BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Envarsus 0,75 mg depottabletter
Envarsus 1 mg depottabletter
Envarsus 4 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Envarsus 0,75 mg depottabletter

En depottablett innehåller 0,75 mg takrolimus (som monohydrat).

Hjälpämne med känd effekt
En tablett innehåller 41,7 mg laktosmonohydrat.

Envarsus 1 mg depottabletter

En depottablett innehåller 1 mg takrolimus (som monohydrat).

Hjälpämne med känd effekt
En tablett innehåller 41,7 mg laktosmonohydrat.

Envarsus 4 mg depottabletter

En depottablett innehåller 4 mg takrolimus (som monohydrat).

Hjälpämne med känd effekt
En tablett innehåller 104 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett.

Envarsus 0,75 mg depottabletter

Oval, vit till benvit odragerad tablett, präglad med ”0.75” på den ena sidan och ”TCS” på den andra.

Envarsus 1 mg depottabletter

Oval, vit till benvit odragerad tablett, präglad med ”1” på den ena sidan och ”TCS” på den andra.

Envarsus 4 mg depottabletter

Oval, vit till benvit odragerad tablett, präglad med ”4” på den ena sidan och ”TCS” på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Profylax mot transplantationsavstötning hos vuxna mottagare av njur- eller levertransplantat.

Behandling av transplantatavstötning som är resistent mot behandling med andra immunsuppressiva läkemedel hos vuxna patienter.

4.2 Dosering och administreringssätt

Envarsus är en oral formulering av takrolimus som tas en gång per dag. Takrolimusbehandling kräver noggrann övervakning av adekvat utbildad och utrustad personal. Förskrivning av detta läkemedel och förändringar i immunsuppressiv behandling ska endast sättas in av läkare med erfarenhet av immunsuppressiv behandling och vården av transplantationspatienter.

Ovarsamt, oavsiktligt eller oövervakat utbyte av takrolimus formulerat för omedelbar frisättning eller som depot utgör en säkerhetsrisk. Detta kan leda till att transplantatet avstöts eller till ökad incidens av biverkningar, inklusive för svag eller för stark immunsuppression, på grund av kliniskt relevanta skillnader i systemisk exponering för takrolimus. Patienter bör behandlas med en och samma formulering av takrolimus med motsvarande dagliga dosregim; förändringar i formuleringen eller regimen får endast äga rum under noggrann ledning av en transplantationsspecialist (se avsnitt 4.4 och 4.8). Efter överföring till en alternativ formulering måste man övervaka läkemedelskoncentrationerna i blodet och göra dosjusteringar för att säkerställa att systemisk exponering för takrolimus upprätthålls.

Dosering

De rekommenderade initiala doserna som presenteras nedan är endast avsedda att tjäna som riktlinje. Takrolimus administreras rutinmässigt tillsammans med andra immunsuppressiva medel i den initiala postoperativa perioden. Dosen kan variera beroende på vilken immunsuppressiv regim som valts.

Doseringen av Envarsus ska primärt baseras på kliniska bedömningar av avstötning och tolerabilitet individuellt för varje patient, med stöd av kontroller av läkemedelskoncentrationen i blodet (se nedan under ”Terapeutisk läkemedelsmonitorering”). Om kliniska tecken på avstötning observeras bör man överväga att ändra den immunsuppressiva regimen.

Eftersom takrolimus är en substans med låg clearance kan det ta flera dagar att uppnå steady state efter justering av dosregimen.

För att förhindra transplantatavstötning måste immunsuppression upprätthållas; följaktligen går det inte att ange någon gräns för den orala behandlingens varaktighet.

Doserna av Envarsus minskas vanligtvis efter transplantationen. Om patientens tillstånd förändras efter transplantationen kan farmakokinetiken för takrolimus förändras vilket kan medföra behov av ytterligare dosjusteringar.

Glömd dos
En glömd dos ska tas snarast möjligt samma dag. En dubbel dos ska inte tas nästa dag.

Profylax mot avstötning efter njurtransplantation
Envarsus-behandling ska inledas med en dos på 0,17 mg/kg/dag som administreras en gång per dag på morgonen. Administrering ska inledas inom 24 timmar efter slutförd operation.

Profylax mot avstötning efter levertransplantation
Envarsus-behandling ska inledas med en dos på 0,11–0,13 mg/kg/dag som administreras en gång per dag på morgonen. Administrering ska inledas inom 24 timmar efter slutförd operation.

Överföring från Prograf- eller Advagraf-behandling till Envarsus-behandling – patienter som fått ett allotransplantat
Envarsus kan **inte** bytas ut mot andra befintliga läkemedel som innehåller takrolimus (med omedelbar frisättning eller som depotläkemedel) på basis av lika dos.
Patienter som fått ett allotransplantat och behandlas två gånger dagligen med Prograf (omedelbar frisättning) eller Advagraf (en gång dagligen) och behöver överföras till Envarsus en gång dagligen ska överföras på basis av en total daglig dos på 1:0,7 (mg:mg) och underhållsdosen av Envarsus ska därför vara 30 % lägre än dosen av Prograf eller Advagraf.

Hos stabila patienter som överfördes från takrolimusprodukter med omedelbar frisättning (två gånger dagligen) till Envarsus (en gång dagligen) på basis av en total daglig dos på 1:0,7 (mg:mg), var den systemiska exponeringen för takrolimus ($AUC_{0–24}$) likartad med den för takrolimus med omedelbar frisättning. Relationen mellan dalvärden för takrolimus (C_{24}) och systemisk exponering ($AUC_{0–24}$) för Envarsus är likartad med den för takrolimus med omedelbar frisättning. Inga studier har utförts på överföring av patienter från Advagraf till Envarsus, men data från friska frivilliga studiedeltagare tyder på att samma överföringsförhållande som från Prograf till Envarsus borde gälla.

Vid överföring från takrolimusprodukter med omedelbar frisättning (t.ex. Prograf-kapslar) eller Advagraf-kapslar med fördröjd frisättning till Envarsus, ska dalvärdena mätas före överföring och inom två veckor efter överföring. Dosjusteringar ska göras för att bibehålla en likvärdig systemisk exponering efter bytet. Det bör noteras att svarta patienter kan behöva en högre dos för att uppnå de önskade dalvärdena.

Överföring från ciklosporin till takrolimus
Försiktighet måste iakttas vid överföring av patienter från ciklosporinbaserad till takrolimusbaserad behandling (se avsnitt 4.4 och 4.5). Kombinerad administrering av ciklosporin och takrolimus rekommenderas inte. Behandling med takrolimus ska sättas in efter beaktande av koncentrationen av ciklosporin i blodet och patientens kliniska tillstånd. Dosering ska senareläggas om nivåerna av ciklosporin i blodet är förhöjda. I kliniskt bruk har takrolimusbaserad behandling satts in 12 till 24 timmar efter utsättningen av ciklosporin. Kontrollerna av nivåerna av ciklosporin i blodet ska fortsätta efter överföring eftersom clearance av ciklosporin kan påverkas.

Behandling av allotransplantatavstötning
Höjda doser av takrolimus, kompletterande behandling med kortikosteroider och introduktion av korta kurer med mono-/polyklonala antikroppar har alla använts för att hantera avstötningsepisoder. Om tecken på toxicitet noteras, t.ex. svåra biverkningar (se avsnitt 4.8), kan man behöva sänka dosen av Envarsus.

Behandling av allotransplantatavstötning efter njur- eller levertransplantation
Vid överföring från andra immunsuppressiva läkemedel till takrolimus en gång dagligen, ska behandlingen börja med den initiala orala dos som rekommenderas vid njur- respektive levertransplantation för profylax av transplantatavstötning.

Terapeutisk läkemedelsmonitorering

Dosering ska främst baseras på kliniska bedömningar av avstötning och tolerabilitet för varje enskild patient med understöd av kontroller av dalvärdena för takrolimus i helblodet.

Som stöd för att optimera dosering finns det ett flertal immunanalyser att tillgå för bestämning av koncentrationerna av takrolimus i helblod. Jämförelser av koncentrationer från den publicerade litteraturen med individuella värden i klinisk praxis ska bedömas med noggrannhet och kunskap om de analysmetoder som används. I dagens kliniska praxis kontrolleras helblodsnivåerna med hjälp av immunanalysmetoder. Förhållandet mellan dalvärdena för takrolimus och systemisk exponering ($AUC_{0–24}$) är väl korrelerat och är likartat mellan formuleringarna med omedelbar frisättning och Envarsus.

Dalvärdena för takrolimus i blodet ska kontrolleras under perioden efter transplantationen. Dalvärdena för takrolimus i blodet ska fastställas cirka 24 timmar efter dosering av Envarsus, strax före nästa dos. Dessutom ska dalvärdena för takrolimus i blodet kontrolleras noggrannt efter överföring mellan olika takrolimusprodukter, dosjusteringar, förändringar i immunsuppressivregimen eller samadministrering av substanser som kan förändra helblodskoncentrationerna av takrolimus (se avsnitt 4.5). Frekvensen av blodnivåkontroller ska baseras på kliniska behov. Eftersom takrolimus är en substans med låg clearance kan det ta flera dagar efter justeringar av Envarsus-dosregimen innan målet för steady state har uppnåtts.

Data från kliniska studier tyder på att de flesta patienter kan behandlas framgångsrikt om dalvärdena för takrolimus i blodet hålls under 20 ng/ml. Det är nödvändigt att beakta patientens kliniska tillstånd vid bedömning av helblodnivåerna. I kliniskt bruk har dalvärdena i helblod i allmänhet legat i området 5–20 ng/ml hos njurtransplantationspatienter i den tidiga perioden efter transplantationen och 5-15 ng/ml under påföljande underhållsbehandling.

Särskilda patientgrupper

Äldre patienter (> 65 år)
För närvarande finns det inga belägg som tyder på att dosen behöver justeras hos äldre patienter.

Nedsatt leverfunktion
Dosreduktion kan vara nödvändig för patienter med gravt nedsatt leverfunktion för att kunna upprätthålla dalvärdena för takrolimus i blodet inom det rekommenderade målintervallet.

Nedsatt njurfunktion
Eftersom farmakokinetiken för takrolimus är opåverkad av njurfunktion (se avsnitt 5.2) krävs ingen dosjustering. På grund av takrolimus nefrotoxiska potential rekommenderas emellertid noggranna kontroller av njurfunktionen (inklusive upprepade kontroller av kreatininkoncentrationer i serum, beräkning av kreatininclearance och mätning av urinproduktion).

Etnisk tillhörighet
Jämfört med kaukasier kan svarta patienter behöva högre takrolimusdoser för att uppnå likartade dalvärden. I kliniska studier blev patienter som överfördes från Prograf två gånger dagligen överförda till Envarsus vid 1:0,85 (mg:mg).

Kön
Det saknas belägg för att manliga och kvinnliga patienter skulle kräva olika doser för att uppnå likartade dalvärden.

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för Envarsus för barn under 18 år har ännu inte fastställts.
Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Envarsus är en oral formulering av takrolimus som ges en gång dagligen. Det rekommenderas att den orala dagliga dosen av Envarsus administreras en gång dagligen på morgonen.
Tabletterna ska sväljas hela med vätska (helst vatten) omedelbart efter avlägsnandet från blistret.
Envarsus ska i allmänhet tas på fastande mage för att man ska uppnå maximal absorption (se avsnitt 5.2).
Patienter ska informeras om att inte svälja torkmedlet.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
Överkänslighet mot andra makrolider.

