, ako aj úpravy dávky, aby sa zabezpečilo zachovanie systémovej expozície takrolimu.

Dávkovanie

Odporúčané počiatočné dávky, ktoré sú uvedené ďalej, slúžia len na usmernenie. Takrolimus sa bežne podáva spolu s ďalšími imunosupresívnymi liekmi v počiatočnom období po operácii. Dávka sa môže meniť v závislosti od zvoleného imunosupresívneho režimu.

Dávkovanie Envarsusu má byť založené najmä na klinickom posúdení rejekcie a znášanlivosti u každého pacienta individuálne spolu so sledovaním hladiny lieku v krvi (pozri ďalej Terapeutické sledovanie lieku). Ak sú klinické príznaky rejekcie zjavné, treba zvážiť zmenu imunosupresívneho režimu.

Keďže takrolimus je látka s nízkym klírensom, úprava dávkového režimu môže trvať niekoľko dní, kým sa dosiahne rovnovážny stav.

Na supresiu rejekcie štepu sa musí zachovať imunosupresia; preto sa nemôže poskytnúť žiadny limit pre trvanie perorálnej liečby.

Dávky Envarsusu v období po transplantácii sú zvyčajne znížené. Zmeny v stave pacienta po transplantácii môžu zmeniť farmakokinetiku takrolimu a môžu si vyžadovať ďalšie úpravy dávky.

Vynechaná dávka

Zabudnutá dávka sa má užiť čo najskôr v ten istý deň. Na ďalší deň sa nemá užívať dvojnásobná dávka.

Prevenia rejekcie obličkového transplantátu

Liečba Envarsusom sa má začať dávkou 0,17 mg/kg/deň podávanou raz denne ráno. Podávanie lieku sa má začať do 24 hodín po skončení operácie.

Prevenia rejekcie pečeňového transplantátu

Liečba Envarsusom sa má začať dávkou 0,11 - 0,13 mg/kg/deň podávanou raz denne ráno. Podávanie lieku sa má začať do 24 hodín po skončení operácie.

Prechod pacientov liečených Prografom alebo Advagrafom na Envarsus – pacienti s alogénnym transplantátom

Envarsus **nie** je zameniteľný s inými existujúcimi liekmi obsahujúcimi takrolimus (s okamžitým uvoľňovaním alebo s predĺženým uvoľňovaním) na základe rovnakej dávky.

Pacienti s alogénnym transplantátom, ktorí dostávali na udržiavaciu liečbu Prograf (s okamžitým uvoľňovaním) v dávkovaní dvakrát denne alebo Advagraf (raz denne), ktorí musia prejsť na Envarsus podávaný raz denne, majú prejsť na celkovú dennú dávku v pomere 1:0,7 (mg:mg) a udržiavacia dávka Envarsusu má byť preto o 30 % nižšia ako dávka Prografu alebo Advagrafu.

U stabilizovaných pacientov, ktorí prešli z liekov obsahujúcich takrolimus s okamžitým uvoľňovaním (dvakrát denne) na Envarsus (raz denne) s celkovou dennou dávkou v pomere 1:0,7 (mg:mg), priemerná systémová expozícia takrolimu (AUC_{0-24}) bola podobná ako v prípade takrolimu s okamžitým uvoľňovaním. Vzťah medzi minimálnou hladinou takrolimu (C_{24}) a systémovou expozíciou (AUC_{0-24}) pre Envarsus je podobný ako v prípade takrolimu s okamžitým uvoľňovaním. Neuskutočnili sa žiadne štúdie skúmajúce prechod pacientov z lieku Advagraf na liek Envarsus; údaje od zdravých dobrovoľníkov by však mohli naznačovať, že je aplikovateľná rovnaká miera prechodu ako pri prechode z lieku Prograf na liek Envarsus.

Pri prechode z liekov s okamžitým uvoľňovaním obsahujúcich takrolimus (napr. Prograf kapsuly) alebo z lieku Advagraf kapsuly s predĺženým uvoľňovaním na liek Envarsus je potrebné zmerať minimálnu hladinu pred prechodom a do dvoch týždňov po prechode. Je potrebná úprava dávky, aby sa zabezpečilo, že po prechode sa zachová podobná systémová expozícia. Treba poznamenať, že pacienti čiernej rasy budú možno potrebovať vyššiu dávku na dosiahnutie cieľovej minimálnej hladiny.

Prechod z cyklosporínu na takrolimus

Pri prechode pacientov z liečby na báze cyklosporínu na liečbu na báze takrolimu je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4 a 4.5). Kombinované podávanie cyklosporínu a takrolimu sa neodporúča. Liečba takrolimom sa má začať po posúdení koncentrácie cyklosporínu v krvi a klinického stavu pacienta. Ak je hladina cyklosporínu v krvi zvýšená, dávkovanie treba oddialiť. V praxi sa liečba na báze takrolimu začína 12 až 24 hodín po vysadení cyklosporínu. Sledovanie hladiny cyklosporínu v krvi má po prechode pokračovať, keďže klírens cyklosporínu by mohol byť ovplyvnený.

Liečba rejeckie alogénneho štepu

Na kontrolu epizód rejeckie boli použité zvýšené dávky takrolimu, doplnujúca liečba kortikosteroidmi a zavedenie krátkych kúr zahŕňajúcich mono/polyklonálne protilátky. Ak sa zaznamenajú príznaky toxicity, napríklad závažné nežiaduce reakcie (pozri časť 4.8), možno bude potrebné znížiť dávku Envarsusu.

Liečba rejeckie alogénneho štepu po transplantácii obličky alebo pečene

Pokiaľ ide o prechod z iných imunosupresív na takrolimus podávaný raz denne, liečba sa má začať počiatočnou perorálnou dávkou, ktorá sa odporúča po transplantácii obličky a pečene alebo na prevenciu rejeckie transplantátu.

Terapeutické sledovanie lieku

Dávkovanie má byť založené najmä na klinickom posúdení rejeckie a znášanlivosti u každého pacienta individuálne spolu so sledovaním minimálnej hladiny takrolimu v celej krvi.

Ako pomôcka na optimalizáciu dávkovania je k dispozícii niekoľko imunologických testov na stanovenie koncentrácií takrolimu v celej krvi. Porovnania koncentrácií z publikovanej literatúry s jednotlivými hodnotami v klinickej praxi sa majú vykonávať starostlivo, pričom sú potrebné poznatky o použitých testovacích metódach. V súčasnej klinickej praxi sa sledujú celkové hladiny v krvi pomocou imunologických metód. Vzťah medzi minimálnou hladinou takrolimu a systémovou expozíciou (AUC_{0-24}) dobre koreluje a je podobný ako medzi formou s okamžitým uvoľňovaním a Envarsusom.

V období po transplantácii sa majú sledovať minimálne hladiny takrolimu v krvi. Minimálne hladiny takrolimu v krvi sa majú stanoviť približne 24 hodín po podaní dávky Envarsusu, tesne pred podaním ďalšej dávky. Po prechode z liekov obsahujúcich takrolimus sa majú pozorne sledovať tiež minimálne hladiny takrolimu v krvi, ako aj úpravy dávky, zmeny imunosupresívneho režimu alebo súbežné podávanie látok, ktoré môžu zmeniť koncentráciu takrolimu v celej krvi (pozri časť 4.5). Frekvencia sledovania hladín v krvi má byť založená na klinických potrebách. Keďže takrolimus je látka s nízkym klírensom, nasledujúca úprava dávkového režimu pre Envarsus môže trvať niekoľko dní, kým sa dosiahne cieľový rovnovážny stav.

Údaje z klinických štúdií naznačujú, že väčšina pacientov môže byť úspešne manažovaná, ak sa minimálna hladina takrolimu v krvi udrží na hodnote nižšej ako 20 ng/ml. Pri interpretácii celkových hladín v krvi je potrebné vziať do úvahy klinický stav pacienta. V klinickej praxi sú minimálne celkové hladiny v krvi u pacientov s obličkovým transplantátom v období krátko po transplantácii zvyčajne v rozsahu 5-20 ng/ml a 5-15 ng/ml počas následnej udržiavacej liečby.

Špeciálne populácie

Starší pacienti (> 65 rokov)

V súčasnosti nie sú k dispozícii žiadne údaje, z ktorých vyplýva, že dávka u starších pacientov sa má upraviť.

Porucha funkcie pečene

U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene bude možno potrebné znížiť dávku, aby sa zachovala minimálna hladina takrolimu v krvi v odporúčanom cieľovom rozsahu.

Porucha funkcie obličiek

Keďže farmakokinetika takrolimu nie je ovplyvnená funkciou obličiek (pozri časť 5.2), nie je potrebná úprava dávky. Vzhľadom na nefrotoxický potenciál takrolimu sa však odporúča pozorné sledovanie funkcie obličiek (vrátane sériových koncentrácií kreatinínu v sére, výpočtu klírensu kreatinínu a sledovania množstva vylúčeného moču).

Rasa

Pacienti čiernej rasy môžu v porovnaní s belochmi potrebovať vyššie dávky takrolimu na dosiahnutie podobných minimálnych hladín. V klinických štúdiách pacienti prešli z Prografu podávaného dvakrát denne na Envarsus s pomerom 1:0,85 (mg:mg).

Pohlavie

Nie sú k dispozícii žiadne dôkazy, že ženy potrebujú na dosiahnutie podobnej minimálnej hladiny inej dávky ako muži.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Envarsusu u detí vo veku menej ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Envarsus je perorálna forma takrolimu podávaná raz denne. Odporúča sa, aby sa perorálna denná dávka Envarsusu podávala raz denne, ráno.

Tablety sa majú prehltnúť celé a zapíť tekutinou (najlepšie vodou) ihneď po vybratí z blistra. Envarsus sa má zvyčajne užívať nalačno, aby sa dosiahla maximálna absorpcia (pozri časť 5.2).

Pacientov treba poučiť, aby neprehltli vysušovadlo.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Precitlivosť na iné makrolidy.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pri užití takrolimu sa vyskytli chyby v medikácii vrátane nevedomého, neúmyselného alebo nekontrolovaného nahradenia foriem takrolimu s okamžitým alebo predĺženým uvoľňovaním. Viedlo to k závažným nežiaducim reakciám vrátane rejekcie štepu alebo iných nežiaducich reakcií, čo mohlo byť zapríčinené buď nedostatočnou alebo nadmernou expozíciou takrolimu. Pacienti majú dostávať na udržiavaciu liečbu jednu formu takrolimu so zodpovedajúcim denným dávkovým režimom; zmeny formy alebo režimu sa majú uskutočniť iba pod pozorným dohľadom špecialistu na transplantácie (pozri časť 4.4 a 4.8).

Pokiaľ ide o liečbu rejekcie alogénneho štepu rezistentnú voči liečbe inými imunosupresívnymi liekmi u dospelých pacientov, doteraz nie sú k dispozícii klinické štúdie skúmajúce formu Envarsusu s predĺženým uvoľňovaním.

Pokiaľ ide o prevenciu rejekcie transplantátu u dospelých príjemcov alogénneho štepu srdca, pľúc, pankreasu alebo čreva, doteraz nie sú k dispozícii klinické údaje pre Envarsus.

Počas obdobia krátko po transplantácii sa majú rutinne sledovať nasledujúce parametre: krvný tlak, EKG, neurologický a vizuálny stav, hladina glukózy v krvi nalačno, elektrolyty (najmä draslík), testy na sledovanie funkcie pečene a obličiek, hematologické parametre, koagulačné hodnoty a hladina proteínov v plazme. Ak sa pozorujú klinicky relevantné zmeny, treba zvážiť úpravu imunosupresívneho režimu.

Látky s potenciálom interakcie

Inhibítory alebo induktory CYP3A4 sa majú súbežne podávať s takrolimom po konzultácii so špecialistom v oblasti transplantológie z dôvodu možnej liekovej interakcie, ktorá môže spôsobiť závažné nežiaduce reakcie vrátane odmietnutia transplantovaného orgánu alebo toxicity (pozri časť 4.5).

Inhibítory CYP3A4

Súbežné užívanie s inhibítormi CYP3A4 môže zvýšiť hladiny takrolimu v krvi, čo môže viesť k závažným nežiaducim reakciám vrátane nefrotoxicity, neurotoxicity a predĺženia QT intervalu. Odporúča sa vyhýbať súbežnému užívaniu silných inhibítorov CYP3A4 (napr. ritonavir, kobicistát, ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, telitromycín, klaritromycín alebo josamycín) s takrolimom. Ak je to nevyhnutné, pravidelne sa majú sledovať hladiny takrolimu v krvi. Sledovanie sa má začať v prvých dňoch súbežného podávania pod dohľadom špecialistu na transplantológiu, aby bolo možné v prípade potreby upraviť dávku takrolimu s cieľom udržať podobnú expozíciu takrolimu. Funkcia obličiek, EKG vrátane QT intervalu a klinický stav pacienta sa majú tiež pozorne sledovať. Úprava dávky musí byť založená na posúdení individuálnej situácie každého pacienta. Na začiatku liečby môže byť potrebné okamžité zníženie dávky (pozri časť 4.5).

