

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Envarsus 0,75 mg Retardtabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Retardtablette enthält 0,75 mg Tacrolimus (als Monohydrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Retardtablette enthält 41,7 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Retardtablette.

0,75 mg:

Ovale, weiße bis gebrochen weiße unbeschichtete Tablette, mit der Prägung „0.75“ auf der einen Seite und „TCS“ auf der anderen Seite.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Prophylaxe der Transplantatabstoßung bei erwachsenen Nieren- oder Lebertransplantatempfängern.

Behandlung der Transplantatabstoßung, die sich gegenüber anderen Immunsuppressiva als therapieresistent erweist, bei erwachsenen Patienten.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Envarsus ist eine orale Formulierung von Tacrolimus zur einmal täglichen Einnahme. Die Behandlung mit Envarsus erfordert eine sorgfältige Überwachung des Patienten durch entsprechend qualifiziertes und ausgerüstetes Personal. Nur Ärzte, die mit der immunsuppressiven Therapie und der Behandlung von Transplantationspatienten vertraut sind, sollten dieses Arzneimittel verordnen oder Änderungen in der immunsuppressiven Therapie vornehmen.

Eine unachtsame, versehentliche oder unbeaufsichtigte Umstellung zwischen Tacrolimus-Formulierungen mit unmittelbarer oder retardierter Freisetzung ist gefährlich. Aufgrund klinisch relevanter Unterschiede der systemischen Exposition von Tacrolimus kann dies zu Transplantatabstoßungen oder zu einer erhöhten Inzidenz von unerwünschten Wirkungen, einschließlich Unter- oder Überimmunsuppression, führen. Patienten sollten stets dieselbe Tacrolimus-Formulierung und die entsprechende tägliche Dosierung beibehalten; Umstellungen der Formulierung oder des Regimes sollten nur unter der engmaschigen Kontrolle eines in der Transplantation erfahrenen Mediziners vorgenommen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). In Folge einer Umstellung auf eine alternative Formulierung muss eine therapeutische Arzneimittelüberwachung und entsprechende Dosisanpassungen durchgeführt werden, um sicherzustellen, dass die systemische Exposition von Tacrolimus erhalten bleibt.

### Dosierung

Die im Folgenden empfohlenen Initialdosen sind nur als Richtlinien gedacht. Envarsus wird normalerweise in der ersten postoperativen Phase in Kombination mit anderen Immunsuppressiva gegeben. Die Dosis richtet sich dabei nach dem gewählten immunsuppressiven Regime.

Die Dosierung von Envarsus sollte in erster Linie auf der klinischen Beurteilung von Abstoßung und Verträglichkeit im Einzelfall und auf Blutspiegelbestimmungen beruhen (siehe unten unter „Therapeutische Arzneimittelüberwachung“). Wenn klinische Zeichen einer Transplantatabstoßung auftreten, ist eine Veränderung der immunsuppressiven Therapie in Betracht zu ziehen.

Da Tacrolimus eine Substanz mit niedriger Clearance ist, kann eine Anpassung des Envarsus-Dosisschemas mehrere Tage dauern, bis das Steady State erreicht ist.

Zur Unterdrückung der Transplantatabstoßung muss die Immunsuppression aufrechterhalten werden; konsequenterweise kann daher eine maximale Dauer der oralen Therapie nicht angegeben werden.

Die Dosis von Envarsus wird nach der Transplantation normalerweise reduziert. Veränderungen des Zustands des Patienten nach Transplantation können die Pharmakokinetik von Tacrolimus beeinflussen und weitere Dosisanpassungen erforderlich machen.

Eine vergessene Einnahme einer Dosis sollte am gleichen Tag zum frühestmöglichen Zeitpunkt nachgeholt werden. Es sollte keine doppelte Dosis am nächsten Tag eingenommen werden.

### Prophylaxe der Nierentransplantatabstoßung

Die Envarsus-Therapie sollte mit 0,17 mg/kg/Tag als einmal tägliche Gabe am Morgen beginnen. Die Gabe sollte in den ersten 24 Stunden nach Abschluss der Operation beginnen.

### Prophylaxe der Lebertransplantatabstoßung

Die Envarsus-Therapie sollte mit 0,11-0,13 mg/kg/Tag als einmal tägliche Gabe am Morgen beginnen. Die Gabe sollte in den ersten 24 Stunden nach Abschluss der Operation beginnen.

### Umstellung von mit Prograf oder Advagraf behandelten Patienten auf Envarsus - Allograft Transplantatpatienten

Allograft-Transplantatpatienten, mit zweimal täglicher Dosierung von Prograf (sofortige Freisetzung) oder Advagraf (einmal täglich), die auf einmal täglich Envarsus umgestellt werden, sollten im Verhältnis 1:0,7 (mg:mg) der täglichen Gesamtdosis umgestellt werden und die Envarsus-Erhaltungsdosis sollte daher 30 % weniger als die Prograf- oder Advagraf-Dosis betragen. Envarsus ist am Morgen anzuwenden.

Bei stabilen Patienten, die von Tacrolimus-Arzneimitteln mit sofortiger Freisetzung (zweimal täglich) auf Envarsus (einmal täglich) im Verhältnis 1:0,7 (mg:mg) bezogen auf die Gesamttagesdosis umgestellt wurden, war die mittlere systemische Exposition gegenüber Tacrolimus ( $AUC_{0-24}$ ) ähnlich wie die der Tacrolimus-Arzneimittel mit sofortiger Freisetzung. Das Verhältnis zwischen Tacrolimus-Talspiegeln ( $C_{24}$ ) und systemischer Exposition ( $AUC_{0-24}$ ) von Envarsus entspricht dem der Tacrolimus-Arzneimittel mit sofortiger Freisetzung.

Es wurden keine Studien zur Umstellung von mit Advagraf behandelten Patienten auf Envarsus durchgeführt; die Daten von gesunden Probanden lassen darauf schließen, dass das gleiche Umstellungsverhältnis wie bei der Umstellung von Prograf auf Envarsus verwendet werden kann.

Nach Umstellung von Tacrolimus-Arzneimitteln mit sofortiger Freisetzung (z. B. Prograf Kapseln) oder von Advagraf Retardkapseln auf Envarsus sollten die Tacrolimus-Talspiegel vor der Umstellung und über zwei Wochen nach Umstellung kontrolliert werden. Es sollten Dosisanpassungen durchgeführt werden, um sicherzustellen, dass nach der Umstellung eine gleiche systemische Exposition aufrechterhalten wird. Bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe muss berücksichtigt werden, dass möglicherweise höhere Dosierungen erforderlich sind, um die Ziel-Talspiegel zu erreichen.

### Umstellung von Ciclosporin auf Tacrolimus

Besondere Achtsamkeit ist geboten, wenn Patienten von Ciclosporin-basierter auf Tacrolimus-basierte Therapie (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5) umgestellt werden. Die kombinierte Gabe von Ciclosporin und Tacrolimus wird nicht empfohlen. Mit der Envarsus-Therapie sollte begonnen werden, nachdem man die Ciclosporin Blutkonzentrationen und den klinischen Zustand des Patienten berücksichtigt hat. Die Gabe sollte in Gegenwart von erhöhten Ciclosporin Blutkonzentrationen verzögert werden. In der Praxis wurde die Tacrolimus-basierte Therapie 12 bis 24 Stunden nach dem Absetzen von Ciclosporin initiiert. Die Überwachung von Ciclosporin Blutkonzentrationen sollte nach der Umstellung fortgesetzt werden, weil die Clearance von Ciclosporin verändert sein könnte.

#### Behandlung der Transplantatabstoßung

Zur Behandlung von Abstoßungsreaktionen wurden bereits höhere Tacrolimus-Dosen, eine zusätzliche Kortikosteroidtherapie und kurzfristige Gaben monoklonaler/polyklonaler Antikörper eingesetzt. Bei Anzeichen von Toxizität, wie schwere Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8), muss die Envarsus-Dosis gegebenenfalls herabgesetzt werden.

