PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Envarsus 0,75 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
Envarsus 1 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
Envarsus 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Envarsus 0,75 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 0,75 mg takrolimusa (v obliki monohidrata).

Pomožna snov z znanim učinkom
Ena tableta vsebuje 41,7 mg laktoze monohidrata.

Envarsus 1 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 1 mg takrolimusa (v obliki monohidrata).

Pomožna snov z znanim učinkom
Ena tableta vsebuje 41,7 mg laktoze monohidrata.

Envarsus 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 4 mg takrolimusa (v obliki monohidrata).

Pomožna snov z znanim učinkom
Ena tableta vsebuje 104 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s podaljšanim sproščanjem

Envarsus 0,75 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Ovalna, bela do belkasta, neobložena tableta, z vtisom "0.75" na eni strani in "TCS" na drugi strani.

Envarsus 1 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Ovalna, bela do belkasta, neobložena tableta, z vtisom "1" na eni strani in "TCS" na drugi strani.

Envarsus 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Ovalna, bela do belkasta, neobložena tableta, z vtisom "4" na eni strani in "TCS" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Preprečevanje zavrnitve presadka pri odraslih prejemnikih alogenskega presadka ledvic ali jeter.

Zdravljenje zavrnitve alogenskega presadka, odporne na zdravljenje z drugimi imunosupresivi, pri odraslih bolnikih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Envarsus je peroralna farmacevtska oblika takrolimusa, ki se ga jemlje enkrat na dan. Zdravljenje s takrolimusom mora natančno nadzorovati ustrezno usposobljeno in opremljeno osebje. Samo zdravniki, izkušeni v imunosupresivnem zdravljenju in vodenju bolnikov s presadki, smejo predpisovati to zdravilo in spreminjati imunosupresivno zdravljenje.

Nepazljiva, nenamerna ali nenadzorovana zamenjava farmacevtskih oblik takrolimusa s takojšnjim ali podaljšanim sproščanjem ni varna. To lahko povzroči zavrnitev presadka ali poveča incidenco neželenih učinkov, vključno s premajhno ali preveliko imunosupresijo zaradi klinično pomembnih razlik v sistemski izpostavljenosti takrolimusu. Bolniki naj ves čas ohranjajo eno farmacevtsko obliko takrolimusa z ustreznim dnevnim režimom odmerjanja; spremembe v farmacevtski obliki ali režimu naj se izvajajo le pod skrbnim nadzorom specialista za presaditve (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Po prehodu na katero koli alternativno farmacevtsko obliko je potrebno terapevtsko nadziranje zdravila in prilagoditev odmerka, da se zagotovi stalna sistemska izpostavljenost takrolimusu.

Odmerjanje

Spodaj navedeni priporočeni začetni odmerki so namenjeni le kot smernice. Takrolimus se v začetnem pooperacijskem obdobju uporablja rutinsko skupaj z drugimi imunosupresivi. Odmerek zdravila lahko variira, odvisno od izbranega režima imunosupresivnega zdravljenja.

Odmerjanje zdravila Envarsus mora temeljiti predvsem na klinični oceni zavrnitve in prenašanja pri vsakem bolniku posebej s pomočjo spremljanja koncentracije v krvi (glejte spodaj »Terapevtsko nadziranje zdravila«). Če so opazni klinični znaki zavrnitve, je treba razmisliti o spremembi imunosupresivne sheme.

Ker je očistek takrolimusa majhen, lahko prilagajanje odmerka za vzpostavitev stanja dinamičnega ravnovesja traja več dni.

Za preprečitev zavrnitve presadka je treba imunosupresijo vzdrževati, zato trajanja peroralnega zdravljenja ni mogoče omejiti.

Odmerki zdravila Envarsus se med obdobjem po presaditvi običajno zmanjšajo. Potransplantacijsko izboljšanje bolnikovega stanja lahko spremeni farmakokinetiko takrolimusa in potrebne utegnejo biti dodatne prilagoditve odmerka.

Pozabljeni odmerek
Pozabljeni odmerek je treba nadomestiti še isti dan takoj, ko je možno. Naslednji dan bolnik ne sme vzeti dvojnega odmerka.

Profilaksa zavrnitve presajene ledvice
Zdravljenje z zdravilom Envarsus je treba začeti z odmerkom 0,17 mg/kg/dan enkrat na dan zjutraj. Dajanje se mora začeti v roku 24 ur po koncu operacije.

Profilaksa zavrnitve presajenih jeter
Zdravljenje z zdravilom Envarsus je treba začeti z odmerkom 0,11 do 0,13 mg/kg/dan enkrat na dan zjutraj. Dajanje se mora začeti v roku 24 ur po koncu operacije.

Prehod bolnikov po alogenski presaditvi, zdravljenih z zdravilom Prograf ali Advagraf, na zdravljenje z zdravilom Envarsus
Zdravilo Envarsus **ni** zamenljivo z drugimi obstoječimi zdravili, ki vsebujejo takrolimus (takojšnje sproščanje ali podaljšano sproščanje) na osnovi enakega odmerka.
Po alogenski presaditvi je treba pri bolnikih, pri katerih se vzdržuje odmerjanje zdravila Prograf dvakrat na dan (takojšnje sproščanje) ali zdravila Advagraf (enkrat na dan), in pri katerih je potreben prehod na zdravilo Envarsus enkrat na dan, prehod opraviti na osnovi skupnega dnevnega odmerka 1:0,7 (mg:mg), vzdrževalni odmerek zdravila Envarsus pa naj bo zato 30 % manjši od odmerka zdravila Prograf ali Advagraf.

Pri stabilnih bolnikih, ki s takrolimusa s takojšnjim sproščanjem (dvakrat na dan) preidejo na zdravilo Envarsus (enkrat na dan) na osnovi skupnega dnevnega odmerka v razmerju 1:0,7 (mg:mg), je bila sistemska izpostavljenost takrolimusu (AUC_{0-24}) podobna kot pri takrolimusu s takojšnjim sproščanjem. Razmerje med najnižjimi vrednostmi takrolimusa (C_{24}) in povprečni sistemski izpostavljenosti (AUC_{0-24}) za zdravilo Envarsus je podobno kot pri takrolimusu s takojšnjim sproščanjem. Študij prehoda bolnikov z zdravila Advagraf na zdravilo Envarsus niso opravili, vendar podatki pri zdravih prostovoljcih kažejo, da velja enaka stopnja prehoda kot pri prehodu z zdravila Prograf na zdravilo Envarsus.

Pri prehodu s takrolimusa s takojšnjim sproščanjem (npr. zdravila Prograf kapsule) ali z zdravila Advagraf kapsule s podaljšanim sproščanjem na zdravilo Envarsus je treba najnižje vrednosti takrolimusa izmeriti pred prehodom in nato dva tedna po prehodu. Odmerek je treba prilagoditi, da se zagotovi vzdrževanje podobne sistemske izpostavljenosti po prehodu. Treba je pripomniti, da bodo morda bolniki črne rase potrebovali višje odmerke za doseganje ciljnih najnižjih koncentracij.

Prehod s ciklosporina na takrolimus
Pri prehodu bolnikov z zdravljenja na osnovi ciklosporina na zdravljenje na osnovi takrolimusa je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.4 in 4.5). Kombinirana uporaba ciklosporina in takrolimusa se ne priporoča. Zdravljenje s takrolimusom je treba začeti upoštevaje koncentracijo ciklosporina v krvi in bolnikovo klinično stanje. Če je koncentracija ciklosporina v krvi zvišana, je treba uporabo odložiti. V praksi so zdravljenje na osnovi takrolimusa začenjali od 12 do 24 ur po prekinitvi ciklosporina. Koncentracijo ciklosporina v krvi je treba nadzirati tudi še po prehodu, ker se očistek ciklosporina lahko spremeni.

Zdravljenje zavrnitve alogenskega presadka
Za obvladanje zavrnitvenih epizod so uporabljali večje odmerke takrolimusa, dodatno zdravljenje s kortikosteroidi in uvedbo kratkih ciklusov mono-/poliklonskih protiteles. V primeru pojava toksičnosti, npr. izrazitejših neželenih učinkov (glejte poglavje 4.8) bo odmerek zdravila Envarsus morda treba zmanjšati.

Zdravljenje zavrnitve alogenskega presadka ledvic ali jeter
Pri prehodu z zdravljenja z drugimi imunosupresivi na zdravljenje s takrolimusom enkrat na dan je treba zdravljenje uvesti v začetnem peroralnem odmerku, ki je priporočen za preprečevanje zavrnitve presadka po presaditvi ledvic oziroma jeter.

Terapevtsko nadziranje zdravila

Odmerjanje mora temeljiti predvsem na klinični oceni zavrnitve in prenašanja pri vsakem bolniku posebej s pomočjo spremljanja najnižje koncentracije takrolimusa v krvi.

Kot pomoč za optimizacijo odmerjanja je na voljo več imunskih preskusov za določanje koncentracije takrolimusa v polni krvi. V literaturi objavljene koncentracije ter individualne vrednosti v klinični praksi je treba primerjati previdno in ob poznavanju uporabljene metode. V klinični praksi se za nadziranje koncentracije v polni krvi trenutno uporabljajo metode imunskega preskusa. Razmerje med najnižjimi koncentracijami takrolimusa in sistemsko izpostavljenostjo (AUC_{0-24}) korelira in je za obe farmacevtski obliki s takojšnjim sproščanjem in za zdravilo Envarsus podobno.

V obdobju po presaditvi je treba nadzirati najmanjšo koncentracijo takrolimusa v krvi. Vzorce za določitev najmanjše koncentracije takrolimusa je treba vzeti približno 24 ur po uporabi zdravila Envarsus, tik pred naslednjim odmerkom. Najnižje koncentracije takrolimusa v krvi je treba nadzirati tudi po prehodu z zdravila s takrolimusom, prilagoditvi odmerka, spremembah imunosupresivnega režima ali sočasni uporabi učinkovin, ki lahko spremenijo koncentracije takrolimusa v polni krvi (glejte poglavje 4.5). Pogostnost nadziranja koncentracije v krvi mora temeljiti na kliničnih potrebah. Ker je takrolimus učinkovina z majhnim očistkom, lahko prilagajanje odmerka zdravila Envarsus za vzpostavitev ravnovesnega stanja traja več dni.

Analize kliničnih študij kažejo, da je mogoče večino bolnikov uspešno voditi, če je najmanjša koncentracija takrolimusa v krvi vzdrževana pod 20 ng/ml. Pri tolmačenju koncentracije v polni krvi je treba upoštevati bolnikovo klinično stanje. V klinični praksi so bile najmanjše koncentracije v polni krvi v zgodnjem obdobju po presaditvi pri prejemnikih ledvic na splošno v območju od 5 do 20 ng/ml in v območju od 5 do 15 ng/ml pri poznejšem vzdrževalnem zdravljenju.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki (> 65 let)
Trenutno ni dokazov, da bi bila pri starejših bolnikih potrebna prilagoditev odmerjanja.

Jetrna okvara
Za ohranitev najmanjše koncentracije takrolimusa v krvi znotraj priporočenega ciljnega območja bo morda pri bolnikih s hudo okvaro jeter potrebno zmanjšanje odmerka.

Ledvična okvara
Delovanje ledvic ne vpliva na farmakokinetiko takrolimusa (glejte poglavje 5.2), zato prilagoditev odmerka načeloma ni potrebna. Toda zaradi nefrotoksičnega potenciala takrolimusa je priporočljivo skrbno nadzirati delovanje ledvic (vključno z rednim določanjem koncentracije kreatinina v serumu, izračunavanjem očistka kreatinina in nadziranjem izločanja urina).

Rasa
Pri bolnikih črne rase bodo za dosego enakih najnižjih koncentracij morda potrebni višji odmerki takrolimusa kot pri belcih. V kliničnih študijah so pri prehodu bolnikov z zdravila Prograf dvakrat na dan na zdravilo Envarsus uporabili razmerje 1:0,85 (mg:mg).

Spol
Ni dokazov, da bi bili pri bolnikih moškega in ženskega spola potrebni različni odmerki za dosego enakih najnižjih koncentracij.