Podobne môže ukončenie užívania inhibítorov CYP3A4 ovplyvniť rýchlosť metabolizmu takrolimu, čo môže viesť k subterapeutickým hladinám takrolimu v krvi, a preto sa vyžaduje dôkladné sledovanie a dohľad špecialistu v oblasti transplantológie.

Induktory CYP3A4

Súbežné užívanie s induktormi CYP3A4 môže znížiť hladiny takrolimu v krvi, čo môže zvýšiť riziko odmietnutia transplantovaného orgánu. Odporúča sa vyhýbať súbežnému užívaniu takrolimu so silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicín, fenytoín, karbamazepín). Ak je to nevyhnutné, pravidelne sa majú sledovať hladiny takrolimu v krvi. Sledovanie sa má začať v prvých dňoch súbežného podávania pod dohľadom špecialistu na transplantológiu, aby bolo možné v prípade potreby upraviť dávku takrolimu s cieľom udržať podobnú expozíciu takrolimu. Funkčnosť štepu sa má tiež dôkladne sledovať (pozri časť 4.5).

Podobne môže ukončenie užívania induktorov CYP3A4 ovplyvniť rýchlosť metabolizmu takrolimu, čo môže viesť k supratherapeutickým hladinám takrolimu v krvi, a preto sa vyžaduje dôkladné sledovanie a dohľad špecialistu v oblasti transplantológie.

P-glykoproteín

Pri súbežnom podávaní takrolimu s liekmi, ktoré inhibujú P-glykoproteín, je potrebné postupovať opatrne, pretože môže dôjsť k zvýšeniu koncentrácie takrolimu. Koncentráciu takrolimu v plnej krvi a klinický stav pacienta je potrebné pozorne sledovať. Môže byť potrebná úprava dávky takrolimu (pozri časť 4.5).

Rastlinné prípravky

Pri užívaní takrolimu sa treba vyhnúť užívaniu rastlinných prípravkov obsahujúcich ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) vzhľadom na riziko interakcií, ktoré vedú k zníženiu koncentrácie lieku v krvi, ako aj terapeutického účinku takrolimu (pozri časť 4.5).

Iné interakcie

Kombinovanému podávaniu cyklosporínu s takrolimom sa treba vyhnúť a pri podávaní takrolimu pacientom, ktorí predtým užívali cyklosporín, je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.2 a 4.5).

Treba sa vyhnúť vysokému príjmu draslíka alebo diuretikám šetriacim draslík (pozri časť 4.5).

Určité kombinácie takrolimu s látkami, o ktorých je známe, že majú neurotoxický účinok, môžu zvýšiť riziko týchto účinkov (pozri časť 4.5).

Očkovanie

Imunosupresíva môžu ovplyvniť reakciu na vakcináciu a vakcinácia počas liečby takrolimom môže byť menej účinná. Treba sa vyhnúť použitiu živých oslabených vakcín.

Nefrotoxicita

Takrolimus môže spôsobiť poruchu funkcie obličiek u pacientov po transplantácii. Akútne poškodenie obličiek bez aktívneho zásahu môže prejsť do chronického poškodenia obličiek. Pacienti s poruchou funkcie obličiek sa majú dôkladne sledovať, pretože môže byť potrebné zníženie dávky takrolimu. Riziko nefrotoxicity sa môže zvýšiť v prípade súbežného podávania takrolimu s liekmi spájanými s nefrotoxicitou (pozri časť 4.5). Je nutné vyhýbať sa súbežnému užívaniu takrolimu s liekmi so známymi nefrotoxickými účinkami. Ak nie je možné vyhnúť sa súbežnému podávaniu, má sa dôkladne sledovať koncentrácia takrolimu v krvi na konci dávkovacieho intervalu a funkcia obličiek. V prípade výskytu nefrotoxicity sa má zvážiť zníženie dávky.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

U pacientov liečených takrolimom bola hlásená gastrointestinálna perforácia. Keďže gastrointestinálna perforácia je z lekárskeho hľadiska dôležitá udalosť, ktorá môže viesť k život ohrozujúcemu alebo závažnému stavu, ihneď ako sa vyskytnú podozrivé symptómy alebo príznaky, treba zvážiť primeranú liečbu. Pretože hladina takrolimu v krvi sa môže výrazne meniť počas hnačky, odporúča sa dodatočné sledovanie koncentrácie takrolimu počas príhod hnačky.

Poruchy oka

U pacientov liečených takrolimom boli hlásené poruchy oka, niekedy spôsobujúce až stratu zraku. V niektorých prípadoch bolo hlásené pri prechode na alternatívnu imunosupresiu ich ustúpenie. Pacientov je potrebné upozorniť, aby hlásili zmeny zrakovej ostrosti, zmeny farebného videnia, rozmazané videnie alebo poruchy zorného poľa, pričom v takýchto prípadoch sa odporúča bezodkladné vyšetrenie, podľa závažnosti aj u oftalmológa.

Trombotická mikroangiopatia (thrombotic microangiopathy, TMA) (vrátane trombotickej trombocytopenickej purpury (thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP) a hemolyticko-uremického syndrómu (haemolytic uraemic syndrome, HUS))

Diagnóza TMA vrátane trombotickej trombocytopenickej purpury (TTP) a hemolyticko-uremického syndrómu (HUS), ktoré niekedy vedú k zlyhaniu obličiek alebo k úmrtiu, sa má zvážiť u pacientov s hemolytickou anémiou, trombocytopéniou, únavou, kolísajúcimi neurologickými prejavmi, poruchou funkcie obličiek a horúčkou. Ak sa diagnostikuje TMA, je potrebná rýchla liečba a podľa uváženia ošetrojúceho lekára sa má zvážiť vysadenie takrolimu.

Súbežné podávanie takrolimu s inhibítorom cieľovej cicavčej kinázy rapamycínu (mammalian target of rapamycin, mTOR) (napr. sirolimus, everolimus) môže zvýšiť riziko trombotickej mikroangiopatie (vrátane trombotickej trombocytopenickej purpury a hemolyticko-uremického syndrómu).

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

U pacientov liečených takrolimom sa v zriedkavých prípadoch pozorovala ventrikulárna hypertrofia alebo hypertrofia septa, čo bolo hlásené ako kardiomyopatie. Vo väčšine prípadov boli tieto udalosti reverzibilné a minimálna koncentrácia takrolimu v krvi bola oveľa vyššia ako odporúčaná maximálna hladina. K ďalším faktorom, ktoré zvyšujú riziko týchto klinických stavov, patrí existujúce ochorenie srdca, používanie kortikosteroidov, hypertenzia, dysfunkcia obličiek alebo pečene, infekcie, hromadenie tekutiny a edém. Vysokorizikovní pacienti užívajúci silné imunosupresíva musia byť preto sledovaní pomocou takých postupov ako je echokardiografia alebo EKG pred transplantáciou a po transplantácii (napr. na začiatku po 3 mesiacoch a potom po 9-12 mesiacoch). Ak vzniknú abnormality, treba zvážiť zníženie dávky takrolimu alebo zameniť liek za iné imunosupresívum. Takrolimus môže predĺžiť interval QT, ale v súčasnosti nie sú k dispozícii jasné dôkazy, že liek spôsobuje *Torsades de pointes*. Opatrnosť je potrebná u pacientov s diagnostikovaným vrodeným syndrómom dlhého intervalu QT alebo s podozrením na tento syndróm.

Lymfoproliferatívne poruchy a malignity

Bolo hlásené, že u pacientov liečených takrolimom vznikajú lymfoproliferatívne poruchy súvisiace s Epsteinovým-Barrovej vírusom (EBV) a ďalších malignít vrátane rakoviny kože a Kaposiho sarkómu (pozri časť 4.8). Kombinácia imunosupresív, napríklad antilymfocytových protilátok (napr. basiliximab, daklizumab) podávaných súbežne zvyšuje riziko lymfoproliferatívnych porúch súvisiacich s vírusom EBV. Bolo hlásené, že zvýšené riziko vzniku lymfoproliferatívnych porúch majú pacienti s negatívnym EBV-vírusovým kapsidovým antigénom (VCA). Pred začatím liečby Envarsusom sa má preto v tejto skupine pacientov overiť EBV-VCA sérológia. Počas liečby sa odporúča pozorné sledovanie spolu s EBV-PCR (polymerázová reťazová reakcia). Pozitívny výsledok EBV-PCR môže pretrvávajúť mesiace a *sám osebe* nenaznačuje lymfoproliferatívne ochorenie alebo lymfóm.

Tak, ako pri iných imunosupresívach, pre potenciálne riziko vzniku malígnych zmien kože sa má obmedziť vystavovanie kože slnečnému a ultrafialovému žiareniu nosením ochranného oblečenia a používaním krému s vysokým ochranným faktorom.

Riziko sekundárnej rakoviny nie je známe, podobne ako v prípade iných silných imunosupresívnych zlúčenín.

Vzhľadom na potenciálne riziko malígnych kožných zmien sa má obmedziť expozícia slnečnému svetlu a UV svetlu nosením ochranného odevu a používaním opaľovacieho krému s vysokým ochranným faktorom, podobne ako v prípade iných imunosupresívnych liekov.

Infekcie, vrátane oportúnnych infekcií

Pacienti liečení imunosupresívami vrátane Envarsusu majú zvýšené riziko infekcií vrátane oportúnnych infekcií (zapríčinených baktériami, plesňami, vírusmi a prvokmi), napr. CMV infekcia, nefropatia súvisiaca s vírusom BK a progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML) súvisiaca

s vírusom JC. Pacienti sú tiež vystavení zvýšenému riziku vzniku infekcií vírusovej hepatitídy (napr. reaktivácia hepatitídy B a C a infekcia *de novo*, ako aj hepatitída E, ktorá môže prejsť do chronickej formy). Tieto infekcie sú často spojené s vysokou celkovou imunosupresívnou záťažou a môžu viesť k závažným alebo smrteľným stavom vrátane rejekcie štepu, čo lekári majú vziať do úvahy pri diferenciálnej diagnostike u pacientov s imunosupresiou a zhoršujúcou sa funkciou pečene alebo obličiek alebo neurologickými symptómami. Prevencia a liečba má prebiehať v súlade s príslušnými klinickými usmerneniami.

Syndróm zadnej reverzibilnej encefalopatie (PRES)

Bolo hlásené, že u pacientov liečených takrolimom vzniká syndróm zadnej reverzibilnej encefalopatie (PRES). Ak sa u pacientov užívajúcich takrolimus vyskytnú symptómy naznačujúce syndróm PRES, ako je napríklad bolesť hlavy, zmena duševného stavu, záchvaty a poruchy zraku, treba vykonať rádiologické vyšetrenie (napr. MRI). Ak je diagnostikovaný syndróm PRES, odporúča sa primeraná kontrola krvného tlaku a záchvatov a okamžité vysadenie systémového takrolimu. Väčšina pacientov sa po zavedení príslušných opatrení úplne uzdraví.

Čistá aplázia červených krviniek

U pacientov liečených takrolimom boli hlásené prípady čistej aplázie červených krviniek (PRCA). Všetci pacienti udávali rizikové faktory pre PRCA, ako je napríklad infekcia zapríčinená parvovírusom B19, základné ochorenie alebo súbežná liečba liekom súvisiacim s PRCA.

Špeciálne skupiny pacientov

K dispozícii sú obmedzené skúsenosti u pacientov inej ako bielej rasy a u pacientov so zvýšeným imunologickým rizikom (napr. po opakovanej transplantácii, s dôkazom reaktivovaných protilátok na paneli, PRA).

U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene bude možno potrebné znížiť dávku (pozri časť 4.2).

Pomocné látky

Envarsus obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie galaktózy, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Metabolické interakcie

Systémovo dostupný takrolimus sa metabolizuje v pečeni prostredníctvom CYP3A4. K dispozícii sú tiež dôkazy o gastrointestinálnom metabolizme prostredníctvom CYP3A4 v črevnej stene. Súbežné užívanie liekov alebo rastlinných prípravkov, o ktorých je známe, že inhibujú alebo indukujú CYP3A4, môže ovplyvniť metabolizmus takrolimu, a tak zvýšiť alebo znížiť hladinu takrolimu v krvi. Podobne môže ukončenie užívania takýchto liekov alebo rastlinných prípravkov ovplyvniť rýchlosť metabolizmu takrolimu, a tým hladiny takrolimu v krvi.