4.4 Varningar och försiktighet

Medicineringsfel, inklusive ovarsamt, oavsiktligt eller oövervakat utbyte av takrolimusformuleringar med omedelbar frisättning eller som depotläkemedel, har setts med takrolimus. Detta har lett till allvarliga biverkningar, inklusive transplantatavstötning, eller andra biverkningar som kan bero på antingen under- eller överexponering av takrolimus. Patienter ska underhållsbehandlas med en en och samma formulering av takrolimus med den motsvarande dagliga dosregimen; förändringar av formulering eller regim ska endast äga rum under noggrann ledning av en transplantationsspecialist (se avsnitt 4.2 och 4.8).

För behandling av allotransplantatavstötning som är resistent mot behandling med andra immunsuppressiva läkemedel hos vuxna patienter finns det ännu inga kliniska studier tillgängliga för depotformuleringen av Envarsus.

För profylax av transplantatavstötning hos vuxna mottagare av hjärt-, lung-, pankreas- eller tarmallotransplantat finns det ännu inga kliniska data för Envarsus.

Under den initiala perioden efter transplantation ska kontroller av följande parametrar göras rutinmässigt: blodtryck, EKG, neurologiskt status och synstatus, fastande blodglukosnivåer, elektrolyter (särskilt kalium), lever- och njurfunktionstester, hematologiparametrar, koagulationsvärden och plasmaproteinbestämningar. Om kliniskt relevanta förändringar ses, bör justeringar av den immunsuppressiva regimen övervägas.

<u>Substanser med potential för interaktion</u>

Hämmare eller inducerare av CYP3A4 ska endast administreras samtidigt med takrolimus efter samråd med transplantationsspecialist på grund av risken för läkemedelsinteraktioner som kan leda till allvarliga biverkningar, inklusive avstötning eller toxicitet (se avsnitt 4.5).

CYP3A4-hämmare
Samtidig användning av CYP3A4-hämmare kan öka takrolimuskoncentrationen i blodet, vilket kan leda till allvarliga biverkningar, inklusive nefrotoxicitet, neurotoxicitet och QT-förlängning. Det rekommenderas att samtidig användning av starka CYP3A4-hämmare (till exempel ritonavir, kobicistat, ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, telitromycin, klaritromycin eller josamycin) med takrolimus ska undvikas. Om det inte kan undvikas ska koncentrationen av takrolimus i blod kontrolleras med täta intervall från och med de första dagarna av den samtidiga administreringen, under övervakning av transplantationsspecialist, så att takrolimusdosen vid behov kan justeras för att bibehålla en likvärdig takrolimusexponering. Njurfunktion, EKG inklusive QT-intervall och patientens kliniska tillstånd ska också övervakas noga.
Dosjustering måste ske utifrån varje patients enskilda situation. En omedelbar dossänkning vid behandlingens insättande kan behövas (se avsnitt 4.5).

På samma sätt kan utsättande av CYP3A4-hämmare påverka metaboliseringshastigheten för takrolimus och därmed leda till subterapeutiska koncentrationer av takrolimus i blodet, och därför krävs noggrann övervakning av transplantationsspecialist.

CYP3A4-inducerare
Samtidig användning av CYP3A4-inducerare kan minska takrolimuskoncentrationen i blodet, vilket potentiellt kan öka risken för transplantatavstötning. Det rekommenderas att samtidig användning av starka CYP3A4-inducerare (till exempel rifampicin, fenytoin, karbamazepin) med takrolimus ska undvikas. Om det inte kan undvikas ska koncentrationen av takrolimus i blod kontrolleras med täta intervall från och med de första dagarna av den samtidiga administreringen, under övervakning av transplantationsspecialist, så att takrolimusdosen vid behov kan justeras för att bibehålla likvärdig takrolimusexponering. Transplantatets funktion ska också övervakas noga (se avsnitt 4.5).

På samma sätt kan utsättande av CYP3A4-inducerare påverka metaboliseringshastigheten för takrolimus och därmed leda till supraterapeutiska koncentrationer av takrolimus i blodet, och därför krävs noggrann övervakning av transplantationsspecialist.

P-glykoprotein
Försiktighet ska iakttas vid samtidig administrering av takrolimus med läkemedel som hämmar P-glykoprotein eftersom ökade takrolimusnivåer kan förekomma. Koncentrationerna av takrolimus i helblod och patientens kliniska tillstånd ska noga övervakas. En justering av takrolimusdosen kan vara nödvändig (se avsnitt 4.5).

Växtbaserade produkter

Växtbaserade produkter som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) ska undvikas medan man tar takrolimus på grund av risken för interaktioner som leder till en sänkning av både koncentrationerna i blodet och den terapeutiska effekten av takrolimus (se avsnitt 4.5).

Övriga interaktioner

Kombinerad administrering av ciklosporin och takrolimus ska undvikas och försiktighet vidtas vid administrering av takrolimus till patienter som tidigare har fått ciklosporin (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Högt kaliumintag eller kaliumsparande diuretika ska undvikas (se avsnitt 4.5).

Vissa kombinationer av takrolimus och substanser med konstaterat neurotoxiska effekter kan öka risken för dessa effekter (se avsnitt 4.5).

Vaccination

Immunsuppressiva läkemedel kan påverka svaret på vaccination, och vaccination under behandling med takrolimus kan vara mindre effektiv. Användningen av levande, försvagade vacciner ska undvikas.

Nefrotoxicitet

Takrolimus kan resultera i nedsatt njurfunktion hos patienter som genomgått transplantation. Akut nedsatt njurfunktion utan aktiv intervention kan utvecklas till kroniskt nedsatt njurfunktion. Patienter med nedsatt njurfunktion ska övervakas noggrant eftersom takrolimusdosen kan behöva minskas. Risken för nefrotoxicitet kan öka när takrolimus administreras samtidigt med läkemedel som förknippas med nefrotoxicitet (se avsnitt 4.5). Samtidig användning av takrolimus med läkemedel som har kända nefrotoxiska effekter ska undvikas. När samtidig administrering inte kan undvikas ska dalvärdena för takrolimus i blodet och njurfunktionen övervakas noggrant och dosminskning ska övervägas om nefrotoxicitet uppstår.

Gastrointestinala sjukdomar

Gastrointestinal perforation har rapporterats hos patienter som behandlats med takrolimus. Eftersom gastrointestinal perforation är en medicinskt viktig händelse som kan leda till ett livshotande eller allvarligt tillstånd bör adekvat behandling övervägas så snart misstänkta symtom eller tecken uppstår. Eftersom takrolimusnivåerna i blodet kan förändras signifikant vid diarré, rekommenderas extra uppföljning av takrolimuskoncentrationerna under episoder av diarré.

Ögonsjukdom

Ögonsjukdom, i vissa fall progredierande till synförlust, har rapporterats hos patienter som behandlats med takrolimus. I vissa fall har tillbakagång rapporterats efter byte till annan immunosuppression. Patienten skall uppmanas att rapportera förändringar i synskärpa eller färgseende, vid dimsyn eller synfältsdefekt, och i sådana fall rekommenderas en snabb utvärdering med remiss till en ögonläkare vid behov.

Trombotisk mikroangiopati (TMA) (inklusive trombotisk trombocytopen purpura (TTP) och hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS))

Diagnosen TMA, inklusive trombotisk trombocytopen purpura (TTP) och hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS), som ibland kan leda till njursvikt eller dödlig utgång, ska övervägas när patienter uppvisar hemolytisk anemi, trombocytopeni, trötthet, fluktuerande neurologiska manifestationer, nedsatt njurfunktion och feber. Om TMA diagnosticeras krävs omgående behandling, och utsättning av takrolimus ska övervägas efter bedömning av den behandlande läkaren.

Samtidig administrering av takrolimus och mTOR-hämmare (mammalian target of rapamycin) (t.ex. sirolimus, everolimus) kan öka risken för trombotisk mikroangiopati (inklusive trombotisk trombocytopen purpura och hemolytiskt uremiskt syndrom).

Hjärtsjukdom

Ventrikulär hypertrofi eller hypertrofi av septum, rapporterat som kardiomyopatier, har setts i sällsynta fall hos patienter som behandlats med takrolimus. De flesta fall har varit reversibla, och uppkommit med dalvärden för takrolimus i blodet som varit mycket högre än de rekommenderade maximala nivåerna. Andra faktorer som har observerats öka risken för dessa kliniska tillstånd innefattade befintlig hjärtsjukdom, kortikosteroidanvändning, hypertoni, njur- eller leverdysfunktion, infektioner, vätskeöverbelastning och ödem. Därför ska högriskpatienter som får betydande immunsuppression övervakas med t.ex. ekokardiografi eller EKG före och efter transplantation (t.ex. initialt vid 3 månader och sedan vid 9–12 månader). Om avvikelser utvecklas bör man överväga att sänka dosen av takrolimus eller att byta behandling till ett annat immunsuppressivt medel. Takrolimus kan förlänga QT-intervallet men tillsvidare saknas väsentliga belägg för att det orsakar *Torsades de pointes*. Försiktighet bör iakttas för patienter med diagnostiserat eller misstänkt medfött långt QT-syndrom.

Lymfoproliferativa sjukdomar och maligniteter

Det har rapporterats att patienter som behandlas med takrolimus utvecklat Epstein-Barrvirus-(EBV)-associerade lymfoproliferativa sjukdomar (se avsnitt 4.8). En kombination av immunsuppressiva läkemedel, t.ex. antilymfocytiska antikroppar (t.ex. basiliximab, daklizumab), som ges samtidigt ökar risken för EBV-associerade lymfoproliferativa störningar. EBV-viral kapsidantigen (VCA)-negativa patienter har rapporterats löpa en ökad risk för att utveckla lymfoproliferativa sjukdomar. I denna patientgrupp ska därför EBV-VCA-serologin fastställas innan behandling med Envarsus inleds. Under behandling rekommenderas noggranna kontroller av EBV-PCR (polymeraskedjereaktion). Positiv EBV-PCR kan kvarstå i månader och tyder som sådant inte på lymfoproliferativ sjukdom eller lymfom.

I likhet med andra potenta immunsuppressiva substanser är risken för sekundär cancer okänd (se avsnitt 4.8).

I likhet med andra immunsuppressiva medel ska man, beroende på den potentiella risken för maligna hudförändringar, begränsa exponering för solljus och UV-ljus genom att bära skyddande kläder och använda ett solskyddsmedel med hög skyddsfaktor.

Infektioner inklusive opportunistiska infektioner

Patienter som behandlas med immunsuppressiva medel, inklusive Envarsus, löper ökad risk för infektioner, inklusive opportunistiska infektioner (med bakterier, svamp, virus och protozoer) t.ex. CMV-infektion, BK-virusassocierad nefropati och JC-virusassocierad progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Patienter har också ökad risk för infektioner med virushepatit (t.ex. reaktivering av hepatit B och C och ny infektion samt hepatit E, som kan bli kronisk). Dessa infektioner är ofta relaterade till en hög total immunsuppressiv belastning och kan leda till allvarliga eller fatala tillstånd inklusive transplantatavstötning som läkare måste beakta i differentialdiagnosen av immunsupprimerade patienter med allt sämre lever- eller njurfunktion eller neurologiska symtom. Förebyggande och hantering bör ske i enlighet med lämplig klinisk vägledning.

Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)

Det har rapporterats att patienter som behandlats med takrolimus har utvecklat PRES (posteriort reversibelt encefalopatisyndrom). Om patienter som tar takrolimus uppvisar symtom som indicerar PRES. t.ex. huvudvärk, förändrat psykiskt status, krampanfall och synstörningar, ska en radiologisk undersökning (t.ex. MRT) göras. Om PRES diagnostiseras tillråds adekvat kontroll av blodtryck och krampanfall, samt omedelbar utsättning av systemiskt takrolimus. De flesta patienter återhämtar sig helt efter det att lämpliga åtgärder har vidtagits.

Ren erytrocytaplasi

Fall av ren erytrocytaplasi (pure red cell aplasia, PRCA) har rapporterats hos patienter som behandlats med takrolimus. Alla patienter rapporterade riskfaktorer för PRCA, t.ex. parvovirus B19-infektion, bakomliggande sjukdom eller samtidigt läkemedel som associeras med PRCA.

Särskilda populationer

Det finns begränsad erfarenhet när det gäller icke-vita patienter och patienter med förhöjd immunologisk risk (t.ex. retransplantation, belägg för panelreaktiva antikroppar, PRA). Dosreduktion kan vara nödvändig hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Hjälpämnen

Envarsus innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metaboliska interaktioner

Systemiskt tillgängligt takrolimus metaboliseras av hepatiskt CYP3A4. Det finns även evidens för gastrointestinal metabolism via CYP3A4 i tarmväggen. Samtidig användning av läkemedel eller växtbaserade produkter som har konstaterats hämma eller inducera CYP3A4 kan påverka metabolismen av takrolimus och därigenom öka eller minska nivåerna av takrolimus i blodet. På samma sätt kan utsättande av sådana läkemedel eller växtbaserade produkter påverka metaboliseringshastigheten för takrolimus, och därmed takrolimuskoncentrationen i blodet.

Farmakokinetiska studier tyder på att ökningen av takrolimuskoncentrationen i blodet vid samtidig administrering av CYP3A4-hämmare framförallt beror på en ökning av den orala biotillgängligheten för takrolimus på grund av hämmad gastrointestinal metabolism. Effekten på hepatisk clearance är mindre uttalad.

Såväl blodnivåerna av takrolimus som transplantatets funktion, QT-förlängning (med EKG), njurfunktionen och andra biverkningar inklusive neurotoxicitet, bör alltid övervakas noggrant under överinseende av en transplantationsspecialist när substanser som har en potential att påverka CYP3A4-metabolismen används samtidigt, och takrolimusdoseringen bör vid behov justeras eller avbrytas för att upprätthålla likvärdig takrolimusexponering (se avsnitt 4.2 och 4.4). På samma sätt ska patienter övervakas noga när takrolimus används samtidigt med flera substanser som påverkar CYP3A4 eftersom effekterna på exponeringen för takrolimus kan förstärkas eller motverkas.

Läkemedel som interagerar med takrolimus listas i tabellen nedan. Listan över läkemedelsinteraktioner är inte avsedd att vara uttömmande eller fullständig, och därför ska produktinformationen för respektive läkemedel som administreras samtidigt med takrolimus kontrolleras med avseende på metabolismväg, interaktionsvägar, möjliga risker och särskilda åtgärder som ska vidtas vid samtidig administrering.

Läkemedel som interagerar med takrolimus

Läkemedlets/substansens klass eller namn	**Läkemedelsinteraktion**	**Rekommendationer avseende samtidig administrering**
Grapefrukt eller grapefruktjuice	Kan öka dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för allvarliga biverkningar (t.ex. neurotoxicitet och QT-förlängning) *[se avsnitt 4.4]*.	Undvik grapefrukt eller grapefruktjuice
Ciklosporin	Kan öka dalkoncentrationen av takrolimus i helblod. Dessutom kan synergistiska/additiva nefrotoxiska effekter uppträda.	Samtidig användning av ciklosporin och takrolimus ska undvikas *[se avsnitt 4.4]*.
Läkemedel kända för att ha nefrotoxiska eller neurotoxiska effekter: aminoglykosider, gyrashämmare, vankomycin, sulfametoxazol + trimetoprim, NSAID, ganciklovir, acyklovir, amfotericin B, ibuprofen, cidofovir, foskarnet	Kan förstärka de nefrotoxiska eller neurotoxiska effekterna hos takrolimus.	Samtidig användning av takrolimus med läkemedel som har kända nefrotoxiska eller neurotoxiska effekter ska undvikas. Om samtidig administrering inte kan undvikas ska njurfunktionen och andra biverkningar övervakas och takrolimusdosen justeras vid behov.
Starka CYP3A4-hämmare: antimykotika (t.ex. ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol), makrolidantibiotika (t.ex. telitromycin, troleandomycin, klaritromycin, josamycin), HIV-proteashämmare (t.ex. ritonavir, nelfinavir, sakvinavir), HCV-proteashämmare (t.ex. telaprevir, boceprevir och kombinationen ombitasvir och paritaprevir med ritonavir, med och utan användning av dasabuvir),	Kan öka dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för allvarliga biverkningar (t.ex. nefrotoxicitet, neurotoxicitet och QT-förlängning) vilket kräver noggrann övervakning *[se avsnitt 4.4]* Snabba och kraftiga ökningar av takrolimusnivåer kan inträffa så tidigt som inom 1–3 dagar efter samtidig administrering, trots en omedelbar sänkning av takrolimusdosen. Den totala takrolimusexponeringen kan öka > 5-faldigt. När kombinationer med ritonavir administreras samtidigt kan takrolimusexponeringen öka	Det rekommenderas att samtidig användning undviks. Om samtidig administrering med en stark CYP3A4-hämmare inte kan undvikas, överväg att utesluta takrolimusdosen den dag då den starka CYP3A4-hämmaren sätts in. Sätt in takrolimus igen nästa dag med en lägre dos baserat på takrolimuskoncentrationen i blodet. Förändringar i både takrolimusdos och/eller dosfrekvens ska individanpassas och justeras vid behov utifrån

Läkemedlets/substansens klass eller namn	Läkemedelsinteraktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
nefazodon, den farmakokinetiska förstärkaren kobicistat och kinashämmarna idelalisib, ceritinib Dessutom har starka interaktioner med makrolidantibiotikumet erytromycin observerats	> 50-faldigt. En sänkning av takrolimusdosen kan vara nödvändig för nästan samtliga patienter och det kan även vara nödvändigt att sätta ut takrolimus tillfälligt. Effekten på takrolimuskoncentrationen i blodet kan kvarstå i flera dagar efter att den samtidiga administreringen är avslutad.	dalkoncentrationen av takrolimus, vilken ska fastställas vid insättande, kontrolleras med täta intervall under behandlingen (från och med de första dagarna) och utvärderas på nytt vid och efter utsättning av CYP3A4-hämmaren. Efter utsättning ska lämplig dos och dosfrekvens av takrolimus fastställas utifrån takrolimuskoncentrationen i blodet. Övervaka njurfunktionen, EKG beträffande QT-förlängning och andra biverkningar noggrant.
Måttliga eller svaga CYP3A4-hämmare: antimykotika (t.ex. flukonazol, isavukonazol, klotrimazol, mikonazol), makrolidantibiotika (t.ex. azitromycin), kalciumkanalblockerare (t.ex. nifedipin, nikardipin, diltiazem, verapamil), amiodaron, danazol, etinylestradiol, lansoprazol, omeprazol, de HCV-antivirala medlen elbasvir/grazoprevir och glekaprevir/pibrentasvir, det CMV-antivirala medlet letermovir och tyrosinkinashämmarna nilotinib, krizotinib, imatinib och (kinesiska) växtbaserade produkter som innehåller extrakt av *Schisandra sphenanthera*	Kan öka dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för allvarliga biverkningar (t.ex. neurotoxicitet och QT-förlängning) *[se avsnitt 4.4].* En snabb ökning av takrolimuskoncentrationen kan uppstå.	Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod med täta intervall, från och med de första dagarna med samtidig administrering. Sänk takrolimusdosen vid behov *[se avsnitt 4.2].* Övervaka njurfunktionen, EKG beträffande QT-förlängning och andra biverkningar noggrant.
In vitro har följande substanser visat sig vara potentiella hämmare av metabolismen av takrolimus: bromokriptin, kortison, dapson, ergotamin, gestoden, lidokain, mefenytoin, midazolam, nilvadipin, noretisteron, kinidin, tamoxifen	Kan öka dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för allvarliga biverkningar (t.ex. neurotoxicitet och QT-förlängning) *[se avsnitt 4.4].*	Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och sänk takrolimusdosen vid behov *[se avsnitt 4.2].* Övervaka njurfunktionen, EKG beträffande QT-förlängning och andra biverkningar noggrant.

Läkemedlets/substansens klass eller namn	**Läkemedelsinteraktion**	**Rekommendationer avseende samtidig administrering**
Starka CYP3A4-inducerare: rifampicin, fenytoin, karbamazepin, apalutamid, enzalutamid, mitotan eller johannesört (*Hypericum perforatum*)	Kan minska dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för avstötning *[se avsnitt 4.4]*. Maximal effekt på takrolimuskoncentrationen i blodet kan uppnås 1–2 veckor efter samtidig administrering. Effekten kan kvarstå 1–2 veckor efter att behandlingen avslutats.	Det rekommenderas att samtidig användning undviks. Om det inte kan undvikas kan en ökning av takrolimusdosen vara nödvändig för vissa patienter. Förändringar i takrolimusdos ska individanpassas och justeras vid behov utifrån dalkoncentrationen av takrolimus, vilken ska fastställas vid insättande, kontrolleras med täta intervall under behandlingen (från och med de första dagarna) och utvärderas på nytt vid och efter utsättning av CYP3A4-inducerarenen. När användningen av CYP3A4-inducerarenen har avslutats kan takrolimusdosen behöva justeras gradvis. Övervaka transplantatets funktion noggrant.
Måttliga CYP3A4-inducerare: metamizol, fenobarbital, isoniazid, rifabutin, efavirenz, etravirin, nevirapin Svaga CYP3A4-inducerare: flukloxacillin	Kan minska dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för avstötning *[se avsnitt 4.4]*.	Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och öka takrolimusdosen vid behov *[se avsnitt 4.2]*. Övervaka transplantatets funktion noggrant.
Kaspofungin	Kan minska dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för avstötning. Interaktionens bakomliggande mekanism har inte bekräftats.	Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och öka takrolimusdosen vid behov *[se avsnitt 4.2]*. Övervaka transplantatets funktion noggrant.
Läkemedel som är kända för att ha hög affinitet för plasmaproteiner, t.ex.: NSAID, perorala antikoagulantia, perorala antidiabetika	Takrolimus binds i hög grad till plasmaproteiner. Möjliga interaktioner med andra aktiva substanser som är kända för att ha hög affinitet för plasmaproteiner ska beaktas.	Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och justera takrolimusdosen vid behov *[se avsnitt 4.2]*.
Prokinetiska läkemedel: metoklopramid, cisaprid, cimetidin och magnesium-aluminiumhydroxid	Kan öka dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för allvarliga biverkningar (t.ex. neurotoxicitet och QT-förlängning).	Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och sänk takrolimusdosen vid behov *[se avsnitt 4.2]*. Övervaka njurfunktionen, EKG beträffande QT-förlängning och andra biverkningar noggrant.