Pediatrična populacija
Varnost in učinkovitost zdravila Envarsus pri otrocih, starih do 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Envarsus je peroralna farmacevtska oblika takrolimusa, ki se ga jemlje enkrat na dan. Priporočeno je jemanje peroralnega odmerka zdravila Envarsus enkrat na dan zjutraj.
Bolnik mora tablete takoj po odstranitvi pretisnega omota pogoltniti cele skupaj s tekočino (najbolje z vodo). Za dosego največje absorpcije je treba zdravilo Envarsus praviloma jemati na prazen želodec (glejte poglavje 5.2).
Bolnike je treba opozoriti, da morajo biti pozorni, da ne bi pomotoma pogoltnili sušilnega sredstva.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
Preobčutljivost na druge makrolide.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

S takrolimusom so opazili napake pri uporabi zdravila, vključno z nepazljivo, nenamerno ali nenadzorovano zamenjavo farmacevtskih oblik takrolimusa s takojšnjim ali podaljšanim sproščanjem. To je povzročilo hude neželene učinke, vključno z zavrnitvijo presadka, ali druge neželene učinke, ki so lahko posledica premajhne ali prevelike izpostavljenosti takrolimusu. Bolniki naj ves čas ohranjajo eno farmacevtsko obliko takrolimusa z ustreznim dnevnim režimom odmerjanja; spremembe v farmacevtski obliki ali režimu odmerjanja naj se izvajajo le pod skrbnim nadzorom specialista za presaditve (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Za zdravljenje zavrnitve alogenskega presadka, odporne na zdravljenje z drugimi imunosupresivi, pri odraslih bolnikih klinične študije za farmacevtsko obliko s podaljšanim sproščanjem Envarsus še niso na voljo.

Za preprečevanje zavrnitve presadka pri odraslih po alogenski presaditvi srca, pljuč, trebušne slinavke ali črevesja klinični podatki za farmacevtsko obliko s podaljšanim sproščanjem Envarsus še niso na voljo.

V začetnem obdobju po presaditvi je treba rutinsko nadzirati naslednje parametre: krvni tlak, EKG, nevrološko stanje in stanje vida, koncentracijo glukoze na tešče, elektrolite (zlasti kalij), teste delovanja jeter in ledvic, hematološke parametre, koagulacijske vrednosti in koncentracijo beljakovin v plazmi. Če se pojavijo klinično pomembne spremembe, je treba razmisliti o prilagoditvi imunosupresivne sheme.

<u>Učinkovine z možnim medsebojnim delovanjem</u>

Zaviralci ali induktorji CYP3A4 se smejo sočasno s takrolimusom jemati le po posvetu z zdravnikom specialistom za zdravljenje bolnikov s presadki, saj obstaja tveganje za medsebojno delovanje zdravil, zaradi katerega lahko pride do resnih neželenih učinkov, vključno z zavrnitvijo ali toksičnostjo (glejte poglavje 4.5).

Zaviralci CYP3A4
Sočasna uporaba takrolimusa z zaviralci CYP3A4 lahko zviša njegove koncentracije v krvi, kar lahko povzroči resne neželene učinke, vključno z nefrotoksičnostjo, nevrotoksičnostjo in podaljšanjem intervala QT. Priporoča se izogibanje sočasnemu jemanju močnih zaviralcev CYP3A4 (kot so ritonavir, kobicistat, ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, telitromicin, klaritromicin in josamicin) in takrolimusa. Če je sočasno jemanje neizogibno, mora zdravnik specialist za zdravljenje bolnikov s presadki pogosto spremljati koncentracije takrolimusa v krvi, s čimer je treba začeti v nekaj prvih dneh sočasnega jemanja zdravil, in po potrebi prilagoditi odmerek takrolimusa, da se zagotovi vzdrževanje nespremenjene izpostavljenosti takrolimusu. Pozorno je treba spremljati tudi ledvično funkcijo, EKG, vključno z intervalom QT, in klinično stanje bolnika.
Odmerek je treba prilagoditi na osnovi posameznega primera vsakega bolnika. Ob začetku zdravljenja je lahko potrebno takojšnje zmanjšanje odmerka (glejte poglavje 4.5).

Prekinitev zdravljenja z zaviralci CYP3A4 lahko na podoben način vpliva na hitrost presnove takrolimusa, s čimer se koncentracije takrolimusa v krvi znižajo pod terapevtsko raven, zato sta potrebna pozorno spremljanje in nadzor zdravnika specialista za zdravljenje bolnikov s presadki.

Induktorji CYP3A4
Sočasna uporaba takrolimusa z induktorji CYP3A4 lahko zniža njegove koncentracije v krvi, kar lahko poveča tveganje za zavrnitev presadka. Priporoča se izogibanje sočasnemu jemanju takrolimusa z močnimi induktorji CYP3A4 (kot so rifampicin, fenitoin in karbamazepin). Če je sočasno jemanje neizogibno, mora zdravnik specialist za zdravljenje bolnikov s presadki pogosto spremljati koncentracije takrolimusa v krvi, s čimer je treba začeti v nekaj prvih dneh sočasnega jemanja zdravil, in po potrebi prilagoditi odmerek takrolimusa, da se zagotovi vzdrževanje nespremenjene izpostavljenosti takrolimusu. Pozorno je treba spremljati tudi delovanje presadka (glejte poglavje 4.5).

Prekinitev zdravljenja z induktorji CYP3A4 lahko na podoben način vpliva na hitrost presnove takrolimusa, kar privede do supraterapevtskih koncentracij takrolimusa v krvi, zato sta potrebna pozorno spremljanje in nadzor zdravnika specialista za zdravljenje bolnikov s presadki.

P-glikoprotein
Pri sočasni uporabi takrolimusa z zdravili, ki zavirajo P-glikoprotein, je potrebna previdnost, saj lahko pride do zvišanja koncentracij takrolimusa. Skrbno je treba spremljati koncentracijo takrolimusa v polni krvi in bolnikovo klinično stanje. Morda bo treba prilagoditi odmerek takrolimusa (glejte poglavje 4.5).

Zdravila rastlinskega izvora

Med jemanjem takrolimusa bolniki ne smejo uporabljati zeliščnih pripravkov, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*) zaradi nevarnosti za medsebojno delovanje, ki zmanjša koncentracijo takrolimusa v krvi in oslabi njegov klinični učinek (glejte poglavje 4.5).

Drugo medsebojno delovanje

Kombinirani uporabi ciklosporina in takrolimusa se je treba izogniti; pri bolnikih, ki so prej dobivali ciklosporin, je treba takrolimus uporabiti previdno (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Uživanju obilice kalija in uporabi diuretikov, ki varčujejo s kalijem, se je treba izogniti (glejte poglavje 4.5).

Nekatere kombinacije takrolimusa z učinkovinami z znanimi nevrotoksičnimi učinki povečajo tveganje za te učinke (glejte poglavje 4.5).

Cepljenje

Imunosupresivi lahko poslabšajo odziv na cepljenje, zato je cepljenje med zdravljenjem s takrolimusom lahko manj učinkovito. Izogniti se je treba uporabi živih oslabljenih cepiv.

Nefrotoksičnost

Takrolimus lahko pri bolnikih po presaditvi povzroči okvaro ledvične funkcije. Akutna ledvična okvara lahko brez aktivne intervencije napreduje do kronične ledvične okvare. Bolnike z okvarjeno ledvično funkcijo je treba pozorno spremljati, saj bo odmerek takrolimusa morda treba zmanjšati. Tveganje za nefrotoksičnost je lahko večje, če se takrolimus jemlje sočasno z zdravili, povezanimi z nefrotoksičnostjo (glejte poglavje 4.5). Izogibati se je treba sočasni uporabi takrolimusa z zdravili, za katera je znano, da imajo nefrotoksične učinke. Ko je sočasno jemanje neizogibno, je treba pozorno spremljati najnižjo koncentracijo takrolimusa v krvi in ledvično funkcijo ter zmanjšati odmerek, če pride do nefrotoksičnosti.

Bolezni prebavil

Pri bolnikih, zdravljenih s takrolimusom, so poročali o perforaciji prebavil. Perforacija prebavil je zdravstveno pomemben dogodek, ki lahko povzroči življenjsko nevarna ali resna stanja, zato je treba razmisliti o ustreznem zdravljenju takoj, ko se pojavijo domnevni simptomi ali znaki.
Ker se lahko koncentracija takrolimusa v krvi med obdobji driske značilno spremeni, je v času driske priporočljivo dodatno nadziranje koncentracije takrolimusa.

Očesne bolezni

Pri bolnikih, zdravljenih s takrolimusom, so poročali o očesnih motnjah, ki so včasih napredovale do izgube vida. V nekaterih primerih so poročali o prenehanju teh motenj prehodu na drugo imunosupresivno zdravljenje. Bolnikom je treba naročiti, da morajo sporočiti vsako spremembo

ostrine vida, spremembo barvnega vida, zamegljen vid ali izpad vidnega polja; v takšnih primerih je priporočljiva takojšnja obravnava in napotitev k oftalmologu, če je potrebno.

Trombotična mikroangiopatija (TMA) (vključno s trombotično trombocitopenično purpuro (TTP) in hemolitično-uremičnim sindromom (HUS))

Pri bolnikih s hemolitično anemijo, trombocitopenijo, utrujenostjo, nihajočimi nevrološkimi manifestacijami, ledvično okvaro in zvišano telesno temperaturo je treba razmisliti o diagnozi TMA, vključno s trombotično trombocitopenično purpuro (TTP) in hemolitično-uremičnim sindromom (HUS), ki včasih vodijo do odpovedi ledvic ali se končajo s smrtjo. Če se diagnosticira TMA, je potrebno takojšnje zdravljenje in po presoji lečečega zdravnika je treba razmisliti o prekinitvi takrolimusa.

Sočasna uporaba takrolimusa in zaviralca tarče rapamicina pri sesalcih (mTOR – mammalian Target of Rapamycin) (npr. sirolimus, everolimus) lahko poveča tveganje za trombotično mikroangiopatijo (vključno s trombotično trombocitopenično purpuro in hemolitično-uremičnim sindromom).

Srčne bolezni

Ventrikularno hipertrofijo ali hipertrofijo septuma, opisani kot kardiomiopatije, so opazili v redkih primerih zdravljenja bolnikov s takrolimusom. Večina primerov je bila reverzibilna in se je pojavila v primerih, ko je bila najmanjša koncentracija takrolimusa v krvi veliko večja, kot je priporočena najvišja raven. Drugi dejavniki, za katere je ugotovljeno, da povečujejo tveganje za te klinične motnje, so obstoječa bolezen srca, jemanje kortikosteroidov, hipertenzija, moteno delovanje ledvic ali jeter, okužbe, preobremenitev s tekočino in edemi. Glede na to je treba zelo ogrožene bolnike, ki se zdravijo z intenzivno imunosupresijo, nadzorovati s preiskavami, kot sta ehokardiografija ali EKG, in sicer pred presaditvijo in po njej (npr. uvodoma po 3 mesecih in potem pri 9 – 12 mesecih). Če se pojavijo nenormalnosti, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka takrolimusa ali o prehodu na drugo imunosupresivno zdravilo. Takrolimus lahko podaljša interval QT, vendar za zdaj ni prepričljivih dokazov, da bi povzročal *Torsades de pointes*. Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki imajo ugotovljen prirojeni sindrom podaljšanega QT intervala, ali pa obstaja sum, da imajo ta sindrom.

Limfoproliferativnie bolezni in malignosti

Pri bolnikih, ki so se zdravili s takrolimusom, so poročali o pojavu z Epstein-Barr virusom (EBV) povezanih limfoproliferativnih boleznih (glejte poglavje 4.8). Pri kombiniranem zdravljenju z imunosupresivi, npr. sočasni uporabi antilimfocitnih protiteles (npr. baziliksimab, daklizumab), se tveganje za pojav z EBV povezanih limfoproliferativnih bolezni poveča. Poročali so, da pri EBV-VCA (antigen virusne kapside) negativnih bolnikih obstaja večje tveganje za razvoj limfoproliferativnih bolezni. Pri tej skupini bolnikov je pred začetkom zdravljenja z zdravilom Envarsus treba izvesti serološko testiranje na EBV-VCA. Med zdravljenjem je priporočljivo skrbno nadziranje z EBV-PCR (verižna reakcija s polimerazo). Pozitiven EBV-PCR lahko traja mesece in sam po sebi ni kazalec limfoproliferativne bolezni ali limfoma.

Tako kot pri drugih močnih imunosupresivih tudi pri tem zdravilu tveganje za sekundarnega raka ni znano (glejte poglavje 4.8).

Enako kot pri drugih imunosupresivnih sredstvih obstaja potencialno tveganje za maligne kožne spremembe, zato je treba izpostavljenost sončni in ultravijolični svetlobi omejiti: bolnik naj nosi varovalna oblačila in naj uporablja sredstvo za sončenje z visokim zaščitnim faktorjem.