Farmakokinetické štúdie naznačujú, že zvýšenie hladiny takrolimu v krvi pri súbežnom podávaní s inhibítormi CYP3A4 je predovšetkým následok zvýšenia perorálnej biodostupnosti takrolimu inhibíciou gastrointestinálneho metabolizmu. Vplyv na hepatálny klírens je menej výrazný.

Pri súbežnom používaní akýchkoľvek látok, ktoré by mohli meniť metabolizmus CYP3A4, sa dôrazne odporúča pod dohľadom špecialistu v oblasti transplantológie dôkladne sledovať hladiny takrolimu v krvi, funkčnosť štepu, rovnako ako aj predĺženie QT intervalu (na EKG), funkciu obličiek a ďalšie nežiaduce účinky vrátane neurotoxicity a nastaviť vhodnú dávku alebo prerušiť podávanie takrolimu, ak je to potrebné na udržanie podobnej expozície takrolimu (pozri časti 4.2 a 4.4). Podobne sa majú pacienti pozorne sledovať pri užívaní takrolimu súbežne s viacerými liečivami, ktoré ovplyvňujú CYP3A4, keďže účinky na expozíciu takrolimu môžu byť zosilnené alebo potlačené.

Lieky, ktoré majú účinky na takrolimus, sú uvedené v tabuľke nižšie. Zoznam príkladov vzájomných liekových interakcií nie je konečný ani úplný, preto je nutné prečítať si popis ku každému lieku, ktorý sa podáva súbežne s takrolimom, s cieľom oboznámiť sa s informáciami súvisiacimi so spôsobom metabolizmu, interakciami, možnými rizikami a konkrétnymi krokmi, ktoré treba uskutočniť v súvislosti so súbežným podávaním.

Lieky, ktoré majú účinky na takrolimus

Trieda alebo názov lieku/liečiva	Účinok na vzájomné liekové interakcie	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
Grapefruit alebo grapefruitový džús	Môže zvýšiť hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a zvýšiť riziko závažných nežiaducich reakcií (napr. neurotoxicita, predĺženie QT intervalu) [pozri časť 4.4].	Vyhýbajte sa konzumácii grapefruitov alebo grapefruitového džúsu.
Cyklosporín	Môže zvýšiť hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu. Okrem toho sa môžu vyskytnúť synergické/dodatočné nefrotoxické účinky.	Je nutné vyhýbať sa súbežnému užívaniu cyklosporínu a takrolimu [pozri časť 4.4].
Lieky so známymi nefrotoxickými alebo neurotoxickými účinkami: aminoglykozidy, inhibítory gyrázy, vankomycín, sulfametoxazol + trimetoprim, NSAIDs, ganciklovir, acyklovir, amfotericín B, ibuprofén, cidofovir, foskarnet	Môžu zvýšiť nefrotoxické alebo neurotoxické účinky takrolimu.	Je nutné vyhýbať sa súbežnému užívaniu takrolimu s liekmi so známymi nefrotoxickými alebo neurotoxickými účinkami. Ak nie je možné vyhnúť sa súbežnému podávaniu, sledujte funkciu obličiek a ostatné vedľajšie účinky a v prípade potreby upravte dávku takrolimu.

Trieda alebo názov lieku/liečiva	Účinok na vzájomné liekové interakcie	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
<p>Silné inhibítory CYP3A4: antimykotiká (napr. ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol), makrolidové antibiotiká (napr. telitromycín, troleandomycín, klaritromycín, josamycín), inhibítory HIV proteázy (napr. ritonavir, nelfinavir, sakvinavir), inhibítory HCV proteázy (napr. telaprevir, boceprevir a kombinácia ombitasviru a paritapreviru s ritonavírom, pri užívaní s dasabuvirom alebo bez neho), nefazodón, zosilňovač farmakokinetiky kobicistát a inhibítory kinázy idelalisib, ceritinib</p> <p>Boli pozorované aj silné interakcie s makrolidovým antibiotikom erytromycínom</p>	<p>Môžu zvýšiť hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a zvýšiť riziko závažných nežiaducich reakcií (napr. nefrotoxicita, neurotoxicita, predĺženie QT intervalu), čo si vyžaduje dôkladné sledovanie [pozri časť 4.4].</p> <p>Môžu sa vyskytnúť prípady rýchleho a prudkého zvýšenia hladín takrolimu už 1 – 3 dni po súbežnom podaní, aj napriek okamžitému zníženiu dávky takrolimu. Celková expozícia takrolimu sa môže zvýšiť viac ako 5-násobne. V prípade podávania v kombinácii s ritonavírom sa expozícia takrolimu môže zvýšiť viac ako 50-násobne. U takmer všetkých pacientov môže byť potrebné zníženie dávky takrolimu, môže byť nevyhnutné aj dočasné prerušenie podávania takrolimu.</p> <p>Účinok na koncentrácie takrolimu v krvi môže pretrvávať niekoľko dní po skončení súbežného podávania.</p>	<p>Odporúča sa vyhnúť súbežnému užívaniu. Ak nie je možné vyhnúť sa súbežnému užívaniu silného inhibítora CYP3A4, zvážte vynechanie dávky takrolimu v deň začatia užívania silného inhibítora CYP3A4. Takrolimus začnite znova podávať nasledujúci deň v zníženej dávke na základe koncentrácií takrolimu v krvi. Zmeny dávky a/alebo dávkovacej frekvencie takrolimu sa majú prispôbovať individuálne a upravovať podľa potreby na základe koncentrácie takrolimu na konci dávkovacieho intervalu, ktorá sa má vyšetriť na začiatku liečby, sledovať pravidelne počas liečby (už v prvých dňoch liečby) a znovu vyšetriť po skončení podávania inhibítora CYP3A4. Po skončení podávania sa má správna dávka a dávkovacia frekvencia takrolimu riadiť koncentraciami takrolimu v krvi. Dôkladne sledujte funkciu obličiek, predĺženie QT intervalu (na EKG) a ostatné vedľajšie účinky.</p>
<p>Mierne alebo slabé inhibítory CYP3A4: antimykotiká (napr. flukonazol, isavukonazol, klotrimazol, mikonazol), makrolidové antibiotiká (napr. azitromycín), blokátory kalciového kanála (napr. nifedipín, nikardipín, diltiazem, verapamil), amiodarón, danazol, etinylestradiol, lansoprazol, omeprazol, HCV antivirotiká elbasvir/grazoprevir a glecaprevir/pibrentasvir, CMV antivirotiká (letermovir) a inhibítory tyrozínkinázy (nilotinib, krizotinib, imatinib) a (čínske) rastlinné prípravky obsahujúce extrakty <i>Schisandra sphenanthera</i></p>	<p>Môžu zvýšiť hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a zvýšiť riziko závažných nežiaducich reakcií (napr. neurotoxicita, predĺženie QT intervalu) [pozri časť 4.4].</p> <p>Môže sa vyskytnúť rýchle zvýšenie hladín takrolimu.</p>	<p>Pravidelne sledujte hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu, začnite už niekoľko dní od začiatku súbežného podávania. V prípade potreby znížte dávku takrolimu [pozri časť 4.2].</p> <p>Dôkladne sledujte funkciu obličiek, predĺženie QT intervalu (na EKG) a ostatné vedľajšie účinky.</p>

Trieda alebo názov lieku/liečiva	Účinok na vzájomné liekové interakcie	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
<i>In vitro</i> sa nasledujúce liečivá ukázali ako potenciálne inhibítory metabolizmu takrolimu: bromkriptín, kortizón, dapsón, ergotamín, gestodén, lidokaín, mefenytoín, midazolam, nilvadipín, noretisterón, chinidín, tamoxifén	Môžu zvýšiť hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a zvýšiť riziko závažných nežiaducich reakcií (napr. neurotoxicita, predĺženie QT intervalu) [pozri časť 4.4].	Sledujte hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a v prípade potreby znížte dávku takrolimu [pozri časť 4.2]. Dôkladne sledujte funkciu obličiek, predĺženie QT intervalu (na EKG) a ostatné vedľajšie účinky.
Silné induktory CYP3A4: rifampicín, fenytoín, karbamazepín, apalutamid, enzalutamid, mitotán alebo ľubovník bodkovaný (<i>Hypericum perforatum</i>)	Môžu znížiť hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a zvýšiť riziko odmietnutia transplantovaného orgánu [pozri časť 4.4]. Maximálny účinok na koncentrácie takrolimu v krvi je možné dosiahnuť za 1 – 2 týždne po súbežnom podávaní. Účinok môže pretrvávajúť 1 – 2 týždne po dokončení liečby.	Odporúča sa vyhnúť súbežnému užívaniu. Ak nie je možné vyhnúť sa súbežnému užívaniu, u pacientov môže byť potrebné zvýšenie dávky takrolimu. Zmeny dávky takrolimu sa majú prispôbovať individuálne a upravovať podľa potreby na základe koncentrácie takrolimu na konci dávkovacieho intervalu, ktorá sa má stanoviť na začiatku, sledovať pravidelne počas súbežného podávania (už v prvých dňoch) a znovu stanoviť po dokončení súbežného užívania induktora CYP3A4. Po skončení užívania induktora CYP3A4 sa môže vyžadovať postupné zvýšenie dávky takrolimu. Dôkladne sledujte funkciu štetu.
Mierne induktory CYP3A4: metamizol, fenobarbital, izoniazid, rifabutín, efavirenz, etravirín, nevirapín Slabé induktory CYP3A4: flukloxacilín	Môžu znížiť hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a zvýšiť riziko odmietnutia transplantovaného orgánu [pozri časť 4.4].	Sledujte hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a v prípade potreby zvýšte dávku takrolimu [pozri časť 4.2]. Dôkladne sledujte funkciu štetu.
Kasposfungín	Môže znížiť hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a zvýšiť riziko odmietnutia transplantovaného orgánu. Mechanizmus interakcie nebol potvrdený.	Sledujte hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a v prípade potreby zvýšte dávku takrolimu [pozri časť 4.2]. Dôkladne sledujte funkciu štetu.

Trieda alebo názov lieku/liečiva	Účinok na vzájomné liekové interakcie	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
Lieky, o ktorých je známe, že majú vysokú afinitu na plazmatické proteíny, napr.: neselektívne nesteroidné protizápalové lieky (NSAIDs), perorálne podávané antikoagulancia alebo perorálne podávané antidiabetiká	Takrolimus sa vo veľkej miere viaže na plazmatické proteíny. Je nutné zvážiť možné interakcie s inými liečivami, o ktorých je známe, že majú vysokú afinitu na plazmatické proteíny.	Sledujte hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a v prípade potreby upravte dávku takrolimu [pozri časť 4.2].
Prokinetiká: metoklopramid, cisaprid, cimetidín a hydroxid horečnato-hlinitý	Môžu zvýšiť hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a zvýšiť riziko závažných nežiaducich reakcií (napr. neurotoxicita, predĺženie QT intervalu).	Sledujte hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a v prípade potreby znížte dávku takrolimu [pozri časť 4.2]. Dôkladne sledujte funkciu obličiek, predĺženie QT intervalu (na EKG) a ostatné vedľajšie účinky.
Udržiavacie dávky kortikosteroidov	Môžu znížiť hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a zvýšiť riziko odmietnutia transplantovaného orgánu [pozri časť 4.4].	Sledujte hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a v prípade potreby zvýšte dávku takrolimu [pozri časť 4.2]. Dôkladne sledujte funkciu štepu.
Vysoká dávka prednizolónu alebo metylprednizolónu	Môže mať vplyv na hladiny takrolimu v krvi (zvýšenie alebo zníženie) pri podávaní na liečbu akútneho odmietnutia transplantovaného orgánu.	Sledujte hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a v prípade potreby upravte dávku takrolimu.
Liečba priamo pôsobiacimi antivirotikami (DAA)	Môže mať vplyv na farmakokinetiku takrolimu vo forme zmien funkcie pečene počas liečby DAA, ktorá súvisí s klírensom vírusu hepatitídy. Môže sa vyskytnúť zníženie hladín takrolimu v krvi. Potenciál inhibície CYP3A4 niektorých DAA však môže potláčať tento účinok alebo viesť k zvýšeniu hladín takrolimu v krvi.	Sledujte hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a v prípade potreby upravte dávku takrolimu, aby sa zaistila nepretržitá účinnosť a bezpečnosť.
Kanabidiol (inhibítor P-gp)	Pri súbežnom podávaní takrolimu s kanabidiolom boli hlásené zvýšené koncentrácie takrolimu v krvi. Môže to byť spôsobené inhibíciou črevného P-glykoproteínu, čo vedie k zvýšenej biologickej dostupnosti takrolimu.	Takrolimus a kanabidiol sa majú súbežne podávať s opatrnosťou, pričom je potrebné starostlivo monitorovať vedľajšie účinky. Monitorujte minimálne koncentrácie takrolimu v plnej krvi a v prípade potreby upravte dávku takrolimu [pozri časti 4.2 a 4.4].