Läkemedlets/substansens klass eller namn	Läkemedelsinteraktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
Underhållsdoser med kortikosteroider	Kan minska dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för avstötning *[se avsnitt 4.4]*.	Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och öka takrolimusdosen vid behov *[se avsnitt 4.2]*. Övervaka transplantatets funktion noggrant.
Höga doser prednisolon eller metylprednisolon	Kan påverka takrolimuskoncentrationen i blodet (öka eller minska) vid administrering som behandling för akut avstötning.	Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och justera takrolimusdosen vid behov.
Direktverkande antiviraler (DAA)	Kan påverka farmakokinetiken hos takrolimus genom att förändra leverfunktionen under behandling med DAA, relaterat till clearance av hepatitvirus. En minskning av takrolimuskoncentrationen i blodet kan uppstå. Den CYP3A4-hämmande effekten hos vissa direktverkande antiviraler kan dock motverka effekten eller leda till ökade koncentrationer av takrolimus i blodet.	Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och justera takrolimusdosen vid behov för att säkerställa fortsatt effekt och säkerhet.
Cannabidiol (P-gp-hämmare)	Förhöjda nivåer av takrolimus i blodet har rapporterats vid samtidig användning av takrolimus med cannabidiol. Detta kan bero på hämning av intestinalt P-glykoprotein, vilket leder till ökad biotillgänglighet av takrolimus.	Samtidig administrering av takrolimus och cannabidiol ska utföras med försiktighet och med noggrann övervakning av biverkningar. Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och justera takrolimusdosen vid behov *[se avsnitt 4.2 och 4.4]*.

Samtidig administrering av takrolimus och mTOR-hämmare (mammalian target of rapamycin) (t.ex. sirolimus, everolimus) kan öka risken för trombotisk mikroangiopati (inklusive trombotisk trombocytopen purpura och hemolytiskt uremiskt syndrom) (se avsnitt 4.4).

Eftersom takrolimusbehandling kan ge hyperkalemi, eller förstärka redan förekommande hyperkalemi, bör högt intag av kalium eller kaliumsparande diuretika (t.ex. amilorid, triamteren och spironolakton) undvikas (se avsnitt 4.4). Försiktighet bör iakttas när takrolimus administreras tillsammans med andra substanser som ökar serumkalium, såsom trimetoprim och trimetoprim/sulfametoxazol, eftersom trimetoprim verkar som ett kaliumsparande diuretikum såsom amilorid. Noggrann övervakning av serumkalium rekommenderas.

<u>Effekten av takrolimus på metabolismen för andra läkemedel</u>

Takrolimus är en känd CYP3A4-hämmare; därför kan samtidig användning av takrolimus och läkemedel som metaboliseras av CYP3A4 påverka metabolismen av sådana läkemedel. Halveringstiden för ciklosporin förlängs när takrolimus ges samtidigt. Dessutom kan det uppstå synergistiska/additiva nefrotoxiska effekter. Av dessa skäl rekommenderas inte kombinerad administrering av ciklosporin och takrolimus, och försiktighet måste vidtas vid administrering av takrolimus till patienter som tidigare har fått ciklosporin (se avsnitt 4.2 och 4.4).
Takrolimus har visat sig öka nivåerna av fenytoin i blodet.

Eftersom takrolimus kan minska clearance av steroidbaserade preventivmedel vilket leder till ökad hormonexponering, ska särskild försiktighet iakttas vid beslut om preventivmetoder.
Kunskapen är begränsad om interaktioner mellan takrolimus och statiner. Kliniska data tyder på att farmakokinetiken för statiner till största delen är opåverkad av samtidig administrering av takrolimus. Djurdata har visat att takrolimus potentiellt skulle kunna minska clearance och öka halveringstiden för pentobarbital och antipyrin.

Mykofenolsyra
Försiktighet ska iakttas vid byte av kombinationsbehandling från ciklosporin, som påverkar det enterohepatiska kretsloppet av mykofenolsyra, till takrolimus, som saknar denna effekt, eftersom detta kan leda till förändringar av mykofenolsyraexponeringen. Läkemedel som påverkar det enterohepatiska kretsloppet av mykofenolsyra kan potentiellt sänka plasmanivåerna och även effekten av mykofenolsyra. Terapeutisk läkemedelsövervakning av mykofenolsyra kan vara lämplig vid byte av från ciklosporin till takrolimus eller *vice versa*.

Övriga interaktioner som leder till kliniskt skadliga effekter

Immunsuppressiva läkemedel kan påverka svaret på vaccination, och vaccination under behandling med takrolimus kan vara mindre effektiv. Användningen av levande, försvagade vacciner ska undvikas (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data från människor visar att takrolimus passerar placenta. Begränsade data från mottagare av transplanterade organ visar inte på någon ökad risk för skadliga effekter på förloppet och utfallet av graviditeten under takrolimusbehandling jämfört med andra immunsuppressiva läkemedel. Missfall har emellertid rapporterats. Hittills är inga andra relevanta epidemiologiska data tillgängliga. Takrolimusbehandling kan övervägas för gravida kvinnor när det inte finns något säkrare alternativ och när den uppfattade nyttan rättfärdigar den potentiella risken för fostret. I fall av exponering *in utero* rekommenderas övervakning av det nyfödda barnet avseende potentiella biverkningar av takrolimus (särskilt effekter på njurarna). Det finns en risk för prematur förlossning (< 37 veckor) (incidensen var 66 av 123 födslar, d.v.s. 53,7 %; data visar dock att majoriteten av de nyfödda hade normal födelsevikt för sin gestationsålder) liksom för hyperkalemi hos det nyfödda barnet (incidensen var 8 av 111 nyfödda, d.v.s. 7,2 %), vilket emellertid normaliseras spontant. Hos råttor och kaniner orsakade takrolimus embryofetal toxicitet vid doser som var toxiska hos modern (se avsnitt 5.3).

Amning

Data från människor visar att takrolimus utsöndras i bröstmjölk. Eftersom skadliga effekter på det nyfödda barnet inte kan uteslutas bör kvinnor inte amma medan de får Envarsus.

Fertilitet

En negativ effekt av takrolimus på manlig fertilitet i form av minskat spermieantal och minskad spermiemotilitet sågs hos råttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Envarsus kan ha en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Takrolimus kan ge upphov till visuella och neurologiska störningar. Denna effekt kan förstärkas om Envarsus administreras i samband med alkohol.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna av takrolimus (förekommer hos > 10 % av patienterna) är tremor, nedsatt njurfunktion, hyperglykemiska tillstånd, diabetes mellitus, hyperkalemi, infektioner, hypertoni och sömnsvårigheter.

Tabell över biverkningar

Frekvensen för biverkningar definieras på följande sätt: mycket vanliga (≥ 1/10); vanliga (≥ 1/100, < 1/10); mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100); sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000); mycket sällsynta (< 1/10 000); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensgrupp enligt fallande allvarlighetsgrad.

Infektioner och infestationer
Patienter som får takrolimus är frekvent utsatta för ökad risk för infektioner (av virus, bakterier, svampar eller protozoer). Förloppet för befintliga infektioner kan förvärras. Både generaliserade och lokala infektioner kan förekomma.
Fall av CMV-infektion, BK-virusassocierad nefropati, liksom fall av JC-virusassocierad progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), har rapporterats hos patienter som behandlats med immunsuppressiva medel, inklusive takrolimus.

Benigna, maligna och ospecificerade neoplasier (inklusive cystor och polyper)
Patienter som behandlas med immunsuppressiva medel löper ökad risk att utveckla maligniteter. Benigna såväl som maligna neoplasier inklusive EBV-associerade lymfoproliferativa sjukdomar och hudmaligniteter har rapporterats i samband med takrolimusbehandling.

Immunsystemet
Allergiska och anafylaktoida reaktioner har setts hos patienter som får takrolimus (se avsnitt 4.4).

Organsystem	Biverkningsfrekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet		anemi, trombocytopeni, leukopeni, onormala resultat vid analyser av röda blodceller, leukocytos	koagulo-patier, pancytopeni, neutropeni, onormala resultat vid analyser av koagulation och blödning, trombotisk mikroangiopati	trombotisk trombo-cytopen purpura, hypopro-trombinemi		ren erytrocyt aplasi, agranulocytos, hemolytisk anemi, febril neutropeni
Endokrina systemet				hirsutism		
Metabolism och nutrition	diabetes mellitus, hyper-glykemiska tillstånd, hyper-kalemi	anorexi, metabola acidoser, övriga elektrolytavvikelser, hyponatremi, vätske-överbelastning, hyperurikemi, hypomagnesemi, hypokalemi, hypokalcemi, nedsatt aptit, hyper-kolesterolemi, hyperlipidemi, hypertriglyceridemi, hypofosfatemi	dehydrering, hypoglykemi, hypoproteinemi, hyperfosfatemi			
Psykiska störningar	sömn-svårigheter	förvirring och desorientering, depression, ångestsymtom, hallucination, psykiska störningar, depressiv sinnesstämning, rubbningar och störningar i stämningsläget, mardrömmar	psykotisk störning			
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk, tremor	störningar i nervsystemet, krampanfall, störningar i medvetandegrad, perifera neuropatier, yrsel, parestesier och dysestesier, nedsatt skrivförmåga	encefalopati, blödningar i centrala nervsystemet och cerebro-vaskulära händelser, koma, avvikande tal och språk, paralys och pares, amnesi	hypertoni	myasteni	posteriort reversibelt encefalopati-syndrom (PRES)
Ögon		ögonstörningar, dimsyn, fotofobi	katarakt	blindhet		optisk neuropati
Öron och balansorgan		tinnitus	hypoakusi	neuro-sensorisk dövhet	nedsatt hörsel	

Organsystem	**Biverkningsfrekvens**					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Hjärtat		ischemiska kransartärsjukdomar, takykardi	hjärtsvikt, ventrikulära arytmier och hjärtstillestånd, supra-ventrikulära arytmier, kardio-myopatier, ventrikulär hypertrofi, palpitationer	perikardiell utgjutning	*Torsades de pointes*	
Blodkärl	hypertoni	tromboemboliska och ischemiska händelser, vaskulära hypotensiva sjukdomar, hemorragi, sjukdomar i perifera kärl	djup ventrombos i extremitet, chock, infarkt			
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		sjukdomar i lungparenkym, dyspné, pleurautgjutning, hosta, faryngit, nästäppa och inflammationer	andningssvikt, sjukdomar i andnings-vägarna, astma	akut andnöds-syndrom		
Magtarmkanalen	diarré, illamående	gastrointestinala tecken och symtom, kräkning, gastrointestinal och abdominell smärta, gastrointestinala inflammatoriska tillstånd, gastro-intestinala blödningar, gastrointestinal ulceration och perforation, ascites, stomatit och ulceration, förstoppning, tecken och symtom på dyspepsi, flatulens, uppsvälldhet och utspändhet, lös avföring	akut och kronisk pankreatit, peritonit, paralytisk ileus, gastroesofageal refluxsjukdom, försämrad gastrisk tömning	pseudocysta i pankreas, subileus		
Lever och gallvägar		rubbningar i gallgången, hepatocellulär skada och hepatit, kolestas och gulsot		veno-ocklusiv lever-sjukdom, trombos i leverartär	leversvikt	
Hud och subkutan vävnad		utslag, klåda, alopeci, akne, ökad svettning	dermatit, ljuskänslighet	toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom)	Stevens-Johnsons syndrom	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		artralgi, ryggsmärta, muskelkramper, smärta i extremitet	ledsjukdomar	nedsatt rörlighet		

