

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Envarsus 0,75 mg depottabletter

Hver depottablett inneholder 0,75 mg takrolimus (som monohydrat).

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver tablett inneholder 41,7 mg laktosemonohydrat.

Envarsus 1 mg depottabletter

Hver depottablett inneholder 1 mg takrolimus (som monohydrat).

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver tablett inneholder 41,7 mg laktosemonohydrat.

Envarsus 4 mg depottabletter

Hver depottablett inneholder 4 mg takrolimus (som monohydrat).

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver tablett inneholder 104 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depottablett.

Envarsus 0,75 mg depottabletter

Oval, hvit til off-white, ikke drasjert tablett, med "0.75" preget på én side og "TCS" på den andre siden.

Envarsus 1 mg depottabletter

Oval, hvit til off-white, ikke drasjert tablett, med "1" preget på én side og "TCS" på den andre siden.

Envarsus 4 mg depottabletter

Oval, hvit til off-white, ikke drasjert tablett, med "4" preget på én side og "TCS" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Profylakse mot avstøting av transplantat hos voksne som har fått nyre- eller leverallograft.

Behandling ved avstøting av allograft ved behandlingsresistens mot andre immunsuppressive legemidler hos voksne pasienter.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Envarsus er en formulering av takrolimus som tas peroralt én gang daglig. Behandling med takrolimus krever nøye overvåking utført av kvalifisert personell med nødvendig utstyr. Dette legemidlet skal kun foreskrives, og endringer i immunsuppressiv behandling skal kun foretas, av leger med erfaring med immunsuppressiv behandling og behandling av transplantasjonspasienter.

Overgang mellom hurtigvirkende formulering og depotformulering av takrolimus er risikabelt, enten dette skjer uaktsomt, utilsiktet eller uten tilsyn. Dette kan medføre avstøting av transplantat eller økt forekomst av bivirkninger, inkludert under- eller overimmunsuppresjon, på grunn av klinisk relevante forskjeller ved systemisk eksponering av takrolimus. Pasienten bør opprettholdes på den samme formuleringen av takrolimus med tilsvarende daglig doseringsregime. Endringer i formulering eller regime må bare skje under tett oppfølging av en spesialist innen transplantasjon (se pkt. 4.4 og 4.8). Etter overgang til annen formulering, må terapeutisk overvåking gjennomføres og doseringsjusteringer foretas, slik at systemisk eksponering av takrolimus opprettholdes.

Dosering

Anbefalte startdoser oppgitt nedenfor er kun veiledende. Takrolimus administreres rutinemessig sammen med andre immunsuppressive midler i den innledende post-operative fasen. Dosen kan variere avhengig av hvilket immunsuppressivt regime som er valgt.

Dosering av Envarsus skal hovedsakelig være basert på klinisk vurdering av avstøting og toleranse hos den enkelte pasient, understøttet av kontroller av blodnivået (se nedenfor under "Terapeutisk legemiddelovervåking"). Ved åpenbare kliniske tegn på avstøting, må det vurderes å endre det immunsuppressive regimet.

Siden takrolimus er et virkestoff med lav clearance, kan det ta flere dager før steady-state oppnås etter justering av doseringsregimet.

For å hindre avstøting av transplantat, må immunsuppresjonen opprettholdes. Det kan derfor ikke settes noen begrensninger på varigheten av den orale terapien.

Envarsus-doser blir vanligvis redusert i perioden etter transplantasjon. Endringer hos pasienten etter transplantasjon kan endre farmakokinetikken til takrolimus og gjøre det nødvendig å justere dosen ytterligere.

Utelatt dose

En glemt dose bør tas så raskt som mulig samme dag. Det bør ikke tas en dobbelt dose neste dag.

Profylakse mot avstøting av nyretransplantat

Behandling med Envarsus bør starte med en dose på 0,17 mg/kg/dag gitt én gang daglig om morgenen. Administrasjon bør starte innen 24 timer etter avsluttet kirurgi.

Profylakse mot avstøting av levertransplantat

Behandling med Envarsus bør starte med en dose på 0,11–0,13 mg/kg/dag gitt én gang daglig om morgenen. Administrasjon bør starte innen 24 timer etter avsluttet kirurgi.

Behandling med Envarsus hos pasienter som tidligere har brukt Prograf eller Advagraf – transplantasjonspasienter som har fått allograft

Envarsus kan **ikke** erstattes av andre eksisterende legemidler med takrolimus (hurtigvirkende kapsler eller depotkapsler) i samme dose-for-dose forhold.

Transplantasjonspasienter som har fått allograft og får vedlikeholdsbehandling med Prograf hurtigvirkende kapsler to ganger daglig eller Advagraf depotkapsler én gang daglig, og som skal gå over til Envarsus én gang daglig, bør settes på 1:0,7 (mg:mg) total daglig dose. Vedlikeholdsdosen av Envarsus bør derfor være 30 % mindre enn Prograf- eller Advagraf-dosen.

Hos stabile pasienter som gikk over fra takrolimus hurtigvirkende kapsler (to ganger daglig) til Envarsus (én gang daglig) på en 1:0,7 (mg:mg) total daglig dose, var den gjennomsnittlig systemiske eksponeringen for takrolimus (AUC_{0-24}) den samme som for takrolimus hurtigvirkende kapsler. Sammenhengen mellom bunnkonsentrasjonen av takrolimus (C_{24}) og systemisk eksponering (AUC_{0-24}) for Envarsus er tilsvarende som for takrolimus hurtigvirkende kapsler. Det er ikke utført studier hos pasienter ved overgang fra Advagraf til Envarsus, men data fra friske frivillige tyder på at den samme overgangsraten gjelder som med overgangen fra Prograf til Envarsus.

Ved overgang fra takrolimus hurtigvirkende kapsler (f.eks. Prograf kapsler) eller fra Advagraf depotkapsler til Envarsus, bør bunnkonsentrasjonen måles før en eventuell overgang og innen to uker etter overgangen. Dosejusteringer bør foretas for å sikre at den samme systemiske eksponeringen opprettholdes etter overgangen. Det gjøres oppmerksom på at svarte pasienter kan trenge en høyere dose for å oppnå fastsatt bunnkonsentrasjon.

Overgang fra ciklosporin til takrolimus

Det må utvises forsiktighet når tidligere ciklosporinpasienter settes på takrolimusbasert terapi (se pkt. 4.4 og 4.5). Samtidig administrasjon av ciklosporin og takrolimus er ikke anbefalt.

Takrolimus-terapi bør starte etter vurdering av ciklosporinkonsentrasjoner i blod og pasientens kliniske tilstand. Doseringen bør utsettes ved forhøyet ciklosporinnivå i blodet. I praksis har takrolimus-basert terapi blitt innledet 12 til 24 timer etter seponering av ciklosporin. Kontroll av ciklosporinnivået i blodet bør fortsette etter overgangen, siden clearance for ciklosporin kan bli påvirket.

Behandling av allograftavstøting

Økte doser av takrolimus, supplerende kortikosteroidterapi samt bruk av korte kurer med mono-/polyklonale antistoffer er brukt for å håndtere avstøtingsepisoder. Ved tegn på toksisitet, slik som alvorlige bivirkninger (se pkt. 4.8), kan det være nødvendig å redusere dosen av Envarsus.

Behandling av allograftavstøting etter nyre- eller levertransplantasjon

Ved overgang fra andre immunsuppressive legemidler til takrolimus én gang daglig, bør behandlingen innledes med den perorale startdosen som anbefales ved profylakse mot avstøting av transplantat for henholdsvis nyre- og levertransplantasjon.

Terapeutisk legemiddelovervåking

Doseringen bør hovedsakelig være basert på kliniske vurderinger av avstøting og toleranse hos den enkelte pasient, understøttet av overvåking av bunnkonsentrasjonen av takrolimus i blod.

Som hjelp til å optimalisere doseringen finnes det flere immunologiske analyser for å bestemme takrolimuskonsentrasjoner i blod. Sammenligninger av konsentrasjoner fra publisert litteratur med individuelle verdier i klinisk praksis bør gjøres med forsiktighet, og kjennskap til analysemetodene som er brukt må vurderes. I gjeldende klinisk praksis blir fullstendige blodnivåer overvåket ved hjelp av immunologiske analysemetoder. Sammenhengen mellom bunnkonsentrasjoner av takrolimus og systemisk eksponering (AUC_{0-24}) samsvarer godt, og er tilsvarende for hurtigvirkende kapsler og Envarsus.

Bunnkonsentrasjoner av takrolimus i blodet bør overvåkes i perioden etter transplantasjon. Bunnkonsentrasjoner av takrolimus i blodet bør måles rundt 24 timer etter dosering av Envarsus, like før neste dose. Bunnkonsentrasjoner av takrolimus i blodet bør også overvåkes nøye etter overgang fra takrolimuspreparater, dosejusteringer, endringer i det immunsuppressive regimet eller samtidig administrasjon av forbindelser som kan endre takrolimuskonsentrasjonen i blod (se pkt. 4.5). Hyppigheten av blodnivåmålingene bør baseres på kliniske behov. Siden takrolimus er et virkestoff med lav clearance, kan det ta flere dager før ønsket steady state oppnås etter justering av doseringsregimet for Envarsus.

Data fra kliniske studier tyder på at de fleste pasienter kan behandles med godt resultat hvis bunnkonsentrasjonen av takrolimus i blodet holdes under 20 ng/ml. Den kliniske tilstanden til pasienten må tas i betraktning ved tolking av blodnivåene. I klinisk praksis har bunnkonsentrasjoner i blod generelt ligget i området 5-20 ng/ml hos nyretransplanterte pasienter rett etter transplantasjon og 5-15 ng/ml under påfølgende vedlikeholdsterapi.

Spesielle pasientgrupper

Eldre pasienter (>65 år)

Det er for tiden ingen holdepunkter for at dosen bør justeres hos eldre pasienter.

Nedsatt leverfunksjon

Det kan være nødvendig med dosereduksjon hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon for å holde bunnkonsentrasjonen av takrolimus i blodet innenfor anbefalt målområde.

Nedsatt nyrefunksjon

Siden farmakokinetikken til takrolimus ikke påvirkes av nyrefunksjonen (se pkt. 5.2), er det ikke nødvendig å justere dosen. På grunn av det nefrotoksiske potensialet til takrolimus anbefales det imidlertid å overvåke nyrefunksjonen nøye (inkludert gjentatte målinger av serumkreatininkonsentrasjoner, beregning av kreatininclearance og overvåking av urinmengden).

Rase

Sammenlignet med kauasiere kan svarte pasienter trenge høyere takrolimusdoser for å oppnå de samme bunnkonsentrasjoner. I kliniske studier ble pasienter som gikk over fra Prograf to ganger daglig, satt på Envarsus med 1:0,85 (mg:mg).

Kjønn

Det er ingen bevis for at mannlige og kvinnelige pasienter trenger forskjellige doser for å oppnå de samme bunnkonsentrasjoner.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Envarsus hos barn under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Envarsus er en formulering av takrolimus som tas peroralt én gang daglig. Det anbefales at den daglige perorale dosen av Envarsus gis én gang daglig om morgenen. Tablettene skal svelges hele med drikke (helst vann) rett etter at de er tatt ut av blisterpakningen. Envarsus bør generelt tas på tom mage for å oppnå maksimal absorpsjon (se pkt. 5.2). Pasientene bør få beskjed om at tørkemidlet ikke skal svelges.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Overfølsomhet overfor andre makrolider.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Medisineringsfeil, inkludert overgang som er uaktsom, utilsiktet eller gjort uten tilsyn mellom hurtigvirkende eller depotformuleringer av takrolimus, har blitt observert med takrolimus. Dette har medført alvorlige bivirkninger, inkludert avstøting av transplantat, eller andre bivirkninger som kan skyldes enten under- eller overeksponering av takrolimus. Pasienten bør opprettholdes på den samme formuleringen av takrolimus med tilsvarende daglig doseringsregime. Endringer i formulering eller regime må bare skje under nøye overvåking av en spesialist innen transplantasjon (se pkt. 4.2 og 4.8).