Súbežné podávanie takrolimu s inhibítorom cieľovej cicavčej kinázy rapamycínu (mTOR) (napr. sirolimus, everolimus) môže zvýšiť riziko trombotickej mikroangiopatie (vrátane trombotickej trombocytopenickej purpury a hemolyticko-uremického syndrómu) (pozri časť 4.4).

Keďže liečba takrolimom môže byť spojená s hyperkaliémiou alebo môže zvýšiť už existujúcu hyperkaliémiu, je potrebné sa vyhnúť vysokému príjmu draslíka alebo podaniu draslík šetriacich diuretík (napr. amilorid, triamterén alebo spironolaktón) (pozri časť 4.4). Pri súbežnom podávaní takrolimu s inými látkami, ktoré zvyšujú hladinu draslíka v sére, ako je trimetoprim a kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), je potrebná opatrnosť, keďže je známe, že trimetoprim pôsobí ako draslík šetriace diuretikum ako amilorid. Odporúča sa dôkladné sledovanie sérového draslíka.

Účinok takrolimu na metabolizmus iných liekov

Takrolimus je známy inhibítor enzýmu CYP3A4; súbežné užívanie takrolimu s liekmi, o ktorých je známe, že sú metabolizované enzýmom CYP3A4, môže preto ovplyvniť metabolizmus týchto liekov. Polčas cyklosporínu je pri súbežnom podávaní takrolimu predĺžený. Môže sa tiež vyskytnúť synergický/aditívny nefrotoxický účinok. Kombinované podávanie cyklosporínu a takrolimu sa preto neodporúča a pri podávaní takrolimu pacientom, ktorí predtým užívali cyklosporín, je potrebná obozretnosť (pozri časť 4.2 a 4.4).

Preukázalo sa, že takrolimus zvyšuje hladinu fenytoínu v krvi.

Keďže takrolimus môže znížiť klírens antikoncepcie na báze steroidov, čo vedie k zvýšenej expozícii hormónom, pri rozhodovaní o antikoncepcných opatreniach je potrebná mimoriadna obozretnosť.

K dispozícii sú obmedzené poznatky o interakciách medzi takrolimom a statínmi. Z klinických údajov vyplýva, že pri súbežnom podávaní takrolimu je farmakokinetika statínov zvyčajne nezmenená.

Údaje na zvieratách preukázali, že takrolimus by potenciálne mohol znížiť klírens a zvýšiť polčas pentobarbitalu a antipyrínu.

Kyselina mykofenolová

Pri prechode z kombinovanej liečby cyklosporínom, ktorý narúša enterohepatickú recirkuláciu kyseliny mykofenolovej, na takrolimus, ktorý nemá takýto účinok, je potrebné postupovať opatrne, pretože to môže viesť k zmenám expozície kyseline mykofenolovej. Lieky, ktoré narúšajú enterohepatický cyklus kyseliny mykofenolovej, majú potenciál znižovať plazmatické hladiny a účinnosť kyseliny mykofenolovej. Pri prechode z cyklosporínu na takrolimus alebo naopak, môže byť vhodné terapeutické monitorovanie hladiny kyseliny mykofenolovej.

Ďalšie interakcie, ktoré vedú ku klinicky škodlivým účinkom

Imunosupresíva môžu ovplyvniť reakciu na vakcináciu a vakcinácia počas liečby takrolimom môže byť menej účinná. Treba sa vyhnúť použitiu živých oslabených vakcín (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Údaje od žien ukazujú, že takrolimus prechádza cez placentu. Existuje riziko vzniku hyperkaliémie u novorodencov (napr. výskyt u novorodencov je 7,2 %, t. j. 8 zo 111), ktorá má tendenciu spontánne sa normalizovať. Liečbu takrolimom možno zvážiť u tehotných žien, ak nie je k dispozícii bezpečnejšia alternatíva a keď očakávaný prínos odôvodňuje potenciálne riziko pre plod. V prípade expozície *in utero* sa odporúča sledovanie novorodenca na potenciálne nežiaduce udalosti súvisiace s takrolimom (najmä účinok na obličky).

Výsledky z neintervenečnej postregistračnej štúdie bezpečnosti [EUPAS37025]

Postregistračná štúdia bezpečnosti analyzovala 2 905 gravidít z medzinárodného registra tehotenstiev u transplantovaných pacientok (*Transplant Pregnancy Registry International*, TPRI) a hodnotila výsledky u žien liečených takrolimom (383 hlásených prospektívne vrátane 247 pacientok s transplantáciou obličiek a 136 pacientok s transplantáciou pečene) a žien liečených inými imunosupresívami. Na základe obmedzených údajov (289 prospektívne hlásených gravidít s expozíciou takrolimu v 1. trimestri) výsledky štúdie nenaznačujú zvýšené riziko závažných malformácií. U žien liečených takrolimom bola pozorovaná vyššia prevalencia spontánneho potratu v porovnaní s alternatívnymi imunosupresívami. U pacientok s transplantáciou obličiek bola tiež vyššia prevalencia preeklampsie u žien liečených takrolimom. Celkovo však nebol dostatok dôkazov na vyvodenie záveru o riziku týchto výsledkov. U pacientok s transplantáciou obličiek a pečene vystavených takrolimu bolo 45 % až 55 % zo živonarodených detí predčasne narodených, pričom 75 % až 85 % malo normálnu pôrodnú hmotnosť vzhľadom na ich gestačný vek. Podobné výsledky boli pozorované pri iných imunosupresívach, hoci na vyvodenie záverov boli obmedzené dôkazy.

U potkanov a králikov takrolimus zapríčinil embryofetálnu toxicitu pri dávkach, ktoré predstavovali toxicitu aj pre matku (pozri časť 5.3).

Dojčenie

Údaje o ľuďoch preukazujú, že takrolimus sa vylučuje do materského mlieka. Keďže škodlivé účinky na novorodenca sa nemôžu vylúčiť, ženy by počas liečby Envarsusom nemali dojčiť.

Fertilita

U potkanov sa pozoroval negatívny účinok takrolimu na fertilitu samcov vo forme zníženého počtu a pohyblivosti spermií (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Envarsus má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Takrolimus môže zapríčiniť poruchy zraku a neurologické poruchy. Tento účinok môže byť zvýšený, ak sa Envarsus podáva spolu s alkoholom.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie takrolimu (vyskytujúce sa u > 10 % pacientov) sú tremor, porucha funkcie obličiek, hyperglykemické stavy, diabetes mellitus, hyperkaliémia, infekcie, hypertenzia a insomnie.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Frekvencia nežiaducich reakcií je definovaná ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej kategórie frekvencie sú nežiaduce účinky uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Infekcie a nákazy

Pacienti užívajúci takrolimus majú často zvýšené riziko infekcií (zapríčinených vírusmi, baktériami, plesňami a prvokmi). Priebeh existujúcich infekcií môže byť zhoršený. Môžu sa vyskytnúť generalizované aj lokalizované infekcie.

U pacientov liečených imunosupresívami vrátane takrolimu boli hlásené prípady CMV infekcie, nefropatie súvisiacej s vírusom BK, ako aj prípady progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML) súvisiacej s vírusom JC.

Benigne a maligne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (vrátane cýst a polypov)

Pacienti užívajúci imunosupresíva majú zvýšené riziko vzniku malignít. V súvislosti s liečbou takrolimom boli hlásené benígne, ako aj malígne novotvary vrátane lymfoproliferatívnych porúch súvisiacich s vírusom EBV, kožné malignity a Kaposiho sarkómu.

Poruchy imunitného systému

U pacientov užívajúcich takrolimus sa pozorovali alergické a anafylaktoidné reakcie (pozri časť 4.4).

Trieda orgánových systémov	Frekvencia nežiaducich reakcií					
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
<u>Poruchy krvi a lymfatického systému</u>		anémia, trombocytopénia, leukopénia, abnormálne výsledky testov červených krviniek, leukocytóza	koagulopatie, pancytopenia, neutropénia, abnormálne výsledky testov koagulácie a krvácania, trombotická mikroangiopatia	trombotická trombo-cytopenická purpura, hypoprotrombinémia		čistá aplázia červených krviniek, agranulocytóza, hemolytická anémia, febrilná neutropénia
<u>Poruchy endokrinného systému</u>				hirzutizmus		
<u>Poruchy metabolizmu a výživy</u>	diabetes mellitus, hyperglykemické stavy, hyperkaliémia	anorexia, metabolické acidózy, iné abnormality elektrolytov, hyponatriémia, hromadenie tekutiny, hyperurikémia, hypomagneziémia, hypokaliémia, hypokalciémia, znížená chuť do jedla, hypercholesterolémia, hyperlipidémia, hypertriglyceridémia, hypofosfatémia	dehydratácia, hypoglykémia, hypoproteínémia, hyperfosfatémia			
<u>Psychické poruchy</u>	insomnia	zmätenosť a dezorientácia, depresia, symptómy úzkosti, halucinácie, duševné poruchy, depresívna nálada, poruchy nálady, nočné mory	psychotická porucha			

Trieda orgánových systémov	Frekvencia nežiaducich reakcií					
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
<u>Poruchy nervového systému</u>	bolesť hlavy, tremor	poruchy nervového systému, záchvaty, poruchy vedomia, periférne neuropatie, závraty, parestézie a dyzestézie, porucha písania	encefalopatia, hemorágie centrálneho nervového systému a cerebrovaskulárne príhody, kóma, abnormality v reči a používaní jazyka, paralýza a paréza, amnézia	hypertónia	myasténia	syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (PRES)
<u>Poruchy oka</u>		poruchy oka, zahmlené videnie, fotofóbia	katarakta	slepota		očná neuropatia
<u>Poruchy ucha a labyrintu</u>		tinnitus	hypoakúzia	neuro-senzorická hluchota	porucha sluchu	
<u>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</u>		ischemické poruchy koronárnych artérií, tachykardia	zlyhávanie srdca, ventrikulárne arytmie a zástava srdca, supra-ventrikulárne arytmie, kardiomyopatie, ventrikulárna hypertrofia, palpitácie	perikardiálna efúzia	<i>Torsades de pointes</i>	
<u>Poruchy ciev</u>	hypertenzia	tromboembolické a ischemické udalosti, cievne hypotenzívne poruchy, hemorágia, poruchy periférnych ciev	trombóza hlbokých žíl v končatine, šok, infarkt			
<u>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</u>		poruchy pľúcneho parenchýmu, dyspnoe, pleurálna efúzia, kašeľ, faryngitída, nazálna kongescia a zápaly	zlyhávanie dýchania, poruchy dýchacieho traktu, astma	syndróm akútnej respiračnej tiesne		

Trieda orgánových systémov	Frekvencia nežiaducich reakcií					
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
<u>Poruchy gastrointestinálneho traktu</u>	hnačka, nauzea	gastrointestinálne príznaky a symptómy, vracanie, gastrointestinálna a abdominálna bolesť, gastrointestinálne zápalové stavy, gastrointestinálne hemorágie, gastrointestinálna ulcerácia a perforácia, ascites, stomatitída a ulcerácia, konstipácia, dyspeptické príznaky a symptómy, flatulencia, nadúvanie a distenzia, riedka stolica	akútna a chronická pankreatitída, peritonitída, paralytický ileus, choroba gastroezofágového refluxu, porucha vyprázdňovania žalúdka	pankreatická pseudocysta, subileus		
<u>Poruchy pečene a žlčových ciest</u>		poruchy žlčových ciest, hepatocelulárne poškodenie a hepatitída, cholestáza a žltáčka		venookluzívne ochorenie pečene, trombóza pečeneých artérií	zlyhávanie pečene	
<u>Poruchy kože a podkožného tkaniva</u>		vyrážka, pruritus, alopecia, akné, zvýšené potenie	dermatitída, fotosenzitivita	toxická epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm)	Stevensov-Johnsonov syndróm	
<u>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</u>		artralgia, bolesť chrbta, svalové kŕče, bolesť v končatine	poruchy kĺbov	znížená pohyblivosť		
<u>Poruchy obličiek a močových ciest</u>	porucha funkcie obličiek	zlyhávanie obličiek, akútne zlyhávanie obličiek, toxická nefropatia, renálna tubulárna nekróza, urinárne abnormality, oligúria, symptómy močového mechúra a močovodov	hemolytický uremický syndróm, anúria		nefropatia, hemoragická cystitída	
<u>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</u>			dysmenorea a uterinné krvácanie			

Trieda orgánových systémov	Frekvencia nežiaducich reakcií					
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
<u>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</u>		febrilné poruchy, bolesť a diskomfort, astenické stavy, edém, porucha vnímania telesnej teploty	ochorenie podobné chrípke, nervozita, abnormálne pocity, zlyhávanie viacerých orgánov, pocit tlaku v hrudníku, teplotná neznášanlivosť	pád, vred, tieseň v hrudníku, smäd	zvýšené množstvo tukového tkaniva	
<u>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</u>	abnormálne výsledky testov funkcie pečene	zvýšená hladina alkalickej fosfatázy v krvi, zvýšenie hmotnosti	zvýšená hladina amylázy, abnormálne výsledky EKG vyšetrenia, abnormálne výsledky srdcovej frekvencie a pulzu, zníženie hmotnosti, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi		abnormálny echokardiogram	
<u>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</u>		primárna dysfunkcia štepu				

Pri použití takrolimu sa pozorovali chyby v medikácii vrátane nevedomého, neúmyselného alebo nekontrolovaného nahradenia foriem takrolimu s okamžitým alebo predĺženým uvoľňovaním. Bolo hlásených niekoľko súvisiacich prípadov rejekcie transplantátu.