Organsystem	Biverkningsfrekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Njurar och urinvägar	nedsatt njur-funktion	njursvikt, akut njursvikt, toxisk nefropati, renal tubulär nekros, urinavvikelser, oliguri, symtom i blåsa och urinrör	hemolytiskt uremiskt syndrom, anuri		nefropati, hemorragisk cystit	
Reproduktions-organ och bröstkörtel			dysmenorré och uterin blödning			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-stället		febersjukdomar, smärta och obehag, asteniska tillstånd, ödem, störd uppfattning av kroppstemperatur	influensa-liknande sjukdom, nervositet, onormal känsla, multipel organsvikt, känsla av tryck över bröstet, temperatur-intolerans	fall, sår, trånghet i bröstet, törst	ökning av fettvävnad	
Undersökningar	onormala resultat på lever-funktions-test	förhöjt alkaliskt fosfatas i blodet, viktökning	förhöjt blodamylas, onormalt EKG, onormal hjärtfrekvens och puls, vikt-minskning, förhöjt laktat-dehydrogenas i blodet		onormalt ekokardio-gram	
Skador och förgiftningar och behandlings-komplikationer		nedsatt funktion hos primärt transplantat				

Medicineringsfel, inklusive ovarsamt, oavsiktligt eller oövervakat utbyte av takrolimusformuleringar med omedelbar frisättning eller som depotläkemedel, har setts. Ett antal associerade fall av transplantatavstötning har rapporterats.

I kliniska studier på njurtransplantationspatienter som fick Envarsus var de mest frekventa biverkningarna (hos minst 2 % av patienterna) tremor, diabetes mellitus, förhöjt blodkreatinin, urinvägsinfektion, hypertoni, BK-virusinfektion, nedsatt njurfunktion, diarré, toxicitet mot olika ämnen och toxisk nefropati av vilka det är känt att samtliga har förekommit i respektive patientpopulation under immunsuppressiv behandling. Totalt sett verkar det inte finnas någon signifikant skillnad i mönstret för biverkningar som misstänks ha ett orsakssamband med studieläkemedlet mellan Envarsus en gång dagligen och takrolimuskapslar med omedelbar frisättning (Prograf).
Bland de mest frekventa biverkningarna (hos minst 2 % av patienterna) i kliniska studier på levertransplantationspatienter som fick Envarsus förekom tremor, huvudvärk, trötthet, hyperkalemi, hypertoni, njursvikt, förhöjt blodkreatinin, yrsel, hepatit C, muskelspasmer, tinea-infektion, leukopeni, sinuit och övre luftvägsinfektion (ÖLI). Det är känt att alla dessa förekommer i respektive patientpopulation under immunsuppressiv behandling. Precis som för mottagare av njurtransplantat, verkar det inte finnas någon meningsfull skillnad i mönstret för misstänkta läkemedelsbiverkningar mellan Envarsus en gång dagligen och takrolimuskapslar med omedelbar frisättning (Prograf).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Erfarenheten från överdosering är begränsad. Flera fall av oavsiktlig överdosering har rapporterats med takrolimus. Symtomen har innefattat tremor, huvudvärk, illamående och kräkning, infektioner, urtikaria, letargi och förhöjda nivåer av ureakväve, serumkreatinin och alaninaminotransferas i blodet. Det finns ingen specifik antidot mot takrolimusbehandling att tillgå. Om överdosering sker, ska allmänna stödjande åtgärder vidtas och symtomatisk behandling ska sättas in.
Baserat på dess höga molekylvikt, dåliga vattenlöslighet och omfattande bindning till erytrocyter och plasmaprotein, förväntas det att takrolimus inte kan dialyseras. Hos enstaka patienter med mycket höga nivåer i plasma har hemofiltration eller hemodiafiltration varit effektivt för att sänka toxiska koncentrationer. I fall av oral intoxikation kan magsköljning och/eller användningen av adsorbenter (t.ex. aktivt kol) vara till hjälp om de används kort efter intaget.
Det bör dock noteras att det inte finns några direkta erfarenheter med överdosering av Envarsus.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, kalcineurinhämmare, ATC-kod: L04AD02

Verkningsmekanism

På molekylnivå förefaller effekterna av takrolimus förmedlas genom bindning till ett cytosoliskt protein (FKBP12) vilket ansvarar för den intracellulära ansamlingen av substansen. FKBP12-takrolimuskomplexet binds specifikt och kompetitivt till och hämmar kalcineurin, vilket leder till en kalciumberoende hämning av kanalerna för överföring av T-cellssignalen, och förhindrar därigenom transkription av en åtskild uppsättning av cytokingener.

Farmakodynamisk effekt

Takrolimus är ett mycket potent immunsuppressivt medel och har beprövad aktivitet i både *in vitro*- och *in vivo*-experiment.
I synnerhet hämmar takrolimus bildandet av cytotoxiska lymfocyter, vilka främst är ansvariga för transplantatavstötning. Takrolimus undertrycker T-cellsaktivering och proliferation av B-celler som är beroende av T-hjälparceller, liksom bildandet av lymfokiner (t.ex. interleukin-2, -3 och γ-interferon) och uttrycket av interleukin-2-receptorn.

Klinisk effekt och säkerhet

Resultat från kliniska studier som utförts med takrolimus en gång dagligen

Njurtransplantation
Effekt och säkerhet för Envarsus och Prograf, båda i kombination med mykofenolatmofetil (MMF), kortikosteroider och IL-2-receptorantagonist enligt behandlingsstandarden, jämfördes i en randomiserad, dubbelblind double-dummy-studie på 543 de novo-njurtransplantationsmottagare. Procentandelen patienter som hade en eller mer än en episod av kliniskt misstänkt eller behandlad avstötning under den 360 dagar långa studien var 13,8 % för Envarsus-gruppen (N=268) och 15,6 % för Prograf-gruppen (N=275). Händelsefrekvensen för centralt avläst, biopsibekräftad akut avstötning (BPAR) under den 360 dagar långa studien var 13,1 % i Envarsus-gruppen (N=268) och 13,5 % i Prograf-gruppen (N=275). Incidensen för behandlinssvikt uppmätt som sammansatt effektmått av

dödsfall, transplantatförlust, centralt avläst BPAR och bortfall från uppföljning var 18,3 % i Envarsus-gruppen och 19,6 % i Prograf-gruppen. Behandlingsskillnaden (Envarsus-Prograf) var -1,35 % (95 % konfidensintervall [-7,94 %, 5,27 %]). Fatala biverkningar som berodde på behandlingen förekom hos 1,8 % av Envarsus-patienterna och 2,5 % av Prograf-patienterna.

Effekt och säkerhet för Envarsus och Prograf, båda i kombination med mykofenolatmofetil (MMF) eller mykofenolatnatrium (MPS) och kortikosteroider, jämfördes hos 324 stabila mottagare av njurtransplantat. Händelsefrekvensen för lokalt avläst BPAR under den 360 dagar långa studien var 1,2 % i Envarsus-gruppen (N=162) efter överföring från Prograf vid ett dosförhållande på 1:0,7 (mg:mg) och 1,2 % i gruppen som stod kvar på Prograf (N=162). Incidensen för behandlinssvikt uppmätt som sammansatt effektmått av dödsfall, transplantatförlust, lokalt avläst BPAR och bortfall från uppföljning var 2,5 % i både Envarsus- och Prograf-grupperna. Behandlingsskillnaden (Envarsus mot Prograf) var 0 % (95 % konfidensintervall [-4,21 %, 4,21 %]). Incidensen för behandlingssvikt med användning av samma sammansatta effektmått med centralt avläst BPAR var 1,9 % i Envarsus-gruppen och 3,7 % i Prograf-gruppen (95 % konfidensintervall [-6,51 %, 2,31 %]). Fatala biverkningar som berodde på behandlingen förekom hos 1,2 % av Envarsus-patienterna och 0,6 % av Prograf-patienterna.

Levertransplantation
Farmakokinetik, effekt och säkerhet för Envarsus och takrolimuskapslar med omedelbar frisättning, båda i kombination med kortikosteroider, jämfördes hos 117 mottagare av levertransplantat, av vilka 88 behandlades med Envarsus. I de novo-levertransplantationsstudien behandlades 29 patienter med Envarsus. Händelsefrekvensen för biopsibekräftad akut avstötning inom den 360 dagar långa studieperioden skiljde sig inte nämnvärt mellan gruppen som fick Envarsus och gruppen som fick takrolimus med omedelbar frisättning. Den totala incidensen för fatala behandlingsrelaterade biverkningar för de kombinerade de novo- och stabila levertransplantationspopulationerna skiljde sig inte nämnvärt mellan gruppen som fick Envarsus och gruppen som fick takrolimus med omedelbar frisättning.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Den orala biotillgängligheten för Envarsus minskade när läkemedlet administrerades efter en måltid. Absorptionen minskade med 55 % och den maximala plasmakoncentrationen minskade med 22 % när läkemedlet togs direkt efter en måltid med högt fettinnehåll. Därför bör Envarsus i allmänhet tas på tom mage för att uppnå maximal absorption.

Hos människa har takrolimus visat sig kunna absorberas i hela magtarmkanalen. Tillgängligt takrolimus absorberas i allmänhet snabbt. Envarsus är en depotformulering av takrolimus som leder till en förlängd oral absorptionsprofil med en genomsnittlig tid fram till maximal koncentration (C_{max}) i blodet på cirka 6 timmar (t_{max}) vid steady state.

Absorptionen varierar och den genomsnittliga orala biotillgängligheten för takrolimus ligger inom intervallet 20–25 % (individuellt intervall hos vuxna patienter 6–43 %). Den orala biotillgängligheten är cirka 40 % högre för Envarsus jämfört med samma dos av takrolimus med omedelbar frisättning (Prograf) hos njurtransplantationspatienter.

Högre C_{avg} (~50 %), reducerad topp-dalfluktuation (C_{max}/C_{min}) och en längre T_{max} sågs för Envarsus när det jämfördes med både takrolimus formulerat för omedelbar frisättning (Prograf) och ett takrolimus formulerat för att ges en gång dagligen (Advagraf). Medelvärden för C_{max}, procentuell grad av fluktuation och procentuell grad av svängning var signifikant lägre med administrering av Envarsus-tabletter.