Okužba vključno z oportunističnimi okužbami

Pri bolnikih, zdravljenih z imunosupresivi, vključno z zdravilom Envarsus, je večje tveganje za okužbe, vključno z oportunističnimi okužbami (bakterijske, glivične, virusne in protozojske), kot so okužba s citomegalovirusom (CMV), nefropatija, povezana z virusom BK, in progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML), povezana z virusom JC. Pri teh bolnikih je tudi večje

tveganje za pojav okužb z virusnim hepatitisom (na primer reaktivacija okužbe s hepatitisom B ali C ali prva okužba z njima, kot tudi s hepatitisom E, ki lahko postane kronična). Ti dve okužbi sta pogosto povezani z visokim imunosupresivnim bremenom in lahko vodita v resna ali smrtna stanja, vključno z zavrnitvijo presadka. Zdravniki naj pomislijo nanju pri ugotavljanju diagnoze pri imunosuprimiranih bolnikih, pri katerih se slabša delovanje jeter ali ledvic ali so prisotni nevrološki simptomi. Preventiva in obvladovanje morajo biti v skladu z ustreznimi kliničnimi smernicami.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)

Pri bolnikih, zdravljenih s takrolimusom, so poročali o razvoju sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES). Če se pri bolnikih, ki jemljejo takrolimus, pojavijo znaki, ki kažejo na PRES, kot so glavobol, spremenjeno duševno stanje, krči in motnje vida, je treba izvesti radiološko slikanje (npr. MRS). Če se ugotovi prisotnost PRES, je potreben ustrezen nadzor krvnega tlaka in epileptičnih napadov ter takojšnja prekinitev sistemske uporabe takrolimusa. Večina bolnikov po uvedbi ustreznih ukrepov povsem okreva.

Čista aplazija rdečih krvnih celic

Pri bolnikih, zdravljenih s takrolimusom, so poročali o primerih čiste aplazije rdečih krvnih celic (PRCA, *pure red cell aplasia*). Pri vseh bolnikih so poročali o dejavnikih tveganja za PRCA, kot so okužba s parvovirusom B19, osnovna bolezen ali sočasno jemanje zdravil, povezanih s PRCA.

Posebne populacije

Pri bolnikih, ki niso bele rase in bolnikih z večjim imunološkim tveganjem (npr. retransplantacija, dokaz panelnih reaktivnih protiteles (PRA)) je izkušenj malo.
Pri bolnikih s hudo okvaro jeter bo morda potrebno zmanjšanje odmerka (glejte poglavje 4.2).

Pomožne snovi

Zdravilo Envarsus vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Presnovno medsebojno delovanje

Presnova sistemsko razpoložljivega takrolimusa poteka z jetrnim CYP3A4. Obstajajo tudi dokazi o gastrointestinalni presnovi s CYP3A4 v črevesni steni. Sočasna uporaba zdravil ali zeliščnih pripravkov, ki zavirajo ali inducirajo CYP3A4, lahko vpliva na presnovo takrolimusa in zviša ali zniža njegovo koncentracijo v krvi. Prekinitev zdravljenja s takšnimi zdravili ali zeliščnimi pripravki lahko na podoben način vpliva na hitrost presnove takrolimusa in posledično na njegove koncentracije v krvi.

Farmakokinetične študije so pokazale, da je zvišanje koncentracij takrolimusa v krvi ob sočasnem jemanju z zaviralci CYP3A4 v glavnem posledica večje biološke uporabnosti peroralnega takrolimusa zaradi zaviranja gastrointestinalne presnove. Učinek na jetrni očistek je manj izrazit.

Zelo priporočljivo je, da koncentracijo takrolimusa v krvi in delovanje presadka, podaljšanje intervala QT (s pomočjo EKG), ledvično funkcijo in druge neželene učinke, vključno z nevrotoksičnostjo, skrbno nadzira zdravnik specialist za zdravljenje bolnikov s presadki, kadarkoli se sočasno uporabljajo učinkovine, ki lahko spremenijo presnovo CYP3A4, in po potrebi prilagodi ali prekine odmerek takrolimusa, da bi se ohranila približno enaka izpostavljenost takrolimusu (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Bolnike je treba na podoben način pozorno spremljati, ko takrolimus jemljejo sočasno z več učinkovinami, ki vplivajo na CYP3A4, saj se vplivi na izpostavljenost takrolimusu lahko povečajo ali izničijo.

Zdravila, ki vplivajo na presnovo takrolimusa, so navedena v spodnji preglednici. Primeri medsebojnega delovanja zdravil niso vseobsežni ali celoviti, zato je ob sočasnem jemanju takrolimusa s posameznim zdravilom treba preveriti povzetek glavnih značilnosti zadevnega zdravila in se seznaniti z informacijami, povezanimi s presnovno potjo, medsebojnim delovanjem, morebitnimi tveganji, ter z informacijami glede določenih ukrepov, ki jih je treba sprejeti glede sočasnega jemanja zdravil.

Zdravila, ki vplivajo na takrolimus

Razred ali ime zdravila/učinkovine	**Posledica medsebojnega delovanja zdravil**	**Priporočila glede sočasnega jemanja zdravil**
Grenivka ali sok grenivke	Zviša lahko najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi ter poveča tveganje za resne neželene učinke (npr. nevrotoksičnost, podaljšanje intervala QT) *[glejte poglavje 4.4]*.	Ne jejte grenivke oziroma ne pijte soka grenivke.
Ciklosporin	Zviša lahko najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi. Poleg tega se lahko pojavijo sinergistični/aditivni nefrotoksični učinki.	Izogibati se je treba sočasni uporabi ciklosporina in takrolimusa *[glejte poglavje 4.4]*.
Zdravila, za katera je znano, da imajo nefrotoksične ali nevrotoksične učinke: aminoglikozidi, zaviralci giraze, vankomicin, sulfametoksazol + trimetoprim, nesteroidna protivnetna zdravila, ganciklovir, aciklovir, amfotericin B, ibuprofen, cidofovir, foskarnet	Krepijo lahko nefrotoksične ali nevrotoksične učinke takrolimusa.	Izogibati se je treba sočasni uporabi takrolimusa z zdravili, za katera je znano, da imajo nefrotoksične ali nevrotoksične učinke. Če je sočasno jemanje neizogibno, spremljajte ledvično funkcijo in druge neželene učinke in po potrebi prilagodite odmerek takrolimusa.

Razred ali ime zdravila/učinkovine	Posledica medsebojnega delovanja zdravil	Priporočila glede sočasnega jemanja zdravil
Močni zaviralci CYP3A4: antimikotiki (npr. ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol), makrolidni antibiotiki (npr. telitromicin, troleandomicin, klaritromicin, josamicin), zaviralci proteaze HIV (npr. ritonavir, nelfinavir, sakvinavir), zaviralci proteaze HCV (npr. telaprevir, boceprevir ter kombinacija ombitasvirja in paritaprevirja z ritonavirjem, ko se uporablja z dasabuvirjem ali brez njega), nefazodon, farmakokinetični ojačevalec kobicistat ter zaviralca kinaze idelalizib in ceritinib Močne interakcije so opazili tudi z makrolidnim antibiotikom eritromicinom.	Zvišajo lahko najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi ter povečajo tveganje za resne neželene učinke (npr. nefrotoksičnost, nevrotoksičnost, podaljšanje intervala QT), zaradi česar je potrebno pozorno spremljanje *[glejte poglavje 4.4]*. Do hitrih in močnih zvišanj koncentracij takrolimusa lahko pride v 1 – 3 dneh po sočasnem jemanju kljub takojšnjemu zmanjšanju odmerka takrolimusa. Skupna izpostavljenost takrolimusu se lahko poveča > 5-krat. Če se sočasno uporabljajo kombinacije z ritonavirjem, se lahko izpostavljenost takrolimusu poveča > 50-krat. Pri skoraj vseh bolnikih je lahko potrebno zmanjšanje odmerka takrolimusa, prav tako je lahko potrebna začasna prekinitev jemanja takrolimusa. Vpliv na koncentracije takrolimusa v krvi je lahko prisoten nekaj dni po zaključku sočasnega jemanja zdravil.	Priporoča se izogibanje sočasnemu jemanju. Če je sočasno jemanje močnega zaviralca CYP3A4 neizogibno, je morda treba na dan, ko se začne dajati močan zaviralec CYP3A4, izpustiti odmerek takrolimusa. Dajanje takrolimusa v zmanjšanem odmerku nadaljujte naslednji dan na podlagi koncentracije takrolimusa v krvi. Spreminjanje odmerka takrolimusa in/ali pogostnosti jemanja odmerkov je treba prilagoditi posameznemu bolniku in glede na najnižje koncentracije takrolimusa, kot je primerno. Koncentracije je treba oceniti ob začetku zdravljenja, jih med zdravljenjem pogosto spremljati (začeti je treba v nekaj prvih dneh sočasnega jemanja) ter znova oceniti ob zaključku zdravljenja z zaviralcem CYP3A4 in po njem. Po zaključku zdravljenja je treba določiti ustrezen odmerek in pogostnost jemanja takrolimusa na podlagi koncentracij takrolimusa v krvi. Pozorno spremljajte ledvično funkcijo, EKG za podaljšanje intervala QT in druge neželene učinke.

Razred ali ime zdravila/učinkovine	**Posledica medsebojnega delovanja zdravil**	**Priporočila glede sočasnega jemanja zdravil**
Zmerni ali šibki zaviralci CYP3A4: antimikotiki (npr. flukonazol, izavukonazol, klotrimazol, mikonazol), makrolidni antibiotiki (npr. azitromicin), zaviralci kalcijevih kanalov (npr. nifedipin, nikardipin, diltiazem, verapamil), amjodaron, danazol, etinilestradiol, lansoprazol, omeprazol, elbasvir/grazoprevir in glekaprevir/pibrentasvir proti virusu HCV, letermovir proti virusu CMV ter zaviralci tirozin-kinaze nilotinib, krizotinib, imatinib in (kitajski) zeliščni pripravki, ki vsebujejo izvlečke *Schisandre sphenanthere*	Zvišajo lahko najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi ter povečajo tveganje za resne neželene učinke (npr. nevrotoksičnost, podaljšanje intervala QT) *[glejte poglavje 4.4]*. Pride lahko do hitrega zvišanja koncentracije takrolimusa.	Pogosto spremljajte najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi, s čimer začnite v nekaj prvih dneh sočasnega jemanja. Po potrebi zmanjšajte odmerek takrolimusa *[glejte poglavje 4.2]*. Pozorno spremljajte ledvično funkcijo, EKG za podaljšanje intervala QT in druge neželene učinke.
In vitro so se kot možni zaviralci presnove takrolimusa izkazale naslednje snovi: bromokriptin, kortizon, dapson, ergotamin, gestoden, lidokain, mefenitoin, midazolam, nilvadipin, noretisteron, kinidin, tamoksifen.	Zvišajo lahko najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi ter povečajo tveganje za resne neželene učinke (npr. nevrotoksičnost, podaljšanje intervala QT) *[glejte poglavje 4.4]*.	Spremljajte najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi in po potrebi zmanjšajte odmerek takrolimusa *[glejte poglavje 4.2]*. Pozorno spremljajte ledvično funkcijo, EKG za podaljšanje intervala QT in druge neželene učinke.
Močni induktorji CYP3A4: rifampicin, fenitoin, karbamazepin, apalutamid, enzalutamid, mitotan ali šentjanževka (*Hypericum perforatum*)	Znižajo lahko najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi ter povečajo tveganje za zavrnitev *[glejte poglavje 4.4]*. Največji vpliv na koncentracije takrolimusa v krvi se lahko doseže v 1 – 2 tednih po sočasnem jemanju zdravil. Vpliv je lahko prisoten 1 – 2 tedna po zaključku zdravljenja.	Priporoča se izogibanje sočasnemu jemanju. Če je sočasno jemanje neizogibno, je pri bolnikih lahko potrebno povečanje odmerka takrolimusa. Spreminjanje odmerka takrolimusa je treba prilagoditi posameznemu bolniku in glede na najnižje koncentracije takrolimusa, kot je primerno. Koncentracije je treba oceniti ob začetku zdravljenja, jih med zdravljenjem pogosto spremljati (začeti je treba v nekaj prvih dneh sočasnega jemanja) ter znova oceniti ob zaključku zdravljenja z induktorjem CYP3A4 in po njem. Po zaključku jemanja induktorja CYP3A4 bo odmerek takrolimusa morda treba postopoma prilagoditi. Pozorno spremljajte delovanje presadka.