V klinických štúdiách, ktorých sa zúčastnili pacienti s transplantáciou obličky užívajúci Envarsus, najčastejšie nežiaduce reakcie (pozorovali sa najmenej u 2 % pacientov) boli tremor, diabetes mellitus, zvýšená hladina kreatinínu v krvi, infekcia močových ciest, hypertenzia, infekcia zapríčinená vírusom BK, porucha funkcie obličiek, hnačka, toxicita rôznych látok a toxická nefropatia, pričom je známe, že všetky tieto reakcie sa vyskytujú v príslušnej populácii pacientov pri imunosupresívnej liečbe.

Celkovo sa zdá, že nie je významný rozdiel medzi Envarsusom podávaným raz denne a kapsulami takrolimu s okamžitým uvoľňovaním (Prograf), pokiaľ ide o vzorec nežiaducich udalostí, v prípade ktorých je podozrenie, že sú zapríčinené skúmaným liekom.

K najčastejším nežiaducim reakciám (vyskytujú sa najmenej u 2 % pacientov) v klinických štúdiách, ktorých sa zúčastnili pacienti s transplantáciou pečene užívajúci Envarsus, patrili tremor, bolesť hlavy, únava, hyperkaliémia, hypertenzia, zlyhávanie obličiek, zvýšená hladina kreatinínu v krvi, závraty, hepatitída C, svalové spazmy, infekcia tinea, leukopénia, sínusitída a infekcie horných dýchacích ciest (URTI), pričom je známe, že všetky tieto reakcie sa vyskytujú v príslušnej populácii pacientov liečených imunosupresívom. Pokiaľ ide o vzorec podozrivých nežiaducich reakcií lieku, zdá sa, že medzi Envarsusom podávaným raz denne a kapsulami takrolimu s okamžitým uvoľňovaním (Prograf) nie je významný rozdiel, podobne ako v prípade príjemcov obličkového transplantátu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Skúsenosti s predávkovaním sú obmedzené. Pri užívaní takrolimu bolo hlásených niekoľko prípadov náhodného predávkovania. K symptómom patrilo tremor, bolesť hlavy, nauzea a vracanie, infekcie, urtikária, letargia a zvýšená hladina dusíka z močoviny v krvi, sérového kreatinínu a hladiny alanínaminotransferázy.

K dispozícii nie je žiadne konkrétne antidotum pre liečbu takrolimom. V prípade predávkovania sa majú zaviesť celkové podporné opatrenia a symptomatická liečba.

Na základe vysokej molekulovej hmotnosti, slabej rozpustnosti vo vode a rozsiahlej väzby na erythrocyty a plazmatické proteíny sa predpokladá, že takrolimus sa neodstráni dialýzou. U niektorých pacientov s veľmi vysokou plazmatickou hladinou bola pri znížení toxických koncentrácií účinná hemofiltrácia alebo diafiltrácia. V prípadoch perorálnej intoxikácie môže pomôcť výplach žalúdka a/alebo použitie adsorbentov (napríklad aktívneho uhlia), ak sa použijú krátko po prijímaní lieku. Treba však poznamenať, že pokiaľ ide o predávkovanie Envarsusu, k dispozícii nie sú žiadne priame skúsenosti.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresíva, inhibítory kalcineurínu, ATC kód: L04AD02

Mechanizmus účinku

Zdá sa, že účinky takrolimu sú na molekulárnej úrovni sprostredkované väzbou na cytozólový proteín (FKBP12), ktorý je zodpovedný za vnútrobunkovú akumuláciu zlúčeniny. Komplex FKBP12-takrolimus sa špecificky a kompetitívne viaže na kalcineurín, ktorý inhibuje, čo vedie k inhibícii dráh transdukcie signálu pre bunky T závislej od vápnika, čo bráni transkripcii samostatného súboru cytokínových génov.

Farmakodynamické účinky

Takrolimus je veľmi silný imunosupresívny liek s preukázaným účinkom v experimentoch *in vitro* aj *in vivo*.

Takrolimus inhibuje najmä vytváranie cytotoxických lymfocytov, ktoré sú väčšinou zodpovedné za rejekciu štepov. Takrolimus suprimuje aktiváciu buniek T a proliferáciu buniek B závislých od pomocných buniek T, ako aj vytváranie lymfokínov (napríklad interleukínov-2, -3 a γ -interferónu) a expresiu receptora pre interleukín-2.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Výsledky z klinických štúdií s takrolimom podávaným raz denne

Transplantácia obličky

Účinnosť a bezpečnosť liekov Envarsus a Prograf v kombinácii s mykofenolátom mofetilom (MMF), kortikosteroidmi a antagonistom receptora IL-2, čo je štandardná starostlivosť, sa porovnávali v jednej randomizovanej dvojito zaslepenej štúdií s dvomi skupinami užívajúcimi placebo u 543 príjemcov obličkového transplantátu *de novo*.

Percento pacientov, ktorí mali jednu alebo viac epizód klinicky podozrivej a liečenej rejeckie počas štúdie trvajúcej 360 dní, bolo 13,8 % pre skupinu užívajúcu liek Envarsus (N = 268) a 15,6 % pre skupinu užívajúcu liek Prograf (N = 275). Miera udalostí centrálne čítanej akútnej rejeckie potvrdennej biopsiou (BPAR) počas štúdie trvajúcej 360 dní bola 13,1 % v skupine užívajúcej liek Envarsus (N = 268) a 13,5 % v skupine užívajúcej liek Prograf (N = 275). Miera zlyhania účinnosti na základe zloženého parametra úmrtia, straty štepu, centrálne čítanej BPAR a straty do sledovania bola 18,3 % v skupine užívajúcej liek Envarsus a 19,6 % v skupine užívajúcej liek Prograf. Rozdiel v liečbe (Envarsus-Prograf) bol -1,35 % (95 % interval spoľahlivosti [-7,94 %, 5,27 %]). Smrteľné nežiaduce udalosti počas liečby sa vyskytli u 1,8 % pacientov užívajúcich liek Envarsus a u 2,5 % pacientov užívajúcich liek Prograf.

Účinnosť a bezpečnosť liekov Envarsus a Prograf, ktoré sa podávali v kombinácii s mykofenolátom mofetilom (MMF) alebo mykofenolátom sodným (MPS) a kortikosteroidmi, sa porovnávali u 324 stabilných príjemcov transplantátu obličky. Miera udalostí pre lokálne interpretovanú BPAR počas štúdie, ktorá trvala 360 dní, bola 1,2 % v skupine užívajúcej Envarsus (N = 162) po prechode z Prografu v dávkovom pomere 1:0,7 (mg:mg) a 1,2 % v skupine, ktorá dostávala udržiavaciu liečbu Prografom (N = 162). Miera zlyhania účinnosti zistená na základe zloženého parametra úmrtia, straty štepu, lokálne interpretovanej BPAR a straty do sledovania bola 2,5 % v skupine užívajúcej Envarsus aj v skupine užívajúcej Prograf. Rozdiel v liečbe (Envarsus - Prograf) bol 0 % (95 % interval spoľahlivosti [-4,21 %, 4,21 %]). Miera neúspešnosti liečby na základe rovnakého zloženého parametra s centrálne interpretovanou BPAR bola 1,9 % v skupine užívajúcej Envarsus a 3,7 % v skupine užívajúcej Prograf (95 % interval spoľahlivosti [-6,51 %, 2,31 %]). Smrteľné nežiaduce udalosti, ktoré sa pozorovali počas liečby, sa vyskytli u 1,2 % pacientov užívajúcich Envarsus a u 0,6 % pacientov užívajúcich Prograf.

Transplantácia pečene

Farmakokinetika, účinnosť a bezpečnosť lieku Envarsus a takrolimu, kapsuly s okamžitým uvoľňovaním, v kombinácii s kortikosteroidmi sa porovnávali u 117 príjemcov pečeneového transplantátu, z ktorých 88 boli liečení liekom Envarsus. V štúdiu skúmajúcej pacientov s pečeneovým transplantátom *de novo* bolo 29 subjektov liečených liekom Envarsus. Miera udalostí akútnej rejeckie potvrdennej biopsiou v období štúdie trvajúcej 360 dní v skupine užívajúcej liek Envarsus a v skupine užívajúcej takrolimus s okamžitým uvoľňovaním sa výrazne neodlišovala. Celkový výskyt smrteľných nežiaducich udalostí počas liečby v kombinovanej skupine pacientov s pečeneovým transplantátom *de novo* a stabilizovaných pacientov s pečeneovým transplantátom v skupine užívajúcej liek Envarsus a v skupine užívajúcej takrolimus s okamžitým uvoľňovaním sa výrazne neodlišoval.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Perorálna biologická dostupnosť lieku Envarsus sa znížila, keď sa liek podával po jedle; miera absorpcie sa znížila o 55 % a maximálna plazmatická koncentrácia sa znížila o 22 %, keď sa liek podával ihneď po jedle s vysokým obsahom tuku. Liek Envarsus sa má preto užívať zvyčajne nalačno, aby sa dosiahla maximálna absorpcia.

Preukázalo sa, že takrolimus sa u človeka môže absorbovať cez gastrointestinálny trakt. Dostupný takrolimus sa zvyčajne rýchlo absorbuje. Envarsus je forma takrolimu s predĺženým uvoľňovaním, čo vedie k rozšírenému profilu perorálnej absorpcie s priemerným časom do maximálnej koncentrácie v krvi (C_{max}) v rovnovážnom stave približne 6 hodín (t_{max}).

Absorpcia je variabilná a priemerná perorálna biologická dostupnosť takrolimu je v rozsahu 20 % - 25 % (individuálny rozsah u dospelých pacientov je 6 % - 43 %). Perorálna biologická dostupnosť je u pacientov s transplantátom obličky približne o 40 % vyššia v prípade Envarsusu v porovnaní s rovnakou dávkou formy takrolimu s okamžitým uvoľňovaním (Prograf).

V prípade Envarsusu sa pozorovali vyššie hodnoty $C_{priem.}$ (~50 %), znížený výkyv maximum - minimum (C_{max}/C_{min}) a dlhší čas T_{max} v porovnaní s formou takrolimu s okamžitým uvoľňovaním

(Prograf) a takrolimom podávaným raz denne (Advagraf). Priemerné hodnoty C_{max} , percentuálny stupeň výkyvov a percentuálny stupeň kolísania boli významne nižšie pri podávaní tabliet Envarsusu.

Medzi AUC a minimálnymi hladinami v celej krvi v rovnovážnom stave pre Envarsus je silná korelácia. Sledovanie minimálnych hladín v celej krvi preto poskytuje dobrý odhad systémovej expozície.

Z výsledkov testu *in vitro* vyplýva, že *in vivo* sa nepozoruje riziko dávkového dumpingu v súvislosti s príjmom alkoholu.

Distribúcia

Distribúcia takrolimu u človeka po intravenóznei infúzii sa môže opísať ako dvojfázová.

V systémovej obehu sa takrolimus silno viaže na erytrocyty, čo vedie k približnému distribučnému pomeru celej krvi/plazmatických koncentrácií 20:1. V plazme sa takrolimus viaže vo veľkej miere (> 98,8 %) na plazmatické proteíny, najmä na sérový albumín a α -1-kyslý glykoproteín. Takrolimus sa extenzívne distribuuje v tele. Distribučný objem v rovnovážnom stave na základe plazmatických koncentrácií je približne 1 300 l (u zdravých subjektov). Zodpovedajúce údaje na základe celej krvi boli v priemere 47,6 l.

Biotransformácia

Takrolimus sa vo veľkej miere metabolizuje v pečeni, najmä prostredníctvom cytochrómom P450-3A4 (CYP3A4) a cytochrómom P450-3A5 (CYP3A5). Takrolimus je vo veľkej miere metabolizovaný tiež v črevnej stene. Identifikovalo sa niekoľko metabolitov. Preukázalo sa, že len jeden z nich má imunosupresívny účinok *in vitro* podobný účinku takrolimu. Ďalšie metabolity majú len slabý alebo žiadny imunosupresívny účinok. V systémovej obehu je prítomný len jeden z neaktívnych metabolitov v nízkej koncentrácii. Metabolity preto neprispievajú k farmakologickému účinku takrolimu.