Det finns ett starkt samband mellan AUC och dalnivåer i helblod vid steady state för Envarsus. Kontroller av dalnivåer i helblod ger därför en god uppskattning av systemisk exponering.

In vitro-testresultat indicerar att det inte finns någon risk för *in vivo*-dosdumpning i samband med alkoholintag.

Distribution

Hos människa kan dispositionen av takrolimus efter intravenös infusion beskrivas som bifasisk.

I den systemiska cirkulationen binds takrolimus starkt till erytrocyter vilket leder till ett distributionsförhållande på ungefär 20:1 för helblod-/plasmakoncentrationer. I plasma är takrolimus starkt bundet (> 98,8 %) till plasmaproteiner, främst till serumalbumin och α-1-syraglykoprotein. Takrolimus distribueras omfattande i kroppen. Steady state-distributionsvolymen baserad på plasmakoncentrationer är cirka 1 300 liter (friska försökspersoner). Motsvarande data baserade på helblod var i genomsnitt 47,6 liter.

Metabolism

Takrolimus metaboliseras omfattande i levern, främst av cytokrom P450-3A4 (CYP3A4) och cytokrom P450-3A5 (CYP3A5). Takrolimus metaboliseras även till stor del i tarmväggen. Det finns flera identifierade metaboliter. Endast en av dessa har *in vitro* visat sig ha immunsuppressiv aktivitet likartad med den för takrolimus. De andra metaboliterna har endast svag eller ingen immunsuppressiv aktivitet. I systemisk cirkulation förekommer endast en av de inaktiva metaboliterna vid låga koncentrationer. Därför bidrar inte metaboliter till takrolimus farmakologiska aktivitet.

Eliminering

Takrolimus är en substans med låg clearance. Hos friska försökspersoner beräknades genomsnittlig total kroppsclearance från helblodskoncentrationer till 2,25 liter/timme. Hos vuxna lever-, njur- och hjärttransplantationspatienter har värden på 4,1 liter/timme, 6,7 liter/timme respektive 3,9 liter/timme observerats. Sådana faktorer som låga hematokrit- och proteinnivåer, vilket leder till en ökning av den obundna fraktionen av takrolimus, eller kortikosteroidinducerad ökad metabolism, anses vara ansvariga för de högre clearancehastigheter som observerats efter transplantation.
Halveringstiden för takrolimus är lång och varierande. Hos friska försökspersoner är den genomsnittliga halveringstiden i helblod cirka 30 timmar.
Efter intravenös och oral administrering av ^{14}C-märkt takrolimus eliminerades största delen av radioaktiviteten i avföringen. Cirka 2 % av radioaktiviteten eliminerades i urinen. Mindre än 1 % av oförändrat takrolimus detekterades i urin och avföring, vilket tyder på att takrolimus nästan helt metaboliseras före eliminering: galla är den främsta elimineringsvägen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Njurar och bukspottkörtel var de primära organ som påverkades i toxicitetsstudier som utfördes på råttor och babianer. Hos råttor orsakade takrolimus toxiska effekter på nervsystemet och ögonen. Reversibla kardiotoxiska effekter sågs hos kaniner efter intravenös administrering av takrolimus. Embryofetal toxicitet sågs hos råttor och kaniner och begränsades till doser som orsakade signifikant toxicitet hos moderdjur. Hos råttor försämrades honornas reproduktiva funktion inklusive födslar vid toxiska doser och avkomman uppvisade reducerad födelsevikt, livsduglighet och tillväxt.
En negativ effekt av takrolimus på hanarnas fertilitet i form av reducerat spermieantal och reducerad spermiemotilitet sågs hos råttor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Hypromellos
Laktosmonohydrat
Makrogol 6000
Poloxamer 188
Magnesiumstearat
Vinsyra (E334)
Butylhydroxitoluen (E321)
Dimetikon 350

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader.

Efter öppning av aluminiumfolieomslaget: 45 dagar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalomslaget av aluminiumfolie. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/alu-blister med 10 depottabletter. 3 blister är förpackade tillsammans i ett aluminiumfolieomslag som innehåller ett torkmedel.

Förpackningsstorlekar med 30, 60 och 90 depottabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

<u>Envarsus 0,75 mg depottabletter</u>

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

Envarsus 1 mg depottabletter

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

Envarsus 4 mg depottabletter

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18 juli 2014
Datum för den senaste förnyelsen: 06 juni 2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.

BILAGA II

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

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

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

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Österrike

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningssatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in
- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Före lanseringen i respektive medlemsland ska innehavaren av godkännandet för försäljning och den nationella behöriga myndigheten komma överens om utbildningsprogrammets innehåll och format. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska garantera att all hälso- och sjukvårdspersonal som förväntas förskriva eller dispensera Envarsus har fått ett utbildningspaket vid lanseringen. Utbildningspaketet ska innehålla följande:

- Produktresumé och bipacksedel
- Utbildningsmaterial för hälso- och sjukvårdspersonal
- Patientkort som ska lämnas till patienter tillsammans med produkten

Utbildningsmaterialet för hälso- och sjukvårdspersonal ska innehålla information om följande viktiga komponenter:

- De godkända indikationerna
- Behovet av förskrivning och dispensering med uppmärksamhet riktad mot läkemedelsformen (depot) och doseringen (administrering en gång dagligen).
- Vikten av att undvika oavsiktliga byten mellan produkter som innehåller takrolimus och risken för under- respektive överdosering om kontrollen är otillräcklig.
- De kliniska riskerna i samband med över- respektive underdosering.
- Behovet av övervakning och kontroll av specialist om man fattar ett kliniskt beslut att låta en patient byta till andra produkter som innehåller takrolimus.
- Patientkortets roll när det gäller att se till att patienter känner till produkten de tar och rekommendationerna för säker och effektiv användning, särskilt dosering en gång dagligen, och vikten av att undvika byten till andra produkter som innehåller takrolimus såvida inte detta sker enligt rekommendation och överinseende av patientens läkare.

Patientkortet ska innehålla information om följande viktiga komponenter:

- Produktnamnet
- Att dosen tas en gång dagligen
- Vikten av att undvika byten till andra produkter som innehåller takrolimus såvida detta inte sker enligt rekommendation och överinseende av läkare.

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG FÖR BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Envarsus 0,75 mg depottabletter
takrolimus

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En depottablett innehåller 0,75 mg takrolimus (som monohydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Läs bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

30 depottabletter
60 depottabletter
90 depottabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.
En gång dagligen.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Svälj inte torkmedlet.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.
Använd alla depottabletter inom 45 dagar efter det att aluminiumomslaget har öppnats.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalomslaget av aluminiumfolie. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Envarsus 0,75 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Envarsus 0,75 mg depottabletter
tacrolimus

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Chiesi

3. UTGÅNGSDATUM

EXP: / Utg.dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

En gång dagligen.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

OMSLAG AV ALUMINIUMFOLIE

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Envarsus 0,75 mg depottabletter
tacrolimus
För oral användning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP: / Utg.dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

30 tabletter

6. ÖVRIGT

Använd alla depottabletter inom 45 dagar efter det att aluminiumomslaget har öppnats.
Förvaras i originalomslaget av aluminiumfolie. Ljuskänsligt.
En gång dagligen.

Chiesi

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG FÖR BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Envarsus 1 mg depottabletter
takrolimus

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En depottablett innehåller 1 mg takrolimus (som monohydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Läs bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

30 depottabletter
60 depottabletter
90 depottabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.
En gång dagligen.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Svälj inte torkmedlet.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.
Använd alla depottabletter inom 45 dagar efter det att aluminiumomslaget har öppnats.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalomslaget av aluminiumfolie. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Envarsus 1 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Envarsus 1 mg depottabletter
tacrolimus

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Chiesi

3. UTGÅNGSDATUM

EXP: / Utg.dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

En gång dagligen.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

OMSLAG AV ALUMINIUMFOLIE

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Envarsus 1 mg depottabletter
tacrolimus
För oral användning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP: / Utg.dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

30 tabletter

6. ÖVRIGT

Använd alla depottabletter inom 45 dagar efter det att aluminiumomslaget har öppnats.
Förvaras i originalomslaget av aluminiumfolie. Ljuskänsligt.
En gång dagligen.

Chiesi

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG FÖR BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Envarsus 4 mg depottabletter
takrolimus

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En depottablet innehåller 4 mg takrolimus (som monohydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Läs bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

30 depottabletter
60 depottabletter
90 depottabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.
En gång dagligen.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Svälj inte torkmedlet.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.
Använd alla depottabletter inom 45 dagar efter det att aluminiumomslaget har öppnats.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalomslaget av aluminiumfolie. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Envarsus 4 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Envarsus 4 mg depottabletter
tacrolimus

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Chiesi

3. UTGÅNGSDATUM

EXP: / Utg.dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

En gång dagligen.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

OMSLAG AV ALUMINIUMFOLIE

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Envarsus 4 mg depottabletter
tacrolimus
För oral användning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP: / Utg.dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

30 tabletter

6. ÖVRIGT

Använd alla depottabletter inom 45 dagar efter det att aluminiumomslaget har öppnats.
Förvaras i originalomslaget av aluminiumfolie. Ljuskänsligt.
En gång dagligen.

Chiesi

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Envarsus 0,75 mg depottabletter
Envarsus 1 mg depottabletter
Envarsus 4 mg depottabletter

takrolimus

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande

1. Vad Envarsus är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Envarsus
3. Hur du tar Envarsus
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Envarsus ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Envarsus är och vad det används för

Envarsus innehåller den aktiva substansen takrolimus. Det är ett immunsuppressivt medel. Efter njur- eller levertransplantationen försöker kroppens immunsystem att stöta bort det nya organet.

Envarsus används för att kontrollera kroppens immunsvar så kroppen kan acceptera det transplanterade organet.

Du kan också få Envarsus mot en pågående avstötningsreaktion av din transplanterade lever, njure, hjärta eller annat organ när tidigare behandling som du fått inte kunnat kontrollera immunsvaret efter din transplantation.

Envarsus används till vuxna.

2. Vad du behöver veta innan du tar Envarsus

Ta inte Envarsus
- om du är allergisk mot takrolimus eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du är allergisk mot sirolimus eller något makrolidantibiotikum (t.ex. erytromycin, klaritromycin, josamycin).

Varningar och försiktighet
Envarsus innehåller den aktiva substansen takrolimus som tillförs i en depotformulering. Envarsus tas en gång dagligen och kan **inte** bytas ut mot andra befintliga läkemedel som innehåller takrolimus (med omedelbar frisättning eller med depotformulering) på basis av samma dos.

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Envarsus:
- om du har eller har haft leverproblem.
- om du har diarré i mer än en dag.
- om du tar något av de läkemedel som nämns under ”Andra läkemedel och Envarsus”.
- om du har en förändring av hjärtats elektriska aktivitet, så kallad QT-förlängning.
- svåra magsmärtor med eller utan andra symtom, som frossa, feber, illamående eller kräkningar.
- en infektion som leder till problem med njurarna eller symtom på nervsystemet.
- huvudvärk, förändrad psykisk status, krampanfall och synrubbningar.
- svaghet, förändringar av hudens eller ögonens färg, benägenhet att lättare få blåmärken, infektion, hosta, blodbrist (anemi).
- om du har eller har haft skada i de minsta blodkärlen som kallas trombotisk mikroangiopati/trombotisk trombocytopen purpura/hemolytiskt uremiskt syndrom. Tala om för din läkare om du får feber, blåmärken under huden (som kan se ut som röda prickar), oförklarlig trötthet, förvirring, gulfärgning av hud eller ögon, minskad urinproduktion, synförlust och epileptiska krampanfall (se avsnitt 4). När takrolimus tas tillsammans med sirolimus eller everolimus kan risken för att utveckla dessa symtom öka.