#### Behandlung der Transplantatabstoßung nach Nieren- oder Lebertransplantation

Nach einer Umstellung von anderen Immunsuppressiva auf Envarsus einmal täglich muss die Behandlung mit der jeweils in Nieren- und Lebertransplantation empfohlenen oralen Initialdosis für die Prophylaxe der Transplantatabstoßung beginnen.

#### Therapeutische Arzneimittelüberwachung

Die Dosis sollte in erster Linie auf der klinischen Beurteilung von Abstoßung und Verträglichkeit im Einzelfall unter Zuhilfenahme von Tacrolimus Talspiegel-Kontrollen im Vollblut beruhen.

Als Hilfsmittel für die Optimierung der Dosierung können zur Bestimmung der Tacrolimus-Konzentrationen im Vollblut mehrere Immunassays herangezogen werden. Die in der Literatur angegebenen Konzentrationen sind unter Berücksichtigung der verwendeten Methoden sorgfältig mit individuellen Werten zu vergleichen. In der gegenwärtigen klinischen Praxis werden Vollblutkonzentrationen mit Immunassay-Methoden überwacht. Es besteht eine gute Korrelation zwischen Tacrolimus-Talspiegeln und systemischer Exposition ( $AUC_{0-24}$ ), die zwischen den Formulierungen mit sofortiger Freisetzung und Envarsus vergleichbar ist.

Nach der Transplantation ist eine Überwachung der Talspiegel von Tacrolimus geboten. Die Bestimmung der Tacrolimus-Talspiegel sollte ca. 24 Stunden nach der Gabe von Envarsus unmittelbar vor der nächsten Dosis erfolgen. Blut-Talspiegel von Tacrolimus sollten auch nach Umstellung von Tacrolimus-Arzneimitteln, Dosisanpassungen, Änderungen der immunsuppressiven Therapie oder bei gleichzeitiger Anwendung von Substanzen, welche die Tacrolimus-Vollblutkonzentration verändern könnten, eng kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.5). Die Häufigkeit der Blutspiegelbestimmungen richtet sich nach den klinischen Umständen. Da Tacrolimus eine Substanz mit einer niedrigen Clearance ist, können nach Anpassungen des Envarsus-Dosisregime mehrere Tage erforderlich sein, bis das angestrebte Steady State erreicht ist.

Die Daten von klinischen Studien lassen darauf schließen, dass eine erfolgreiche Behandlung in den meisten Fällen möglich ist, wenn die Tacrolimus-Talspiegel im Blut 20 ng/ml nicht überschreiten. Bei der Beurteilung von Vollblutspiegeln ist die klinische Situation des Patienten zu berücksichtigen. In der klinischen Praxis liegen die Talspiegel im Vollblut in der ersten Zeit nach einer Nierentransplantation gewöhnlich im Bereich von 5-20 ng/ml und während der darauffolgenden Erhaltungstherapie bei 5-15 ng/ml.

#### Spezielle Patientenpopulationen

##### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Zur Aufrechterhaltung der Tacrolimus-Talblutspiegel im angestrebten Zielbereich kann bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen eine Herabsetzung der Dosis erforderlich sein.

##### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Da die Nierenfunktion keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Tacrolimus ausübt, kann davon ausgegangen werden (siehe Abschnitt 5.2), dass eine Dosisanpassung nicht erforderlich ist. Aufgrund

des nephrotoxischen Potentials von Tacrolimus wird jedoch eine sorgfältige Überwachung der Nierenfunktion (einschließlich einer regelmäßigen Bestimmung der Serumkreatininspiegel, einer Berechnung der Kreatininclearance und einer Überwachung des Harnvolumens) empfohlen.

#### *Ethnische Zugehörigkeit*

Im Vergleich zu Kaukasiern benötigen Patienten mit schwarzer Hautfarbe höhere Tacrolimus-Dosen, um ähnliche Talspiegel zu erreichen. In klinischen Studien wurden Patienten von zweimal täglich Prograf im Verhältnis von 0,85:1 mg auf Envarsus umgestellt.

#### *Geschlecht*

Es gibt keine Hinweise darauf, dass männliche und weibliche Patienten andere Dosen benötigen, um ähnliche Talspiegel zu erreichen.

#### *Ältere Patienten (> 65 Jahre)*

Es gibt bislang keine Anhaltspunkte dafür, dass bei älteren Patienten eine Dosisanpassung erforderlich ist.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Envarsus bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Envarsus ist eine orale Tacrolimus-Formulierung zur einmal täglichen Einnahme. Es empfiehlt sich, die orale Tagesdosis von Envarsus einmal täglich einzunehmen.

Die Patienten sind zu informieren, dass das Trockenmittel nicht eingenommen werden darf. Die Tabletten sind sofort nach der Entnahme aus der Blisterpackung vollständig mit Flüssigkeit (am besten mit Wasser) zu schlucken. Zur Gewährleistung einer maximalen Resorption ist Envarsus im Nüchternzustand einzunehmen (siehe Abschnitt 5.2).

Envarsus darf **nicht** durch andere erhaltliche Tacrolimus-haltige Arzneimittel (sofortige Freisetzung oder verlängerte Freisetzung) in der gleichen Dosierung ersetzt werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Überempfindlichkeit gegen sonstige Makrolide.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Anwendungsfehler, einschließlich unachtsamer, unbeabsichtigter oder unbeaufsichtigter Umstellung zwischen Tacrolimus-Formulierungen mit unmittelbarer oder retardierter Freisetzung, sind mit Tacrolimus beobachtet worden. Das hat zu schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen geführt, einschließlich Transplantatabstoßungen oder anderen unerwünschten Wirkungen, welche in Folge von Tacrolimus-Unter- oder Überexposition auftreten können. Patienten sollten stets dieselbe Tacrolimus-Formulierung und die entsprechende tägliche Dosierung beibehalten; Umstellungen der Formulierung oder des Regimes sollten nur unter der engmaschigen Kontrolle eines in der Transplantation erfahrenen Mediziners vorgenommen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Envarsus wird aufgrund der begrenzten Datenlage zur Sicherheit und/oder Wirksamkeit nicht für die Anwendung bei Kindern unter 18 Jahren empfohlen.

Zur Behandlung erwachsener Patienten mit Transplantatabstoßung, die sich gegenüber anderen Immunsuppressiva als therapieresistent erwiesen, liegen noch keine klinischen Studien für die retardierte Formulierung Envarsus vor.

Zur Prophylaxe der Transplantatabstoßung bei erwachsenen Empfängern eines Herz-, Lungen-, Pankreas- oder Darmtransplantats liegen noch keine klinischen Daten für Envarsus vor.

In der ersten Phase nach der Transplantation sind folgende Parameter routinemäßig zu überwachen: Blutdruck, EKG, neurologischer Status, Sehvermögen, Nüchternwerte des Blutzuckerspiegels, Elektrolyte (insbesondere Kalium), Leber- und Nierenfunktionstests, hämatologische Parameter, Blutgerinnungswerte und Plasmaproteinbestimmung. Bei klinisch bedeutsamen Veränderungen ist eine Anpassung des immunsuppressiven Regimes zu erwägen.

Wenn Substanzen mit einem Wechselwirkungspotenzial (siehe Abschnitt 4.5), insbesondere starke CYP3A4-Inhibitoren (wie z. B. Telaprevir, Boceprevir, Ritonavir, Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol, Telithromycin oder Clarithromycin) oder CYP3A4-Induktoren (wie z. B. Rifampin oder Rifabutin), mit Tacrolimus kombiniert werden, sollten die Tacrolimus-Blutspiegel überwacht werden, damit gegebenenfalls die Tacrolimus Dosis angepasst werden kann, um die entsprechende Exposition von Tacrolimus zu erhalten.