Det er for tiden ingen tilgjengelige kliniske studier for depotformuleringen av Envarsus, for behandling av allograftavstøting ved behandlingsresistens mot andre immunsuppressive legemidler hos voksne pasienter.

Det er for tiden ingen tilgjengelige kliniske data for Envarsus, ved profylakse mot avstøting av transplantat hos voksne som har fått hjerte-, lunge-, pankreas- eller tarmalloraft.

I den første tiden etter transplantasjon bør følgende parametere overvåkes rutinemessig: blodtrykk, EKG, nevrologisk og visuell status, fastende blodglukosenivåer, elektrolytter (særlig kalium), lever- og nyrefunksjonstester, hematologiske parametere, koagulasjonsverdier og plasmaproteinmålinger. Hvis det observeres klinisk relevante endringer, bør en justering av det immunsuppressive regimet vurderes.

Stoffer med potensial for interaksjon

Hemmere eller induktorer av CYP3A4 bør ikke administreres samtidig med takrolimus før en spesialist innen transplantasjon har blitt spurt til råds, på grunn av muligheten for legemiddelinteraksjon som kan føre til alvorlige bivirkninger, inkludert avstøting eller toksisitet (se pkt. 4.5).

CYP3A4-hemmere

Samtidig bruk av CYP3A4-hemmere kan øke takrolimuskonsentrasjonen i blodet, noe som kan føre til alvorlige bivirkninger, blant annet nefrotoksitet, nevrotoksitet og QT-forlengelse. Det anbefales at samtidig bruk av sterke CYP3A4-hemmere (som ritonavir, kobicistat, ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, telitromycin, klaritromycin eller josamycin) sammen med takrolimus unngås. Hvis det ikke kan unngås, bør takrolimuskonsentrasjonen i blodet overvåkes hyppig fra de første dagene etter den samtidige administreringen, under tilsyn av en spesialist innen transplantasjon, slik at takrolimUSDosen kan justeres etter behov for å opprettholde takrolimuseksponeringen. Nyrefunksjon, EKG inkludert QT-intervall og pasientens kliniske tilstand bør også overvåkes nøye. Dosejusteringer må baseres på situasjonen til hver enkelt pasient. Det kan være behov for en umiddelbar dosereduksjon på starttidspunktet for behandlingen (se pkt. 4.5).

På lignende måte kan seponering av CYP3A4-hemmere påvirke metabolismehastigheten til takrolimus og føre til subterapeutisk takrolimuskonsentrasjon i blodet. Seponering krever derfor nøye overvåking og tilsyn fra en spesialist innen transplantasjon.

CYP3A4-induktorer

Samtidig bruk av CYP3A4-induktorer kan føre til redusert takrolimuskonsentrasjon i blodet, noe som kan øke risikoen for avstøting av transplantatet. Det anbefales at samtidig bruk av sterke CYP3A4-induktorer (som rifampicin, fenytoin, karbamazepin) sammen med takrolimus unngås. Hvis det ikke kan unngås, bør takrolimuskonsentrasjonen i blodet overvåkes hyppig fra de første dagene etter den samtidige administreringen, under tilsyn av en spesialist innen transplantasjon, slik at takrolimUSDosen kan justeres etter behov for å opprettholde takrolimuseksponeringen. Transplantatfunksjonen bør også overvåkes nøye (se pkt. 4.5).

På lignende måte kan seponering av CYP3A4-induktorer påvirke metabolismehastigheten til takrolimus og føre til supratherapeutisk takrolimuskonsentrasjon i blodet. Seponering krever derfor nøye overvåking og tilsyn fra en spesialist innen transplantasjon.

P-glykoprotein

Forsiktighet bør utvises når takrolimus gis sammen med legemidler som hemmer P-glykoprotein, ettersom en økning i takrolimuskonsentrasjonen kan forekomme. Takrolimuskonsentrasjonen i fullblod og den kliniske tilstanden til pasienten bør overvåkes nøye. En justering av takrolimUSDosen kan være nødvendig (se pkt. 4.5).

Naturlegemidler

Plantebaserte legemidler som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*) bør unngås ved bruk av takrolimus på grunn av risikoen for interaksjoner, som medfører både redusert blodkonsentrasjon og redusert terapeutisk effekt av takrolimus (se pkt. 4.5).

Andre interaksjoner

Samtidig bruk av ciklosporin og takrolimus bør unngås, og forsiktighet må utvises ved administrering av takrolimus til pasienter som tidligere har fått ciklosporin (se pkt. 4.2 og 4.5).

Høyt kaliuminntak og kaliumsparende diuretika bør unngås (se pkt. 4.5).

Visse kombinasjoner av takrolimus og forbindelser med kjente nevrotoksiske effekter, kan øke risikoen for disse effektene (se pkt. 4.5).

Vaksinasjon

Immunosuppressive midler kan påvirke responsen på vaksinasjon, og vaksinasjon under behandling med takrolimus kan være mindre effektiv. Bruk av levende, svekkede vaksiner bør unngås.

Nefrotoksisitet

Takrolimus kan føre til nedsatt nyrefunksjon hos pasienter etter transplantasjon. Akutt nedsatt nyrefunksjon kan ved manglende intervensjon utvikle seg til kronisk nedsatt nyrefunksjon. Pasienter med nedsatt nyrefunksjon bør overvåkes nøye, da dosen av takrolimus kanskje må reduseres. Risikoen for nefrotoksisitet kan øke når takrolimus administreres samtidig med legemidler som er forbundet med nefrotoksisitet (se pkt. 4.5). Samtidig bruk av takrolimus sammen med legemidler kjent for å ha nefrotoksiske effekter bør unngås. Når samtidig administrering ikke kan unngås, bør bunnkonsentrasjon av takrolimus i blodet og nyrefunksjonen overvåkes nøye, og en dosereduksjon vurderes hvis det oppstår nefrotoksisitet.

Gastrointestinale sykdommer

Gastrointestinal perforasjon er rapportert hos pasienter behandlet med takrolimus. Siden gastrointestinal perforasjon er en medisinsk viktig hendelse som kan føre til livstruende eller alvorlige tilstander, må adekvat behandling vurderes umiddelbart ved mistenkelige symptomer eller tegn. Siden nivåer av takrolimus i blodet kan variere signifikant under diaréperioder, anbefales ekstra overvåking av takrolimuskonsentrasjonene i perioder med diaré.

Øyesykdommer

Øyesykdommer, som noen ganger utvikler seg til synstap, er rapportert hos pasienter behandlet med takrolimus. I noen tilfeller er det rapportert om bedring etter bytte til alternativ immunosuppresjon. Pasienter bør anbefales til å rapportere om endringer i synsskarphet, endringer i fargesyn, tåkesyn eller synsfeltesfeil, og i slike tilfeller er det anbefalt med en rask evaluering med en henvisning til øyelege ved behov.

Trombotisk mikroangiopati (TMA) (inkludert trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) og hemolytisk uremisk syndrom (HUS))

Diagnosen TMA, inkludert trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) og hemolytisk uremisk syndrom (HUS), som noen ganger fører til nyresvikt eller fatalt utfall, bør vurderes hos pasienter med hemolytisk anemi, trombocytopeni, fatigue, fluktuerende nevrologiske manifestasjoner, nedsatt nyrefunksjon og feber. Hvis TMA blir diagnostisert er umiddelbar behandling nødvendig, og seponering av takrolimus bør vurderes etter behandlende leges skjønn.

Samtidig administrering av takrolimus med en mTOR-hemmer (mammalian Target of rapamycin) (f.eks. sirolimus, everolimus) kan øke risikoen for trombotisk mikroangiopati (inkludert trombotisk trombocytopenisk purpura og hemolytisk uremisk syndrom).

Hjertesykdommer

Ventrikkelhypertrofi eller hypertrofisk septum, rapportert som kardiomyopati, har blitt observert hos takrolimusbehandlede pasienter i sjeldne tilfeller. De fleste tilfellene har vært reversible, og har forekommet ved bunnkonsentrasjoner av takrolimus i blodet som er mye høyere enn anbefalte maksimumsnivåer. Andre faktorer som ser ut til å øke risikoen for disse kliniske tilstandene omfatter eksisterende hjertesykdom, bruk av kortikosteroider, hypertensjon, nedsatt nyre- eller leverfunksjon, infeksjoner, væskeansamling og ødem. Høyrisikopasienter som får kraftig immunsuppressiv behandling bør derfor overvåkes, ved hjelp av metoder som ekkokardiografi eller EKG før og etter transplantasjon (f.eks. innledende etter 3 måneder og deretter etter 9-12 måneder). Hvis det utvikler seg unormale tilstander, bør det vurderes å redusere dosen av takrolimus eller bytte til et annet immunsuppressivt legemiddel. Takrolimus kan forlenge QT-intervallet, men det er for tiden ingen sterke bevis for at det forårsaker *torsades de pointes*. Det må utvises forsiktighet hos pasienter som er diagnostisert med eller som mistenkes å ha medfødt lang QT-tid-syndrom.

Lymfoproliferative sykdommer og maligniteter

Det er rapportert at pasienter behandlet med takrolimus utvikler Epstein-Barr-virus (EBV)-assosierte lymfoproliferative sykdommer (se pkt. 4.8). En kombinasjon av immunsuppressive midler, slik som samtidig behandling med antilymfocytiske antistoffer (f.eks. basiliksimab, daklizumab), øker risikoen for EBV-assosierte lymfoproliferative sykdommer. Det er blitt rapportert at EBV-viruskapsidantigen (VCA)-negative pasienter har økt risiko for å utvikle lymfoproliferative sykdommer. I denne pasientgruppen bør derfor EBV-VCA-serologi fastslås før behandlingsstart med Envarsus. Under behandling anbefales nøye overvåking ved bruk av EBV-PCR (Polymerase-Chain-Reaction). Positiv EBV-PCR kan vedvare i flere måneder og er i seg selv ikke en indikasjon på lymfoproliferativ sykdom eller lymfom.

Som med andre potente immunsuppressive forbindelser er risikoen for sekundær kreft ikke kjent (se pkt. 4.8).

Som med andre immunsuppressive midler bør eksponering for sollys og UV-stråling begrenses ved hjelp av beskyttende klær og solkrem med høy beskyttelsesfaktor. Dette på grunn av den potensielle risikoen for maligne endringer i huden.

Infeksjoner, inkludert opportunistiske infeksjoner

Pasienter som behandles med immunsuppressive midler, inkludert Envarsus, har økt risiko for infeksjoner, inkludert opportunistiske infeksjoner (bakterie-, protozo-, sopp- og virusinfeksjoner), slik som CMV-infeksjon, BK-virusassosiert nefropati og JC-virusassosiert progressiv multifokal levkoencefalopati (PML). Pasienter har også økt risiko for infeksjoner med viral hepatitt (f.eks. reaktivering av hepatitt B og C og *de novo*-infeksjon, i tillegg til hepatitt E, som kan bli kronisk). Disse infeksjonene er ofte forbundet med en høy total immunsuppressiv belastning og kan medføre alvorlige eller livstruende tilstander, inkludert avstøting av transplantat, som leger bør overveie i differensialdiagnosen hos immunsupprimerte pasienter med forverret lever- eller nyrefunksjon eller

nevrologiske symptomer. Forebygging og behandling må være i overensstemmelse med gjeldende kliniske retningslinjer.