Eliminácia

Takrolimus je látka s nízkym klírensom. U zdravých subjektov bol priemerný celkový telesný klírens odhadnutý z koncentrácií v celej krvi 2,25 l/h. U dospelých pacientov s transplantátom obličky, pečene a srdca sa pozorovali hodnoty 4,1 l/h, 6,7 l/h a 3,9 l/h. Predpokladá sa, že za vyššiu mieru klírensu pozorovanú po transplantácii sú zodpovedné také faktory, ako je napríklad nízky hematokrit a hladina proteínov, čo vedie k zvýšeniu nenaviazanej frakcie takrolimu alebo zvýšenému metabolizmu indukovanému kortikosteroidmi.

Polčas takrolimu je dlhý a variabilný. U zdravých subjektov je priemerný polčas v celej krvi približne 30 hodín.

Po intravenóznom a perorálnom podaní takrolimu označeného rádioaktívnym uhlíkom ^{14}C sa väčšina rádioaktivity vylúčila v stolici. Približne 2 % rádioaktivity sa vylúčilo v moči. Menej ako 1 % nezmeneného takrolimu sa zistilo v moči a stolici, z čoho vyplýva, že takrolimus sa pred vylúčením takmer úplne metabolizuje: hlavnou cestou eliminácie je žlč.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Hlavné postihnuté orgány v štúdiách toxicity na potkanoch a paviánoch boli obličky a pankreas.

U potkanov takrolimus zapríčinil toxický účinok na nervový systém a oči. U králikov sa pozoroval reverzibilný kardiotoxický účinok po intravenóznom podaní takrolimu.

U potkanov a králikov sa pozorovala embryofetálna toxicita, ktorá sa obmedzila na dávky, ktoré zapríčinili výraznú toxicitu u matiek. U potkanov sa pri použití toxických dávok pozorovala porucha reprodukčnej funkcie u samíc vrátane pôrodu a u potomstva sa pozorovala znížená pôrodná hmotnosť, životaschopnosť a rast.

U potkanov sa pozoroval negatívny účinok takrolimu na fertilitu samcov vo forme zníženého počtu a pohyblivosti spermií.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Hypromelóza
Monohydrát laktózy
Makrogol 6000
Poloxamér 188
Stearát horečnatý
Kyselina tartarová (E334)
Butylovaný hydroxytoluén (E321)
Dimetikón 350

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov.

Po otvorení obalu z hliníkovej fólie: 45 dní.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale z hliníkovej fólie na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/ALU blistre obsahujúce 10 tabliet s predĺženým uvoľňovaním. 3 blistre sú zabalené spolu v obale z hliníkovej fólie obsahujúcom vysušovadlo.

Veľkosti balenia obsahujúce 30, 60 a 90 tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Envarsus 0,75 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

EU/1/14/935/001

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

Envarsus 1 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

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

Envarsus 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. júla 2014
Dátum posledného predĺženia registrácie: 6. júna 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via San Leonardo 96
43122 Parma
Taliansko

Rottendorf Pharma GmbH

Ostenfelder Strasse 51-61
D-59320 Ennigerloh
Nemecko

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Rakúsko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením lieku na trh má držiteľ rozhodnutia o registrácii v každom členskom štáte odsúhlasiť obsah a formát vzdelávacieho programu s miestnym kompetentným úradom. Držiteľ rozhodnutia o registrácii má zabezpečiť, aby bol pri uvedení lieku na trh lekárom, o ktorých sa predpokladá, že budú predpisovať Envarsus, poskytnutý vzdelávací balíček.

Vzdelávací balíček pre lekárov má obsahovať:

- Súhrn charakteristických vlastností lieku a písomná informácia pre používateľa
- Vzdelávacia príručka pre lekárov
- Pohotovostná karta, ktorá sa odovzdá pacientovi spolu s liekom.

Vzdelávacia príručka pre lekárov má obsahovať nasledujúce kľúčové informácie:

- Schválené indikácie
- Nutnosť venovania pozornosti liekovej forme (s predĺženým uvoľňovaním) a dávkovaniu (podanie jedenkrát denne) pri predpisovaní a vydávaní lieku.
- Dôležitosť, aby nedošlo k neúmyselnej zámene medzi liekmi obsahujúcimi takrolimus a riziko nedostatočného a nadmerného dávkovania, ak je monitorovanie neprimerané.
- Klinické riziká súvisiace s nedostatočným a nadmerným dávkovaním.
- Potreba dohľadu a monitorovania špecialistom, ak sa urobí klinické rozhodnutie, že pacient prejde na liečbu inými liekmi obsahujúcimi takrolimus.
- Úloha pohotovostnej karty pre pacientov na zaistenie toho, aby boli pacienti oboznámení s liekom, ktorí užívajú a s odporúčaniami pre jeho bezpečné a účinné použitie. To sa týka najmä dávkovania jedenkrát denne a nutnosti predísť zmene liečby na iné lieky obsahujúce takrolimus, okrem prípadov, keď to odporučí lekár a pacienta monitoruje.

Pohotovostná karta pre pacientov má obsahovať nasledujúce kľúčové informácie:

- Názov lieku
- Zdôraznenie, že dávkovanie je jedenkrát denne
- Nutnosť predísť zmene liečby na iné lieky obsahujúce takrolimus, okrem prípadov, keď to odporučí lekár a pacienta monitoruje.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA NA BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Envarsus 0,75 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
takrolimus

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 0,75 mg takrolimu (ako monohydrát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie si prečítajte v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 tabliet s predĺženým uvoľňovaním
60 tabliet s predĺženým uvoľňovaním
90 tabliet s predĺženým uvoľňovaním

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie.
Raz denne.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Neprehltnite vysušovadlo.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Všetky tablety s predĺženým uvoľňovaním použite do 45 dní po otvorení hliníkového obalu.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.
Uchovávajúte v pôvodnom obale z hliníkovej fólie na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Envarsus 0,75 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Envarsus 0,75 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
tacrolimus

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Chiesi

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Raz denne

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OBAL Z HLINÍKOVEJ FÓLIE**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Envarsus 0,75 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
tacrolimus
Na perorálne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

30 tabliet

6. INÉ

Všetky tablety s predĺženým uvoľňovaním použite do 45 dní po otvorení hliníkového obalu.
Uchovávajte v pôvodnom obale z hliníkovej fólie na ochranu pred svetlom.
Raz denne.

Chiesi

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA NA BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Envarsus 1 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
takrolimus

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 1 mg takrolimu (ako monohydrát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie si prečítajte v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 tabliet s predĺženým uvoľňovaním
60 tabliet s predĺženým uvoľňovaním
90 tabliet s predĺženým uvoľňovaním

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie
Raz denne

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Neprehltnite vysušovadlo.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Všetky tablety s predĺženým uvoľňovaním použite do 45 dní po otvorení hliníkového obalu.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.
Uchovávajúte v pôvodnom obale z hliníkovej fólie na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Envarsus 1 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Envarsus 1 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
tacrolimus

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Chiesi

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Raz denne

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OBAL Z HLINÍKOVEJ FÓLIE**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Envarsus 1 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
tacrolimus
Na perorálne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

30 tabliet

6. INÉ

Všetky tablety s predĺženým uvoľňovaním použite do 45 dní po otvorení hliníkového obalu.
Uchovávajte v pôvodnom obale z hliníkovej fólie na ochranu pred svetlom.
Raz denne.

Chiesi

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA NA BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Envarsus 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
takrolimus

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 4 mg takrolimu (ako monohydrát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie si prečítajte v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 tabliet s predĺženým uvoľňovaním
60 tabliet s predĺženým uvoľňovaním
90 tabliet s predĺženým uvoľňovaním

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie
Raz denne

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Neprehltnite vysušovadlo.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Všetky tablety s predĺženým uvoľňovaním použite do 45 dní po otvorení hliníkového obalu.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.
Uchovávajúte v pôvodnom obale z hliníkovej fólie na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Envarsus 4 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Envarsus 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
tacrolimus

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Chiesi

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Raz denne

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OBAL Z HLINÍKOVEJ FÓLIE**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Envarsus 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
tacrolimus
Na perorálne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

30 tabliet

6. INÉ

Všetky tablety s predĺženým uvoľňovaním použite do 45 dní po otvorení hliníkového obalu.
Uchovávajte v pôvodnom obale z hliníkovej fólie na ochranu pred svetlom.
Raz denne.

Chiesi

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Envarsus 0,75 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním Envarsus 1 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním Envarsus 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

takrolimus

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Envarsus a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Envarsus
3. Ako užívať Envarsus
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Envarsus
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Envarsus a na čo sa používa

Envarsus obsahuje liečivo takrolimus. Je to imunosupresívum. Po transplantácii obličky alebo pečene sa imunitný systém vášho tela bude snažiť odmietnuť nový orgán.

Envarsus sa používa na kontrolu imunitnej reakcie vášho tela, čo telu umožní prijať transplantovaný orgán.

Envarsus môžete užívať aj na prebiehajúcu rejekciu (odmietnutie) transplantovanej obličky, pečene, srdca alebo iného orgánu, keď predchádzajúca liečba, ktorú ste dostávali, nebola dostatočná na kontrolu tejto imunitnej reakcie po transplantácii.

Envarsus sa používa u dospelých.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Envarsus

Neužívajte Envarsus

- ak ste alergický na takrolimus alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak ste alergický na sirolimus alebo na ktorékoľvek makrolidové antibiotikum (napr. erytromycín, klaritromycín, josamycín).

Upozornenia a opatrenia

Envarsus obsahuje liečivo takrolimus v tablete s predĺženým uvoľňovaním. Envarsus sa užíva raz denne a **nie** je zameniteľný s inými existujúcimi liekmi obsahujúcimi takrolimus (s okamžitým uvoľňovaním alebo s predĺženým uvoľňovaním) na základe rovnakej dávky.

Predtým, ako začnete užívať Envarsus, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- ak máte, alebo ste mali problémy s pečeňou,
- ak máte hnačku trvajúcu dlhšie ako jeden deň,
- ak užívate lieky uvedené nižšie „Iné lieky a Envarsus“,
- ak máte zmenenú elektrickú aktivitu srdca nazývanú „Predĺžený interval QT“,
- ak pociťujete silnú bolesť brucha sprevádzanú inými príznakmi ako je triaška, horúčka, nevoľnosť alebo vracanie alebo bez nich,
- infekcia vedúca k problémom s vašimi obličkami alebo k neurologickým príznakom,
- bolesť hlavy, zmenený duševný stav, záchvaty a poruchy videnia,
- slabosť, zmeny farby kože alebo očí, ľahko vznikajúce podliatiny, infekcia, kašeľ, anémia.
- ak máte alebo ste mali poškodenie najmenších krvných ciev, známe ako trombotická mikroangiopatia/trombotická trombocytopenická purpura/hemolyticko-uremický syndróm. Povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás objaví horúčka, modriny pod kožou (ktoré sa môžu prejavovať ako červené bodky), nevysvetliteľná únava, zmätenosť, zožltnutie kože, alebo očí, znížená tvorba moču, strata zraku a záchvaty (pozri časť 4). Keď sa takrolimus užíva spolu so sirolimom alebo everolimom, riziko vzniku týchto príznakov sa môže zvýšiť.

Vyhňte sa užívaniu akýchkoľvek rastlinných liečiv, napr. ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*) alebo iných rastlinných prípravkov, pretože môžu ovplyvniť účinnosť a dávku Envarsusu, ktorú potrebujete užiť. V prípade pochybností sa pred užitím rastlinných prípravkov alebo liečiv poraďte so svojím lekárom.

Váš lekár vám možno bude musieť upraviť dávku Envarsusu alebo rozhodne liečbu takrolimom ukončiť.

Mali by ste byť v pravidelnom kontakte s vašim lekárom. Z času na čas vám lekár bude možno musieť vyšetriť krv, moč, srdce alebo oči, aby určil správnu dávku Envarsusu.

Počas užívania Envarsusu obmedzte vystavovanie sa slnku a UV (ultrafialovému) svetlu, pretože imunosupresíva môžu zvýšiť riziko vzniku kožnej rakoviny. Noste vhodný ochranný odev a používajte opaľovací krém s vysokým ochranným faktorom proti slnku.

Deti a dospelí

Použitie Envarsusu sa neodporúča u detí a dospelých mladších ako 18 rokov.

Iné lieky a Envarsus

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekárske predpis a rastlinných prípravkov, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Neodporúča sa užívať Envarsus spolu s cyklosporínom (ďalší liek, ktorý sa používa na prevenciu odvrhnutia transplantovaného orgánu).