Wegen möglicher Wechselwirkungen, die zu einer Herabsetzung der Tacrolimus-Spiegel im Blut und einer Abschwächung der klinischen Wirkung von Tacrolimus führen können, ist die Einnahme pflanzlicher Präparate, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, während einer Behandlung mit Envarsus zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Gabe von Ciclosporin und Tacrolimus ist zu vermeiden. Bei Patienten, die Tacrolimus im Anschluss an eine Ciclosporin-Behandlung erhalten, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Eine hohe Kaliumaufnahme oder Kalium-sparende Diuretika sollten vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Bestimmte Kombinationen von Tacrolimus mit Substanzen, die bekannte nephrotoxische oder neurotoxische Effekte haben, könnten das Risiko des Auftretens dieser Effekte erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

Das Ansprechen auf Impfungen kann durch Immunsuppressiva beeinträchtigt werden und eine während der Behandlung mit Tacrolimus durchgeführte Impfung kann sich als weniger wirksam erweisen. Die Anwendung von Lebendimpfstoffen sollte vermieden werden.

#### Gastrointestinale Erkrankungen

Bei Patienten unter einer Tacrolimus-Therapie wurden gastrointestinale Perforationen berichtet. Da die gastrointestinale Perforation ein medizinisch bedeutsames Ereignis darstellt, das zu lebensbedrohlichen oder schwerwiegenden gesundheitlichen Konsequenzen führen kann, sollte unmittelbar nach Auftreten entsprechender Symptome oder Anzeichen eine adäquate Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Bei Patienten mit Diarrhö ist eine besonders sorgfältige Überwachung der Tacrolimus-Konzentrationen im Blut geboten, da die Tacrolimus-Blutspiegel unter solchen Umständen erheblichen Schwankungen unterworfen sein können.

#### Herzerkrankungen

In seltenen Fällen war unter Tacrolimus eine als Kardiomyopathie bezeichnete Kammer- oder Septumhypertrophie zu beobachten. Diese Störung war in den meisten Fällen reversibel und trat bei Tacrolimus-Talspiegeln im Blut auf, die weit über den empfohlenen Höchstgrenzen lagen. Weitere Faktoren, die das Risiko solcher klinischen Störungen erhöhen, sind ein bereits bestehendes Herzleiden, eine Behandlung mit Kortikosteroiden, Bluthochdruck, Nieren- oder Leberfunktionsstörungen, Infektionen, Flüssigkeitsüberbelastung und Ödem. Dementsprechend sind stark gefährdete Patienten unter einer massiven Immunsuppression z. B. mittels Echokardiogramm

oder EKG vor und nach der Transplantation zu überwachen (z. B. zuerst nach 3 Monaten und dann nach 9-12 Monaten). Bei auffälligen Befunden kommt eine Herabsetzung der Dosierung von Envarsus oder eine Umstellung auf ein anderes Immunsuppressivum in Betracht. Tacrolimus kann die QT-Zeit verlängern. Derzeit liegt kein eindeutiger Nachweis dafür vor, dass Tacrolimus *Torsades de Pointes* verursacht. Bei Patienten mit bestehender Diagnose oder bei Verdacht auf ein kongenitales Long QT-Syndrom ist Vorsicht geboten.

#### Lymphoproliferative Erkrankungen und Malignome

Es liegen Berichte über Patienten unter Tacrolimus-Therapie vor, die EBV -assoziierte lymphoproliferative Erkrankungen entwickelt haben (siehe Abschnitt 4.8). Eine Kombination mit gleichzeitig gegebenen Immunsuppressiva wie Antilymphozyten-Antikörpern (d. h. Basiliximab, Daclizumab) erhöht das Risiko von EBV-assoziierten lymphoproliferativen Erkrankungen. Es gibt Berichte über EBV-Viral Capsid Antigen (VCA) -negative Patienten, die ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung lymphoproliferativer Erkrankungen haben. Aus diesem Grunde sollte bei dieser Patientengruppe vor Beginn der Therapie mit Envarsus die EBV-VCA-Serologie untersucht werden. Während der Behandlung ist eine sorgfältige Kontrolle mittels EBV-PCR zu empfehlen. Ein positives Ergebnis mit EBV-PCR kann sich über Monate manifestieren und ist *per se* nicht gleichbedeutend mit einer lymphoproliferativen Erkrankung oder Lymphomen.

Wie bei anderen immunsuppressiven Verbindungen ist nicht bekannt, wie groß das Risiko des Auftretens eines sekundären Karzinoms ist (siehe Abschnitt 4.8).

Wie bei anderen Immunsuppressiva sollte die Einwirkung von Sonnenlicht oder UV-Licht wegen des möglichen Risikos maligner Hautveränderungen durch geeignete Kleidung und Verwendung eines Sonnenschutzmittels mit einem hohen Schutzfaktor eingeschränkt werden.

Patienten unter Immunsuppressionstherapie, einschließlich Therapie mit Envarsus, haben ein erhöhtes Risiko für opportunistische Infektionen (mit Bakterien, Pilzen, Viren und Protozoen). Dazu gehören BK-Virus-assoziierte Nephropathie und JC-Virus-assoziierte progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML). Diese Infektionen sind oftmals mit einer hohen Gesamt-Immunsuppression verbunden und können zu ernsthaften oder lebensbedrohlichen Situationen führen, die Ärzte bei der Differentialdiagnose bei immunsupprimierten Patienten mit sich verschlechternder Nierenfunktion oder mit neurologischen Symptomen bedenken müssen.

Bei Patienten unter Tacrolimus-Behandlung wurde über die Entwicklung eines Posterioren Reversiblen Enzephalopathie-Syndroms (PRES) berichtet. Wenn Patienten, die Tacrolimus einnehmen, Symptome für PRES wie Kopfschmerzen, veränderten Bewusstseinszustand, Krämpfe und Sehstörungen zeigen, sollte eine radiologische Untersuchung (z. B. MRI) durchgeführt werden. Sollte PRES festgestellt werden, ist eine adäquate therapeutische Kontrolle von Blutdruck und Krämpfen und ein sofortiges Absetzen der systemischen Tacrolimus-Behandlung angeraten. Die meisten Patienten erholen sich vollständig, nachdem geeignete Maßnahmen ergriffen wurden.

#### Pure Red Cell Aplasia (PRCA, Erythroblastopenie)

Bei Patienten, die eine Tacrolimus-Therapie erhielten, wurden Fälle von Pure Red Cell Aplasia (PRCA) berichtet. Alle Patienten berichteten Risikofaktoren für eine PRCA wie Parvovirus B19-Infektion sowie Grunderkrankungen oder begleitenden Arzneimitteln, die mit einer PRCA assoziiert sind.

### Spezielle Patientenpopulationen

Es gibt nur begrenzte Erfahrung bei nicht-kaukasischen Patienten und Patienten mit erhöhtem immunologischen Risiko (z. B. nach Retransplantation, Nachweis panel-reaktiver Antikörper, PRA).

Eine Dosisreduktion kann möglicherweise bei Patienten, die eine schwere Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.2) aufweisen, erforderlich sein.

### Sonstige Bestandteile

Envarsus enthält Lactose. Patienten, die an der seltenen angeborenen Galaktose-Intoleranz, Laktase-Mangel oder Glucose-Galaktose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Systemisch verfügbares Tacrolimus wird durch CYP3A4 in der Leber metabolisiert. Es gibt auch Hinweise auf eine gastrointestinale Verstoffwechslung durch CYP3A4 in der Darmwand. Die gleichzeitige Anwendung von Substanzen, die als Hemmer oder Induktoren von CYP3A4 bekannt sind, kann den Stoffwechsel von Tacrolimus beeinflussen und folglich die Blutwerte von Tacrolimus erhöhen oder senken.