Posterior reversibel encefalopatisyndrom (PRES)

Det har vært rapportert at pasienter behandlet med takrolimus har utviklet posterior reversibel encefalopatisyndrom (PRES). Hvis pasienter som tar takrolimus, har symptomer som indikerer PRES, slik som hodepine, endret mental status, kramper og synsforstyrrelser, bør det utføres en radiologisk undersøkelse (f.eks. MR). Hvis PRES diagnostiseres, anbefales tilstrekkelig kontroll av blodtrykk og kramper samt umiddelbar seponering av systemisk takrolimus. De fleste pasienter restitueres fullstendig etter at nødvendige tiltak er iverksatt.

Aplasi av røde blodceller

Tilfeller av aplasi av røde blodceller (PRCA) har blitt rapportert hos pasienter behandlet med takrolimus. Samtlige pasienter rapporterte risikofaktorer for PRCA, slik som parvovirus B19-infeksjon, underliggende sykdom eller samtidig bruk av legemidler assosiert med PRCA.

Spesielle pasientgrupper

Det er begrenset erfaring hos ikke-kaukasiske pasienter og pasienter med forhøyet immunologisk risiko (f.eks. retransplantasjon, påviste panelreaktive antistoffer, PRA).

Det kan være nødvendig å redusere dosen hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Hjelpestoffer

Envarsus inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Metabolske interaksjoner

Systemisk tilgjengelig takrolimus metaboliseres av CYP3A4 i leveren. Det er også holdepunkter for gastrointestinal metabolisme av CYP3A4 i tarmveggen. Samtidig bruk av legemidler eller naturlegemidler som er kjent for å hemme eller indusere CYP3A4, kan påvirke metabolismen av takrolimus og dermed øke eller redusere takrolimusnivået i blodet. På lignende måte kan seponering av slike legemidler eller naturlegemidler påvirke metabolismehastigheten til takrolimus og dermed takrolimuskonsentrasjonen i blodet.

Farmakokinetiske studier tyder på at økningen i takrolimuskonsentrasjonen i blodet ved samtidig administrering av CYP3A4-hemmere hovedsakelig er et resultat av økt oral biotilgjengelighet av takrolimus på grunn av at gastrointestinal metabolisme hemmes. Effekten på leverclearance er mindre uttalt.

Det anbefales på det sterkeste å overvåke takrolimuskonsentrasjonen i blodet nøye under tilsyn av en spesialist innen transplantasjon, samt å overvåke transplantatfunksjon, QT-forlengelse (med EKG), nyrefunksjon og andre bivirkninger, inkludert nevrotoksisitet, hver gang det samtidig brukes midler som kan påvirke CYP3A4-metabolismen, og å justere eller avbryte dosen av takrolimus etter behov for å opprettholde takrolimuseksponeringen (se pkt. 4.2 og 4.4). Tilsvarende bør pasienter overvåkes nøye når takrolimus brukes samtidig med flere stoffer som påvirker CYP3A4, da disse kan ha en forsterkende eller begrensende effekt på eksponeringen for takrolimus.

Legemidler som påvirker takrolimus, er oppgitt i tabellen nedenfor. Eksempelene på interaksjon mellom legemidler er ikke ment å være fullstendige eller uttømmende. For hvert legemiddel som administreres samtidig med takrolimus, bør man derfor lese merkingen for å få informasjon om

metabolismevei, interaksjonsveier, mulig risiko og bestemte forholdsregler man bør ta ved samtidig administrering.

Legemidler som har effekt på takrolimus

Legemidlets/stoffets klasse eller navn	Effekt av legemiddelinteraksjon	Anbefalinger om samtidig administrering
Grapefrukt eller grapefruktjuice	Kan øke bunnkonsentrasjonen av takrolimus i fullblod og øke risikoen for alvorlige bivirkninger (f.eks. nevrotoksisitet, QT-forlengelse) [se pkt. 4.4].	Unngå grapefrukt eller grapefruktjuice
Ciklosporin	Kan øke bunnkonsentrasjonen av takrolimus i fullblod. I tillegg kan det forekomme synergistiske/additive nefrotoksiske effekter.	Samtidig bruk av ciklosporin og takrolimus bør unngås [se pkt. 4.4].
Legemidler med kjente nefrotoksiske eller nevrotoksiske effekter: aminoglykosider, gyrasehemmere, vankomycin, sulfametoksazol + trimetoprim, NSAID, ganciklovir, aciklovir, amfotericin B, ibuprofen, cidofovir, foscarnet	Kan forsterke de nefrotoksiske eller nevrotoksiske effektene til takrolimus.	Samtidig bruk av takrolimus sammen med legemidler kjent for å ha nefrotoksiske eller nevrotoksiske effekter bør unngås. Når samtidig administrering ikke kan unngås, bør nyrefunksjonen og andre bivirkninger overvåkes og takrolimUSDosen justeres om nødvendig.
Sterke CYP3A4-hemmere: antimykotiske midler (f.eks. ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol), makrolidantibiotika (f.eks. telitromycin, troleandomycin, klaritromycin, josamycin), hiv-proteasehemmere (f.eks. ritonavir, nelfinavir, saquinavir), HCV-proteasehemmere (f.eks. telaprevir, boceprevir og kombinasjonen av ombitasvir og paritaprevir med ritonavir, brukt med eller uten dasabuvir), nefazodon, den farmakokinetiske forsterkeren kobicistat og kinasehemmerne idelalisib, ceritinib Sterke interaksjoner har også vært observert med makrolidantibiotikumet erytromycin	Kan øke bunnkonsentrasjonen av takrolimus i fullblod og øke risikoen for alvorlige bivirkninger (f.eks. nefrotoksisitet, nevrotoksisitet, QT-forlengelse), noe som krever nøye overvåking [se pkt. 4.4]. Rask og kraftig økning av takrolimuskonsentrasjonen kan forekomme så tidlig som 1–3 dager etter samtidig administrering, på tross av umiddelbar reduksjon av takrolimUSDosen. Den samlede eksponeringen for takrolimus kan være > 5 ganger så stor. Ved samtidig administrering av ritonavirkombinasjoner kan takrolimuseksponeringen være > 50 ganger så stor. Hos nesten alle pasienter kan det være behov for en reduksjon av takrolimUSDosen, og midlertidig seponering av	Det anbefales at samtidig bruk unngås. Hvis samtidig administrering av en sterk CYP3A4-hemmer ikke kan unngås, bør det vurderes å droppe takrolimUSDosen på startdagen for den sterke CYP3A4-hemmeren. Gjenoppta takrolimus neste dag med en redusert dose basert på konsentrasjonen av takrolimus i blodet. Endringer i både takrolimUSDosen og/eller doseringshyppigheten bør tilpasses den enkelte pasienten og justeres etter behov på grunnlag av bunnkonsentrasjonen av takrolimus, som bør vurderes ved oppstart, overvåkes hyppig under behandlingen (fra de første dagene) og evalueres på avslutningstidspunktet for CYP3A4-hemmeren og etterpå. Ved avslutning skal

Legemidlets/stoffets klasse eller navn	Effekt av legemiddelinteraksjon	Anbefalinger om samtidig administrering
	takrolimus kan også være nødvendig. Effekten på konsentrasjonen av takrolimus i blodet kan vedvare i flere dager etter at den samtidige administreringen er fullført.	hensiktsmessig dose og doseringshyppighet av takrolimus baseres på konsentrasjonen av takrolimus i blodet. Overvåk nyrefunksjon, EKG med tanke på QT-forlengelse, og andre bivirkninger nøye.
Moderate eller svake CYP3A4-hemmere: antimykotiske midler (f.eks. flukonazol, isavuconazol, klotrimazol, mikonazol), makrolidantibiotika (f.eks. azitromycin), kalsiumkanalblokkere (f.eks. nifedipin, nikardipin, diltiazem, verapamil), amiodaron, danazol, etinyløstradiol, lansoprazol, omeprazol, de antivirale HCV-midlene elbasvir/grazoprevir og glekaprevir/pibrentasvir, det antivirale CMV-midlet letermovir og tyrosinkinasehemmerne nilotinib, krizotinib og imatinib og (kinesiske) urtepreparater som inneholder uttrekk fra <i>Schisandra sphenanthera</i>	Kan øke bunnkonsentrasjonen av takrolimus i fullblod og øke risikoen for alvorlige bivirkninger (f.eks. nevrotoksisitet, QT-forlengelse) [se pkt. 4.4]. Det kan forekomme en rask økning av takrolimuskonsentrasjonen.	Overvåk bunnkonsentrasjonen av takrolimus i fullblod hyppig, fra de første dagene etter den samtidige administreringen. Reduser takrolimusdosen om nødvendig [se pkt. 4.2]. Overvåk nyrefunksjon, EKG med tanke på QT-forlengelse, og andre bivirkninger nøye.
<i>In vitro</i> har følgende stoffer blitt påvist å være mulige hemmere av takrolimusmetabolismen: bromokriptin, kortison, dapson, ergotamin, gestoden, lidokain, mefenytin, midazolam, nilvadipin, noretisteron, kinidin, tamoksifen	Kan øke bunnkonsentrasjonen av takrolimus i fullblod og øke risikoen for alvorlige bivirkninger (f.eks. nevrotoksisitet, QT-forlengelse) [se pkt. 4.4].	Overvåk bunnkonsentrasjonen av takrolimus i fullblod, og reduser takrolimusdosen om nødvendig [se pkt. 4.2]. Overvåk nyrefunksjon, EKG med tanke på QT-forlengelse, og andre bivirkninger nøye.
Sterke CYP3A4-induktorer: rifampicin, fenytoin, karbamazepin, apalutamid, enzalutamid, mitotan eller prikkperikum (johannesurt, <i>Hypericum perforatum</i>)	Kan redusere bunnkonsentrasjonen av takrolimus i fullblod og øke risikoen for avstøting [se pkt. 4.4]. Maksimal effekt på konsentrasjonen av takrolimus i blodet kan oppnås 1–2 uker etter samtidig administrering. Effekten kan vedvare 1–2 uker	Det anbefales at samtidig bruk unngås. Hvis det ikke kan unngås, kan pasientene ha behov for å få økt takrolimusdosen. Endringer i takrolimusdosen skal tilpasses den enkelte pasienten og justeres etter behov på grunnlag av bunnkonsentrasjonen av takrolimus, som bør vurderes