Undvik att ta växtbaserade läkemedel, t.ex. johannesört (*Hypericum perforatum*) eller andra växtbaserade produkter eftersom detta kan påverka effektiviteten hos Envarsus och vilken dos du behöver ta. Om du är tveksam ska du rådgöra med din läkare innan du tar några växtbaserade läkemedel eller produkter.

Läkaren kan behöva justera dosen av Envarsus eller kommer att besluta att avbryta behandlingen med takrolimus.

Du bör hålla regelbunden kontakt med din läkare. Ibland kan läkaren behöva göra tester på blod, urin, hjärta eller ögon för att kunna ställa in rätt dos av Envarsus.

Undvik att utsätta dig för sol och UV-ljus (ultraviolett ljus) medan du tar Envarsus. Det beror på att immunsuppressiva medel kan öka risken för hudcancer. Bär skyddande kläder och använd ett solskyddsmedel med hög skyddsfaktor.

Barn och ungdomar
Användning av Envarsus rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Envarsus
Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, inklusive receptfria läkemedel och örtpreparat.

Det är inte rekommenderat att ta Envarsus tillsammans med ciklosporin (ett annat läkemedel som används för att förhindra att transplanterade organ avstöts).

Om du behöver besöka en annan läkare än din transplantationsspecialist ska du tala om för läkaren att du tar takrolimus. Läkaren kan behöva rådgöra med din transplantationsspecialist om du ska använda ett annat läkemedel som kan öka eller minska takrolimuskoncentrationen i blodet.

Mängden Envarsus i blodet kan påverkas av andra läkemedel som du tar, och mängden av andra läkemedel i blodet kan påverkas av att du tar Envarsus, vilket kan kräva att behandlingen avbryts eller att dosen av Envarsus ökas eller minskas.

Hos vissa patienter har takrolimuskoncentrationerna i blodet ökat när de tagit andra läkemedel samtidigt. Detta kan leda till allvarliga biverkningar, till exempel problem med njurarna och nervsystemet samt rubbningar i hjärtrytmen (se avsnitt 4).

Påverkan på koncentrationerna av Envarsus i blodet kan uppstå mycket snabbt efter att ett annat läkemedel börjat användas. Därför kan fortlöpande upprepad kontroll av koncentrationen av Envarsus i blodet behövas under de första dagarna efter att du börjat ta ett annat läkemedel och med täta intervall så länge behandlingen med det andra läkemedlet pågår. Vissa andra läkemedel kan minska takrolimuskoncentrationen i blodet, vilket kan öka risken för transplantatavstötning. Du bör särskilt tala om för läkaren om du tar eller nyligen har tagit läkemedel som:

- läkemedel mot svamp och antibiotika, särskilt så kallade makrolidantibiotika som används för att behandla infektioner (t.ex. ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, posaconazole, vorikonazol, klotrimazol, isavukonazol, mikonazol, kaspofungin, telitromycin, erytromycin, klaritromycin, josamycin, azitromycin, rifampicin, rifabutin, isoniazid och flukloxacillin)
- letermovir, som används för att förhindra sjukdomar orsakade av CMV (cytomegalovirus hos människa)
- HIV-proteashämmare (t.ex. ritonavir, nelfinavir, sakvinavir), boostermedicinen kobicistat och kombinationstabletter, eller icke-nukleosida omvända transkriptashämmare mot HIV (efavirenz, etravirin, nevirapin) som används för att behandla HIV-infektion
- HCV-proteashämmare (t.ex. telaprevir, boceprevir, kombinationen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir), elbasvir/grazoprevir och glekaprevir/pibrentasvir) som används för att behandla hepatit C
- nilotinib och imatinib, idelalisib, ceritinib, crizotinib, apalutamid, enzalutamid eller mitotan (som används för att behandla vissa cancerformer)
- mykofenolsyra, som används för att dämpa immunförsvaret för att förhindra avstötning av det transplanterade organet
- läkemedel mot magsår och återflöde av magsyra (t.ex. omeprazol, lansoprazol eller cimetidin)
- antiemetika som används för att behandla illamående och kräkning (t.ex. metoklopramid)
- cisaprid eller antacidumet magnesium-aluminiumhydroxid som används för att behandla halsbränna
- p-piller eller andra hormonbehandlingar med etinylestradiol, hormonbehandlingar med danazol
- läkemedel som används för att behandla högt blodtryck eller hjärtproblem (t.ex. nifedipin, nikardipin, diltiazem och verapamil)
- antiarytmiska substanser (t.ex. amiodaron) som används för att kontrollera arytmi (ojämna hjärtslag)
- läkemedel som kallas statiner och används för att behandla förhöjt kolesterol och triglycerider
- karbamazepin, fenytoin eller fenobarbital som används för att behandla epilepsi
- metamizol som används för att behandla smärta och feber
- kortikosteroiderna prednisolon och metylprednisolon som tillhör klassen kortikosteroider och används för att behandla inflammationer eller undertrycka immunsystemet (t.ex. vid transplantatavstötning)
- nefazodon som används för att behandla depression
- örtpreparat som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) eller extrakt av *Schisandra sphenanthera*
- cannabidiol (används bland annat för behandling av epileptiska krampanfall)

Tala om för din läkare om du får behandling mot hepatit C. Läkemedelsbehandling mot hepatit C kan påverka leverfunktionen och därmed takrolimuskoncentrationen i blodet. Takrolimuskoncentrationen i blodet kan minska eller öka beroende på vilka läkemedel som ordinerats mot hepatit C. Läkaren kan behöva kontrollera takrolimuskoncentrationerna i blodet noggrant och justera Envarsus-dosen efter att du börjar behandlas för hepatit C.

Tala om för läkaren om du tar eller behöver ta ibuprofen (används för att behandla feber, inflammation och smärta), antibiotika (kotrimoxazol, vankomycin eller aminoglykosidantibiotika som gentamicin), amfotericin B (används för att behandla svampinfektioner) eller antivirala medel (används för att behandla virusinfektioner, t.ex. aciklovir, ganciklovir, cidofovir, foskarnet). Dessa kan förvärra problem med njurarna eller nervsystemet om de tas tillsammans med Envarsus.

Tala om för din läkare om du tar sirolimus eller everolimus. När takrolimus tas tillsammans med sirolimus eller everolimus kan risken för att utveckla trombotisk mikroangiopati, trombotisk trombocytopen purpura och hemolytiskt uremiskt syndrom öka (se avsnitt 4).

Medan du tar Envarsus behöver läkaren dessutom veta om du tar kaliumtillskott eller vissa urindrivande medel som används vid hjärtsvikt, högt blodtryck och njursjukdom (t.ex. amilorid, triamteren eller spironolakton), eller trimetoprim- eller trimetoprim/sulfametoxazol-antibiotikum som kan öka kaliumnivåerna i ditt blod, icke-steroida antiinflammatoriska substanser (NSAID-medel, t.ex. ibuprofen) som används för feber, inflammation och smärta, antikoagulanter (blodförtunningsmedel) eller läkemedel för diabetes som tas via munnen.

Om du måste vaccineras ska du tala om det för läkaren innan du får vaccinet.

Envarsus med mat och dryck
Undvik grapefrukt (även som juice) medan du behandlas med Envarsus, eftersom det kan påverka läkemedlets nivåer i blodet.

Graviditet och amning
Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.
Takrolimus utsöndras i bröstmjölk. Därför ska du inte amma medan du tar Envarsus.

Körförmåga och användning av maskiner
Kör inte bil och använd inte verktyg eller maskiner om du känner dig yr eller sömnig, eller har svårt att se tydligt efter att ha tagit Envarsus. Dessa effekter är vanligare om du även dricker alkohol.

Envarsus innehåller laktos
Envarsus innehåller laktos (mjölksocker).
- Envarsus 0,75 mg tabletter: 41,7 mg
- Envarsus 1 mg tabletter: 41,7 mg
- Envarsus 4 mg tabletter: 104 mg

Om du inte tål vissa sockerarter bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

3. Hur du tar Envarsus

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.
Detta läkemedel får endast ordineras till dig av en läkare med erfarenhet av att behandla patienter som fått ett transplanterat organ.

Viktig information
Se till att du får samma takrolimusläkemedel varje gång du hämtar ut ditt recept, såvida inte din transplantationsspecialist har kommit överens med dig om att ändra till ett annat takrolimusläkemedel. Detta läkemedel ska tas en gång dagligen. Om läkemedlet inte ser ut som vanligt, eller om dosanvisningarna har ändrats, ska du tala med din läkare eller med apotekspersonal snarast möjligt för att säkerställa att du får rätt läkemedel.

Hur mycket Envarsus ska jag ta?
Startdosen för att förhindra avstötning av ditt transplanterade organ bestäms av läkaren beräknat på din kroppsvikt.

Initiala dagliga doser precis efter transplantationen brukar ligga inom intervallet: 0,11–0,17 mg per kg kroppsvikt per dag, beroende på det transplanterade organet. Vid behandling av avstötning kan samma doser användas.

Dosen beror på ditt allmänna tillstånd och vilka andra immunsuppressiva läkemedel du tar. Efter insättningen av din behandling med detta läkemedel gör läkaren täta blodtester för att fastställa rätt dos. Därefter behöver läkaren göra regelbundna blodtester för att fastställa rätt dos och justera dosen ibland. Läkaren brukar vanligtvis sänka din Envarsus-dos så snart ditt tillstånd har stabiliserats.

Hur ska jag ta Envarsus-tabletterna?
Envarsus tas via munnen en gång dagligen, i allmänhet på fastande mage.

Ta tabletterna omedelbart när du har tagit ut dem ur blistret. Tabletterna ska sväljas **hela** med ett glas vatten. Svälj inte torkmedlet som ligger i folieomslaget.

Hur länge ska jag ta Envarsus-tabletterna?
Du måste ta Envarsus varje dag så länge du behöver immunsuppression för att förhindra avstötning av ditt transplanterade organ. Du bör hålla regelbunden kontakt med din läkare.

Om du har tagit för stor mängd av Envarsus
Om du har råkat ta för stor mängd av Envarsus ska du omedelbart kontakta läkaren eller närmaste akutmottagning.

Om du har glömt att ta Envarsus
Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett. Ta tabletten så snart som möjligt samma dag.