Razred ali ime zdravila/učinkovine	**Posledica medsebojnega delovanja zdravil**	**Priporočila glede sočasnega jemanja zdravil**
Zmerni induktorji CYP3A4: metamizol, fenobarbital, izoniazid, rifabutin, efavirenz, etravirin, nevirapin Šibki induktorji CYP3A4: flukloksacilin	Znižajo lahko najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi ter povečajo tveganje za zavrnitev *[glejte poglavje 4.4]*.	Spremljajte najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi in po potrebi povečajte odmerek takrolimusa *[glejte poglavje 4.2]*. Pozorno spremljajte delovanje presadka.
Kaspofungin	Lahko zmanjša najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi in poveča tveganje za zavrnitev. Mehanizem interakcije ni bil potrjen.	Spremljajte najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi in po potrebi povečajte odmerek takrolimusa [glejte poglavje 4.2]. Pozorno spremljajte delovanje presadka.
Zdravila, za katera je znano, da imajo veliko afiniteto za vezavo na beljakovine v plazmi, npr. nesteroidna protivnetna zdravila, peroralni antikoagulanti ali peroralni antidiabetiki	Takrolimus se močno veže na beljakovine v plazmi. Upoštevati je treba morebitno medsebojno delovanje z drugimi učinkovinami, za katere je znano, da imajo veliko afiniteto za vezavo na beljakovine v plazmi.	Spremljajte najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi in po potrebi prilagodite odmerek takrolimusa *[glejte poglavje 4.2]*.
Propulzivi: metoklopramid, cisaprid, cimetidin in magnezijev/aluminijev hidroksid	Zvišajo lahko najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi ter povečajo tveganje za resne neželene učinke (npr. nevrotoksičnost, podaljšanje intervala QT).	Spremljajte najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi in po potrebi zmanjšajte odmerek takrolimusa *[glejte poglavje 4.2]*. Pozorno spremljajte ledvično funkcijo, podaljšanje intervala QT z EKG-jem in druge neželene učinke.
Vzdrževalni odmerki kortikosteroidov	Znižajo lahko najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi ter povečajo tveganje za zavrnitev *[glejte poglavje 4.4]*.	Spremljajte najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi in po potrebi povečajte odmerek takrolimusa *[glejte poglavje 4.2]*. Pozorno spremljajte delovanje presadka.
Veliki odmerki prednizolona ali metilprednizolona	Vplivajo lahko na koncentracije takrolimusa v krvi (zvišanje ali znižanje), ko se jemljejo za zdravljenje akutne zavrnitve.	Spremljajte najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi in po potrebi prilagodite odmerek takrolimusa.

Razred ali ime zdravila/učinkovine	Posledica medsebojnega delovanja zdravil	Priporočila glede sočasnega jemanja zdravil
Zdravljenje z neposredno delujočimi protivirusnimi zdravili	Vpliva lahko na farmakokinetiko takrolimusa zaradi sprememb jetrne funkcije med zdravljenjem z neposredno delujočimi protivirusnimi zdravili, povezanim z očistkom virusa hepatitisa. Pride lahko do znižanja koncentracij takrolimusa v krvi. Vendar lahko zaviralni potencial CYP3A4 nekaterih neposredno delujočih protivirusnih zdravil izniči ta učinek ali povzroči zvišane koncentracije takrolimusa v krvi.	Spremljajte najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi in po potrebi prilagodite odmerek takrolimusa, da zagotovite nadaljnjo učinkovitost in varnost.
Kanabidiol (zaviralec P-gp)	Pri sočasni uporabi takrolimusa in kanabidiola so poročali o zvišanih ravneh takrolimusa v krvi. To je lahko posledica zaviranja črevesnega izločanja s pomočjo P-glikoproteina, kar vodi do povečane biološke uporabnosti takrolimusa.	Pri sočasni uporabi takrolimusa in kanabidiola je potrebna previdnost; bolnika je treba skrbno spremljati glede neželenih učinkov. Treba je spremljati najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi in po potrebi prilagoditi odmerek takrolimusa [*glejte poglavji 4.2 in 4.4*].

Sočasna uporaba takrolimusa in zaviralca tarče rapamicina pri sesalcih (mTOR) (npr. sirolimus, everolimus) lahko poveča tveganje za trombotično mikroangiopatijo (vključno s trombotično trombocitopenično purpuro in hemolitično-uremičnim sindromom) (glejte poglavje 4.4).

Izogibati se je treba vnosu velikih količin kalija in uporabi diuretikov, ki varčujejo s kalijem (npr. amilorid, triamteren ali spironolakton), saj je zdravljenje s takrolimusom lahko povezano s hiperkaliemijo ali lahko poslabša predhodno obstoječo hiperkaliemijo (glejte poglavje 4.4). Potrebna je previdnost, če se takrolimus jemlje sočasno z ostalimi učinkovinami, ki povečajo nivo serumskega kalija, kot sta trimetoprim in kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), saj je trimetoprim, kot tudi amilorid, poznan kot diuretik, ki varčuje s kalijem. Priporoča se skrbno spremljanje nivoja serumskega kalija.

<u>Vpliv takrolimusa na presnovo drugih zdravil</u>

Takrolimus je znan zaviralec CYP3A4, zato lahko njegova sočasna uporaba z zdravili, ki se presnavljajo s CYP3A4, vpliva na presnovo takšnih zdravil.
Pri sočasni uporabi takrolimusa se razpolovni čas ciklosporina podaljša. Poleg tega se lahko pojavijo sinergistični/aditivni nefrotoksični učinki. Zato kombinirana uporaba ciklosporina in takrolimusa ni priporočljiva; pri bolnikih, ki so prej dobivali ciklosporin, je treba takrolimus uporabiti previdno (glejte poglavji 4.2 in 4.4).
Dokazano je, da takrolimus zvišuje koncentracijo fenitoina v krvi.
Takrolimus lahko zmanjša očistek steroidnih kontraceptivov in tako povzroči večjo izpostavljenost hormonom. Zato je pri odločanju za kontracepcijsko zaščito potrebna posebna previdnost.
O interakcijah med takrolimusom in statini je na voljo malo podatkov. Klinični podatki kažejo, da sočasna uporaba takrolimusa v glavnem ne spremeni farmakokinetike statinov.

Podatki zbrani na živalih kažejo, da bi takrolimus lahko zmanjšal očistek in podaljšal razpolovni čas pentobarbitala in antipirina.

Mikofenolna kislina
Previdnost je potrebna pri prehodu s kombiniranega zdravljenja s ciklosporinom, ki ovira enterohepatično kroženje mikofenolne kisline, na takrolimus, ki tega učinka nima, kajti takšen prehod lahko spremeni izpostavljenost mikofenolni kislini. Zdravila, ki ovirajo enterohepatično kroženje mikofenolne kisline, lahko zmanjšajo plazemsko koncentracijo in učinkovitost mikofenolne kisline. V primeru prehoda s ciklosporina na takrolimus ali obratno je lahko ustrezno terapevtsko spremljanje mikofenolne kisline.

Druge interakcije, ki so povzročile klinično škodljive učinke

Imunosupresivi lahko poslabšajo odziv na cepljenje, zato je cepljenje med zdravljenjem s takrolimusom lahko manj učinkovito. Izogibati se je treba uporabi živih oslabljenih cepiv (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki pri ljudeh kažejo, da takrolimus prehaja skozi placento. Omejeni podatki prejemnic presajenih organov ne kažejo, da bi med zdravljenjem s takrolimusom obstajalo večje tveganje za pojav neželenih učinkov na potek in izid nosečnosti v primerjavi z drugimi imunosupresivnimi zdravili. Vendar pa so poročali o primerih spontanega splava. Drugi pomembni epidemiološki podatki za sedaj niso na voljo. Zdravljenje s takrolimusom pride v poštev tudi pri nosečnicah, če ni varnejše alternative in če pričakovana korist opravičuje možno tveganje za plod.
V primeru izpostavljenosti *in utero* je novorojenčka priporočljivo nadzirati glede možnih neželenih učinkov takrolimusa (zlasti učinki na ledvice). Obstaja tveganje za prezgoden porod (< 37 tednov) (incidenca 66 od 123 rojstev, tj. 53,7 %; vendar pa podatki kažejo, da je imela večina novorojenčkov normalno telesno maso za svojo gestacijsko starost) ter za hiperkaliemijo pri novorojenčkih (incidenca 8 od 111 novorojenčkov, tj. 7,2 %), ki pa se normalizira sama od sebe. Pri podganah in kuncih je takrolimus povzročil embriofetalne toksične učinke v odmerkih, ki so imeli toksične učinke pri materah (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Podatki pri ljudeh kažejo, da se takrolimus izloča v materino mleko. Ker ni mogoče izključiti škodljivih učinkov na novorojenčka, ženske med uporabo zdravila Envarsus ne smejo dojiti.

Plodnost

Pri podganah je takrolimus negativno učinkoval na plodnost samcev; kazal se je z zmanjšanjem števila in gibljivosti spermijev (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Envarsus ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Takrolimus lahko povzroči motnje vida in nevrološke motnje. Ta učinek se lahko stopnjuje, če se zdravilo Envarsus uporablja skupaj z alkoholom.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali za takrolimus (pojavili so se pri > 10 % bolnikov), so tremor, ledvična okvara, hiperglikemična stanja, sladkorna bolezen, hiperkaliemija, okužbe, hipertenzija in nespečnost.

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena kot sledi: zelo pogosti (≥ 1/10); pogosti (≥ 1/100 do < 1/10); občasni (≥ 1/1 000 do < 1/100); redki (≥ 1/10 000 do < 1/1 000); zelo redki (< 1/10 000); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Infekcijske in parazitske bolezni
Bolnike med zdravljenjem s takrolimusom pogosto bolj ogrožajo okužbe (virusne, bakterijske, glivične, protozojske). Potek obstoječih okužb se lahko poslabša. Pojavijo se lahko generalizirane in lokalizirane okužbe.
Pri bolnikih, zdravljenih z imunosupresivi, vključno s takrolimusom, so poročali o primerih okužbe s CMV, nefropatije, povezane z virusom BK, kot tudi progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML), povezane z virusom JC.

Benigne in maligne neoplazme (vključno s cistami in polipi)
Bolnike, ki prejemajo imunosupresive, bolj ogroža pojav malignomov. V povezavi z zdravljenjem s takrolimusom so poročali o benignih in malignih neoplazmah, vključno z limfoproliferativnimi boleznimi, povezanimi z EBV in kožnimi malignomi.

Bolezni imunskega sistema
Pri bolnikih, ki so dobivali takrolimus, so opisane alergijske in anafilaktoidne reakcije (glejte poglavje 4.4).

Organski sistem	**Pogostnost neželenih učinkov**					
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		anemija, trombocitopenija, levkopenija, nenormalnosti pri analizi eritrocitov, levkocitoza	koagulopatije, pancitopenija, nevtropenija, nenormalnosti pri analizah koagulacije in krvavitev, trombotična mikroangiopatija	trombotična trombocitope-nična purpura, hipoprotrom-binemija		čista aplazija rdečih krvnih celic, agranulo-citoza, hemolitična anemija, febrilna nevtropenija
Bolezni endokrinega sistema				hirzutizem		

Organski sistem	**Pogostnost neželenih učinkov**					
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
Presnovne in prehranske motnje	sladkorna bolezen, hiperglike-mična stanja, hiperkalie-mija	anoreksija, metabolična acidoza, druge nepravilnosti elektrolitov, hiponatriemija, preobremenitev s tekočino, hiperurikemija, hipomagneziemija, hipokaliemija, hipokalciemija, zmanjšanje apetita, hiperholestero-lemija, hiperlipidemija, hipertrigliceri-demija, hipofosfatemija	dehidracija, hipoglikemija, hipoprotei-nemija, hiperfosfatemija			
Psihiatrične motnje	nespečnost	zmedenost in dezorientiranost, depresija, simptomi anksioznosti, halucinacije, duševne motnje, potrtost, motnje razpoloženja, nočne more	psihotična motnja			
Bolezni živčevja	glavobol, tremor	bolezni živčevja, epileptični napadi, motnje zavesti, periferne nevropatije, omotica, parestezije in dizestezije, motnje pri pisanju	encefalopatija, krvavitve v osrednje živčevje in cerebro-vaskularni incidenti, koma, motnje govora in izražanja, paraliza in pareza, amnezija	hipertonija	miaste-nija	posteriorni reverzibilni encefalopatičn i sindrom (PRES)
Očesne bolezni		bolezni oči, zamegljen vid, fotofobija	katarakta	slepota		nevropatija vidnega živca
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		tinitus	hipoakuzija	nevrosenzo-rična naglušnost	okvara sluha	
Srčne bolezni		ishemična koronarna bolezen, tahikardija	srčno popuščanje, ventrikularne aritmije in zastoji srca, supraventri-kularne aritmije, kardiomiopatije, ventrikularna hipertrofija, palpitacije	perikardialni izliv	*Torsades de pointes*	
Žilne bolezni	hipertenzija	trombembolični in ishemični dogodki, žilne hipotenzivne motnje, krvavitev, bolezen perifernih žil	globoka venska tromboza v udih, šok, infarkt			