Legemidlets/stoffets klasse eller navn	Effekt av legemiddelinteraksjon	Anbefalinger om samtidig administrering
	etter at behandlingen er fullført.	ved oppstart, overvåkes hyppig under behandlingen (fra de første dagene) og evalueres på avslutningstidspunktet for CYP3A4-induktoren og etterpå. Ved avslutning av CYP3A4-induktoren må takrolimusdosen kanskje justeres gradvis. Overvåk transplantatfunksjonen nøye.
Moderate CYP3A4-induktorer: metamizol, fenobarbital, isoniazid, rifabutin, efavirenz, etravirin, nevirapin Svake CYP3A4-induktorer: flukloksacillin	Kan redusere bunnkonsentrasjonen av takrolimus i fullblod og øke risikoen for avstøting [se pkt. 4.4].	Overvåk bunnkonsentrasjonen av takrolimus i fullblod, og øk takrolimusdosen om nødvendig [se pkt. 4.2]. Overvåk transplantatfunksjonen nøye.
Kasprofungin	Kan redusere bunnkonsentrasjonen av takrolimus i fullblod og øke risikoen for avstøting. Interaksjonsmekanismen har ikke blitt fastslått.	Overvåk bunnkonsentrasjonen av takrolimus i fullblod, og øk takrolimusdosen om nødvendig [se pkt. 4.2]. Overvåk transplantatfunksjonen nøye.
Legemidler med kjent høy affinitet for plasmaproteiner, f.eks.: ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), perorale antikoagulanter, perorale antidiabetika	Takrolimus bindes i stor grad til plasmaproteiner. Mulige interaksjoner med andre virkestoffer som er kjent for å ha høy affinitet for plasmaproteiner, bør tas i betraktning.	Overvåk bunnkonsentrasjonen av takrolimus i fullblod, og juster takrolimusdosen om nødvendig [se pkt. 4.2].
Prokinetiske midler: metoklopramid, cisaprid, cimetidin og magnesium-aluminium-hydroksid	Kan øke bunnkonsentrasjonen av takrolimus i fullblod og øke risikoen for alvorlige bivirkninger (f.eks. nevrotoksisitet, QT-forlengelse).	Overvåk bunnkonsentrasjonen av takrolimus i fullblod, og reduser takrolimusdosen om nødvendig [se pkt. 4.2]. Overvåk nyrefunksjon, EKG med tanke på QT-forlengelse, og andre bivirkninger nøye.
Vedlikeholdsdoser av kortikosteroider	Kan redusere bunnkonsentrasjonen av takrolimus i fullblod og øke risikoen for avstøting [se pkt. 4.4].	Overvåk bunnkonsentrasjonen av takrolimus i fullblod, og øk takrolimusdosen om nødvendig [se pkt. 4.2]. Overvåk transplantatfunksjonen nøye.
Høye doser av prednisolon eller metylprednisolon	Kan påvirke (øke eller redusere) takrolimuskonsentrasjonen i blodet når de administreres for å behandle akutt avstøting.	Overvåk bunnkonsentrasjonen av takrolimus i fullblod, og juster takrolimusdosen om nødvendig.

Legemidlets/stoffets klasse eller navn	Effekt av legemiddelinteraksjon	Anbefalinger om samtidig administrering
Direktevirkende antiviral (DAA) behandling	Kan påvirke farmakokinetikken til takrolimus gjennom endringer i leverfunksjonen under DAA-behandlingen, knyttet til clearance av hepatittvirus. Det kan forekomme en reduksjon av takrolimuskonsentrasjonen i blodet. Det CYP3A4-hemmende potensialet som noen DAA-er har, kan imidlertid motvirke denne effekten eller føre til økt takrolimuskonsentrasjon i blodet.	Overvåk bunnkonsentrasjonen av takrolimus i fullblod, og juster takrolimUSDosen om nødvendig for å sikre fortsatt effekt og sikkerhet.
Cannabidiol (P-gp-hemmer)	Det er rapportert om økt takrolimuskonsentrasjon i blod ved samtidig bruk av takrolimus og cannabidiol. Dette kan skyldes hemming av intestinal P-glykoprotein, som fører til økt biotilgjengelighet av takrolimus.	Forsiktighet bør utvises ved samtidig administrering av takrolimus og cannabidiol, med nøye overvåking av bivirkninger. Overvåk bunnkonsentrasjonen av takrolimus i fullblod og juster takrolimUSDosen dersom nødvendig [se pkt. 4.2 og 4.4].

Samtidig administrering av takrolimus med en mTOR-hemmer (mammalian Target of rapamycin) (f.eks. sirolimus, everolimus) kan øke risikoen for trombotisk mikroangiopati (inkludert trombotisk trombocytopenisk purpura og hemolytisk uremisk syndrom) (se pkt. 4.4).

Ettersom takrolimus kan være forbundet med hyperkalemi eller kan forsterke allerede eksisterende hyperkalemi, bør høyt kaliuminntak eller kaliumsparende diuretika (f.eks. amilorid, triamteren eller spironolakton) unngås (se pkt. 4.4). Forsiktighet bør utvises ved samtidig administrering av takrolimus og andre legemidler som øker serumkalium, slik som trimetoprim og kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), da trimetoprim er kjent for å fungere som et kaliumsparende diuretika tilsvarende amilorid. Det anbefales å overvåke serumkalium nøye.

Effekt av takrolimus på metabolismen av andre legemidler

Takrolimus er en kjent CYP3A4-hemmer. Samtidig bruk av takrolimus og legemidler som metaboliseres av CYP3A4, kan derfor påvirke metabolismen til slike legemidler.

Halveringstiden til ciklosporin er forlenget når takrolimus gis samtidig. I tillegg kan synergistiske/additive nefrotoksiske effekter forekomme. Derfor anbefales ikke samtidig administrasjon av ciklosporin og takrolimus, og det må utvises forsiktighet ved administrering av takrolimus til pasienter som tidligere har fått ciklosporin (se pkt. 4.2 og 4.4).

Takrolimus har vist seg å øke blodnivået av fenytoin.

Siden takrolimus kan redusere clearance av steroidbaserte prevensjonsmidler og føre til økt hormoneksponering, må det utvises særlig forsiktighet ved valg av prevensjonsmidler.

Det finnes begrenset kunnskap om interaksjoner mellom takrolimus og statiner. Kliniske data tyder på at farmakokinetikken til statiner hovedsakelig er uendret ved samtidig administrasjon av takrolimus.

Data fra dyrestudier har vist at takrolimus kan redusere clearance og øke halveringstiden for pentobarbital og antipyrin.

Mykofenolsyre

Det skal utvises forsiktighet når det byttes kombinasjonsbehandling fra ciklosporin, som påvirker enterohepatisk resirkulasjon av mykofenolsyre, til takrolimus, som ikke har denne effekten. Dette er fordi det kan føre til endringer i eksponeringen av mykofenolsyre. Legemidler som påvirker den enterohepatiske syklusen til mykofenolsyre, kan potensielt redusere plasmanivået og effekten av mykofenolsyre. Terapeutisk legemiddelovervåking av mykofenolsyre kan være hensiktsmessig når det byttes fra ciklosporin til takrolimus eller omvendt.

Andre interaksjoner som medfører kliniske skadelige effekter

Immunosuppressive midler kan påvirke responsen på vaksinasjon, og vaksinasjon under behandling med takrolimus kan være mindre effektiv. Bruk av levende, svekkede vaksiner bør unngås (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Data viser at takrolimus krysser placenta hos mennesker. Begrensede data fra mottakere av organtransplantat viser ingen holdepunkter for økt risiko for skadelige effekter under og etter graviditetsforløpet ved behandling med takrolimus, sammenlignet med andre immunosuppressive legemidler. Det er imidlertid rapportert om tilfeller av spontanabort. Ingen andre relevante epidemiologiske data er tilgjengelige i dag. Takrolimusbehandling kan vurderes hos gravide når det ikke finnes noe sikrere alternativ, og når antatte fordeler rettferdiggjør den mulige risikoen for fosteret. Ved eksponering *in utero*, anbefales det å overvåke den nyfødte med hensyn på mulige bivirkninger av takrolimus (særlig effekter på nyrene). Det er risiko for prematur fødsel (< 37 uker) (forekomst hos 66 av 123 fødsler, dvs. 53,7 %). Data viste imidlertid at de fleste av de nyfødte hadde normal fødselsvekt i forhold til deres gestagene alder. Det er også risiko for hyperkalemi hos den nyfødte (forekomst hos 8 av 111 nyfødte, dvs. 7,2 %), som imidlertid normaliseres spontant. Hos rotter og kaniner forårsaket takrolimus embryoføtal toksisitet ved doser som viste maternal toksisitet (se pkt. 5.3).

Amming

Data viste at takrolimus skilles ut i morsmelk hos mennesker. Siden skadelige effekter på den nyfødte ikke kan utelukkes, bør ikke kvinner amme mens de får Envarsus.

Fertilitet

Negativ effekt av takrolimus på fertilitet hos hanner i form av redusert spermantall og -motilitet ble sett hos rotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Envarsus kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Takrolimus kan forårsake synsforstyrrelser og nevrologiske forstyrrelser. Denne effekten kan forsterkes hvis Envarsus brukes sammen med alkohol.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene for takrolimus (forekommer hos >10 % av pasientene) er skjelving, nedsatt nyrefunksjon, hyperglykemiske tilstander, diabetes mellitus, hyperkalemi, infeksjoner, hypertensjon og insomni.

Bivirkningstabell

Frekvensen til bivirkninger defineres slik: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$) svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Pasienter som får takrolimus, er oftere utsatt for infeksjoner (bakterie-, protozo-, sopp- og virusinfeksjoner). Forløpet til eksisterende infeksjoner kan bli forverret. Både generelle og lokale infeksjoner kan forekomme.

Tilfeller av CMV-infeksjon, BK-virusassosiert nefropati, samt tilfeller av JC-virusassosiert progressiv multifokal levkoencefalopati (PML), har blitt rapportert hos pasienter behandlet med immunsuppressive midler, inkludert takrolimus.

Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)

Pasienter som får immunsuppressiv terapi har økt risiko for å utvikle maligniteter. Både godartede og ondartede svulster, inkludert EBV-assosierte lymfoproliferative sykdommer og hudmaligniteter har blitt rapportert i forbindelse med takrolimusbehandling.

Forstyrrelser i immunsystemet

Allergiske og anafylaktoide reaksjoner har blitt observert hos pasienter som får takrolimus (se pkt. 4.4).

Organklasse-system	Frekvens av bivirkninger					
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
<u>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</u>		anemi, trombocytopeni, leukopeni, unormalt antall røde blodceller, leukocytose	koagulopati, pancytopeni, nøytropeni, unormale koagulasjons- og blødnings-analyser, trombotisk mikro-angiopati	trombotisk trombo-cytopenisk purpura, hypopro-trombinemi		aplasi av røde blodceller, agranulo-cytose, hemolytisk anemi, febril nøytropeni
<u>Endokrine sykdommer</u>				Hirsutisme		

Organklasse-system	Frekvens av bivirkninger					
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
<u>Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer</u>	diabetes mellitus, hyperglykemiske tilstander, hyperkalemi	anoreksi, metabolske acidose, andre elektrolyttavvik, hyponatremi, væskeansamling, hyperurikemi, hypomagnesemi, hypokalemi, hypokalsemi, nedsatt appetitt, hyperkolesterolemi, hyperlipidemi, hypertriglyceridemi, hypofosfatemi	dehydrering, hypoglykemi, hypoproteinemi, hyperfosfatemi			
<u>Psykiatriske lidelser</u>	insomni	forvirring og desorientering, depresjon, angstsymptomer, hallusinasjon, mentale forstyrrelser, nedstemthet, humørlidelser og forstyrrelser, mareritt	psykotiske lidelser			
<u>Nevrologiske sykdommer</u>	hodepine, skjelving	nevrologiske sykdommer, kramper, forstyrrelser i bevisstheten, perifere nevropatier, svimmelhet, parestesier og dysestesier, svekket skriveevne	encefalopati, blødninger i sentralnervesystemet og cerebrovasculære hendelser, koma, tale- og språkproblemer, paralyse og parese, amnesi	Hypertoni	myasteni	posterior reversibel encefalopati-syndrom (PRES)
<u>Øyesykdommer</u>		Øyesykdommer, tåkesyn, fotofobi	Katarakt	Blindhet		optisk nevropati
<u>Sykdommer i øre og labyrint</u>		Tinnitus	Hypoacusis	nevrosensorisk døvheter	nedsatt hørsel	
<u>Hjertesykdommer</u>		iskemisk kransarterielidelser, takykardi	hjertesvikt, ventrikkelarytmi og hjertestans, supraventrikulær arytm, kardiomyopati, ventrikkelhypertrofi, palpitasjoner	perikardial effusjon	<i>torsades de pointes</i>	