Es wird dringend empfohlen, die Tacrolimus-Blutspiegel sowie die Nierenfunktion und andere Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Gabe von Substanzen, die den CYP3A4-Stoffwechsel verändern oder auf andere Weise die Tacrolimus-Blutspiegel beeinflussen können, engmaschig zu überwachen und die Tacrolimus-Dosis zur Aufrechterhaltung einer vergleichbaren Tacrolimus-Exposition entsprechend anzupassen oder zu unterbrechen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

### *CYP3A4 Inhibitoren, die potentiell zu erhöhten Tacrolimus-Blutspiegeln führen*

Eine Erhöhung der Blutspiegel von Tacrolimus konnte in der Klinik unter folgenden Substanzen nachgewiesen werden:

Eine stark ausgeprägte Wechselwirkung wurde mit Antimykotika wie Ketoconazol, Fluconazol, Itraconazol und Voriconazol sowie mit dem Makrolid-Antibiotikum Erythromycin, HIV-Proteasehemmern (z. B. Ritonavir, Nelfinavir, Saquinavir) oder HCV-Proteaseinhibitoren (z. B. Telaprevir, Boceprevir) beobachtet. Bei gleichzeitiger Verwendung solcher Substanzen muss die Tacrolimus-Dosis bei nahezu allen Patienten herabgesetzt werden.

Pharmakokinetikstudien ergaben, dass der Anstieg der Blutspiegel hauptsächlich aus der erhöhten oralen Bioverfügbarkeit von Tacrolimus, bedingt durch die Hemmung der gastrointestinalen Verstoffwechslung, resultiert. Die Auswirkung auf die Leber-Clearance ist weniger ausgeprägt.

Schwächer ausgeprägte Wechselwirkungen waren mit Clotrimazol, Clarithromycin, Josamycin, Nifedipin, Nifedipin, Nifedipin, Diltiazem, Verapamil, Amiodaron, Danazol, Ethinylestradiol, Omeprazol und Nefazodon zu verzeichnen.

*In vitro* konnte gezeigt werden, dass folgende Substanzen potenzielle Hemmstoffe des Tacrolimus-Stoffwechsels sind: Bromocriptin, Kortison, Dapson, Ergotamin, Gestoden, Lidocain, Mephentoin, Miconazol, Midazolam, Nilvadipin, Norethindron, Chinidin, Tamoxifen und (Triacetyl)oleandomycin. Es wurde berichtet, dass Grapefruitsaft den Tacrolimus-Blutspiegel erhöht und daher sollte Grapefruitsaft vermieden werden.

Lansoprazol und Ciclosporin können potenziell den CYP3A4-vermittelten Stoffwechsel von Tacrolimus hemmen und somit die Tacrolimus-Vollblutkonzentration erhöhen.

### *Andere Interaktionen, die potenziell zu erhöhten Tacrolimus-Blutspiegeln führen*

Tacrolimus wird in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden. Mögliche Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, die eine hohe Affinität zu Plasmaproteinen aufweisen (z. B. nichtsteroidale Antiphlogistika, orale Antikoagulanzen, orale Antidiabetika), sind zu berücksichtigen.

Andere mögliche Wechselwirkungen, die zu erhöhter systemischer Exposition von Tacrolimus führen können, sind Prokinetika (wie Metoclopramid und Cisaprid), Cimetidin und Magnesium-Aluminiumhydroxid.



#### *CYP3A4 Inhibitoren, die potenziell zu reduzierten Tacrolimus-Blutspiegeln führen*

Eine Herabsetzung der Blutspiegel von Tacrolimus konnte in der Klinik unter folgenden Substanzen nachgewiesen werden:

Eine stark ausgeprägte Wechselwirkung wurde mit Rifampicin, Phenytoin und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) festgestellt. Hier sind in fast allen Fällen höhere Tacrolimus-Dosen erforderlich. Auch mit Phenobarbital wurden klinisch bedeutsame Wechselwirkungen beobachtet. Unter Erhaltungsdosen von Kortikosteroiden war eine Herabsetzung der Tacrolimus-Blutspiegel zu verzeichnen.

Hochdosiertes Prednisolon oder Methylprednisolon, wie es bei akuten Abstoßungsreaktionen eingesetzt wird, kann die Konzentration von Tacrolimus im Blut erhöhen oder senken.

Carbamazepin, Metamizol und Isoniazid können die Tacrolimus-Konzentrationen im Blut herabsetzen.

#### Wirkung von Tacrolimus auf den Stoffwechsel anderer Arzneimittel

Tacrolimus ist als CYP3A4-Hemmer bekannt; daher kann die gleichzeitige Anwendung von Tacrolimus mit Arzneimitteln, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, deren Stoffwechsel beeinträchtigen.

Bei gleichzeitiger Gabe von Tacrolimus wird die Halbwertszeit von Ciclosporin verlängert. Darüber hinaus kann es auch zu synergistischen/additiven nephrotoxischen Effekten kommen. Aus diesen Gründen wird die gleichzeitige Gabe von Ciclosporin und Tacrolimus nicht empfohlen. Bei Patienten, die Tacrolimus im Anschluss an eine Ciclosporin-Behandlung erhalten, ist ebenfalls Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Es konnte gezeigt werden, dass Tacrolimus den Phenytoinspiegel im Blut erhöht.

Da Tacrolimus die Clearance von Steroid-Kontrazeptiva herabsetzt und damit die Hormonexposition erhöhen kann, ist bei Entscheidungen über empfängnisverhütende Maßnahmen besonders vorsichtig vorzugehen.

Über die Wechselwirkungen zwischen Tacrolimus und Statinen liegt nur eine beschränkte Anzahl von klinischen Daten vor, die darauf schließen lassen, dass die Pharmakokinetik der Statine durch die gleichzeitige Gabe von Tacrolimus kaum beeinflusst wird.

Die Ergebnisse von Tierversuchen haben gezeigt, dass Tacrolimus potentiell die Clearance von Pentobarbital und Phenazon verringert und deren Halbwertszeit verlängern kann.

#### Andere Wechselwirkungen, die zu klinisch ungünstigen Effekten führen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tacrolimus und anderen Arzneimitteln mit nephrotoxischen oder neurotoxischen Wirkungen können diese Effekte verstärkt werden (z. B. Aminoglykoside, Gyrasehemmer, Vancomycin, Cotrimoxazol, nichtsteroidale Antiphlogistika, Ganciclovir oder Aciclovir).

Eine Verstärkung der Nephrotoxizität konnte nach Gabe von Amphotericin B und Ibuprofen in Verbindung mit Tacrolimus beobachtet werden.

Da es unter Tacrolimus zu einer Hyperkaliämie oder zur Verstärkung einer bereits bestehenden Hyperkaliämie kommen kann, ist eine hohe Kaliumzufuhr oder die Verwendung kaliumsparender Diuretika (z. B. Amilorid, Triamteren oder Spironolacton) zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Das Ansprechen auf Impfungen kann durch Immunsuppressiva beeinträchtigt werden und eine während der Behandlung mit Tacrolimus durchgeführte Impfung kann sich als weniger wirksam erweisen. Die Verwendung von Lebendimpfstoffen sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Die Ergebnisse von Untersuchungen am Menschen lassen erkennen, dass Tacrolimus die Plazentaschranke passiert. Die Resultate einer geringen Zahl von Untersuchungen an Transplantationspatienten liefern keinen Hinweis darauf, dass unter Tacrolimus im Vergleich zu

anderen Immunsuppressiva ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Wirkungen im Hinblick auf den Verlauf und das Ergebnis der Schwangerschaft besteht. Allerdings wurden Fälle von Fehlgeburten beschrieben. Bisher sind keine anderen einschlägigen epidemiologischen Daten verfügbar. Die Gabe von Tacrolimus an Schwangere kommt in Betracht, wenn keine sicherere Alternative zur Verfügung steht und wenn das potenzielle Risiko für den Fötus durch den wahrgenommenen Nutzen einer solchen Behandlung gerechtfertigt ist. Bei *in utero* Exposition empfiehlt sich eine Überwachung des Neugeborenen auf eventuelle schädliche Wirkungen von Tacrolimus (insbesondere hinsichtlich seiner Wirkung auf die Nieren). Es besteht das Risiko einer Frühgeburt (< 37 Woche) (Inzidenz von 66 von 123 Geburten, d. h. 53,7%, jedoch zeigten die Daten, dass die Mehrheit der Neugeborenen ein normales Geburtsgewicht bezogen auf das Gestationsalter hatten) und einer Hyperkaliämie des Neugeborenen (Inzidenz von 8 von 111 Neugeborenen, d.h. 7,2%), die sich allerdings spontan wieder normalisiert. Bei Ratten und Kaninchen verursachte Tacrolimus in Dosen, die auf das Muttertier toxisch wirken, eine embryofetale Toxizität (siehe Abschnitt 5.3).