Organski sistem	**Pogostnost neželenih učinkov**					
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		parenhimske bolezni pljuč, dispneja, plevralni izliv, kašelj, faringitis, zamašenost nosu in vnetja	dihalna odpoved, bolezni dihal, astma	akutni respiratorni distresni sindrom		
Bolezni prebavil	driska, navzea	prebavni znaki in simptomi, bruhanje, bolečine v prebavilih in trebuhu, vnetja v prebavilih, krvavitve v prebavilih, razjede in perforacije v prebavilih, ascites, stomatitis in razjede, zaprtje, dispeptični znaki in simptomi, flatulenca, napenjanje in napihnjenost, mehko blato	akutni in kronični pankreatitis, peritonitis, paralitični ileus, gastroezofa-gealna refluksna bolezen, okvarjeno praznjenje želodca	pankreatična psevdocista, subileus		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		motnje žolčevoda, okvara jetrnih celic in hepatitis, holestaza in zlatenica		venookluzivna bolezen jeter, tromboza jetrne arterije	odpoved jeter	
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj, pruritus, alopecija, akne, močnejše znojenje	dermatitis, fotosenzibilnost	toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom)	Stevens-Johnso-nov sindrom	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		artralgija, bolečine v hrbtu, mišični krči, bolečine v okončini	težave s sklepi	zmanjšanje gibljivosti		
Bolezni sečil	okvara ledvic	odpoved ledvic, akutna odpoved ledvic, toksična nefropatija, nekroza ledvičnih tubulov, nepravilnosti v sečilih, oligurija, simptomi sečnega mehurja in sečnice	hemolitično-uremični sindrom, anurija		nefro-patija, hemora-gični cistitis	
Motnje reprodukcije in dojk			dismenoreja in krvavitev iz maternice			
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		febrilne motnje, bolečine in nelagodje, astenična stanja, edem, moteno zaznavanje telesne temperature	gripi podobna bolezen, občutek živčnosti, nenormalno počutje, odpoved več organov, občutek tiščanja v prsih, neprenašanje temperature	padec, razjeda, tiščanje v prsih, žeja	poveča-nje maščo-bnega tkiva	

Organski sistem	Pogostnost neželenih učinkov					
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
Preiskave	nenormalne vrednosti jetrnih testov	zvišanje alkalne fosfataze v krvi, povečanje telesne mase	zvišanje amilaze, nepravilnosti na EKG, nenormalna srčna frekvenca in ritem, zmanjšanje telesne mase, zvišanje laktat-dehidrogenaze v krvi		ehokar-diogra-fske nepravil-nosti	
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih		primarna disfunkcija presadka				

Opazili so napake pri uporabi zdravila, vključno z nepazljivo, nenamerno ali nenadzorovano zamenjavo farmacevtskih oblik takrolimusa s takojšnjim ali podaljšanim sproščanjem. Poročali so o več povezanih primerih zavrnitve presadka.

V kliničnih študijah pri bolnikih s presaditvijo ledvic, ki so jemali zdravilo Envarsus, so bili najpogosteje poročani neželeni učinki (pojavili so se pri vsaj 2 % bolnikov) tremor, sladkorna bolezen, zvišanje kreatinina v krvi, okužbe sečil, hipertenzija, okužba z virusom BK, okvara ledvic, driska, toksičnost na različne učinkovine in toksična nefropatija, za katere je znano, da se pri imunosupresivnem zdravljenju pojavljajo pri zadevni populaciji bolnikov. Kaže, da ni značilne razlike v vzorcu neželenih učinkov, ki so domnevno povezane s študijskim zdravilom, med zdravilom Envarsus enkrat na dan in kapsulami takrolimusa s takojšnjim sproščanjem (zdravilo Prograf).
V kliničnih študijah pri bolnikih s presaditvijo jeter, ki so jemali zdravilo Envarsus, so bili najpogosteje poročani neželeni učinki (pojavili so se pri vsaj 2 % bolnikov) tremor, glabovol, utrujenost, hiperkaliemija, hipertenzija, odpoved ledvic, zvišanje kreatinina v krvi, omotica, hepatitis C, mišični spazmi, okužba s tineo, levkopenija, sinusitis in okužbe zgornjih dihal, za katere je znano, da se pri imunosupresivnem zdravljenju pojavljajo pri zadevni populaciji bolnikov. Kot kaže, pri prejemnikih presajene ledvice ni značilne razlike v vzorcu neželenih učinkov, ki so domnevno povezani z zdravilom Envarsus enkrat na dan in kapsulami takrolimusa s takojšnjim sproščanjem (zdravilo Prograf).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem je malo. Poročali so o več primerih naključnega prevelikega odmerjanja takrolimusa. Med simptomi so bili tremor, glavobol, navzea in bruhanje, okužbe, urtikarija, letargija, zvišanje dušika iz sečnine v krvi, povečanje koncentracije kreatinina v serumu in zvišanje ravni alanin-aminotransferaze.
Specifičnega antidota za takrolimus ni na voljo. Če pride do prevelikega odmerjanja, je treba uporabiti splošne podporne ukrepe in simptomatsko zdravljenje.
Glede na veliko molekulsko maso, slabo vodotopnost in izdatno vezavo na eritrocite in beljakovine v plazmi je mogoče pričakovati, da se takrolimus ne bo dializiral. Pri posameznih bolnikih z zelo veliko koncentracijo v plazmi sta toksične koncentracije učinkovito zmanjšali hemofiltracija ali hemodiafiltracija. Pri peroralni intoksikaciji lahko pomaga izpiranje želodca in/ali uporaba adsorbentov (npr. aktivnega oglja), če so uporabljeni kmalu po zaužitju.

Vendar je treba opozoriti, da ni neposrednih izkušenj s prevelikim odmerjanjem zdravila Envarsus.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: imunosupresivi, zaviralci kalcinevrina, oznaka ATC: L04AD02

Mehanizem delovanja

Kaže, da do učinkov takrolimusa na molekulski ravni prihaja preko vezave na citosolno beljakovino (FKBP12), ki je odgovorna za njegovo znotrajcelično kopičenje. Kompleks FKBP12-takrolimus se specifično in kompetitivno veže na kalcinevrin in ga zavre. To povzroči od kalcija odvisno zavrtje poti prenosa signalov v celicah T in tako prepreči transkripcijo posebne skupine limfokinskih genov.

Farmakodinamični učinki

Takrolimus je izredno močan imunosupresiv in njegovo delovanje je dokazano v poskusih *in vitro* in *in vivo*.
Takrolimus še posebej zavira nastajanje citotoksičnih limfocitov, ki so predvsem odgovorni za zavrnitev presadkov. Takrolimus zavira aktivacijo celic T in od celic T pomagalk odvisno proliferacijo celic B, pa tudi nastajanje limfokinov (npr. interlevkina-2, -3 in γ-interferona) ter izražanje receptorja za interlevkin-2.

Klinična učinkovitost in varnost

Rezultati kliničnih študij, opravljenih s takrolimusom enkrat na dan

Presaditev ledvic
Učinkovitost in varnost zdravila Envarsus in zdravila Prograf, oba v kombinaciji z mofetilmikofenolatom (MMF), kortikosteroidi, in antagonistom receptorja IL-2, kot pri standardni negi, so primerjali v randomizirani, dvojno slepi, dvojno zakriti študiji, pri 543 bolnikih po novi presaditvi ledvice.
Odstotek bolnikov z eno ali več kot eno epizodo s kliničnim sumom na zavrnitev in zdravljenjem zavrnitve v 360-dnevni študiji je bila 13,8 % za skupino z zdravilom Envarsus (N = 268) in 15,6 % za skupino z zdravilom Prograf (N = 275). Stopnja dogodkov za centralno določeno, z biopsijo potrjeno akutno zavrnitvijo (BPAR - *biopsy-confirmed acute rejection*) med 360-dnevno študijo je bila 13,1 % za skupino z zdravilom Envarsus (N = 268) in 13,5 % za skupino z zdravilom Prograf (N = 275). Stopnja izgube učinkovitosti, izmerjena kot opazovani dogodek, sestavljen iz smrti, izgube presadka, centralno določena BPAR in bolnikov, izgubljenim za spremljanje, je bila 18,3 % za skupino z zdravilom Envarsus in 19,6 % za skupino z zdravilom Prograf. Razlika v zdravljenju (zdravilo Envarsus – zdravilo Prograf) je bila -1,35 % (95-odstotni interval zaupanja [-7,94 %; 5,27 %]). Smrtni dogodki, povezani z zdravljenjem, so se pojavili pri 1,8 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Envarsus, in pri 2,5 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Prograf.

Učinkovitost in varnost zdravila Envarsus in zdravila Prograf, oba v kombinaciji z mofetilmikofenolatom (MMF) ali natrijevim mikofenolatom (MPS) in kortikosteroidi, so primerjali pri 324 stabilnih bolnikih po presaditvi ledvice. Stopnja dogodkov za lokalno določeno BPAR med 360-dnevno študijo je bila 1,2 % v skupini z zdravilom Envarsus (N = 162) po prehodu z zdravila Prograf z razmerjem odmerkov 1:0,7 (mg:mg) in 1,2 % v skupini, ki je ostala na zdravilu Prograf (N = 162). Stopnja izgube učinkovitosti, izmerjena kot opazovani dogodek, sestavljen iz smrti, izgube presadka, lokalno določene BPAR in bolnikov, izgubljenih za spremljanje, je bila 2,5 % za skupino z zdravilom Envarsus in za skupino z zdravilom Prograf. Razlika v zdravljenju (zdravilo Envarsus – zdravilo Prograf) je bila 0 % (95-odstotni interval zaupanja [-4,21 %; 4,21 %]). Stopnja izgube učinkovitosti, izmerjena kot enak sestavljen opazovani dogodek s centralno določeno BPAR, je bila 1,9 % v skupini z zdravilom Envarsus in 3,7 % v skupini z zdravilom Prograf (95-odstotni interval

zaupanja [-6,51 %; 2,31 %]). Smrtni dogodki, povezani z zdravljenjem, so se pojavili pri 1,2 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Envarsus, in pri 0,6 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Prograf.

Presaditev jeter
Primerjali so farmakokinetiko, učinkovitost in varnost zdravila Envarsus in kapsul takrolimusa s takojšnjim sproščanjem, oboje v kombinaciji s kortikosteroidi pri 117 bolnikih po presaditvi jeter, od katerih jih je 88 prejemalo zdravilo Envarsus. V študiji bolnikov z na novo presajenimi jetri je bilo 29 preiskovancev, zdravljenih z zdravilom Envarsus. Stopnja dogodkov akutne zavrnitve, potrjene z biopsijo, v 360-dnevnem obdobju trajanja študije, se med skupino z zdravilom Envarsus in s skupino s takrolimusom s takojšnjim sproščanjem ni značilno razlikovala. Celokupna incidenca smrti, povezanih z zdravljenjem, pri kombinirani populaciji z novo in stabilno presaditvijo jeter se med skupino z zdravilom Envarsus in s skupino s takrolimusom s takojšnjim sproščanjem ni značilno razlikovala.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Peroralna biološka razpoložljivost zdravila Envarsus se je pri dajanju zdravila po obroku zmanjšala; absorpcija se je zmanjšala za 55 % in največja koncentracija v plazmi se je zmanjšala za 22 % po uporabi neposredno po obroku z visoko vsebnostjo maščobe. Zato je treba za dosego največje absorpcije zdravilo Envarsus praviloma jemati na prazen želodec.

Pri človeku je dokazano, da se takrolimus absorbira skozi celotna prebavila. Absorpcija razpoložljivega takrolimusa je običajno hitra. Zdravilo Envarsus je farmacevtska oblika takrolimusa s podaljšanim sproščanjem in posledičnim podaljšanim profilom peroralne absorpcije s povprečnim časom do največje koncentracije v krvi (C_{max}) približno 6 ur (t_{max}) v stanju dinamičnega ravnovesja.

Absorpcija je variabilna; povprečna biološka uporabnost peroralno uporabljenega takrolimusa je od 20 % do 25 % (individualni razpon pri odraslih bolnikih 6 % do 43 %). Peroralna biološka razpoložljivost je približno 40 % večja za zdravilo Envarsus v primerjavi z enakim odmerkom takrolimusa v farmacevtski obliki s takojšnjim sproščanjem (zdravilo Prograf) pri bolnikih po presaditvi ledvice.

Pri zdravilu Envarsus so opazili večji C_{avg} (~ 50 %), zmanjšano spodnjo mejo največje fluktuacije (C_{max}/C_{min}) in daljši T_{max} tako v primerjavi s takrolimusom s farmacevtsko obliko s takojšnjim sproščanjem (zdravilo Prograf) kot s takrolimusom s farmacevtsko obliko enkrat na dan (zdravilo Advagraf). Povprečne vrednosti C_{max}, odstotna stopnja fluktuacije in odstotna stopnja nihanja so bile značilno nižje pri uporabi zdravila Envarsus tablete.