Organklasse-system	Frekvens av bivirkninger					
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
<u>Karsykdommer</u>	hypertensjon	Tromboemboliske og iskemiske hendelser, vaskulære hypotensive forstyrrelser, blødning, perifere vaskulære forstyrrelser	dyp venetrombose, sjokk, infarkt			
<u>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</u>		parenkymal lungesykdom, dyspné, pleuraeffusjon, hoste, faryngitt, nesetetthet og inflammasjoner	respirasjonssvikt, sykdom i luftveiene, astma	akutt respiratorisk stressyndrom		
<u>Gastrointestinale sykdommer</u>	diaré, kvalme	gastrointestinale tegn og symptomer, oppkast, gastrointestinale og abdominale smerter, gastrointestinale inflammasjonstilstander, gastrointestinale blødninger, gastrointestinal ulserasjon og -perforasjon, ascites, stomatitt og ulserasjon, konstipasjon, dyspeptiske tegn og symptomer, flatulens, oppblåsthet og utspiling, løs avføring	akutt og kronisk pankreatitt, peritonitt, paralytisk ileus, gastroesofageal refluks, svekket tarmtømming	pankreatisk pseudocyste, subileus		
<u>Sykdommer i lever og galleveier</u>		sykdommer i gallegangene, hepatocellulær skade og hepatitt, kolestase og gulsott		veneokklusiv leversykdom, hepatisk arterietrombose	leversvikt	
<u>Hud- og underhudssykdommer</u>		utslett, pruritus, alopeci, akne, økt svetting	dermatitt, fotosensitivitet	toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom)	Stevens-Johnson syndrom	
<u>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</u>		artralgi, ryggsmarter, muskeltremper, smerter i ekstremiteter	Leddplager	nedsatt mobilitet		

Organklasse-system	Frekvens av bivirkninger					
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
<u>Sykdommer i nyre og urinveier</u>	nedsatt nyrefunksjon	nyresvikt, akutt nyresvikt, toksisk nefropati, nyretubulær nekrose, unormale urinveisfunksjon, oliguri, blære og urinrørssymptomer	hemolytisk uremisk syndrom, anuri		nefropati, cystitt-blødning	
<u>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</u>			dysmenoré og uterin blødning			
<u>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</u>		febersykdommer, smerter og ubehag, asteniske plager, ødem, forstyrret opplevelse av kroppstemperatur	influenzalignende sykdom, nervøsitet, unormal følelse, multi-organsvikt, tetthet i brystet, overfølsomhet for temperatur	fall, ulcus, stramhet i brystet, tørste	økt fettvev	
<u>Undersøkelser</u>	unormale leverfunksjonstester	økt alkalisk fosfatase i blodet, vektøkning	økt amylase, unormale EKG-tester, unormale hjerterytme- og pulstester, vekttap, økt laktatdehydrogenase i blodet		unormalt ekkokardiogram	
<u>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</u>		primær graftdysfunksjon				

Medisineringsfeil, inkludert overgang som er uaktsom, utilsiktet eller gjort uten tilsyn mellom hurtigvirkende eller depotformuleringer av takrolimus, har blitt observert. En rekke assosierte tilfeller av transplantatavstøting har blitt rapportert.

I kliniske studier med nyretransplantasjonspasienter som fikk Envarsus, var de vanligste bivirkningene (minst hos 2 % av pasientene) skjelving, diabetes mellitus, økt blodkreatinin, urinveisinfeksjon, hypertensjon, BK-virusinfeksjon, nedsatt nyrefunksjon, diaré, toksisitet overfor ulike midler og toksisk nefropati, som alle er kjent for å forekomme i de respektive pasientpopulasjonene under immunsuppressiv behandling. Alt i alt synes det ikke å være noen signifikant forskjell i bivirkningsprofilene som mistenkes å ha årsakssammenheng med studielegemidlet Envarsus én gang daglig og takrolimus hurtigvirkende kapsler (Prograf).

Blant de vanligste bivirkningene (hos minst 2 % av pasientene) i kliniske studier med levertransplantasjonspasienter som fikk Envarsus, var skjelving, hodepine, fatigue, hyperkalemi, hypertensjon, nyresvikt, økt blodkreatinin, svimmelhet, hepatitt C, muskelkramper, tineainfeksjon, levkopeni, sinusitt og øvre luftveisinfeksjoner (ØLI), som alle er kjent for å forekomme i den respektive pasientpopulasjonen under immunsuppressiv behandling. Som hos mottakere av nyretransplantat, synes det ikke å være noen signifikant forskjell i bivirkningsprofilene av legemidlet mellom Envarsus én gang daglig og takrolimus hurtigvirkende kapsler (Prograf).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det er begrenset erfaring med overdosering. Flere tilfeller av utilsiktet overdose har blitt rapportert med takrolimus. Symptomer omfatter skjelving, hodepine, kvalme og oppkast, infeksjoner, urtikari, letargi og økt konsentrasjon av ureanitrogen i blodet, serumkreatinin og alanin aminotransferase. Det finnes ingen spesifikk motgift mot takrolimus. Ved overdosering iverksettes generelle støttetiltak og symptomatisk behandling.

Basert på den høye molekylvekten, den lave vannløseligheten og den sterke bindingen til erythrocytter og plasmaproteiner, antas det at takrolimus ikke kan fjernes ved dialyse. Hos enkelte pasienter med svært høye plasmanivåer, har hemofiltrering eller hemodiafiltrering vært effektivt for å redusere toksiske konsentrasjoner. Ved oral forgiftning kan mageskylling og/eller bruk av adsorpsjonsmidler (som aktivt kull) være nyttig rett etter inntak.

Det gjøres imidlertid oppmerksom på at det ikke har vært noen direkte erfaring med overdosering av Envarsus.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressive legemidler, kalsineurinhemmere, ATC-kode: L04A D02

Virkningsmekanisme

På molekylnivå synes virkningene av takrolimus å være mediert gjennom binding til et cytosolisk protein (FKBP12) som er ansvarlig for den intracellulære akkumuleringen av preparatet. FKBP12-takrolimus-komplekset binder seg spesifikt og kompetitivt til og hemmer kalsineurin, noe som fører til kalsiumavhengig hemming av signaltransduksjonsveiene i T-celler. Dette hindrer dermed transkripsjon av en bestemt type cytokingener.

Farmakodynamiske effekter

Takrolimus er et svært potent immunsuppressivt middel og har vist aktivitet både i *in vitro*- og *in vivo*-forsøk.

Først og fremst hemmer takrolimus dannelsen av cytotoksiske lymfocytter, som hovedsakelig er ansvarlig for graftavstøting. Takrolimus hemmer aktiveringen av T-celler og B-celleproliferasjon som er avhengig av T-hjelpeceller, samt dannelsen av lymfokiner (slik som interleukin -2, -3 og γ -interferon) og fremstilling av interleukin-2-reseptoren.

Klinisk effekt og sikkerhet

Resultater fra kliniske studier utført med takrolimus én gang daglig

Nyretransplantasjon

Effekt og sikkerhet av Envarsus og Prograf, begge i kombinasjon med mykofenolatmofetil (MMF) og kortikosteroider, og IL-2 reseptorantagonist i henhold til standard behandling, ble sammenlignet i en randomisert, dobbeltblindet, dobbeltdummy studie hos 543 pasienter som hadde gjennomgått *de novo* nyretransplantasjon.

Andelen pasienter med en eller flere episoder med klinisk mistenkelige og behandlede avstøtinger i løpet av 360-dagers studien var 13,8 % for Envarsus-gruppen (n=268) og 15,6 % for Prograf-gruppen (n=275). Forekomsten av akutt avstøting, sentralt registrert og bekreftet ved biopsi (BPAR), i løpet av 360-dagers studien var 13,1 % i Envarsus-gruppen (n=268) og 13,5 % i Prograf-gruppen (n=275). Effekteresultatene, målt ved et kombinert endepunkt som inkluderte død, grafttap, sentralt registrert BPAR og manglende oppfølging, var 18,3 % i Envarsus-gruppen og 19,6 % i Prograf-gruppen. Forskjellene mellom behandlingene (Envarsus-Prograf) var -1,35 % (95 % konfidensintervall [-7,94 %, 5,27 %]). Akutte livstruende bivirkninger under behandlingen forekom hos 1,8 % av Envarsus-pasientene og 2,5 % av Prograf-pasientene.

Effekt og sikkerhet av Envarsus og Prograf, begge i kombinasjon med mykofenolatmofetil (MMF) eller mykofenolatsodium (MPS) og kortikosteroider, ble sammenlignet hos 324 stabile pasienter som hadde fått nyretransplantat. Forekomsten av lokalt registrert BPAR, i løpet av 360-dagers studien var 1,2 % i Envarsus-gruppen (n=162) etter overgang fra Prograf i et doseforhold på 1:0,7 (mg:mg) og 1,2 % i gruppen som fortsatte med Prograf (n=162). Effekteresultatene, målt ved et kombinert endepunkt som inkluderte død, grafttap, lokalt registrert BPAR og manglende oppfølging, var 2,5 % i både Envarsus- og Prograf-gruppen. Forskjellene mellom behandlingene (Envarsus - Prograf) var 0 % (95 % konfidensintervall [-4,21 %, 4,21 %]). Forekomsten av feilbehandlinger ved bruk av det samme kombinerte endepunktet med sentralt registrert BPAR var 1,9 % i Envarsus-gruppen og 3,7 % i Prograf-gruppen (95 % konfidensintervall [-6,51 %, 2,31 %]). Akutte livstruende bivirkninger under behandlingen forekom hos 1,2 % av Envarsus-pasientene og 0,6 % av Prograf-pasientene.

Levertransplantasjon

Farmakokinetikk, effekt og sikkerhet av Envarsus og takrolimus hurtigvirkende kapsler (Prograf), begge i kombinasjon med kortikosteroider, ble sammenlignet hos 117 pasienter som hadde fått levertransplantat, hvorav 88 ble behandlet med Envarsus. I studien med *de novo* levertransplantasjon ble 29 personer behandlet med Envarsus. Forekomsten av akutt avstøting, bekreftet ved biopsi, i løpet av 360-dagers studien var ikke signifikant forskjellig mellom Envarsus-gruppen og gruppen som fikk hurtigvirkende tabletter med takrolimus. Den samlede forekomsten av akutte livstruende bivirkninger under behandling for den kombinerte *de novo* og stabile levertransplantatpopulasjonen var ikke signifikant forskjellig mellom Envarsus-gruppen og gruppen som fikk hurtigvirkende tabletter med takrolimus.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Den orale biotilgjengeligheten av Envarsus ble redusert når legemidlet ble administrert etter matinntak. Absorpsjonsgraden ble redusert med 55 % og maksimal plasmakonsentrasjon ble redusert med 22 % ved inntak rett etter et fettrikt måltid. Derfor bør Envarsus vanligvis tas på tom mage for å oppnå maksimal absorpsjon.

Hos mennesker har takrolimus vist seg å kunne absorberes i mage-tarm-kanalen. Tilgjengelig takrolimus absorberes vanligvis raskt. Envarsus er en depottablettformulering av takrolimus som gir en forlenget oral absorpsjonsprofil med en gjennomsnittlig tid til maksimal blodkonsentrasjon (C_{max}) på ca. 6 timer (t_{max}) ved steady-state.

Absorpsjonen varierer og den gjennomsnittlige orale biotilgjengeligheten til takrolimus ligger i området 20-25 % (individuell område hos voksne pasienter er 6-43 %). Den orale biotilgjengeligheten er ca. 40 % høyere for Envarsus enn for samme dose takrolimus hurtigvirkende kapsler (Prograf) hos nyretransplantasjonspasienter.