Om du slutar att ta Envarsus
Att avsluta behandlingen med Envarsus kan öka risken för avstötning av ditt transplanterade organ. Sluta inte med din behandling om inte din läkare har sagt att du ska göra det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Takrolimus försvagar kroppens försvarsmekanism (immunsystem), vilken inte kommer att vara lika bra på att bekämpa infektioner. Därför kan du ha lättare för att få infektioner medan du tar Envarsus. Vissa infektioner kan vara allvarliga eller livshotande och kan inkludera infektioner orsakas av bakterier, virus, svamp, parasiter eller andra infektioner.
Kontakta omedelbart läkaren om du får tecken på infektion, såsom:
- Feber, hosta, halsont, känner dig svag eller mår allmän dåligt
- Minnesförlust, problem att tänka, svårigheter att gå eller synförlust – detta kan bero på en mycket sällsynt, allvarlig infektion i hjärnan, som kan vara livshotande (progressiv multifokal leukoencefalopati, [PML])

Kontakta din läkare omedelbart om du får allvarliga biverkningar.
Allvarliga biverkningar kan förekomma, inklusive allergiska och anafylaktiska reaktioner. Godartade och elakartade tumörer har rapporterats efter behandling med Envarsus.

Kontakta omedelbart läkare ifall du har eller misstänker att du har någon av följande allvarliga biverkningar:

Allvarliga vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):
- Gastrointestinal perforation: kraftiga buksmärtor eventuellt tillsammans med andra symtom, som frossa, feber, illamående eller kräkningar.
- Otillräcklig funktion hos det transplanterade organet.
- Dimsyn.

Allvarliga mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):
- Trombotisk mikroangiopati (skada i de minsta blodkärlen) inklusive hemolytiskt uremiskt syndrom, ett tillstånd med följande symtom: låg eller ingen urinproduktion (akut njursvikt), extrem trötthet, gulfärgning av hud eller ögon (gulsot) och onormala blåmärken eller blödning och tecken på infektion.

Allvarliga sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):
- Trombotisk trombocytopen purpura: ett tillstånd som omfattar skada i de minsta blodkärlen och som kännetecknas av feber och blåmärken under huden som kan se ut som röda knappnålsstora prickar, med eller utan oförklarlig extrem trötthet, förvirring, gulfärgning av hud eller ögon (gulsot), med symptom på akut njursvikt (låg eller ingen urinproduktion), synförlust och epileptiska krampanfall.
- Toxisk epidermal nekrolys: skador och blåsor på hud eller slemhinnor, röd svullen hud som kan lossna ifrån stora delar av kroppen.
- Blindhet.

Allvarliga mycket sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare):
- Stevens-Johnsons syndrom: oförklarlig utbredd smärta i huden, ansiktssvullnad, allvarlig sjukdom med blåsbildning i huden, munnen, ögonen och könsorganen, nässelutslag, svullen tunga, röda eller lila hudutslag som sprider sig, flagande hud.
- *Torsades de pointes:* förändring i hjärtfrekvensen som kan, men inte behöver, åtföljas av symtom såsom bröstsmärtor (kärlkramp), svaghet, yrsel eller illamående, hjärtklappning och andningssvårigheter.

Allvarliga biverkningar – ingen känd frekvens (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data):
- Opportunistiska infektioner (orsakade av bakterier, svamp, virus och protozoer): långvarig diarré, feber och halsont.
- Godartade och elakartade tumörer har rapporterats efter behandling till följd av immunsuppressionen.
- Fall av ren erytrocytaplasi (en mycket allvarlig minskning av antalet röda blodkroppar), hemolytisk anemi (minskat antal röda blodkroppar på grund av ökad nedbrytning, tillsammans med trötthet) och febril neutropeni (en minskning av de vita blodkroppar som bekämpar infektion, tillsammans med feber) har rapporterats. Det är inte känt exakt hur ofta dessa biverkningar uppstår. Du kan vara symtomfri eller uppleva symtom som trötthet, apati, onormal blekhet, andfåddhet, yrsel, huvudvärk, bröstsmärtor och kyla i händer och fötter, beroende på hur allvarligt tillståndet är.
- Fall av agranulocytos (allvarlig minskning av antalet vita blodkroppar tillsammans med sår i munnen, feber och infektion(er)). Du kan vara symtomfri eller uppleva symptom som plötslig feber, stelhet och ont i halsen.
- Allergiska och anafylaktiska reaktioner med följande symtom: plötsligt kliande utslag (nässelutslag), svullnad i händer, fötter, vrister, ansikte, läppar, mun eller hals (som kan orsaka svårigheter att svälja eller andas) och du kan uppleva att du är på väg att svimma.
- Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES): huvudvärk, förvirring, humörsvängningar, kramper och synstörningar. Detta kan vara tecken på en sjukdom som kallas posteriort reversibelt encefalopatisyndrom, vilket har rapporterats hos vissa patienter som behandlats med takrolimus.
- Optisk neuropati (synnervspåverkan): problem med din syn såsom dimsyn, förändringar i färgseende, svårighet att se detaljer eller att ditt synfält blir begränsat.

De biverkningar som anges nedan kan också förekomma efter att du fått Envarsus och kan vara allvarliga:

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):
- Förhöjt blodsocker, diabetes mellitus, förhöjt kalium i blodet
- Sömnproblem
- Skakningar, huvudvärk
- Förhöjt blodtryck
- Onormala leverfunktionstester
- Diarré, illamående
- Njurproblem

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):
- Minskat antal blodceller (blodplättar, röda eller vita blodceller), ökat antal vita blodceller, förändrat antal röda blodceller (ses vid blodtester)
- Minskad mängd magnesium, fosfat, kalium, kalcium eller natrium i blodet, vätskeöverbelastning, ökad mängd urinsyra eller lipider i blodet, nedsatt aptit, aptitförlust, ökad surhet i blodet, andra förändringar i blodsalterna (ses i blodtester)
- Ångestsymtom, förvirring och desorientering, depression, humörförändringar, mardrömmar, hallucinationer, psykiska störningar
- Krampanfall, medvetandestörningar, stickningar och domningar (ibland smärtsamma) i händer och fötter, yrsel, nedsatt skrivförmåga, störningar i nervsystemet
- Ökad ljuskänslighet, ögonbesvär
- Ringande ljud i öronen
- Reducerat blodflöde i hjärtats kärl, snabbare hjärtslag
- Blödning, partiell eller fullständig blockering av blodkärl, sänkt blodtryck
- Andfåddhet, förändringar i lungvävnad, vätskeansamling runt lungan, inflammation i svalget, hosta, influensaliknande symtom
- Inflammation eller sår som ger buksmärta eller diarré, blödning i magsäcken, inflammation eller sår i munnen, ansamling av vätska i buken, kräkning, buksmärta, matsmältningsbesvär, förstoppning, gasbesvär, uppblåsthet, lös avföring, magproblem
- Rubbningar i gallgången, gulaktig hud på grund av leverproblem, skador på levervävnad och inflammation i levern
- Klåda, utslag, håravfall, akne, ökad svettning
- Smärta i leder, extremiteter eller ryggen, muskelkramper
- Otillräcklig njurfunktion, minskad produktion av urin, försämrad eller smärtsam urinering
- Allmän svaghet, feber, ansamling av vätska i kroppen, smärta och obehag, ökad mängd av enzymet alkaliskt fosfatas i blodet, viktökning, störd uppfattning av kroppstemperatur

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):
- Förändringar i blodets koagulering, minskat antal av alla typer av blodceller (ses i blodtester)
- Uttorkning
- Psykotiskt beteende, som vanföreställningar, hallucinationer och förvirring
- Minskat protein eller socker i blodet, ökat fosfat i blodet
- Koma, blödning i hjärnan, stroke, förlamning, störning i hjärnan, avvikande tal och språk, minnesproblem
- Grumling av ögonlinsen, partiell eller total oförmåga att höra
- Oregelbundna hjärtslag, hjärtat stannar, nedsatt hjärtfunktion, sjukdom i hjärtmuskeln, förstoring av hjärtmuskeln, starkare hjärtslag, onormalt EKG, onormal hjärtfrekvens och puls
- Blodpropp i en ven i arm eller ben, chock
- Andningssvårigheter, sjukdomar i luftvägarna, astma
- Akut eller kronisk inflammation i bukspottkörteln, inflammation i slemhinnan på bukväggens insida, stopp i tarmen, ökad mängd av enzymet amylas i blodet, reflux av maginnehåll upp i svalget, långsammare tömning av magsäcken
- Inflammation i huden, brännande känsla i solljus
- Sjukdomar i lederna
- Oförmåga att urinera, smärtsam menstruation och onormal menstruationsblödning
- Multipel organsvikt, influensaliknande sjukdom, ökad känslighet mot värme och kyla, tryckkänsla i bröstet, nervositet eller onormal känsla, ökning av enzymet laktatdehydrogenas i blodet, viktnedgång

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer):
- Små blödningar i huden på grund av blodkoagel
- Ökad stelhet i musklerna
- Dövhet
- Ansamling av vätska runt hjärtat
- Akut andnöd
- Cystabildning i bukspottkörteln, förstadium till tarmstopp
- Problem med blodflödet i levern

- Allvarlig sjukdom med blåsor i huden, munnen, ögonen och genitalierna;
- Ökad behåring
- Törst, fall, trånghetskänsla i bröstet, nedsatt rörlighet, sår

Mycket sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer):
- Muskelsvaghet
- Nedsatt hörsel
- Onormala resultat vid ultraljudsundersökning av hjärtat
- Leversvikt
- Smärtsam urinering med blod i urinen
- Ökning av fettvävnad

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Envarsus ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen, blistret och omslaget efter EXP: / Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalomslaget av aluminiumfolie. Ljuskänsligt.

Använd alla depottabletterna inom 45 dagar efter öppnandet av aluminiumomslaget.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration
- Den aktiva substansen är takrolimus.

  Envarsus 0,75 mg depottabletter
  En depottablett innehåller 0,75 mg takrolimus (som monohydrat).

  Envarsus 1 mg depottabletter
  En depottablett innehåller 1 mg takrolimus (som monohydrat).

  Envarsus 4 mg depottabletter
  En depottablett innehåller 4 mg takrolimus (som monohydrat).

- Övriga innehållsämnen är hypromellos, laktosmonohydrat, makrogol 6000, poloxamer 188, magnesiumstearat, vinsyra (E334), butylhydroxitoluen (E321), dimetikon 350.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
Envarsus 0,75 mg depottabletter är ovala, vita till benvita odragerade tabletter, präglade med ”0.75” på den ena sidan och ”TCS” på den andra.
Envarsus 1 mg depottabletter är ovala, vita till benvita odragerade tabletter, präglade med ”1” på den ena sidan och ”TCS” på den andra.

Envarsus 4 mg depottabletter är ovala, vita till benvita odragerade tabletter, präglade med ”4” på den ena sidan och ”TCS” på den andra.

Envarsus tillhandahålls i PVC/alu-blister som innehåller 10 tabletter. 3 blister är förpackade tillsammans i ett skyddande omslag av aluminiumfolie, inklusive ett torkmedel. Förpackningar med 30, 60 och 90 depottabletter är tillgängliga.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo, 26/A
43122 Parma
Italien

Tillverkare
Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straβe 51 - 61
59320 Ennigerloh
Tyskland
eller
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via San Leonardo 96
43122 Parma
Italien
eller
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Österrike

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

Eesti
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

Ελλάδα
Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: +30 210 6179763

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

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

Hrvatska
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

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

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

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

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

Latvija
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

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

Österreich
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

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

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

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

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

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

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.