Med AUC in najnižjimi koncentracijami v polni krvi v stanju dinamičnega ravnovesja obstaja močna korelacija za zdravilo Envarsus. Spremljanje najnižjih ravni v polni krvi je zato dobra ocena sistemske izpostavljenosti.

Rezultati testov *in vitro* kažejo, da *in vivo* ni tveganja za takojšnjo sprostitev odmerka, povezano z uživanjem alkohola.

Porazdelitev

Porazdelitev takrolimusa po intravenski infuziji pri človeku je mogoče opisati kot dvofazno.

V sistemskem obtoku se takrolimus močno veže na eritrocite, zato je porazdelitveno razmerje med koncentracijo v polni krvi in plazmi približno 20:1. V plazmi je takrolimus v veliki meri (> 98,8 %) vezan na plazemske beljakovine, predvsem na serumski albumin in α-1-kisli glikoprotein. Takrolimus se izdatno porazdeli po telesu. Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je glede na koncentracijo v plazmi približno 1 300 litrov (zdravi preiskovanci). Ustrezni podatek na podlagi polne krvi je povprečno 47,6 l.

Biotransformacija

Takrolimus se v veliki meri presnovi v jetrih, predvsem s citokromom P450-3A4 (CYP3A4) in s citokromom P450-3A5 (CYP3A5). V precejšnji meri se presnovi tudi v črevesni steni. Ugotovili so več presnovkov. Le za enega od njih so *in vitro* ugotovili, da deluje podobno imunosupresivno kot takrolimus. Ostali presnovki imajo le šibko imunosupresvno delovanje ali ga sploh nimajo. V sistemskem obtoku je v majhni koncentraciji prisoten le eden od neaktivnih presnovkov. Presnovki torej ne prispevajo k farmakološkemu delovanju takrolimusa.

Izločanje

Takrolimus je učinkovina z nizkim očistkom. Pri zdravih preiskovancih je bil povprečni očistek, ocenjen iz koncentracij polne krvi, 2,25 l/h. Pri odraslih bolnikih so po presaditvi jeter opazili vrednost 4,1 l/h, po presaditvi ledvice 6,7 l/h in po presaditvi srca 3,9 l/h. Velja, da so za višje stopnje očistka, ki so jih opazili po presaditvi, odgovorni dejavniki, kot so nizke ravni hematokrita in beljakovin, ki povzročijo povečanje nevezanih frakcij takrolimusa ali večjo presnovo zaradi kortikosteroida. Razpolovni čas takrolimusa je dolg in variabilen. Pri zdravih prostovoljcih je povprečni razpolovni čas v polni krvi približno 30 ur.
Po intravenski in peroralni uporabi s ^{14}C označenega takrolimusa se je večina radioaktivnosti izločila v blatu. Približno 2 % radioaktivnosti sta se izločila v urinu. V urinu in blatu so našli manj kot 1 % nespremenjenega takrolimusa, kar kaže, da se takrolimus pred izločanjem skoraj povsem presnovi; glavna pot izločanja je žolč.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Ledvice in pankreas sta bila primarna organa, prizadeta v študijah toksičnosti pri podganah in pavijanih. Pri podganah je takrolimus povzročil toksične učinke na živčevju in očeh. Pri kuncih so po intravenski uporabi takrolimusa opažali reverzibilne kardiotoksične učinke.
Embriofetalne toksične učinke so opažali pri podganah in kuncih; omejeni so bili na odmerke, ki so povzročili izrazite toksične učinke pri samicah-materah. Pri podganah je bila reprodukcijska funkcija samic, vključno s kotenjem, okvarjena pri toksičnih odmerkih, pri mladičih pa so ugotovili manjšo telesno maso ob skotitvi, manjšo viabilnost in počasnejšo rast.
Pri podganah so opažali negativen vpliv takrolimusa na moško plodnost; kazal se je z zmanjšanjem števila in gibljivosti semenčic.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

hipromeloza
laktoza monohidrat
makrogol 6000
poloksamer 188
magnezijev stearat
vinska kislina (E334)
butilirani hidroksitoluen (E321)
dimetikon 350

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

Po odprtju ovitka iz aluminijaste folije: 45 dni.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalnem ovitku iz aluminijaste folije za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz PVC/Al, ki vsebujejo 10 tablet s podaljšanim sproščanjem. 3 pretisni omoti so pakirani v ovitku iz aluminijaste folije s sušilnim sredstvom.

Velikosti pakiranja po 30, 60 in 90 tablet s podaljšanim sproščanjem.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

<u>Envarsus 0,75 mg tablete s podaljšanim sproščanjem</u>

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

<u>Envarsus 1 mg tablete s podaljšanim sproščanjem</u>

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

<u>Envarsus 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem</u>

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18. julij 2014
Datum zadnjega podaljšanja: 6. junij 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila http://www.ema.europa.eu.

PRILOGA II

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51-61
D-59320 Ennigerloh
Nemčija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Avstrija

V natisnjenem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:
- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila na trg se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v vsaki državi članici s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega gradiva. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo ob začetku trženja zdravila vsi zdravstveni delavci, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali ali izdajali zdravilo Envarsus, prejeli paket izobraževalnih gradiv.
Paket izobraževalnih gradiv bo vseboval naslednje:

- Povzetek glavnih značilnosti zdravila in Navodilo za uporabo
- Izobraževalno gradivo za zdravstvene delavce
- Opozorilno kartico za bolnika, ki jo bolnik prejme skupaj z zdravilom

Izobraževalno gradivo za zdravstvene delavce mora vsebovati informacije o naslednjih ključnih elementih:

- odobrene indikacije
- Pri predpisovanju in izdajanju zdravila je potrebna pozornost zaradi farmacevtske oblike (podaljšano sproščanje) in odmerjanja (odmerjanje enkrat na dan).
- Pomembnost preprečitve nenamernih zamenjav med zdravili, ki vsebujejo takrolimus, in tveganje premajhnega ali prevelikega odmerjanja, če spremljanje ni ustrezno.
- Klinična tveganja, povezana s premajhnim in prevelikim odmerjanjem.
- Pri klinični odločitvi o prehodu bolnika na drugo zdravilo, ki vsebuje takrolimus, mora zdravljenje nadzirati in spremljati specialist.
- Vloga opozorilne kartice za bolnika pri zagotavljanju, da se bolnik zaveda, kakšno zdravilo uporablja, in priporočilu za varno in učinkovito uporabo, zlasti odmerka, ki se uporablja enkrat na dan, in da je pomembno, da ne pride do menjavanja z drugimi zdravili, ki vsebujejo takrolimus, razen po nasvetu in pod nadzorom zdravnika.

Opozorilna kartica za bolnika mora vsebovati naslednje ključne elemente:

- ime zdravila
- Odmerek zdravila se vzame enkrat na dan.
- Pomembno je preprečiti menjavanje z drugimi zdravili, ki vsebujejo takrolimus, razen po nasvetu in pod nadzorom zdravnika.

PRILOGA III

OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA PRETISNE OMOTE

1. IME ZDRAVILA

Envarsus 0,75 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
takrolimus

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 0,75 mg takrolimusa (v obliki monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 tablet s podaljšanim sproščanjem
60 tablet s podaljšanim sproščanjem
90 tablet s podaljšanim sproščanjem

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba
enkrat na dan

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Ne zaužijte sušilnega sredstva.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP
Vse tablete s podaljšanim sproščanjem morate porabiti v 45 dneh po odprtju ovitka iz aluminijaste folije.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalnem ovitku iz aluminijaste folije za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA (E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Envarsus 0,75 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Envarsus 0,75 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
tacrolimus

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Chiesi

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot / Številka serije

5. DRUGI PODATKI

enkrat na dan

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

OVITEK IZ ALUMINIJASTE FOLIJE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Envarsus 0,75 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
tacrolimus
peroralna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot / Številka serije

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

30 tablet

6. DRUGI PODATKI

Vse tablete s podaljšanim sproščanjem morate porabiti v 45 dneh po odprtju ovitka iz aluminijaste folije.
Shranjujte v originalnem ovitku iz aluminijaste folije za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
enkrat na dan

Chiesi

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA PRETISNE OMOTE

1. IME ZDRAVILA

Envarsus 1 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
takrolimus

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 1 mg takrolimusa (v obliki monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 tablet s podaljšanim sproščanjem
60 tablet s podaljšanim sproščanjem
90 tablet s podaljšanim sproščanjem

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba
enkrat na dan

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Ne zaužijte sušilnega sredstva.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP
Vse tablete s podaljšanim sproščanjem morate porabiti v 45 dneh po odprtju ovitka iz aluminijaste folije.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalnem ovitku iz aluminijaste folije za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA (E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Envarsus 1 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Envarsus 1 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
tacrolimus

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Chiesi

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot / Številka serije

5. DRUGI PODATKI

enkrat na dan

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

OVITEK IZ ALUMINIJASTE FOLIJE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Envarsus 1 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
tacrolimus
peroralna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot / Številka serije

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

30 tablet

6. DRUGI PODATKI

Vse tablete s podaljšanim sproščanjem morate porabiti v 45 dneh po odprtju ovitka iz aluminijaste folije.
Shranjujte v originalnem ovitku iz aluminijaste folije za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
enkrat na dan

Chiesi

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA PRETISNE OMOTE

1. IME ZDRAVILA

Envarsus 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
takrolimus

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 4 mg takrolimusa (v obliki monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 tablet s podaljšanim sproščanjem
60 tablet s podaljšanim sproščanjem
90 tablet s podaljšanim sproščanjem

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba
enkrat na dan

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Ne zaužijte sušilnega sredstva.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP
Vse tablete s podaljšanim sproščanjem morate porabiti v 45 dneh po odprtju ovitka iz aluminijaste folije.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalnem ovitku iz aluminijaste folije za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA (E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Envarsus 4 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Envarsus 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
tacrolimus

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Chiesi

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot / Številka serije

5. DRUGI PODATKI

enkrat na dan

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

OVITEK IZ ALUMINIJASTE FOLIJE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Envarsus 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
tacrolimus
peroralna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot / Številka serije

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

30 tablet

6. DRUGI PODATKI

Vse tablete s podaljšanim sproščanjem morate porabiti v 45 dneh po odprtju ovitka iz aluminijaste folije.
Shranjujte v originalnem ovitku iz aluminijaste folije za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
enkrat na dan

Chiesi

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Envarsus 0,75 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
Envarsus 1 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
Envarsus 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

takrolimus

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!
- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Envarsus in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Envarsus
3. Kako jemati zdravilo Envarsus
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Envarsus
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Envarsus in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Envarsus vsebuje učinkovino takrolimus, ki je imunosupresiv. Po presaditvi ledvice ali jeter bo imunski sistem telesa poskusil zavrniti novi organ.

Zdravilo Envarsus se uporablja za obvladovanje telesnega imunskega odziva, kar omogoči, da telo sprejme presajeni organ.

Zdravilo Envarsus lahko dobite tudi zaradi zavračanja presajenih jeter, ledvic, srca ali drugega organa, če zdravila, ki ste jih jemali pred tem, niso obvladala imunskega odziva po presaditvi.

Zdravilo Envarsus se uporablja pri odraslih.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Envarsus

Ne jemljite zdravila Envarsus
- če ste alergični na takrolimus ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če ste alergični na sirolimus ali kateri koli makrolidni antibiotik (npr. eritromicin, klaritromicin, josamicin).

Opozorila in previdnostni ukrepi
Zdravilo Envarsus vsebuje učinkovino takrolimus v farmacevtski obliki s podaljšanim sproščanjem. Zdravilo Envarsus se jemlje enkrat na dan in **ni** zamenljivo z drugimi obstoječimi zdravili, ki vsebujejo takrolimus (takojšnje sproščanje ali podaljšano sproščanje) na osnovi enakega odmerka.

Pred začetkom jemanja zdravila Envarsus se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:
- če imate ali ste kdaj prej imeli težave z jetri,
- če imate več kot en dan drisko,
- če jemljete katera koli zdravila, omenjena spodaj v »Druga zdravila in zdravilo Envarsus«,
- če imate spremembo električnega delovanja srca, imenovano »podaljšanje QT intervala«,
- če imate močne bolečine v trebuhu, ki jih lahko spremljajo drugi simptomi, kot so mrzlica, povišana telesna temperatura, siljenje na bruhanje ali bruhanje,
- če imate okužbo, ki povzroči težave z ledvicami ali nevrološke simptome,
- če imate glavobol, spremenjeno duševno stanje, krče in motnje vida,
- če se vam pojavijo oslabelost, sprememba barve kože ali oči, nagnjenost k podplutbam, okužba, kašelj, anemija,
- če imate ali ste imeli poškodbo najmanjših krvnih žil, znano kot trombotična mikroangiopatija/trombotična trombocitopenična purpura/hemolitično-uremični sindrom. Povejte zdravniku, če se vam pojavijo zvišana telesna temperatura, modrice pod kožo (ki se lahko kažejo kot rdeče pike), nepojasnjena utrujenost, zmedenost, porumenelost kože ali oči, zmanjšano izločanje urina, izguba vida in epileptični napadi (glejte poglavje 4). Pri jemanju takrolimusa skupaj s sirolimusom ali everolimusom se lahko poveča tveganje za pojav teh simptomov.