Høyere C_{avg} (~50 %), reduserte svingninger mellom topp-/bunnkonsentrasjoner (C_{max}/C_{min}) og en lengre t_{max} ble registrert for Envarsus sammenlignet med både takrolimus hurtigvirkende kapsler (Prograf) og takrolimus én gang daglig (Advagraf). Gjennomsnittlige verdier for C_{max} , prosentvis fluktuasjonsgrad og prosentvis svingningsgrad var signifikant lavere ved administrasjon av Envarsus-tabletter.

Det er en sterk korrelasjon mellom AUC og bunnkonsentrasjoner i blod ved steady-state for Envarsus. Overvåking av bunnkonsentrasjoner i fullblod gir derfor et godt estimat for systemisk eksponering.

In vitro testresultater indikerer at det ikke er noen risiko for *in vivo* dosefall relatert til alkoholinntak.

Distribusjon

Hos mennesker kan fordelingen av takrolimus etter intravenøs infusjon beskrives som bifasisk.

I systemisk sirkulasjon bindes takrolimus sterkt til erytrocytter, noe som gir et distribusjonsforhold på rundt 20:1 for blod-/plasmakonsentrasjoner. I plasma bindes takrolimus i høy grad (>98,8 %) til plasmaproteiner, hovedsakelig til serumalbumin og α -1-syreglykoprotein.

Takrolimus har en utstrakt distribusjon i kroppen. Steady-state distribusjonsvolum basert på plasmakonsentrasjoner er ca. 1 300 liter (friske personer). Tilsvarende data basert på blod var gjennomsnittlig 47,6 liter.

Biotransformasjon

Takrolimus blir i høy grad metabolisert i leveren, hovedsakelig av cytokrom P450-3A4 (CYP3A4) og cytokrom P450-3A5 (CYP3A5). Takrolimus blir også betydelig metabolisert i tarmveggen. Det er identifisert flere metabolitter. Kun én av disse har vist seg å ha samme immunsuppressive virkning *in vitro* som takrolimus. De andre metabolittene har kun svak eller ingen immunsuppressiv virkning. I systemisk sirkulasjon finnes bare én av de inaktive metabolittene ved lave konsentrasjoner. Metabolitter bidrar derfor ikke til den farmakologiske aktiviteten av takrolimus.

Eliminasjon

Takrolimus er en forbindelse med lav clearance. Hos friske personer var gjennomsnittlig total kroppsclearance beregnet ut fra blodkonsentrasjoner på 2,25 liter/time. Hos voksne pasienter som har fått lever-, nyre- og hjertetransplantasjon har verdier på henholdsvis 4,1 liter/time, 6,7 liter/time og 3,9 liter/time blitt observert. Faktorer som lave hematokritt- og proteinnivåer, som medfører en økt ubundet fraksjon av takrolimus, eller kortikosteroidindusert økt metabolisme, ansett for å være ansvarlig for de forhøyede clearanceverdiene som er observert etter transplantasjon. Halveringstiden til takrolimus er lang og variabel. Hos friske personer er gjennomsnittlig halveringstid i blod ca. 30 timer.

Etter intravenøs og peroral administrasjon av ^{14}C -merket takrolimus, ble det meste av radioaktiviteten eliminert i feces. Rundt 2 % av radioaktiviteten ble eliminert i urin. Mindre enn 1 % av uendret takrolimus ble registrert i urin og feces, noe som indikerer at takrolimus blir nesten fullstendig metabolisert før eliminering, med gallen som den viktigste eliminasjonsveien.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Nyrene og pankreas var de primære organene som ble berørt i toksisitetsstudier hos rotter og bavianer. Hos rotter forårsaket takrolimus toksiske effekter i nervesystemet og øynene. Reversible kardiotoksiske effekter ble observert hos kaniner etter intravenøs administrasjon av takrolimus. Embryoføtal toksisitet ble observert hos rotter og kaniner og var begrenset til doser som forårsaket signifikant toksisitet hos maternelle dyr. Hos rotter ble kvinnelig forplantningsfunksjon, inkludert fødsel, svekket ved toksiske doser og avkommet viste redusert fødselsvekt, levedyktighet og vekst. En negativ effekt av takrolimus på fertilitet hos hanner i form av redusert spermantall og -motilitet ble observert hos rotter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Hypromellose
Laktosemonohydrat
Makrogol 6000
Poloksamer 188
Magnesiumstearat
Vinsyre (E334)
Butylert hydroksytoluen (E321)
Dimetikon 350

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

30 måneder.

Etter åpning av aluminiumsemballasjen: 45 dager.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevares i den originale aluminiumsemballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/alu-blisterpakninger med 10 depottabletter. Tre blisterpakninger pakkes sammen i en aluminiumsemballasje som inneholder tørkemiddel.

Pakningsstørrelser på 30, 60 og 90 depottabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Envarsus 0,75 mg depottabletter

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18. juli 2014

Dato for siste fornyelse: 06. juni 2019

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via San Leonardo 96
43122 Parma
Italia

Rottendorf Pharma GmbH

Ostenfelder Strasse 51-61
D-59320 Ennigerloh
Tyskland

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Østerrike

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lansering i hvert medlemsland, skal innehaver av markedsføringstillatelsen bli enig om innholdet og formatet på det pedagogiske opplegget med nasjonale myndigheter. Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sikre at ved lansering, er alt helsepersonell som forventes å forskrive eller utlevere Envarsus utstyrt med en opplæringspakke.

Opplæringspakken skal inneholde følgende:

- Preparatomtale og pakningsvedlegg
- Opplæringsmateriell for helsepersonell
- Pasientkort som skal gis til pasienter sammen med legemidlet

Opplæringsmateriell for helsepersonell bør inneholde informasjon om følgende hovedelementer:

- De godkjente indikasjonene
- Behovet for forskrivning og utlevering med hensyn til legemiddelform (depot) og dosering (én gang daglig).
- Betydningen av å unngå utilsiktet bytting mellom legemidler som inneholder takrolimus og faren for under- og overdosering hvis overvåkingen er utilstrekkelig.
- De kliniske risikoene forbundet med over- og underdosering.
- Behovet for spesialisttilsyn og overvåking hvis det foreligger en klinisk beslutning om å skifte en pasient til et annet legemiddel som inneholder takrolimus.
- Rollen pasientkortet spiller for å sikre at pasientene er klar over hvilket legemiddel de tar og anbefalingene for sikker og effektiv bruk. Dette gjelder spesielt doseringen én gang daglig og betydningen av å unngå å bytte med andre legemidler som inneholder takrolimus, bortsett fra etter råd og veiledning av legen.

Pasientkortet skal inneholde opplysninger om følgende hovedelementer:

- Preparatnavnet
- At dosen tas én gang daglig
- Betydningen av å unngå å bytte med andre legemidler som inneholder takrolimus, bortsett fra etter råd og veiledning av leger.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE MED BLISTERPAKNINGER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Envarsus 0,75 mg depottabletter
takrolimus

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver depottablett inneholder 0,75 mg takrolimus (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Les pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 depottabletter
60 depottabletter
90 depottabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.
Én gang daglig.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Tørkemidlet skal ikke svelges.

8. UTLØPSDATO

EXP
Bruk alle depottablettene innen 45 dager etter åpning av aluminiumsemballasjen.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i den originale aluminiumsemballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/935/001

EU/1/14/935/002

EU/1/14/935/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Envarsus 0,75 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC

SN

NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTERPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Envarsus 0,75 mg depottabletter
tacrolimus

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Chiesi

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Én gang daglig.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ALUMINIUMSFOLIEEMBALLASJE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Envarsus 0,75 mg depottabletter
tacrolimus
Til oral bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

30 tabletter

6. ANNET

Bruk alle depottablettene innen 45 dager etter åpning av aluminiumsemballasjen.
Oppbevares i den originale aluminiumsemballasjen for å beskytte mot lys.
Én gang daglig.

Chiesi

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE MED BLISTERPAKNINGER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Envarsus 1 mg depottabletter
takrolimus

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver depottablett inneholder 1 mg takrolimus (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Les pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 depottabletter
60 depottabletter
90 depottabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.
Én gang daglig.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Tørkemidlet skal ikke svelges.

8. UTLØPSDATO

EXP
Bruk alle depottablettene innen 45 dager etter åpning av aluminiumsemballasjen.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i den originale aluminiumsemballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/935/004

EU/1/14/935/005

EU/1/14/935/006

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Envarsus 1 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC

SN

NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTERPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Envarsus 1 mg depottabletter
tacrolimus

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Chiesi

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Én gang daglig.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ALUMINIUMSFOLIEEMBALLASJE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Envarsus 1 mg depottabletter
tacrolimus
Til oral bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

30 tabletter

6. ANNET

Bruk alle depottablettene innen 45 dager etter åpning av aluminiumsemballasjen.
Oppbevares i den originale aluminiumsemballasjen for å beskytte mot lys.
Én gang daglig.

Chiesi

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE MED BLISTERPAKNINGER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Envarsus 4 mg depottabletter
takrolimus

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver depottablett inneholder 4 mg takrolimus (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Les pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 depottabletter
60 depottabletter
90 depottabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.
Én gang daglig.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Tørkemidlet skal ikke svelges.

8. UTLØPSDATO

EXP
Bruk alle depottablettene innen 45 dager etter åpning av aluminiumsemballasjen.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i den originale aluminiumsemballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/935/007

EU/1/14/935/008

EU/1/14/935/009

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Envarsus 4 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC

SN

NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTERPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Envarsus 4 mg depottabletter
tacrolimus

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Chiesi

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Én gang daglig.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ALUMINIUMSFOLIEEMBALLASJE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Envarsus 4 mg depottabletter
tacrolimus
Til oral bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

30 tabletter

6. ANNET

Bruk alle depottablettene innen 45 dager etter åpning av aluminiumsemballasjen.
Oppbevares i den originale aluminiumsemballasjen for å beskytte mot lys.
Én gang daglig.

Chiesi

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Envarsus 0,75 mg depottabletter

Envarsus 1 mg depottabletter

Envarsus 4 mg depottabletter

takrolimus

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Envarsus er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Envarsus
3. Hvordan du bruker Envarsus
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Envarsus
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Envarsus er og hva det brukes mot

Envarsus inneholder virkestoffet takrolimus. Det er et immunhemmende middel. Etter at du har gjennomgått nyre- eller levertransplantasjon vil kroppens immunsystem prøve å avstøte det nye organet.

Envarsus brukes til å kontrollere immunforsvaret ditt slik at kroppen vil godta det transplanterte organet.

Du kan også få Envarsus dersom du har en avstøtingsreaksjon mot en transplantert lever, nyre, hjerte eller annet organ, når du tidligere har fått behandling som ikke kunne kontrollere immunresponsen etter transplantasjon.

Envarsus brukes til voksne.

2. Hva du må vite før du bruker Envarsus

Bruk ikke Envarsus dersom

- du er allergisk overfor takrolimus eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- du er allergisk overfor sirolimus eller andre makrolidantibiotika (f.eks. erytromycin, klaritromycin, josamycin).

Advarsler og forsiktighetsregler

Envarsus inneholder virkestoffet takrolimus i form av en depottablett. Envarsus tas én gang daglig og kan **ikke** erstattes av andre eksisterende legemidler med takrolimus (hurtigvirkende- eller depottabletter) i samme dose-for-dose forhold.