#### Stillzeit

Die Ergebnisse von Untersuchungen am Menschen haben gezeigt, dass Tacrolimus in die Muttermilch ausgeschieden wird. Da eine Schädigung des Säuglings nicht ausgeschlossen werden kann, sollte während der Einnahme von Envarsus nicht gestillt werden.

#### Fertilität

In Ratten wurde ein negativer Effekt von Tacrolimus auf die männliche Fertilität, in Form reduzierter Spermienanzahl und -motilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Envarsus kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Tacrolimus kann visuelle und neurologische Störungen hervorrufen. Solche Effekte können bei Anwendung von Envarsus im Zusammenwirken mit Alkohol verstärkt in Erscheinung treten.

Es wurden keine Studien bezüglich der Wirkungen von Tacrolimus (Envarsus) auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Nebenwirkungsprofil von Immunsuppressiva lässt sich oft wegen der Grunderkrankung des Patienten und der gleichzeitigen Behandlung mit einer Vielzahl anderer Arzneimittel nicht genau feststellen.

Die häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen unter Tacrolimus (aufgetreten bei > 10 % der Patienten) sind Tremor, Niereninsuffizienz, hyperglykämische Zustände, Diabetes mellitus, Hyperkaliämie, Infektionen, Hypertonie, Schlafstörungen.

#### Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wird folgendermaßen definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

#### Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Wie bekanntermaßen bei anderen hochwirksamen Immunsuppressiva ist bei Patienten, die mit Tacrolimus behandelt werden, die Anfälligkeit für Infektionen (virale, bakterielle, mykotische, protozoale) häufig erhöht. Bereits bestehende Infektionen können sich verschlechtern. Infektionen können sich lokal oder systemisch manifestieren.

Fälle von BK-Virus-assoziiierter Nephropathie und JC-Virus-assoziiierter progressiver multifokaler Leukoencephalopathie (PML) wurden bei Patienten unter Immunsuppressionstherapie, einschließlich Tacrolimus, berichtet.

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Bei Patienten, welche mit Immunsuppressiva behandelt werden, erhöht sich das Risiko einer Tumorentwicklung. Es wurde über gutartige oder bösartige Neoplasmen einschließlich EBV-assoziierte lymphoproliferative Erkrankungen und Hauttumoren in Verbindung mit der Behandlung mit Tacrolimus berichtet.

Erkrankungen des Immunsystems

Unter der Anwendung von Tacrolimus wurden allergische und anaphylaktoide Reaktionen beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

System- organklasse	Häufigkeit der Nebenwirkungen					
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<u>Erkrankungen des Blutes und des Lymph- systems</u>		Anämie, Thrombo- zytopenie, Leukopenie, abnorme Erythro- zytenwerte, Leuko- zytose	Blutgerin- nungs- störungen, Panzyto- penie, Neutropenie, abnorme Gerinnungs- und Blutungs- werte	Thrombo- tische thrombo- zytopeni- sche Purpura, Hypopro- thrombin- ämie		Pure Red Cell Aplasia (Erythro- blasto- penie), Agranulo- zytose, hämoly- tische Anämie
<u>Endokrine Erkrankungen</u>				Hirsu- tismus		

System- organklasse	Häufigkeit der Nebenwirkungen					
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<u>Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen</u>	Diabetes mellitus, hyperglykämische Zustände, Hyperkaliämie	Anorexie, metabolische Azidose, andere Elektrolytstörungen, Hyponatriämie, Flüssigkeitsüberlastung, Hyperurikämie, Hypomagnesiämie, Hypokaliämie, Hypokalziämie, Appetitverminderung, Hypercholesterinämie, Hyperlipidämie, Hypertriglyceridämie, Hypophosphatämie	Dehydratation, Hypoglykämie, Hypoproteinämie, Hyperphosphatämie			
<u>Psychiatrische Erkrankungen</u>	Schlaflosigkeit	Verwirrtheit und Desorientiertheit, Depression, Angstzustände, Halluzinationen, Geisteskrankheiten, depressive Verstimmung, depressive Erkrankungen und Störungen, Alpträume	Psychotische Störung			

System- organklasse	Häufigkeit der Nebenwirkungen					
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<u>Erkrankungen des Nerven- systems</u>	Kopfschmerzen, Tremor	Störungen des Nerven- systems, Krampfanfälle, Bewusstseinsstörungen, periphere Neuropathien, Schwindelgefühl, Parästhesien und Dysästhesien, Schreibstörung	Enzephalopathie, Blutungen im Zentralnervensystem und Apoplexie, Koma, Sprachstörungen, Paralyse und Parese, Amnesie	Erhöhter Tonus	Myasthenie	
<u>Augenerkrankungen</u>		Augenerkrankungen, verschwommenes Sehen, Photophobie	Katarakt	Blindheit		
<u>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</u>		Tinnitus	Hörschwäche	Neurosensorische Taubheit	Eingeschränktes Hörvermögen	

System- organklasse	Häufigkeit der Nebenwirkungen					
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<u>Herz- erkrankungen</u>		Ischämische Störungen der Herzkranz- gefäße, Tachykardie	Herz- insuffizienz, ventrikuläre Arrhythmien und Herz- stillstand, supraventri- kuläre Arrhyth- mien, Kardiomyo- pathie, Auffällig- keiten bei EKG-Unter- suchungen, ventrikuläre Hyper- trophie, Palpitatio- nen, abnorme Herz- und Puls- frequenz	Perikard- erguss	Abnor- males Echokardio- gramm	
<u>Gefäß- erkrankungen</u>	Hypertonie	Thrombo- embolische und ischämische Ereignisse, hypotensive Gefäßerkran- kungen, Hämorrhagie , periphere Gefäßerkran- kungen	Venen- thrombose der tiefen Extremitä- ten, Schock, Infarkt			
<u>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</u>		Erkrankun- gen des Lungenparen- chyms, Dyspnoe, Pleuraerguss , Husten, Pharyngitis, Anschwellen und Entzündung der Nasen- schleimhaut	Atem- insuffizienz, Erkrankun- gen der Atemwege, Asthma	akutes Atemnot- syndrom		

System- organklasse	Häufigkeit der Nebenwirkungen					
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<u>Erkrankungen des Gastro- intestinal- trakts</u>	Diarrhö, Übelkeit	Gastro- intestinale Zeichen und Symptome, Erbrechen, Schmerzen im Magen- Darm- Bereich und Abdomen, gastro- intestinaler Entzündungs- zustand, Blutungen aus dem Magen- Darm-Trakt, Magen- Darm- Geschwür und Perforation, Aszites, Stomatitis und Ulzeration, Obstipation, dyspeptische Zeichen und Symptome, Flatulenz, Blähungen und Aufgebläh- theit, weicher Stuhl	Akute und chronische Pankreatitis, Peritonitis, erhöhte Blut- amylase- werte, Ileus paralyticus, gastro- ösophageale Reflux- krankheit, beein- trächtigte Magen- entleerung	Pankreas- pseudo- zyste, Subileus		
<u>Leber- und Gallen- erkrankungen</u>	Anormale Ergebnisse bei Leber- funktions- tests	Erkrankun- gen der Gallenwege, hepato- zelluläre Schäden und Hepatitis, Cholestase und Gelbsucht		Mit Venen- verschluss einher- gehende Leber- erkrankung , Thrombose der Leber- arterie	Leber- versagen	