Ak potrebujete navštíviť lekára iného, ako je váš špecialista v oblasti transplantológie, oznámte mu, že užívate takrolimus. Ak by ste mali užívať iný liek, ktorý by mohol zvýšiť alebo znížiť hladiny takrolimu v krvi, môže byť potrebná konzultácia vášho lekára so špecialistom v oblasti transplantológie.

Hladina Envarsusu v krvi môže byť ovplyvnená ďalšími liekmi, ktoré užívate a hladina iných liekov v krvi môže byť ovplyvnená užívaním Envarsusu, čo môže vyžadovať vysadenie lieku, zvýšenie alebo zníženie dávky Envarsusu.

U niektorých pacientov došlo pri užívaní iných liekov k zvýšeniu hladín takrolimu v krvi. To môže spôsobiť závažné vedľajšie účinky, ako napr. problémy s obličkami, problémy s nervovým systémom a poruchy srdcového rytmu (pozri časť 4).

Účinnosť na hladiny lieku Envarsus v krvi sa môže vyskytnúť veľmi skoro po začatí liečby iným liekom, preto môže byť potrebné časté a nepretržité sledovanie hladín lieku Envarsus v krvi v období prvých pár dní od začatia liečby iným liekom a pravidelne kým liečba iným liekom pokračuje. Niektoré iné lieky môžu spôsobiť zníženie hladín takrolimu v krvi, čo môže zvýšiť riziko odmietnutia transplantovaného orgánu. Povedzte lekárovi, ak užívate alebo ste nedávno užívali tieto lieky:

- lieky proti plesniam a antibiotiká, najmä takzvané makrolidové antibiotiká, ktoré sa používajú na liečbu infekcií (napr. ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, klotrimazol, isavuconazol, mikonazol, kaspofungín, telitromycín, erytromycín, klaritromycín, josamycín, azitromycín, rifampicín, rifabutín, izoniazid a flukloxacilín),
- letermovir, používaný na prevenciu ochorenia spôsobeného CMV (ľudským cytomegalovírusom),
- inhibítory HIV proteázy (napr. ritonavir, nelfinavir, sachinavir), posilňujúce liečivo kobicistát a kombinované lieky alebo nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy HIV (efavirenz, etravirín, nevirapín), ktoré sa používajú na liečbu infekcie zapríčinennej vírusom HIV,
- inhibítory HCV proteázy (napr. telaprevir, boceprevir, kombinácia ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru s dasabuvirom alebo bez neho, elbasvir/grazoprevir a glecaprevir/pibrentasvir), ktoré sa používajú na liečbu hepatitídy C,
- nilotinib a imatinib, idelalisib, ceritinib, krizotinib, apalutamid, enzalutamid alebo mitotán, (ktoré sa používajú na liečbu určitých typov rakoviny),
- kyselina mykofenolová, ktorá sa používa na potlačenie imunitného systému, aby sa zabránilo odmietnutiu transplantátu,
- lieky na žalúdočný vred a reflux kyseliny (napr. omeprazol, lansoprazol alebo cimetidín),
- antiemetiká, ktoré sa používajú na liečbu nevoľnosti a vracania (napr. metoklopramid),
- cisaprid alebo antacidum obsahujúce hydroxid horečnato-hlinitý, ktoré sa používajú na pálenie záhy,
- antikoncepcné tabletky na zabránenie otehotneniu alebo inú hormonálnu liečbu obsahujúcu etinylestradiol, hormonálnu liečbu obsahujúcu danazol,
- lieky, ktoré sa používajú na liečbu vysokého krvného tlaku alebo problémy so srdcom (napr. nifedipín, nikardipín, diltiazem a verapamil),
- antiarytmické látky (napr. amiodarón), ktoré sa používajú na kontrolu arytmie (nerovnomerného srdcového pulzu),
- lieky známe ako statíny, ktoré sa používajú na liečbu zvýšenej hladiny cholesterolu a triglyceridov,
- karbamazepín, fenytoín alebo fenobarbital, ktoré sa používajú na liečbu epilepsie,
- metamizol používaný na liečbu bolesti a horúčky,
- kortikosteroidy prednizolón a metylprednizolón, ktoré patria do triedy kortikosteroidov, ktoré sa používajú na liečbu zápalov alebo na potlačenie imunitného systému (napr. pri odvrhnutí transplantátu),
- nefazodón, ktorý sa používa na liečbu depresie,
- rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) alebo výťažky z rastliny *Schisandra sphenanthera*,
- kanabidiol (používa sa okrem iného na liečbu záchvatov).

Ak sa liečite na hepatitídu C, povedzte to svojmu lekárovi. Liečba liekmi na hepatitídu C môže zmeniť funkciu vašej pečene a ovplyvniť hladiny takrolimu v krvi. Hladiny takrolimu v krvi môžu klesnúť alebo sa zvýšiť v závislosti od liekov predpísaných na liečbu hepatitídy C. Po začatí liečby hepatitídy C, váš lekár pravdepodobne bude musieť dôkladne sledovať hladiny takrolimu v krvi a urobiť potrebné úpravy dávky Envarsusu.

Ak užívate alebo potrebujete užívať ibuprofen (používa sa na liečbu horúčky, zápalu a bolesti), antibiotiká (kotrimoxazol, vankomycín alebo aminoglykozidy, ako napr. gentamycín), amfotericín B (používa sa na liečbu plesňových infekcií) alebo antivírusové lieky (používajú sa na liečbu vírusových infekcií, napr. aciklovir, ganciklovir, cidofovir, foskarnet), povedzte to lekárovi. Keď sa tieto lieky užívajú spolu s Envarsusom, môže to zhoršiť problémy s obličkami alebo s nervovým systémom.

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate sirolimus alebo everolimus. Keď sa takrolimus užíva spolu so sirolimom alebo everolimom, riziko vzniku trombotickej mikroangiopatie, trombotickej trombocytopenickej purpury a hemolyticko-uremického syndrómu sa môže zvýšiť (pozri časť 4).

Počas užívania Envarsusu musí váš lekár tiež vedieť, či užívate výživové doplnky obsahujúce draslík alebo určité diuretiká (tzv. „močopudné“ lieky), ktoré sa používajú na liečbu zlyhania srdca, vysokého krvného tlaku a ochorenia obličiek (napr. amilorid, triamterén alebo spironolaktón), alebo antibiotiká trimetoprim alebo kotrimoxazol, ktoré môžu zvýšiť hladinu draslíka v krvi, nesteroidné protizápalové lieky (NSAID, napr. ibuprofen), ktoré sa používajú na liečbu horúčky, zápalu a bolesti, antikoagulanty (na riedenie krvi) alebo perorálne (ústami užívané) lieky na cukrovku.

Ak sa musíte dať zaočkovať akoukoľvek vakcínou, povedzte to predtým lekárovi.

Envarsus a jedlo a nápoje

Počas užívania Envarsusu nekonzumujte grapefruitu (ani vo forme džusu), pretože to môže ovplyvniť hladinu lieku v krvi.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek. Výsledky tehotenstva u žien liečených takrolimom a žien liečených inými imunosupresívami hodnotila jedna štúdia. Hoci v tejto štúdii nebol dostatok dôkazov na vyvodenie záverov, u pacientok s transplantáciou pečene a obličiek liečených takrolimom bol hlásený vyšší výskyt potratov a u pacientok s transplantáciou obličiek vyšší výskyt pretrvávajúcej hypertenzie spojenej so stratou bielkovín močom, ktorá sa rozvíja počas tehotenstva alebo v období po pôrode (stav nazývaný preeklampsia). Nezistilo sa zvýšené riziko závažných vrodených chýb spojených s používaním Envarsusu.

Takrolimus prechádza do materského mlieka. Počas užívania Envarsusu by ste preto nemali dojčiť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nevedzte motorové vozidlá a neobsluhujte žiadne prístroje alebo stroje, ak máte závraty alebo ak ste ospalý, alebo ak máte problémy s jasným videním po užití Envarsusu. Tieto účinky sú častejšie, ak súčasne požívate alkohol.

Envarsus obsahuje laktózu

Envarsus obsahuje laktózu (mliečny cukor).

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

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať Envarsus

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Tento liek vám môže predpísať iba lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou pacientov s transplantátom.

Dôležitá informácia

Vždy, keď si idete vyzdvihnúť recept, uistite sa, že ste dostali rovnaký liek obsahujúci takrolimus, pokiaľ špecialista na transplantácie neschválil iný liek obsahujúci takrolimus.

Tento liek sa má užívať raz denne. Ak vzhľad tohto lieku nie je taký, ako zvyčajne býva alebo ak sa zmenili pokyny na dávku, čo najskôr sa o tom porozprávajte s lekárom alebo lekárnikom, aby ste sa uistili, že máte správny liek.

Kolko Envarsusu musím užiť

Počiatočná dávka na prevenciu odmietnutia transplantovaného orgánu určí lekár podľa vašej telesnej hmotnosti.

Úvodná denná dávka tesne po transplantácii bude vo všeobecnosti v rozsahu: 0,11 - 0,17 mg na kg telesnej hmotnosti denne v závislosti od transplantovaného orgánu. Pri liečbe rejekcie (odvrhnutia) sa môžu použiť rovnaké dávky.

Vaša dávka závisí od vášho celkového stavu a od toho, ktoré ďalšie imunosupresívne lieky užívate. Po začatí liečby týmto liekom bude váš lekár vykonávať časté krvné testy, aby určil správnu dávku. Potom budú pravidelné testy vykonávané vaším lekárom potrebné na určenie správnej dávky a na úpravu dávky z času na čas. Váš lekár vám zvyčajne zníži dávku Envarsusu, keď sa váš stav stabilizuje.

Ako mám užívať tablety Envarsus

Envarsus sa užíva perorálne (ústami), raz denne, zvyčajne nalačno.

Užite tablety ihneď po vybratí z blistra. Tablety sa majú prehltnúť **celé** a zapiť vodou. Neprehltnite vysušovadlo, ktoré sa nachádza vo fóliovom obale.

Ako dlho mám užívať tablety Envarsus

Envarsus budete musieť užívať každý deň, kým bude potrebná imunosupresia (kontrola imunitnej reakcie vášho tela) na prevenciu odmietnutia transplantovaného orgánu. Máte byť v pravidelnom kontakte s vaším lekárom.

Ak užijete viac Envarsusu, ako máte

Ak ste náhodne užili príliš veľa Envarsusu, ihneď vyhľadajte lekára alebo najbližšie pohotovostné oddelenie v nemocnici.

Ak zabudnete užiť Envarsus

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu. Užite tabletu čo najskôr v ten istý deň.

Ak prestanete užívať Envarsus

Prerušenie liečby Envarsusom môže zvýšiť riziko neprijatia transplantovaného orgánu. Nepreerušujte liečbu, ak vám to nenariadil lekár.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Takrolimus znižuje aktivitu obranného mechanizmu tela (imunitného systému), ktorý už nebude bojovať proti infekciám tak účinne ako v minulosti. Pri užívaní Envarsusu možno budete preto náchylnejší na infekcie.

Niektoré infekcie môžu byť závažné alebo smrteľné a môžu zahŕňať infekcie spôsobené baktériami, vírusmi, hubami, parazitmi alebo inými infekciami.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás objavia príznaky infekcie ako:

- horúčka, kašeľ, bolesť hrdla, pocit slabosti alebo celkový pocit nepohody,
- strata pamäti, problémy s myslením, problémy s chôdzou alebo strata zraku - môžu byť spôsobené veľmi zriedkavou závažnou infekciou mozgu, ktorá môže byť smrteľná (progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)).

Ak by sa u vás vyskytli závažné účinky, ihneď vyhľadajte vášho lekára.

Môžu sa vyskytnúť závažné účinky vrátane alergických a anafylaktických reakcií. Po liečbe Envarsusom boli hlásené benígne (nezhubné) a malígne (zhubné) nádory.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás prejavia alebo máte podozrenie, že by sa u vás mohli prejaviť nasledujúce závažné nežiaduce účinky:

Závažné časté vedľajšie účinky (vyskytujú sa u menej ako 1 pacienta z 10):

- perforácia tráviaceho traktu: silná bolesť brucha, ktorá je alebo nie je sprevádzaná inými príznakmi, ako sú zimomriavky, horúčka, pocit na vracanie alebo vracanie,
- nedostatočná funkcia vášho transplantovaného orgánu,
- rozmazané videnie.

Závažné menej časté vedľajšie účinky (vyskytujú sa u menej ako 1 pacienta zo 100):

- trombotická mikroangiopatia (poškodenie najmenších krvných ciev) vrátane hemolyticko-uremického syndrómu, stavu s nasledujúcimi príznakmi: močíte málo alebo nemočíte vôbec (akútne zlyhanie obličiek), extrémna únava, zožltnutie kože alebo očí (žltáčka) a nadmerný vznik krvných podliatin alebo krvácanie a prejavy infekcie.