Snakk med lege eller apotek før du tar Envarsus dersom:

- du har eller har hatt leverproblemer.
- du har diaré i mer enn én dag.
- du tar noen av legemidlene som er nevnt under «Andre legemidler og Envarsus».
- du har en endring i den elektriske aktiviteten i hjertet som kalles «QT-forlengelse».
- dersom du har sterke magesmerter enten ledsaget av andre symptomer eller ikke, for eksempel frysninger, feber, kvalme eller oppkast.
- en infeksjon som førte til problemer med nyrene dine eller nevrologiske symptomer.
- hodepine, endret sinnsstilstand, anfall og synsforstyrrelser.
- svakhet, endring i hud- eller øyefarge, får lett blåmerker, infeksjon, hoste, anemi.
- du har eller har hatt skade på de minste blodkarene, kjent som trombotisk mikroangiopati/trombotisk trombocytopenisk purpura/hemolytisk uremisk syndrom. Fortell det til legen dersom du får feber, blåmerker under huden (som kan se ut som røde prikker), uforklarlig tretthet, forvirring, gulfarging av hud eller øyne, redusert urinmengde, synstap og anfall (se avsnitt 4). Risikoen for å utvikle disse symptomene kan øke dersom takrolimus tas sammen med sirolimus eller everolimus.

Unngå å bruke naturlegemidler, f.eks. prikkperikum/johannesurt (*Hypericum perforatum*) eller andre urtepreparater, da dette kan påvirke effekten av og størrelsen på Envarsus-dosen du trenger. Snakk med lege før du tar naturlegemidler eller urtepreparater, hvis du er i tvil.

Legen vil kanskje justere dosen av Envarsus eller velge å stoppe behandlingen med takrolimus.

Du bør holde regelmessig kontakt med legen. Fra tid til annen kan legen ønske å gjøre undersøkelser av blod, urin, hjerte eller øyne for å kunne fastsette korrekt dose av Envarsus.

Du bør unngå å utsette deg for mye sollys og UV (ultrafiolett)-lys mens du bruker Envarsus. Immunhemmende midler kan nemlig øke risikoen for hudkreft. Bruk beskyttende klær og solkrem med høy beskyttelsesfaktor.

Barn og ungdom

Bruk av Envarsus anbefales ikke til barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Envarsus

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler og urtelegemidler.

Det anbefales ikke å bruke Envarsus samtidig med ciklosporin (et annet legemiddel som brukes til å forebygge avstøting av transplanterte organer).

Dersom du oppsøker en annen lege enn spesialisten innen transplantasjon, bør du fortelle legen at du bruker takrolimus. Legen kan ha behov for å rådføre seg med spesialisten innen transplantasjon hvis du skal bruke et annet legemiddel som kan øke eller redusere takrolimuskonsentrasjonen i blodet.

Mengden av Envarsus i blodet kan påvirkes av andre legemidler du bruker, og blodnivåene av andre legemidler kan påvirkes ved at du bruker Envarsus. Dette kan gjøre det nødvendig å avbryte, øke eller redusere dosen av Envarsus.

Noen pasienter har opplevd at takrolimuskonsentrasjonen i blodet øker mens de tar andre legemidler. Dette kan føre til alvorlige bivirkninger, for eksempel nyreproblemer, problemer i nervesystemet og hjerterytmeforstyrrelser (se avsnitt 4).

Effekten på konsentrasjonen av Envarsus i blodet kan oppstå svært raskt etter at du begynner å bruke et annet legemiddel. Det kan derfor være nødvendig med hyppig overvåking av Envarsus-konsentrasjonen i blodet fra de første dagene etter at du har begynt å bruke et annet legemiddel, og utover i behandlingen med det andre legemidlet. Noen andre legemidler kan føre til at takrolimuskonsentrasjonen i blodet reduseres, noe som kan øke risikoen for avstøting av det transplanterte organet. Du bør særlig informere legen hvis du bruker eller nylig har brukt legemidler som:

- soppmidler og antibiotika, særlig såkalte makrolidantibiotika, som brukes til å behandle infeksjoner (f.eks. ketokonazol, flukonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, klotrimazol, isavuconazol, mikonazol, kaspofungin, telitromycin, erytromycin, klaritromycin, josamycin, azitromycin, rifampicin, rifabutin, isoniazid og flukloksacillin)
- letermovir, som brukes til å forebygge sykdom forårsaket av CMV (humant cytomegalovirus)
- hiv-proteasehemmere (f.eks. ritonavir, nelfinavir, saquinavir), det forsterkende legemidlet kobicistat og kombinasjonstabletter, eller ikke-nukleoside revers transkriptase-hemmere (efavirenz, etravirin, nevirapin), som brukes til å behandle hiv-infeksjon
- HCV-proteasehemmere (f.eks. telaprevir, boceprevir kombinasjonen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uten dasabuvir, elbasvir/grazoprevir og glekaprevir/pibrentasvir), som brukes til å behandle hepatitt C
- nilotinib og imatinib, idelalisib, ceritinib, krizotinib, apalutamid, enzalutamid eller mitotan (som brukes til å behandle visse typer kreft)
- mykofenolsyre, som brukes til å undertrykke immunsystemet for å forhindre avstøtning av transplantater
- legemidler mot magesår og sure oppstøt (f.eks. omeprazol, lansoprazol eller cimetidin)
- antiemetika, som brukes til å behandle kvalme og oppkast (f.eks. metoklopramid)
- cisaprid eller syrenøytraliserende midler med magnesium-aluminiumhydroksid, som brukes til å behandle halsbrann
- p-piller eller annen hormonbehandling med etinyløstradiol, hormonbehandling med danazol
- legemidler som brukes til å behandle høyt blodtrykk eller hjerteproblemer (f.eks. nifedipin, nikardipin, diltiazem og verapamil)
- antiarytmiske stoffer (f.eks. amiodaron) som brukes til å kontrollere arytmi (ujevn hjerterytme)
- legemidler kjent som "statiner", som brukes til å behandle høyt kolesterol og fettstoffer (triglyserider)
- karbamazepin, fenytoin eller fenobarbital, som brukes til å behandle epilepsi
- metamizol, som brukes til å behandle smerter og feber
- kortikosteroidene prednisolon og metylprednisolon, som tilhører gruppen kortikosteroider, som brukes til å behandle betennelser eller undertrykke immunsystemet (f.eks. ved avstøting av transplantat)
- nefazodon, som brukes til å behandle depresjon
- plantebaserte legemidler som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*) eller ekstrakter av *Schisandra sphenanthera*
- cannabidiol (brukes blant annet for behandling av anfall).

Si fra til legen dersom du får behandling for hepatitt C. Legemiddelbehandling av hepatitt C kan endre leverfunksjonen din og påvirke takrolimuskonsentrasjonen i blodet. Takrolimuskonsentrasjonen i blodet kan synke eller øke avhengig av hvilke legemidler som har blitt forskrevet for hepatitt C. Det kan hende legen må overvåke takrolimuskonsentrasjonen i blodet nøye og justere Envarsus-dosen etter behov etter at du har startet behandling for hepatitt C.

Snakk med legen din hvis du bruker eller trenger å bruke ibuprofen (brukes til å behandle feber, betennelse og smerter), antibiotika (kotrimoksazol, vankomycin eller aminoglykosidantibiotika slik som gentamicin), amfotericin B (brukes til behandling av soppinfeksjoner), eller antivirale midler (brukes til å behandle virusinfeksjoner, f.eks. aciklovir, ganciklovir, cidofovir, foscarnet). Disse kan forverre problemer med nyrene eller nervesystemet når de tas sammen med Envarsus.

Si fra til legen dersom du tar sirolimus eller everolimus. Risikoen for å utvikle trombotisk mikroangiopati, trombotisk trombocytopenisk purpura og hemolytisk uremisk syndrom kan øke når takrolimus tas sammen med sirolimus eller everolimus (se avsnitt 4).

Gi også beskjed til legen dersom du under behandling med Envarsus bruker kaliumtilskudd eller visse urindrivende midler som brukes ved hjertesvikt, hypertensjon og nyresykdom (f.eks. amilorid, triamteren eller spironolakton), eller antibiotika som trimetoprim eller kotrimoksazol, som kan øke kaliumnivået i blodet, ikke-stereoide antiinflammatoriske midler (NSAID, f.eks. ibuprofen) som brukes mot feber, betennelse og smerter, blodfortynnende midler eller legemidler mot diabetes som tas via munnen.

Snakk med legen dersom du skal ta en vaksine.

Inntak av Envarsus sammen med mat og drikke

Unngå grapefrukt (også som juice) under behandlingen med Envarsus, da det kan påvirke nivået av Envarsus i blodet.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Takrolimus skilles ut i morsmelk. Du bør derfor ikke amme mens du tar Envarsus.

Kjøring og bruk av maskiner

Ikke kjør bil eller bruk verktøy eller maskiner hvis du føler deg svimmel eller søvnig, eller har problemer med å se klart etter at du har tatt Envarsus. Disse virkningene er vanligere hvis du også drikker alkohol.

Envarsus inneholder laktose

Envarsus inneholder laktose (melkesukker).

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

Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Envarsus

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Dette legemidlet skal bare foreskrives av en lege med erfaring i behandling av transplantasjonspasienter.

Viktig informasjon

Kontroller at du får det samme takrolimuslegemidlet hver gang du henter resepten, med mindre din spesialist innen transplantasjon har bestemt å bytte til et annet takrolimuslegemiddel.

Dette legemidlet skal bare tas én gang om dagen. Hvis legemidlet ikke ser ut som vanlig, eller hvis doseangivelsen er endret, må du snakke med lege eller apotek så raskt som mulig for å bekrefte at du har fått riktig legemiddel.

Hvor mye Envarsus skal jeg ta

Startdosen for å hindre avstøting av det transplanterte organet vil bli fastsatt av legen og beregnes ut ifra kroppsvekten din.

De første dosene like etter transplantasjon vil normalt ligge i området:

0,11–0,17 mg per kg kroppsvekt per dag,

avhengig av hvilket organ som er transplantert. Ved behandling av avstøting kan de samme dosene bli brukt.

Dosen avhenger av allmenntilstanden din og hvilke andre immunhemmende legemidler du tar. Etter oppstart av behandling med dette legemidlet vil legen ta hyppige blodprøver for å bestemme riktig dose. Deretter vil legen ta regelmessige blodprøver for å bestemme riktig dose og for å justere dosen fra tid til annen. Legen vil normalt redusere dosen av Envarsus når tilstanden er stabilisert.

Hvordan skal jeg ta Envarsus-tablettene

Envarsus tas oralt én gang daglig, som regel på tom mage.

Ta tablettene umiddelbart etter at den er tatt ut av blisterpakningen. Tablettene skal svelges **hele** sammen med et glass vann. Ikke svelg tørkemidlet som ligger i foliepakningen.

Hvor lenge skal jeg ta Envarsus-tablettene

Du må ta Envarsus hver dag så lenge du trenger immunhemmende behandling for å hindre avstøting av det transplanterte organet. Du bør holde regelmessig kontakt med legen din.

Dersom du tar for mye av Envarsus

Kontakt lege eller nærmeste akuttavdeling på sykehus umiddelbart hvis du har tatt for mye av Envarsus ved et uhell.

Dersom du har glemt å ta Envarsus

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt tablett. Ta tablettene så raskt som mulig samme dag.

Dersom du avbryter behandling med Envarsus

Avbrytelse av behandling med Envarsus kan øke risikoen for avstøting av det transplanterte organet. Ikke avbryt behandlingen med mindre legen gir beskjed om det.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Takrolimus reduserer kroppens forsvarsmekanisme (immunsystem), som ikke vil være så effektivt til å bekjempe infeksjoner. Du kan derfor bli mer utsatt for infeksjoner mens du bruker Envarsus. Enkelte infeksjoner kan være alvorlige eller dødelige og inkluderer infeksjoner forårsaket av bakterier, virus, sopp, parasitter eller andre infeksjoner.