System- organklasse	Häufigkeit der Nebenwirkungen					
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes</u>		Exanthem, Pruritus, Alopezie, Akne, vermehrtes Schwitzen	Dermatitis, Photo- sensibilität	Toxische epidermale Nekrolyse (Lyell- Syndrom)	Stevens- Johnson- Syndrom	
<u>Skelett- muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen</u>		Gelenk- schmerzen, Rücken- schmerzen, Muskel- krämpfe, Glieder- schmerzen	Gelenk- erkrank- ungen			
<u>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</u>	Nieren- funktions- störung	Nieren- insuffizienz, akute Nieren- insuffizienz, toxische Nephro- pathie, Tubulus- nekrose, Veränderun- gen des Harns, Oligurie, Störungen von Harnblase und Harnröhre	Hämolytisch -urämisches Syndrom, Anurie		Nephro- pathie, hämorrhagi- sche Zystitis	
<u>Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse</u>			Dys- menorrhö und Gebärmutter- blutung			



System- organklasse	Häufigkeit der Nebenwirkungen					
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<u>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</u>		fieberhafte Erkrankungen, Schmerzen und Beschwerden, asthenische Zustände, Ödeme, gestörtes Empfinden der Körpertemperatur, erhöhte Blutspiegel der alkalischen Phosphatase, Gewichtszunahme	Gewichtsabnahme, grippe-ähnliche Erkrankungen, erhöhte Laktatdehydrogenasekonzentrationen im Blut, Zitterigkeit, Krankheitsgefühl, multiples Organversagen, Druckgefühl in der Brust, Temperaturunverträglichkeit	Sturz, Ulkus, Beklemmung in der Brust, beeinträchtigte Beweglichkeit, Durst	Zunahme des Fettgewebes	
<u>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</u>		Primäre Funktionsstörung des Transplantats				

Anwendungsfehler, einschließlich unachtsamer, unbeabsichtigter oder unbeaufsichtigter Umstellung zwischen Tacrolimus-Formulierungen mit unmittelbarer oder retardierter Freisetzung, sind beobachtet worden. Eine Reihe von damit zusammenhängenden Transplantatabstoßungen ist berichtet worden.

In klinischen Studien an Nierentransplantationspatienten, die Envarsus erhielten, waren die häufigsten Nebenwirkungen (bei mindestens 2 % der Patienten) Tremor, Diabetes mellitus, erhöhte Kreatininwerte im Blut, Harnwegsinfektionen, Bluthochdruck, BK-Virusinfektion, Nierenfunktionsstörungen, Durchfall, Toxizität verschiedener Mittel und toxische Nephropathie, von denen jeweils bekannt ist, dass sie unter immunsuppressiver Therapie in der jeweiligen Patientenpopulation auftreten. Alles in allem scheint es keine signifikanten Unterschiede im Muster der unerwünschten Ereignisse, bei denen ein Zusammenhang mit dem verabreichten Arzneimittel vermutet wird, zwischen einmal täglich Envarsus und Tacrolimus-Kapseln mit sofortiger Freisetzung (Prograf) zu geben.

In klinischen Studien an Lebertransplantationspatienten, die Envarsus erhielten, waren die häufigsten Nebenwirkungen (bei mindestens 2 % der Patienten), Tremor, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Hyperkaliämie, Bluthochdruck, Nierenversagen, erhöhte Kreatininwerte im Blut, Schwindel, Hepatitis C, Muskelkrämpfe, Dermaphytosen, Leukopenie, Sinusitis und URTI, von denen jeweils bekannt ist, dass sie unter immunsuppressiver Therapie in der jeweiligen Patientenpopulation auftreten. Wie bei den Nierentransplantatempfängern, scheint es keine signifikanten Unterschiede im Muster der unerwünschten Arzneimittelwirkungen, bei denen ein Zusammenhang mit dem

verabreichten Arzneimittel vermutet wird, zwischen einmal täglich Envarsus und Tacrolimus-Kapseln mit sofortiger Freisetzung (Prograf) zu geben.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem\* anzuzeigen.

### **4.9 Überdosierung**

Bisher liegen nur wenige Erfahrungen mit Überdosierung vor. Es wurde über mehrere Fälle berichtet, in denen Tacrolimus versehentlich in zu hohen Dosen eingenommen wurde. Dabei wurden unter anderem folgende Symptome beobachtet: Tremor, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Infektionen, Urtikaria, Lethargie und erhöhte Blut-Harnstoff-Stickstoff-, Serumkreatinin- und Alaninaminotransferasespiegel.

Ein spezifisches Antidot zu Tacrolimus ist nicht verfügbar. Im Falle einer Überdosierung sind allgemein unterstützende Maßnahmen und eine symptomatische Behandlung angezeigt.

Aufgrund seines hohen Molekulargewichts, seiner geringen Wasserlöslichkeit und der hohen Bindung an Erythrozyten und Plasmaproteine kann angenommen werden, dass Tacrolimus nicht dialysierbar ist. Es liegen vereinzelte Erfahrungen über Patienten mit sehr hohen Tacrolimus-Konzentrationen im Plasma vor, bei denen der Einsatz von Hämofiltration bzw. Diafiltration toxische Tacrolimus-Spiegel senken konnte. Im Falle einer oralen Intoxikation können eine Magenspülung und/oder die Einnahme von adsorbierenden Mitteln (z. B. Aktivkohle) von Nutzen sein, wenn sie kurz nach der Überdosierung zum Einsatz kommen.

Es sollte jedoch beachtet werden, dass es keine direkten Erfahrungen mit Überdosierungen von Envarsus gibt.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Calcineurin-Inhibitoren, ATC-Code: L04AD02

#### Wirkmechanismus

Auf molekularer Ebene dürften die Wirkungen von Tacrolimus durch seine Bindung an ein zytosolisches Protein (FKBP12) vermittelt werden, das für die Anreicherung der Verbindung im Zellinnern verantwortlich ist. Der Komplex aus FKBP12 und Tacrolimus geht mit Calcineurin eine spezifische und kompetitive Bindung ein und inhibiert Calcineurin. Dies führt zu einer calciumabhängigen Hemmung von Signaltransduktionswegen in der T-Zelle und verhindert damit die Transkription einer bestimmten Reihe von Zytokin-Genen.

Tacrolimus ist ein hochwirksames Immunsuppressivum, dessen Aktivität sowohl *in vitro* als auch *in vivo* nachgewiesen werden konnte.

Tacrolimus hemmt speziell die Bildung zytotoxischer Lymphozyten, die für die Transplantatabstoßung in erster Linie verantwortlich sind. Tacrolimus unterdrückt die Aktivierung der T-Zellen und die von den T-Helferzellen abhängige Proliferation der B-Zellen, ferner die Bildung von Lymphokinen (wie Interleukin-2, Interleukin-3 und  $\gamma$ -Interferon) sowie die Expression des Interleukin-2-Rezeptors.

#### Ergebnisse aus klinischen Studien mit einmal täglich angewendetem Tacrolimus, Envarsus

##### *Nierentransplantation*

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Envarsus und Prograf wurde, jeweils in Kombination mit Mycophenolatmofetil (MMF) und Kortikosteroiden und IL-2-Rezeptor-Antagonisten, dem Behandlungsstandard, in einer randomisierten doppelblinden, Doppel-Dummy-Studie bei 543 neuen Nierentransplantatempfängern verglichen.