Závažné zriedkavé vedľajšie účinky (vyskytujú sa u menej ako 1 pacienta z 1 000):

- trombotická trombocytopenická purpura: je to stav zahŕňajúci poškodenie najmenších krvných ciev a je charakterizovaný horúčkou a krvnými podliatinami pod kožou, ktoré môžu vyzeráť ako červené bodky veľkosti špendlíkovej hlavičky s alebo bez nevysvetliteľnej extrémnej únavy, zmätenosti, zožltnutia kože alebo očí (žltáčka), s príznakmi akútneho zlyhania obličiek (močíte málo alebo nemočíte vôbec), strata zraku a záchvaty,
- toxická epidermálna nekrolýza: erózie a pľuzgiere na koži alebo slizniciach, červená opuchnutá koža, ktorá sa na veľkých plochách môže odlupovať z tela,
- slepota.

Závažné veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (vyskytujú sa u menej ako 1 pacienta z 10 000):

- Stevensov-Johnsonov syndróm: nevysvetliteľná rozsiahla bolesť kože, opuch tváre, závažné ochorenie s pľuzgiermi na koži, v ústach, na očiach a pohlavných orgánoch, žihľavka, opuch jazyka, šíriaca sa červená alebo fialová kožná vyrážka, olupovanie kože,
- *Torsades de pointes*: zmena srdcovej frekvencie, ktorá môže ale nemusí byť sprevádzaná príznakmi ako sú bolesť na hrudníku (angína), mdloba, závrat alebo pocit na vracanie, palpitácie (pocit búšenia srdca) a ťažkosti s dýchaním.

Závažné vedľajšie účinky – frekvencia neznáma (z dostupných údajov):

- oportúnne infekcie (bakteriálne, mykotické, vírusové a protozoálne): dlhšie trvajúca hnačka, horúčka, bolesť v hrdle,
- následne po liečbe boli ako výsledok potlačenia imunity hlásené nezhubné a zhubné nádory vrátane malígnej rakoviny kože a zriedkavého typu rakoviny, ktorá môže zahŕňať kožné lézie známe ako Kaposiho sarkóm. Príznaky zahŕňajú kožné zmeny, ako sú novovzniknuté alebo meniace sa sfarbenie, lézie alebo hrčky,
- boli hlásené prípady čistej aplázie červených krviniek (veľmi závažné zníženie počtu červených krviniek v krvi), hemolytickej anémie (znížené množstvo červených krviniek v krvi spôsobené ich nadmerným rozpadom sprevádzané únavou) a febrilnej neutropénie (zníženie typu bielych krviniek, ktoré bojujú s infekciou, sprevádzaná horúčkou). Nie je presne známe, ako často sa tieto nežiaduce účinky vyskytujú. Nemusíte mať nijaké príznaky alebo v závislosti od závažnosti stavu, môže sa u vás vyskytnúť: únava, apatia, nadmerná bledosť kože (sinavosť), dýchavičnosť, závrate, bolesť hlavy, bolesť na hrudníku a chladné ruky a nohy,
- prípady agranulocytózy (závažne znížený počet bielych krviniek v krvi sprevádzaný výskytom vredov v ústach, horúčkou a infekciou (infekciami)). Nemusíte mať žiadne príznaky alebo môžete náhle pocítiť horúčku, zimnicu a bolesti v hrdle,
- alergické a anafylaktické reakcie s nasledujúcimi príznakmi: náhle vznikajúca svrbiaca vyrážka (žihľavka), opuch rúk, nôh, členkov, tváre, pier, úst alebo hrdla (čo môže zapríčiniť problémy s prehĺtaním alebo dýchaním) a môžete mať pocit na odpadnutie,

- syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (PRES): bolesť hlavy, zmätenosť, zmeny nálady, záchvaty a poruchy zraku. Mohlo by ísť o prejavy poruchy s názvom syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie, ktorá bola hlásená u niektorých pacientov liečených takrolimom,
- neuropatia zrakového nervu (poruchy zrakového nervu): problémy s videním ako je rozmazané videnie, zmeny vnímania farieb, problém rozpoznať detaily alebo obmedzenie vášho zorného poľa.

Po užití Envarsusu sa môžu tiež vyskytnúť nasledujúce nežiaduce účinky a mohli by byť závažné:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť viac ako 1 osobu z 10):

- zvýšená hladina cukru v krvi, diabetes mellitus (cukrovka), zvýšená hladina draslíka v krvi,
- problémy so spánkom,
- tras, bolesť hlavy,
- zvýšený krvný tlak,
- abnormálne výsledky testov na funkciu pečene,
- hnačka, nutkanie na vracanie (nauzea),
- problémy s obličkami.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 osobu z 10):

- znížený počet krvných buniek (krvných doštičiek, červených krviniek alebo bielych krviniek), zvýšený počet bielych krviniek, zmeny v počte červených krviniek (zistené na základe krvných testov),
- znížená hladina horčíka, fosfátu, draslíka, vápnika alebo sodíka v krvi, hromadenie tekutiny, zvýšená hladina kyseliny močovej alebo tukov v krvi, znížená chuť do jedla, strata chuti do jedla, zvýšená kyslosť krvi, ďalšie zmeny krvných solí (zistené na základe krvných testov),
- príznaky úzkosti, zmätenosť a dezorientácia, depresia, zmeny nálady, nočné mory, halucinácie, duševné poruchy,
- záchvaty, poruchy vedomia, brnenie a necitlivosť (niekedy s bolesťou) v rukách a chodidlách, závraty, porucha schopnosti písania, poruchy nervového systému,
- zvýšená citlivosť na svetlo, ochorenia oka,
- zvonenie v ušiach,
- znížený prietok krvi v srdcových cievach, rýchlejší srdcový pulz,
- krvácanie, čiastočné alebo úplné zablokovanie krvných ciev, znížený krvný tlak,
- dýchavičnosť, zmeny pľúcneho tkaniva, hromadenie tekutiny v okolí pľúc, zápal hltanu, kašeľ, príznaky podobné chrípke,
- napríklad zápal alebo vred spôsobujúci bolesť brucha alebo hnačku, krvácanie v žalúdku, zápal alebo vred v ústach, hromadenie tekutiny v bruchu, vracanie, bolesť brucha, poruchy trávenia, zápcha, plynatosť, nadúvanie, riedka stolica, žalúdočné problémy,
- poruchy žlčových ciest, zožltnutie kože zapríčinené pečeňovými problémami, poškodenie pečeňového tkaniva a zápal pečene,
- svrbenie, vyrážka, vypadávanie vlasov, zvýšené potenie,
- bolesť kĺbov, končatín alebo chrbta, svalové kŕče,
- nedostatočná funkcia obličiek, znížené vytváranie moču, porucha močenia alebo bolestivé močenie,
- celková slabosť, horúčka, hromadenie tekutiny v tele, bolesť a diskomfort, zvýšená hladina enzýmu alkalického fosfatázy v krvi, nárast hmotnosti, porucha vnímania teploty,

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 osobu zo 100):

- zmeny zrážanlivosti krvi, zníženie počtu všetkých typov krvných buniek (na základe krvných testov),
- dehydratácia (znížené množstvo vody v tele),
- psychotické správanie ako sú bludy, halucinácie a zmätenosť,
- znížená hladina určitej bielkoviny alebo cukru v krvi, zvýšená hladina fosfátu v krvi,
- kóma, krvácanie v mozgu, mŕtvica, paralýza, porucha mozgu, abnormality v reči a používaní jazyka, problémy s pamäťou,

- očný zákal, čiastočná alebo úplná neschopnosť počuť,
- nepravidelný srdcový pulz, zastavenie srdcového pulzu, znížený výkon srdca, porucha srdcového svalu, zväčšenie srdcového svalu, silnejší srdcový pulz, abnormálne EKG, abnormálna srdcová frekvencia a pulz,
- krvná zrazenina v žile končatiny, šok,
- problémy s dýchaním, poruchy dýchacieho traktu, astma,
- akútne alebo chronické zápal pankreasu, zápal tkaniva (výstelky) vnútornej steny brušnej dutiny, upchatie čreva, zvýšená hladina enzýmu amylázy v krvi, reflux (spätný tok) obsahu žalúdka do hrdla, oneskorené vyprázdňovanie žalúdka,
- zápal kože, pocit pálenia na slnečnom svetle,
- poruchy kĺbov,
- neschopnosť vymočiť sa, bolestivá menštruácia a abnormálne menštruačné krvácanie,
- zlyhávanie viacerých orgánov, ochorenie podobné chrípke, zvýšená citlivosť na teplo a chlad, pocit tlaku v hrudníku, nervozita alebo abnormálne pocity, zvýšená hladina enzýmu laktátdehydrogenázy vo vašej krvi, úbytok hmotnosti.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 osobu z 1 000):

- mierne krvácanie v koži zapríčinené krvnými zrazeninami,
- zvýšená svalová stuhnutosť,
- hluchota,
- hromadenie tekutiny v okolí srdca,
- akútna dýchavičnosť,
- vytváranie cýst v pankrease, ktoré je predchádzajúcim štádiom upchatia čreva,
- problémy s prietokom krvi v pečeni,
- závažné ochorenie s pľuzgiermi na koži, v ústach, očiach a genitáliách,
- zvýšený rast ochlpenia,
- smäd, pád, pocit tiesne v hrudníku, znížená pohyblivosť, vred.

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 osobu z 10 000):

- svalová slabosť,
- porucha sluchu,
- abnormálna snímka srdca,
- zlyhávanie pečene,
- bolestivé močenie s krvou v moči,
- zvýšené množstvo tukového tkaniva.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Envarsus

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli, blistri a obale po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Uchovávajte v pôvodnom obale z hliníkovej fólie na ochranu pred svetlom.

Všetky tablety s predĺženým uvoľňovaním použite do 45 dní po otvorení hliníkového obalu.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Envarsus obsahuje

- Liečivo je takrolimus.

Envarsus 0,75 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 0,75 mg takrolimu (ako monohydrát).

Envarsus 1 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 1,0 mg takrolimu (ako monohydrát).

Envarsus 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 4,0 mg takrolimu (ako monohydrát).

- Ďalšie zložky sú hypromelóza, monohydrát laktózy, makrogol 6000, poloxamér 188, stearát horečnatý, kyselina tartarová (E334), butylovaný hydroxytoluén (E321), dimetikón 350.

Ako vyzerá Envarsus a obsah balenia

Envarsus 0,75 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním sú oválne biele až takmer biele neobalené tablety s vyrazeným nápisom „0.75“ na jednej strane a „TCS“ na druhej strane.

Envarsus 1 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním sú oválne biele až takmer biele neobalené tablety s vyrazeným nápisom „1“ na jednej strane a „TCS“ na druhej strane.

Envarsus 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním sú oválne biele až takmer biele neobalené tablety s vyrazeným nápisom „4“ na jednej strane a „TCS“ na druhej strane.

Envarsus sa dodáva v PVC/ALU blistroch obsahujúcich 10 tabliet. 3 blistre sú zabalené spolu v ochrannom obale z hliníkovej fólie vrátane vysúšadla. K dispozícii sú balenia obsahujúce 30, 60 a 90 tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh

Nemecko

alebo

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

Taliansko

alebo

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16

1010 Wien

Rakúsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

България

Chiesi Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29201205

Česká republika

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

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf.: +46 8 753 35 20

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: +49 40 89724-0

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: +30 210 6179763

España

Chiesi España, S.A.U.
Tel: +34 93 494 8000

France

Chiesi S.A.S
Tél: +33 1 47688899

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

Ireland

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

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Italia

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

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: +46 8 753 35 20

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Τάτο písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA IV

**VEDECKÉ ZÁVERY A DÔVODY ZMENY PODMIENOK ROZHODNUTIA
(ROZHODNUTÍ) O REGISTRÁCI**

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovanej správe (aktualizovaných správach) o bezpečnosti lieku (PSUR) pre takrolimus (systémové formulácie) dospel PRAC k týmto vedeckým záverom:

Vzhľadom na dostupné údaje o prípadoch Kaposiho sarkómu z údajov z klinických skúšaní, literatúry a spontánných hlásení vrátane prípadov v úzkej časovej súvislosti a niekoľkých prípadov s fatálnymi následkami a vzhľadom na pravdepodobný mechanizmus účinku, PRAC považuje príčinnú súvislosť medzi systémovým takrolimom a Kaposiho sarkómom prinajmenšom za odôvodnenú možnosť. PRAC dospel k záveru, že informácie o lieku v prípade liekov obsahujúcich systémový takrolimus sa majú zodpovedajúcim spôsobom doplniť.

Výbor pre humánne lieky (CHMP) preskúmal odporúčanie PRAC a súhlasí s jeho celkovými závermi a s odôvodnením odporúčania.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre takrolimus (systémové formulácie) je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich takrolimus (systémové formulácie) je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutia o registrácii (rozhodnutí o registrácii).