Kontakt lege umiddelbart hvis du får tegn på infeksjon, slik som:

- Feber, hoste, sår hals, slapphet eller generell sykdomsfølelse
- Hukommelsestap, problemer med å tenke, problemer med å gå eller synstap – dette kan skyldes en svært sjelden, alvorlig hjerneinfeksjon, som kan være dødelig (Progressiv Multifokal Leukoencefalopati (PML))

Kontakt lege umiddelbart hvis du får alvorlige bivirkninger.

Du kan oppleve alvorlige bivirkninger, inkludert allergiske og anafylaktiske reaksjoner. Godartede og ondartede svulster har blitt rapportert etter behandling med Envarsus.

Meld fra til legen umiddelbart dersom du får eller mistenker at du kan ha noen av de følgende alvorlige bivirkningene:

Alvorlige vanlige bivirkninger (kan oppstå hos opptil 1 av 10 personer):

- Gastrointestinal perforasjon: sterke magesmerter som kan være ledsaget av andre symptomer som frysninger, feber, kvalme eller oppkast.
- Mangelfull funksjon av det transplanterte organet.
- Uklart syn.

Alvorlige mindre vanlige bivirkninger (kan oppstå hos opptil 1 av 100 personer):

- Trombotisk mikroangiopati (skade på de minste blodkarene), inkludert hemolytisk uremisk syndrom, en tilstand med følgende symptomer: liten eller ingen urinmengde (akutt nyresvikt), ekstrem tretthet, gulfarging av hud eller øyne (gulsott) og unormale blåmerker eller blødninger og tegn på infeksjon.

Alvorlige sjeldne bivirkninger (kan oppstå hos opptil 1 av 1000 personer):

- Trombotisk trombocytopenisk purpura: en tilstand som medfører skade på de minste blodkarene og som er kjennetegnet av feber og blåmerker under huden med utseende som røde nålestikk, med eller uten uforklarlig ekstrem tretthet, forvirring, gulfarging av hud eller øyne (gulsott), med symptomer på akutt nyresvikt (liten eller ingen urinmengde), synstap og anfall.
- Toksisk epidermal nekrolyse: erosjon og blemmer i hud eller slimhinner, rød, opphovnet hud som kan løsne på store deler av kroppen.
- Blindhet.

Alvorlige svært sjeldne bivirkninger (kan oppstå hos opptil 1 av 10 000 personer):

- Stevens-Johnsons syndrom: uforklarlige, omfattende hudsmarter, hevelse i ansiktet, alvorlig sykdom med blemmer i hud, munn, øyne og kjønnsorganer, elveblest, hevelse i tunge, rødt eller lilla hudutslett som spres seg, hudavskalling.
- *Torsades de pointes*: endringer i hjerterytmen som kan være ledsaget av symptomer som brystsmarter (angina), besvimelse, vertigo eller kvalme, hjertebank (kjenner hjertet slå) og pustevansker.

Alvorlige bivirkninger – frekvens ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- Opportunistiske infeksjoner (bakterie-, sopp-, virus- og protozoainfeksjon): langvarig diaré, feber og sår hals.
- Godartede og ondartede svulster er rapportert etter behandling, som følge av undertrykkelse av immunforsvaret.
- Tilfeller av erytroplasi (en svært kraftig reduksjon i antallet røde blodceller), hemolytisk anemi (redusert antall røde blodceller på grunn av unormal nedbrytning ledsaget av tretthet) og febril nøytropeni (nedgang i typen hvite blodceller som bekjemper infeksjoner, ledsaget av feber) er rapportert. Det er ikke kjent nøyaktig hvor ofte disse bivirkningene forekommer. Du kan være uten symptomer eller oppleve følgende, avhengig av sykdommens alvorlighetsgrad: utmattelse, apati, unormalt blek hud (blekhet), kortpustethet, svimmelhet, hodepine, brystsmarter og kalde hender og føtter.
- Tilfeller av agranulocytose (en svært kraftig reduksjon i antallet hvite blodceller ledsaget av sår i munnen, feber og infeksjon(er)). Du kan være uten symptomer, eller du kan oppleve plutselig feber, frostanfall og sår hals.
- Allergiske og anafylaktiske reaksjoner med følgende symptomer: et plutselig kløende utslett (elveblest), hevelse i hender, føtter, ankler, ansikt, lepper, munn eller svelg (som kan føre til svelge- eller pustevansker), og du kan føle at du holder på å besvime.
- Posterior reversibel encefalopati-syndrom (PRES): hodepine, forvirring, endringer i sinnsstemning, anfall og synsforstyrrelser. Dette kan være tegn på en sykdom kalt posterior reversibel encefalopati-syndrom, som har blitt rapportert hos noen pasienter som har fått behandling med takrolimus.
- Optisk nevropati (skade på synsnerven): synsproblemer som for eksempel tåkesyn, endringer i fargesyn, vansker med å se skarpt eller innsnevring av synsfeltet.

Bivirkningene nedenfor kan også inntreffe etter at du har fått Envarsus, og kan være alvorlige:

Svært vanlige bivirkninger (rammer mer enn 1 av 10 personer):

- Økt blodsukker, diabetes mellitus, økt kaliumnivå i blodet
- Søvnproblemer
- Skjelving, hodepine
- Økt blodtrykk
- Unormale leverfunksjonstester
- Diaré, kvalme

- Nyreproblemer

Vanlige bivirkninger (rammer opptil 1 av 10 personer):

- Redusert antall blodceller (blodplater, røde eller hvite blodceller), øknt antall hvite blodceller, endringer i antall røde blodceller (sett ved blodprøver)
- Redusert mengde magnesium, fosfat, kalium, kalsium eller natrium i blodet, væskeansamling, økt mengde urinsyre eller lipider i blodet, nedsatt matlyst, ingen matlyst, økt syreinnhold i blodet, andre endringer i saltinnholdet i blodet (sett ved blodprøver)
- Symptomer på angst, forvirring og desorientering, depresjon, humørsvingninger, mareritt, hallusinasjoner, mentale lidelser
- Kramper, forstyrret bevissthet, kriblinger og nummenhet (iblant smertefullt) i hender og føtter, svimmelhet, svekket håndskrift, nerverlidelser
- Økt lysfølsomhet, øyelidelser
- Øresus
- Redusert blodgjennomstrømming i årene i hjertet, raskere hjerteslag
- Blødning, delvis eller fullstendig blokkering av blodårer, redusert blodtrykk
- Kortpustethet, endringer i lungevevet, væskeansamling rundt lungene, halsbetennelse, hoste, influensalignende symptomer
- Betennelse eller magesår som forårsaker magesmerter eller diaré, mageblødning, betennelse eller sår i munnen, væskeansamling i buken, oppkast, magesmerter, fordøyelsesproblemer, forstoppelse, mye luftavgang, oppblåsthet, løs avføring, mageproblemer
- Sykdommer i gallegangene, gulhet i huden på grunn av leverproblemer, vevsskade i leveren og betennelse i leveren
- Kløe, utslett, hårtap, kviser, økt svetting
- Smerter i ledd, armer, bein eller rygg, muskelkramper
- Nedsatt nyrefunksjon, redusert urinproduksjon, svekket eller smertefull vannlating
- Generell svakhet, feber, væskeansamling i kroppen, smerter og ubehag, økning av enzymet alkalisk fosfatase i blodet, vektøkning, temperaturforstyrrelse

Mindre vanlige bivirkninger (rammer opptil 1 av 100 personer):

- Endringer i blodlevringen, redusert antall av alle typer blodceller (sett ved blodprøver)
- Dehydrering
- Psykotisk atferd, for eksempel vrangforestillinger, hallusinasjoner og forvirring
- Redusert mengde protein eller sukker i blodet, økt fosfatnivå i blodet
- Koma, hjerneblødning, slag, lammelse, hjernesykdom, tale- og språkproblemer, hukommelsesproblemer
- Ugjennomskinnelig linse i øyet, delvis eller fullstendig manglende evne til å høre
- Uregelmessig hjerterytme, hjertestans, redusert hjertefunksjon, forstyrrelser i hjertemuskelen, forstørret hjertemuskel, sterkere hjerteslag, unormal EKG, unormal hjerterytme og puls
- Blodpropp i en vene (blodåre) i armen eller beinet, sjokk
- Pusteproblemer, sykdom i luftveiene, astma
- Akutt eller kronisk betennelse i bukspyttkjertelen, betennelse i hinnen på innsiden av buken, blokkering i tarmene, økt blodnivå av enzymet amylase, sure oppstøt, forsinket tømming av magen
- Hudbetennelse, brennende følelse i sollys
- Leddplager
- Manglende vannlating, smertefull menstruasjon og unormal menstruasjonsblødning
- Multiorgansvikt, influensalignende sykdom, økt følsomhet overfor varme og kulde, følelse av trykk i brystet, nervøs eller unormal følelse, økt innhold av enzymet laktatdehydrogenase i blodet, vekttap

Sjeldne bivirkninger (rammer opptil 1 av 1 000 personer):

- Små blødninger i huden som skyldes blodpropper
- Økt muskelstivhet
- Døvhets
- Væskeansamling rundt hjertet
- Akutt anpustethet

- Dannelse av svulster i skjoldbruskkjertelen, delvis blokkering i tarmen
- Problemer med blodgjennomstrømningen i leveren
- Alvorlig sykdom med blemmer på huden, i munnen, øynene og på kjønnsorganene
- Økt hårvekst
- Tørste, tendens til å falle, trangpustethet, redusert bevegelighet, sår

Svært sjeldne bivirkninger (rammer opptil 1 av 10 000 personer):

- Muskelsvakhet
- Nedsatt hørsel
- Unormale resultater ved hjerteundersøkelse
- Leversvikt
- Smertefull vannlating med blod i urinen
- Økt mengde fettvev

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Envarsus

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen og emballasjen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i den originale aluminiumsemballasjen for å beskytte mot lys.

Bruk alle depottabletter innen 45 dager etter åpning av aluminiumsemballasjen.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Envarsus

- Virkestoff er takrolimus.

Envarsus 0,75 mg depottabletter

Hver depottablett inneholder 0,75 mg takrolimus (som monohydrat).

Envarsus 1 mg depottabletter

Hver depottablett inneholder 1 mg takrolimus (som monohydrat).

Envarsus 4 mg depottabletter

Hver depottablett inneholder 4 mg takrolimus (som monohydrat).

- Andre innholdsstoffer er hypromellose, laktosemonohydrat, makrogol 6000, poloksamer 188, magnesiumstearat, vinsyre (E334), butylert hydroksytoluen (E321), dimetikon 350.

Hvordan Envarsus ser ut og innholdet i pakningen

Envarsus 0,75 mg depottablett er oval, hvit til gråhvit og ikke drasjert, merket med "0.75" på den ene siden og "TCS" på den andre.

Envarsus 1 mg depottablett er oval, hvit til gråhvit og ikke drasjert, merket med "1" på den ene siden og "TCS" på den andre.

Envarsus 4 mg depottablett er oval, hvit til gråhvit og ikke drasjert, merket med "4" på den ene siden og "TCS" på den andre.

Envarsus leveres i PVC/alu-blisterpakninger med 10 tabletter. Tre blisterpakninger pakkes sammen i en beskyttende aluminiumsemballasje som inneholder tørkemiddel. Leveres i pakninger med 30, 60 eller 90 depottabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Tyskland
eller

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

eller
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Østerrike

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

България

Chiesi Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29201205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf: +46 8 753 35 20

Malta

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

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: +49 40 89724-0

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

Nederland

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

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: +46 8 753 35 20

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.