Der Prozentsatz an Patienten mit einer oder mehr Episoden von klinisch vermuteten und behandelten Abstoßungsreaktionen während der 360 Tage dauernden Studie betrug in der Envarsus-Gruppe (N = 268) 13,8 % und 15,6 % in der Gruppe, die Prograf erhielt (N = 275) erhielt. Die Ereignisrate der durch zentral befundete Biopsie-bestätigten akuten Abstoßungsreaktionen (BPAR) während der 360 Tage dauernden Studie betrug in der Envarsus-Gruppe (N = 268) 13,1% und 13,5 % in der Gruppe, die Prograf erhielt (N = 275) erhielt. Die Wirksamkeits-Versagerrate, die mit dem kombinierten Endpunkt aus Tod, Transplantatverlust, zentral befundeter BPAR und der Rate der Patienten, die nicht nachverfolgt werden konnten, bestimmt wurde, betrug in der Envarsus 18,3 % und der Prograf-Gruppe 19,6 %. Die Behandlungsdifferenz (Envarsus - Prograf) betrug -1,35 % (95 % Konfidenzintervall [-7,94 %, 5,22 %]). Mit der Behandlung einhergehende tödliche Nebenwirkungen traten bei 1,8 % der Envarsus-Patienten und bei 2,5 % der Prograf-Patienten auf.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Envarsus und Prograf wurde, jeweils in Kombination mit Mycophenolatmofetil (MMF) oder Mycophenolat-Natrium (MPS) und Kortikosteroiden, bei 324 stabilen Nierentransplantatempfängern verglichen. Die Ereignisrate der durch lokal befundete Biopsie-bestätigten akuten Abstoßungsreaktionen (BPAR) während der 360 Tage dauernden Studie betrug in der Envarsus-Gruppe (N = 162) nach Umstellung von Prograf in einem Dosis-Verhältnis von 0,7:1 mg 1,2 % und 1,2 % in der Gruppe, die weiter Prograf (N = 162) erhielt. Die Wirksamkeits-Versagerrate ("efficacy failure rate"), die mit dem kombinierten Endpunkt aus Tod, Transplantatverlust, lokal befundeter BPAR und der Rate der Patienten, die nicht nachverfolgt werden konnten, definiert wurde, betrug in der Envarsus- und der Prograf-Gruppe jeweils 2,5 %. Die Behandlungsdifferenz (Envarsus - Prograf) betrug 0 % (95 % Konfidenzintervall [-4,21 %, 4,21 %]). Die Rate des Therapieversagens ("treatment failure rate"), die mit dem gleichen kombinierten Endpunkt, jedoch mit zentral befundeter BPAR bestimmt wurde, betrug 1,9 % in der Envarsus-Gruppe und 3,7 % in der Prograf-Gruppe (95 % Konfidenzintervall [-6,51 %, 2,31 %]). Mit der Behandlung einhergehende tödliche Nebenwirkungen traten bei 1,2 % der Envarsus-Patienten und bei 0,6 % der Prograf-Patienten auf.

#### *Lebertransplantation*

Die Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit von Envarsus und Kapseln mit Tacrolimus mit sofortiger Freisetzung (Prograf) wurde, jeweils in Kombination mit Kortikosteroiden, bei 117 Lebertransplantatempfängern untersucht, von denen 88 eine Behandlung mit Envarsus erhielten. In einer *de novo* Lebertransplantationsstudie wurden 29 Teilnehmer mit Envarsus behandelt. Die Ereignisrate an durch Biopsie bestätigten akuten Abstoßungen während der 360 Tage dauernden Studie unterschied sich nicht signifikant zwischen der Envarsus-Gruppe und der Gruppe, die Tacrolimus mit sofortiger Freisetzung erhielt. Die Häufigkeit der unter der Behandlung auftretenden tödlichen Nebenwirkungen in der kombinierten Population aus *de novo* und stabilen Lebertransplantationspatienten unterschied sich nicht signifikant zwischen der Envarsus-Gruppe und der Gruppe, die Tacrolimus mit sofortiger Freisetzung erhielt.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Die orale Bioverfügbarkeit von Envarsus war verringert, wenn das Arzneimittel nach einer Mahlzeit verabreicht wurde; die Resorption war um 55 % verringert, und die maximale Plasmakonzentration um 22 %, wenn es unmittelbar nach einer fettreichen Mahlzeit verabreicht wurde. Daher sollte Envarsus generell auf leeren Magen eingenommen werden, um eine maximale Resorption zu erzielen.

Beim Menschen konnte gezeigt werden, dass Tacrolimus aus dem gesamten Magen-Darm-Trakt resorbiert wird. Verfügbares Tacrolimus wird im Allgemeinen rasch resorbiert. Envarsus ist eine retardierte Tacrolimus-Formulierung. Dies führt zu einem verlängerten Resorptionsprofil nach oraler Gabe, wobei die maximale Blutkonzentration ( $C_{max}$ ) im Steady State im Durchschnitt nach ca. 6 Stunden  $t_{max}$  erreicht wird.

Die Resorption ist unterschiedlich, und die durchschnittliche Bioverfügbarkeit von oral gegebenem Tacrolimus liegt im Bereich von 20 %-25 % (individueller Schwankungsbereich bei erwachsenen

Patienten 6 %-43 %). Die orale Bioverfügbarkeit für Envarsus ist bei nierentransplantierten Patienten im Vergleich zu der gleichen Dosis Tacrolimus mit sofortiger Freisetzung (Prograf) ca. 40 % höher.

Im Vergleich zu Tacrolimus mit sofortiger Freisetzung (Prograf) und einer einmal täglichen Tacrolimus-Formulierung (Advagraf) wurden für Envarsus höhere  $C_{avg}$  (~ 50 %), eine verringerte Fluktuation zwischen Spitzen- und Talspiegeln ( $C_{max}/C_{min}$ ) und eine längere  $T_{max}$  gemessen. Die Mittelwerte für  $C_{max}$ , die prozentuale Fluktuation und der prozentuale Swing waren bei Verabreichung von Envarsus-Tabletten deutlich niedriger.

Im Steady State ist eine stark ausgeprägte Korrelation zwischen AUC und den Talspiegeln von Envarsus im Vollblut zu beobachten. Aus diesem Grund liefert die Überwachung der Talspiegel im Vollblut gute Schätzwerte für die systemische Exposition.

*In-vitro*-Test-Ergebnisse zeigen, dass sich *in vivo* durch Alkoholkonsum kein Risiko für eine unkontrollierte Wirkstofffreisetzung (Dose dumping) ergibt.

### Verteilung

Beim Menschen kann die Disposition von Tacrolimus nach einer intravenösen Infusion durch ein 2-Phasenmodell beschrieben werden.

Im systemischen Kreislauf wird Tacrolimus in hohem Maße an die Erythrozyten gebunden, so dass das Vollblut- zu Plasma-Konzentrationsverhältnis ca. 20:1 beträgt. Im Plasma wird Tacrolimus größtenteils (> 98,8 %) an Plasmaproteine gebunden, hauptsächlich an Serumalbumin und  $\alpha$ -1-saures Glykoprotein.

Tacrolimus wird im Organismus weitgehend verteilt. Im Steady State beträgt das auf die Plasmaspiegel bezogene Verteilungsvolumen ca. 1300 l (bei gesunden Probanden). Das auf der Grundlage von Vollblutkonzentrationen berechnete Verteilungsvolumen beträgt im Durchschnitt 47,6 l.

### Biotransformation

Tacrolimus wird weitgehend in der Leber metabolisiert, hauptsächlich durch das Cytochrom P450-3A4. Ferner unterliegt Tacrolimus in der Darmwand einer erheblichen Metabolisierung. Es konnten mehrere Metaboliten nachgewiesen werden, von denen *in vitro* nur einer eine mit dem Effekt von Tacrolimus vergleichbare, immunsuppressive Aktivität aufweist. Die anderen Metaboliten verursachen nur eine schwache oder überhaupt keine Immunsuppression. Im systemischen Kreislauf liegt nur einer der inaktiven Metaboliten in geringen Konzentrationen vor. Demnach leisten die Metaboliten keinen Beitrag zur pharmakologischen Wirkung von Tacrolimus.

### Elimination

Tacrolimus ist eine Substanz mit einer niedrigen Clearance. Bei gesunden Probanden beträgt die durchschnittliche Gesamtkörper-Clearance, die über Vollblutkonzentrationen ermittelt wurde, 2,25 l/h. Bei erwachsenen Leber-, Nieren- und Herztransplantationspatienten wurden Werte von 4,1 l/h, 6,7 l/h bzw. 3,9 l/h ermittelt. Faktoren wie ein niedriger Hämatokritwert und geringe Proteinkonzentrationen, die zu einer Zunahme der ungebundenen Fraktion von Tacrolimus führen, oder eine durch Behandlung mit Kortikosteroiden herbeigeführte Verstärkung des Metabolismus sollen für die nach der Transplantation beobachteten höheren Clearance-Raten verantwortlich sein.