Ne jemljite nobenih zdravil rastlinskega izvora, npr. šentjanževke (*Hypericum perforatum*), in nobenih drugih izdelkov rastlinskega izvora, ker lahko vplivajo na učinkovitost in odmerek zdravila Envarsus, ki ga morate dobivati. Če ste v dvomih, se pred uporabo katerega koli izdelka ali zdravila rastlinskega izvora posvetujte z zdravnikom.

Morda bo zdravnik moral vaš odmerek zdravila Envarsus prilagoditi ali pa se bo odločil za ukinitev zdravljenja s takrolimusom.

Bodite v stalnem stiku z zdravnikom. Občasno bo morda moral zdravnik opraviti preiskave krvi, urina, srca ali oči, da bo določil pravilni odmerek zdravila Envarsus.

Med jemanjem zdravila Envarsus morate omejiti izpostavljenost sončni svetlobi in ultravijoličnim žarkom. Med imunosupresivnim zdravljenjem se lahko namreč poveča tveganje za razvoj raka na koži. Nositi morate primerna zaščitna oblačila in uporabljati sredstva za sončenje z visokim zaščitnim faktorjem.

Otroci in mladostniki
Uporaba zdravila Envarsus se ne priporoča pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Envarsus
Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, vključno z zdravili brez recepta ali zdravili rastlinskega izvora.

Jemanje zdravila Envarsus skupaj s ciklosporinom (drugo zdravilo, ki se uporablja za preprečevanje zavrnitve presadka) se ne priporoča.

Če morate obiskati zdravnika, ki ni zdravnik specialist za zdravljenje bolnikov s presadki, ga obvestite, da jemljete takrolimus. Zdravnik se bo glede predpisovanja drugega zdravila, s katerim bi se lahko koncentracija takrolimusa v vaši krvi zvišala ali znižala, morda moral posvetovati z zdravnikom specialistom za zdravljenje bolnikov s presadki.

Druga zdravila, ki jih jemljete, lahko vplivajo na koncentracijo zdravila Envarsus v krvi, pa tudi jemanje zdravila Envarsus lahko vpliva na koncentracijo drugih zdravil v krvi, zato bo morda treba odmerek zdravila Envarsus povečati ali zmanjšati.

Pri nekaterih bolnikih so se med jemanjem drugih zdravil zvišale koncentracije takrolimusa v krvi. To lahko povzroči resne neželene učinke, kot so težave z ledvicami, težave z živčnim sistemom in motnje srčnega ritma (glejte poglavje 4).

Učinek na koncentracije zdravila Envarsus v krvi se lahko pojavi kmalu po začetku uporabe drugega zdravila, zato je potrebno stalno spremljanje koncentracije zdravila Envarsus v krvi v prvih nekaj dneh uporabe drugega zdravila ter pogosto spremljanje med nadaljevanjem zdravljenja z drugim zdravilom. Nekatera druga zdravila lahko povzročijo znižanje koncentracij takrolimusa v krvi, kar lahko poveča tveganje za zavrnitev presajenega organa. Še zlasti morate zdravniku povedati, če jemljete ali ste v zadnjem času jemali zdravila, kot so:

- protiglivična zdravila in antibiotiki, zlasti t. i. makrolidni antibiotiki, ki se uporabljajo za zdravljenje okužb (npr. ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, klotrimazol, izavukonazol, mikonazol, kaspofungin, telitromicin, eritromicin, klaritromicin, josamicin, azitromicin, rifampicin, rifabutin, izoniazid in flukloksacilin)
- letermovir, ki se uporablja za preprečevanje bolezni, ki jo povzroča CMV (humani citomegalovirus)
- zaviralci proteaz HIV (npr. ritonavir, nelfinavir, sakvinavir), ojačevalno zdravilo kobicistat in kombinirane tablete ali zaviralci nenukleozidne reverzne transkriptaze HIV (efavirenz, etravirin, nevirapin), ki se uporabljajo za zdravljenje okužbe z virusom HIV
- zaviralci proteaze HCV (npr. telaprevir, bokeprevir, kombinacija ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z dasabuvirjem ali brez njega, elbasvir/grazoprevir in glekaprevir/pibrentasvir), ki se uporabljajo za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C
- nilotinib in imatinib, idelalizib, ceritinib, krizotinib, apalutamid, enzalutamid ali mitotan (ki se uporabljajo za zdravljenje določenih vrst raka)
- mikofenolna kislina, ki se uporablja za zaviranje imunskega sistema za preprečevanje zavrnitve presadkov
- zdravila, ki se uporabljajo za preprečevanje in zdravljenje želodčne razjede (npr. omeprazol, lansoprazol ali cimetidin)
- antiemetiki, ki se uporabljajo za preprečevanje siljenja na bruhanje in bruhanja (npr. metoklopramid)
- cisaprid ali antacid magnezijev-aluminijev hidroksid, ki se uporabljata pri zdravljenju zgage
- kontracepcijske tabletke ali druga hormonska zdravljenja z etinilestradiolom, hormonska zdravljenja z danazolom
- zdravila, ki se uporabljajo pri zdravljenju visokega krvnega tlaka ali težav s srcem (npr. nifedipin, nikardipin, diltiazem in verapamil)
- antiaritmiki (npr. amiodaron), ki se uporabljajo za obvladovanje aritmij (neenakomerno bitje srca)
- zdravila, ki so znana kot "statini" in se uporabljajo pri zdravljenju zvišanega holesterola in trigliceridov
- karbamazepin, fenitoin ali fenobarbital, ki se uporabljajo za zdravljenje epilepsije
- metamizol, ki se uporablja za zdravljenje bolečin in povišane telesne temperature
- kortikosteroida prednizolon in metilprednizolon, ki spadata med kortikosteroide in se uporabljata za zdravljenje vnetij ali zaviranje imunskega sistema (npr. pri zavrnitvi presadka)
- nefazodon, ki se uporablja za zdravljenje depresije
- zdravila rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*) ali izvlečke *Schisandre sphenanthere*
- kanabidiol (ki se med drugim uporablja za zdravljenje epileptičnih napadov)

Zdravniku povejte, če prejemate zdravljenje za hepatitis C. Zdravljenje z zdravili za hepatitis C lahko spremeni jetrno funkcijo in vpliva na koncentracije takrolimusa v krvi. Glede na predpisana zdravila za hepatitis C se koncentracije takrolimusa v krvi lahko znižajo ali zvišajo. Zdravnik bo morda moral pozorno spremljati koncentracije takrolimusa v krvi in ustrezno prilagoditi odmerek zdravila Envarsus, ko začnete zdravljenje za hepatitis C.

Obvestite zdravnika, če jemljete ali bi morali jemati ibuprofen (uporablja se za zdravljenje povišane telesne temperature, vnetja in bolečine), antibiotike (kotrimoksazol, vankomicin ali aminoglikozidne antibiotike, kot je gentamicin), amfotericin B (uporablja se za zdravljenje glivičnih okužb) ali protivirusna zdravila (uporabljajo se za zdravljenje virusnih okužb, npr. aciklovir, ganciklovir, cidofovir, foskarnet). Če se ta zdravila jemlje skupaj z zdravilom Envarsus, lahko poslabšajo težave z ledvicami ali živčevjem.

Povejte zdravniku, če jemljete sirolimus ali everolimus. Če se takrolimus jemlje skupaj s sirolimusom ali everolimusom, se lahko poveča tveganje za razvoj trombotične mikroangiopatije, trombotične trombocitopenične purpure in hemolitično-uremičnega sindroma (glejte poglavje 4).

Zdravnik mora tudi vedeti, če med jemanjem zdravila Envarsus jemljete dodatke kalija ali nekatere diuretike, ki se uporabljajo za preprečevanje srčne odpovedi, za zdravljenje hipertenzije in bolezni ledvic (npr. amilorid, triamteren ali spironolakton), antibiotike trimetoprim ali kotrimoksazol, ki lahko povišajo nivoje kalija v vaši krvi, nesteroidna protivnetna zdravila (npr. ibuprofen), ki se uporabljajo za zdravljenje povišane telesne temperature, vnetja in bolečin, antikoagulante (zdravila za redčenje krvi) ali peroralna zdravila za sladkorno bolezen.

Če se morate cepiti s katerim koli cepivom, o tem predhodno obvestite zdravnika.

Zdravilo Envarsus skupaj s hrano in pijačo
Med zdravljenjem z zdravilom Envarsus se morate izogibati uživanju grenivk (tudi soka), saj lahko vpliva na ravni zdravila v krvi.

Nosečnost in dojenje
Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.
Takrolimus prehaja v materino mleko. Med jemanjem zdravila Envarsus je treba zato prenehati z dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev
Če ste po uporabi zdravila Envarsus omotični ali zaspani ali imate zamegljen vid, ne smete voziti vozil ali upravljati z orodji ali stroji. Ti učinki so pogostejši, če skupaj pijete tudi alkohol.

Zdravilo Envarsus vsebuje laktozo
Zdravilo Envarsus vsebuje laktozo (mlečni sladkor).
- Envarsus 0,75 mg tablete: 41,7 mg
- Envarsus 1 mg tablete: 41,7 mg
- Envarsus 4 mg tablete: 104 mg

Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo Envarsus

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
To zdravilo vam lahko predpiše le zdravnik, izkušen z zdravljenjem bolnikov po presaditvi.

Pomembne informacije
Prepričajte se, da vsakič prejmete enako zdravilo s takrolimusom, razen če ste se z zdravnikom specialistom za presaditve dogovorili, da boste prešli na drugo zdravilo s takrolimusom.
To zdravilo jemljite enkrat na dan. Če izgled tega zdravila ni tak, kot vedno, ali če so se navodila za odmerek spremenila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom takoj, ko je možno, in se prepričajte, ali imate pravo zdravilo.

Koliko zdravila Envarsus moram vzeti
Začetni odmerek za preprečitev zavrnitve presajenega organa bo določil zdravnik na podlagi vaše telesne mase.

Začetni dnevni odmerki tik po presaditvi so običajno v razponu: 0,11 – 0,17 mg na kg telesne mase na dan, odvisno od presajenega organa. Pri zdravljenju zavrnitve se lahko uporabijo enaki odmerki.

Vaš odmerek je odvisen od vašega splošnega stanja in od tega, katera druga imunosupresivna zdravila jemljete. Po uvedbi zdravljenja s tem zdravilom bo zdravnik pogosto opravljal krvne preiskave in tako določil ustrezni odmerek. Redne krvne preiskave bodo potrebne tudi med nadaljevanjem zdravljenja zaradi preverjanja ustreznosti odmerka in morebitnega potrebnega prilagajanja. Ko se bo vaše stanje ustalilo, bo zdravnik odmerek zdravila Envarsus običajno zmanjšal.

Kako moram jemati tablete zdravila Envarsus
Zdravilo Envarsus se jemlje peroralno enkrat na dan, načeloma na prazen želodec.

Tablete vzemite takoj, ko jih odstranite iz pretisnega omota. Tablete zaužijte **cele** s kozarcem vode. Pazite, da ne zaužijete sušila, ki je v folijskem ovitku.

Kako dolgo moram jemati tablete zdravila Envarsus
Zdravilo Envarsus boste morali jemati vsak dan, dokler potrebujete imunosupresijo zaradi preprečevanja zavrnitve presajenega organa. Bodite v stalnem stiku z zdravnikom.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Envarsus, kot bi smeli
Če ste po nesreči vzeli preveč zdravila Envarsus, takoj pojdite k svojemu zdravniku ali na urgentni oddelek najbližje bolnišnice.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Envarsus
Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto. Tableto vzemite še isti dan takoj, ko je možno.

Če ste prenehali jemati zdravilo Envarsus
Prekinitev zdravljenja z zdravilom Envarsus lahko poveča tveganje za zavrnitev presajenega organa. Ne prekinjajte zdravljenja, če vam tega ne naroči zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Takrolimus zavira obrambni mehanizem telesa (imunski sistem), zato se manj učinkovito bojuje proti okužbam. Morda boste zaradi tega med jemanjem zdravila Envarsus bolj nagnjeni k okužbam. Nekatere okužbe so lahko resne ali povzročijo smrt in lahko vključujejo okužbe, ki jih povzročajo bakterije, virusi, glive, paraziti ali drugi povzročitelji okužb.
Takoj obvestite svojega zdravnika, če opazite znake okužbe, ki vključujejo:
- povišano telesno temperaturo, kašelj, boleče grlo, občutek šibkosti ali splošno slabo počutje;
- izgubo spomina, težave pri razmišljanju, težave pri hoji ali izgubo vida – vse to so lahko posledice zelo redke, resne okužbe možganov, ki lahko povzroči tudi smrt (progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)).

Če se pojavijo resni neželeni učinki, se takoj obrnite na zdravnika.
Pojavijo se lahko hudi neželeni učinki, vključno z alergijskimi in anafilaktičnimi reakcijami. Po zdravljenju z zdravilom Envarsus so poročali o pojavu benignih in malignih tumorjev.

Nemudoma sporočite zdravniku, če imate ali mislite, da imate katerega koli od spodaj naštetih resnih neželenih učinkov:

Pogosti resni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)
- perforacija prebavil: močne bolečine v trebuhu, ki jih spremljajo ali ne drugi simptomi, kot so mrzlica, zvišana telesna temperatura, siljenje na bruhanje ali bruhanje,
- nezadostno delovanje presajenega organa,
- zamegljen vid.

Občasni resni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)
- trombotična mikroangiopatija (poškodbe najmanjših krvnih žil), vključno s hemolitično-uremičnim sindromom: stanje z naslednjimi simptomi: malo ali neizločanje urina (akutna odpoved ledvic), huda utrujenost, porumenelost kože ali oči (zlatenica) in nenormalne podplutbe ali krvavitve in znaki okužbe.

Redki resni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1 000 bolnikov)
- trombotična trombocitopenična purpura: ki vključuje poškodbe najmanjših krvnih žil in za katero je značilna zvišana telesna temperatura in podplutbe, ki se lahko pojavijo kot drobne rdeče pike, z ali brez nerazložljive hude utrujenosti, zmedenosti, porumenelosti kože ali oči (zlatenica), s simptomi akutne ledvične odpovedi (malo ali nič urina), z izgubo vida in epileptičnimi napadi,
- toksična epidermalna nekroliza: erozija in mehurji na koži ali sluznicah, rdeča otekla koža, ki se lahko odstrani na velikih predelih telesa,
- slepota.

Zelo redki resni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov)
- Stevens-Johnsonov sindrom: nepojasnjena razširjena bolečina kože, otekanje obraza, huda bolezen z mehurji na koži, ustih, očeh in genitalijah, koprivnica, otekel jezik, rdeč ali vijoličen kožni izpuščaj, ki se širi, trganje kože,
- *Torsades de pointes*: sprememba v srčni frekvenci, ki jo lahko ali ne spremljajo simptomi, kot so bolečina v prsih (angina), šibkost, vrtoglavica ali siljenje na bruhanje, palpitacije (čutenje srčnega ritma) in težko dihanje.

Resni neželeni učinki – neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
- oportunistične okužbe (bakterijske, glivične, virusne ali protozojske): dlje časa trajajoča driska, zvišana telesna temperatura in boleče grlo,
- poročali so o benignih in malignih tumorjih, ki so posledica imunosupresije,
- poročali so o pojavu aplazije rdečih krvnih celic (zelo zmanjšano število rdečih krvnih celic), hemolitični anemiji (znižano število rdečih krvnih celic zaradi nenormalnega razpada s spremljajočo utrujenostjo) in febrilni nevtropeniji (zmanjšano število tistih belih krvnih celic, ki se bojujejo proti okužbi, ki ga spremlja zvišana telesna temperatura). Ni natančno znano, kako pogosto se pojavijo omenjeni neželeni učinki. Lahko ste brez simptomov, ali pa lahko, glede na resnost vašega stanja, občutite: utrujenost, apatičnost, nenormalno bledico kože (bledičnost), zasoplost, vrtoglavico, glavobol, bolečino v prsih ali hladne roke in noge,
- primeri agranulocitoze (zelo zmanjšano število belih krvnih celic s spremljajočimi razjedami v ustih, zvišano telesno temperaturo in okužbo (okužbami)). Lahko ste brez simptomov ali pa čutite nenadno zvišano telesno temperaturo, mrzlico in boleče grlo,
- alergijske in anafilaktične reakcije z naslednjimi simptomi: nenaden srbeč izpuščaj (koprivnica), otekanje dlani, stopal, gležnjev, obraza, ustnic, ust ali grla (kar lahko povzroči težave pri požiranju ali dihanju), lahko boste imeli občutek, da boste omedleli,
- posteriorni reverzibilni encefalopatiči sindrom (PRES): glavobol, zmedenost, motnje razpoloženja, epileptični napadi ali motnje vida; to so lahko znaki motnje, ki jo imenujemo posteriorni reverzibilni encefalopatični sindrom, o kateri so poročali pri nekaterih bolnikih, zdravljenih s takrolimusom,
- nevropatija vidnega živca (prizadetost vidnega živca): težave z vidom, npr. zamegljen vid, spremembe barvnega vida, težave pri zaznavanju podrobnosti ali zožitev vidnega polja.

Prav tako se po prejetju zdravila Envarsus lahko pojavijo neželeni učinki, navedeni v nadaljevanju, pri čemer so ti učinki lahko resni:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):
- povečanje vrednosti krvnega sladkorja, sladkorna bolezen, zvišanje vrednosti kalija v krvi
- težave s spanjem
- tresenje, glavobol
- povečan krvni tlak
- nenormalne vrednosti testov jetrnih funkcij

- driska, siljenje na bruhanje
- težave z ledvicami

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):
- zmanjšanje števila krvnih celic (trombocitov in rdečih ali belih krvnih celic), povečanje števila belih krvnih celic, spremembe v številu rdečih krvnih celic (vidno na krvnih preiskavah)
- znižanje vrednosti magnezija, fosfatov, kalija, kalcija ali natrija v krvi, preobremenitev s tekočino, zvišanje vrednosti sečne kisline ali lipidov v krvi, zmanjšanje apetita, izguba apetita, zvečana kislost krvi, druge spremembe elektrolitov v krvi (vidno na krvnih preiskavah)
- simptomi tesnobe, zmedenost in dezorientiranost, depresija, razpoloženjske spremembe, nočne more, halucinacije, duševne motnje
- epileptični napadi, motnje zavesti, zbadanje in odrevenelost (včasih boleče) v rokah in nogah, omotica, zmanjšana sposobnost za pisanje, bolezni živčevja
- preobčutljivost za svetlobo, očesne bolezni
- zvonjenje v ušesih
- zmanjšan pretok krvi skozi srčne žile, hiter srčni utrip
- krvavitve, delna ali popolna zapora krvnih žil, znižanje krvnega tlaka
- sopenje, spremembe tkiva v pljučih, nabiranje tekočine okrog pljuč, vnetje žrela, kašelj, gripi podobni simptomi
- vnetja ali razjede s posledično bolečino v trebuhu ali drisko, krvavitve v želodcu, vnetje ali razjede v ustni votlini, nabiranje tekočine v trebušni votlini, bruhanje, bolečine v trebuhu, slaba prebava, zaprtje, vetrovi, napenjanje, mehko blato, želodčne težave
- motnje žolčevoda, rumena obarvanost kože zaradi težav z jetri, okvara jetrnega tkiva in vnetje jeter
- srbenje, izpadanje las, akne, čezmerno znojenje
- bolečine v sklepih, udih ali hrbtu, mišični krči
- nezadostno delovanje ledvic, zmanjšano nastajanje seča, oslabljeno ali boleče uriniranje
- splošna oslabelost, zvišana telesna temperatura, kopičenje tekočine v telesu, bolečine in nelagodje, zvišanje alkalne fosfataze v krvi, povečanje telesne mase, moteno zaznavanje telesne temperature

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):
- motnje strjevanja krvi, zmanjšanje števila vseh krvnih celic (vidno na krvnih preiskavah)
- dehidracija
- psihotično vedenje, kot so prividi, halucinacije in zmedenost
- zmanjšanje beljakovin ali sladkorja v krvi, zvišanje fosfatov v krvi
- koma, možganske krvavitve, možganska kap, paraliza, možganska motnja, motnje govora in izražanja, težave s spominom
- motnost očesnih leč, delna ali popolna gluhost
- nepravilnosti srčnega ritma, srčni zastoj, zmanjšana sposobnost delovanja srca, bolezni srčne mišice, povečanje srčne mišice, močnejše utripanje srca, nepravilnosti na EKG, nepravilen srčni ritem in srčni utrip
- krvni strdek v venah udov, šok
- težave z dihanjem, bolezni dihal, astma
- akutno ali kronično vnetje trebušne slinavke, vnetje notranje obloge trebušne stene, zapora pretoka črevesne vsebine, zvišane vrednosti encima amilaze v krvi, refluks želodčne vsebine v žrelo, zakasnitev praznjenja želodca
- vnetje kože, pekoč občutek pri izpostavljenosti sončni svetlobi
- težave s sklepi
- nezmožnost uriniranja, boleče menstruacije in nenormalna menstruacijska krvavitev
- odpoved več organov, gripi podobna bolezen, povečana občutljivost za toplo in mrzlo, občutek tiščanja v prsih, živčnost ali nenormalno počutje, zvišanje encima laktat-dehidrogenaze v krvi, zmanjšanje telesne mase

Redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1 000 bolnikov):
- majhne krvavitve v koži, ki so posledica krvnih strdkov
- povečana togost mišic
- naglušnost
- nabiranje tekočine okrog srca
- nenadna zasoplost
- nastanek ciste na trebušni slinavki, predstopnja blokade črevesa
- težave s pretokom krvi skozi jetra
- resno obolenje s pojavom mehurjev na koži, ustih, očeh in spolovilih
- močnejša poraščenost
- žeja, padci, občutek tiščanja v prsih, zmanjšana gibljivost, razjeda

Zelo redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov):
- mišična oslabelost
- okvare sluha
- nepravilnosti, odkrite pri ultrazvočni preiskavi srca
- odpoved jeter
- boleče uriniranje s prisotnostjo krvi v urinu
- povečanje maščevja

Poročanje o neželenih učinkih
Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Envarsus

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli, pretisnem omotu in ovitku poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalnem ovitku iz aluminijaste folije za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Vse tablete s podaljšanim sproščanjem morate porabiti v 45 dneh po odprtju ovitka iz aluminijaste folije.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Envarsus

- Učinkovina je takrolimus.

  Envarsus 0,75 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
  Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 0,75 mg takrolimusa (v obliki monohidrata).

  Envarsus 1 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
  Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 1,0 mg takrolimusa (v obliki monohidrata).

  Envarsus 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
  Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 4,0 mg takrolimusa (v obliki monohidrata).

- Druge sestavine zdravila so hipromeloza, laktoza monohidrat, makrogol 6000, poloksamer 188, magnezijev stearat, vinska kislina (E334), butilirani hidroksitoluen (E321), dimetikon 350.

Izgled zdravila Envarsus in vsebina pakiranja
Zdravilo Envarsus 0,75 mg tablete s podaljšanim sproščanjem so ovalne, bele do belkaste, neobložene tablete, z vtisom "0.75" na eni strani in "TCS" na drugi strani.
Zdravilo Envarsus 1 mg tablete s podaljšanim sproščanjem so ovalne, bele do belkaste, neobložene tablete, z vtisom "1" na eni strani in "TCS" na drugi strani.
Zdravilo Envarsus 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem so ovalne, bele do belkaste, neobložene tablete, z vtisom "4" na eni strani in "TCS" na drugi strani.

Zdravilo Envarsus je na voljo v pretisnih omotih iz PVC/Al, ki vsebujejo po 10 tablet. 3 pretisni omoti so pakirani skupaj v ovitku iz aluminijaste folije s sušilnim sredstvom. Na voljo so pakiranja po 30, 60 in 90 tablet s podaljšanim sproščanjem.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo, 26/A
43122 Parma
Italija

Proizvajalec
Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straβe 51 – 61
59320 Ennigerloh
Nemčija
ali
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via San Leonardo 96
43122 Parma
Italija
ali
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Avstrija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

България
Chiesi Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29201205

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

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

Deutschland
Chiesi GmbH
Tel: +49 40 89724-0

Eesti
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

Ελλάδα
Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: +30 210 6179763

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

France
Chiesi S.A.S
Tél: +33 1 47688899

Hrvatska
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

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

Ísland
Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

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

Lietuva
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

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

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

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

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

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

Österreich
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

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

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

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

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

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

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

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

Latvija
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne .

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila http://www.ema.europa.eu.