Tacrolimus hat eine lange und von Fall zu Fall unterschiedliche Halbwertszeit. Bei gesunden Probanden beträgt die durchschnittliche Halbwertszeit im Vollblut ca. 30 Stunden.

Sowohl nach intravenöser als auch nach oraler Gabe von  $^{14}$ C-markiertem Tacrolimus wurde der größte Teil der Radioaktivität in den Fäzes ausgeschieden. Ca. 2 % der Radioaktivität wurden im Urin eliminiert. Der Anteil von unverändertem Tacrolimus im Urin und in den Fäzes lag unter 1%. Dies lässt darauf schließen, dass Tacrolimus vor der Ausscheidung fast vollständig metabolisiert wird, wobei die Ausscheidung hauptsächlich über die Galle erfolgt.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Bei der Ratte und beim Pavian konnte in Toxizitätsstudien nachgewiesen werden, dass Nieren und Pankreas die wichtigsten toxikologischen Zielorgane von Tacrolimus sind. Bei der Ratte verursachte Tacrolimus toxische Wirkungen auf das Nervensystem und die Augen. Beim Kaninchen kam es nach intravenöser Gabe von Tacrolimus zu reversiblen kardiotoxischen Effekten.

Bei Ratte und Kaninchen war nur nach Gabe von Dosen, die beim Muttertier eine signifikante Toxizität aufweisen, eine embryofetale Toxizität zu beobachten. Bei der Ratte wurde die Fortpflanzungsfunktion der weiblichen Tiere einschließlich der Geburt nach Gabe toxischer Dosen beeinträchtigt. Geburtsgewicht, Lebensfähigkeit und Wachstum der Jungen war nach Gabe toxischer Dosen verringert.

Bei der Ratte wurden negative Auswirkungen auf die männliche Fertilität, wie verminderte Anzahl und Motilität der Spermien, beobachtet.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Hypromellose  
Lactose-Monohydrat  
Macrogol 6000  
Poloxamer 188  
Magnesiumstearat  
Weinsäure (E334)  
Butylhydroxytoluol (E321)  
Dimeticon 350

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

30 Monate.

Nach dem Öffnen des Beutels aus Aluminiumfolie: 45 Tage.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung (Beutel aus Aluminiumfolie) aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC-Blisterpackungen mit je 10 Retardtabletten. 3 Blisterpackungen sind in einem Beutel aus Aluminiumfolie mit Trockenmittel verpackt.

Packungsgrößen: 30, 60, 90 Retardtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

**10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

**Envarsus 1 mg Retardtabletten**

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Retardtablette enthält 1 mg Tacrolimus (als Monohydrat).

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Retardtablette enthält 41,7 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette.

1 mg:

Ovale, weiße bis gebrochen weiße unbeschichtete Tablette, mit der Prägung „1“ auf der einen Seite und „TCS“ auf der anderen Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Prophylaxe der Transplantatabstoßung bei erwachsenen Nieren- oder Lebertransplantatempfängern.

Behandlung der Transplantatabstoßung, die sich gegenüber anderen Immunsuppressiva als therapieresistent erweist, bei erwachsenen Patienten.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Envarsus ist eine orale Formulierung von Tacrolimus zur einmal täglichen Einnahme. Die Behandlung mit Envarsus erfordert eine sorgfältige Überwachung des Patienten durch entsprechend qualifiziertes und ausgerüstetes Personal. Nur Ärzte, die mit der immunsuppressiven Therapie und der Behandlung von Transplantationspatienten vertraut sind, sollten dieses Arzneimittel verordnen oder Änderungen in der immunsuppressiven Therapie vornehmen.

Eine unachtsame, versehentliche oder unbeaufsichtigte Umstellung zwischen Tacrolimus-Formulierungen mit unmittelbarer oder retardierter Freisetzung ist gefährlich. Aufgrund klinisch relevanter Unterschiede der systemischen Exposition von Tacrolimus kann dies zu Transplantatabstoßungen oder zu einer erhöhten Inzidenz von unerwünschten Wirkungen, einschließlich Unter- oder Überimmunsuppression, führen. Patienten sollten stets dieselbe Tacrolimus-Formulierung und die entsprechende tägliche Dosierung beibehalten; Umstellungen der Formulierung oder des Regimes sollten nur unter der engmaschigen Kontrolle eines in der Transplantation erfahrenen Mediziners vorgenommen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). In Folge einer Umstellung auf eine alternative Formulierung muss eine therapeutische

Arzneimittelüberwachung und entsprechende Dosisanpassungen durchgeführt werden, um sicherzustellen, dass die systemische Exposition von Tacrolimus erhalten bleibt.

### Dosierung

Die im Folgenden empfohlenen Initialdosen sind nur als Richtlinien gedacht. Envarsus wird normalerweise in der ersten postoperativen Phase in Kombination mit anderen Immunsuppressiva gegeben. Die Dosis richtet sich dabei nach dem gewählten immunsuppressiven Regime.

Die Dosierung von Envarsus sollte in erster Linie auf der klinischen Beurteilung von Abstoßung und Verträglichkeit im Einzelfall und auf Blutspiegelbestimmungen beruhen (siehe unten unter „Therapeutische Arzneimittelüberwachung“). Wenn klinische Zeichen einer Transplantatabstoßung auftreten, ist eine Veränderung der immunsuppressiven Therapie in Betracht zu ziehen.

Da Tacrolimus eine Substanz mit niedriger Clearance ist, kann eine Anpassung des Envarsus-Dosisschemas mehrere Tage dauern, bis das Steady State erreicht ist.

Zur Unterdrückung der Transplantatabstoßung muss die Immunsuppression aufrechterhalten werden; konsequenterweise kann daher eine maximale Dauer der oralen Therapie nicht angegeben werden.

Die Dosis von Envarsus wird nach der Transplantation normalerweise reduziert. Veränderungen des Zustands des Patienten nach Transplantation können die Pharmakokinetik von Tacrolimus beeinflussen und weitere Dosisanpassungen erforderlich machen.

Eine vergessene Einnahme einer Dosis sollte am gleichen Tag zum frühestmöglichen Zeitpunkt nachgeholt werden. Es sollte keine doppelte Dosis am nächsten Tag eingenommen werden.

### Prophylaxe der Nierentransplantatabstoßung

Die Envarsus-Therapie sollte mit 0,17 mg/kg/Tag als einmal tägliche Gabe am Morgen beginnen. Die Gabe sollte in den ersten 24 Stunden nach Abschluss der Operation beginnen.

### Prophylaxe der Lebertransplantatabstoßung

Die Envarsus-Therapie sollte mit 0,11-0,13 mg/kg/Tag als einmal tägliche Gabe am Morgen beginnen. Die Gabe sollte in den ersten 24 Stunden nach Abschluss der Operation beginnen.

### Umstellung von mit Prograf oder Advagraf behandelten Patienten auf Envarsus - Allograft Transplantatpatienten

Allograft-Transplantatpatienten, mit zweimal täglicher Dosierung von Prograf (sofortige Freisetzung) oder Advagraf (einmal täglich), die auf einmal täglich Envarsus umgestellt werden, sollten im Verhältnis 1:07 (mg:mg) der täglichen Gesamtdosis umgestellt werden und die Envarsus-Erhaltungsdosis sollte daher 30 % weniger als die Prograf- oder Advagraf-Dosis betragen. Envarsus ist am Morgen anzuwenden.

Bei stabilen Patienten, die von Tacrolimus-Arzneimitteln mit sofortiger Freisetzung (zweimal täglich) auf Envarsus (einmal täglich) im Verhältnis 1:0,7 (mg:mg) bezogen auf die Gesamttagesdosis umgestellt wurden, war die mittlere systemische Exposition gegenüber Tacrolimus ( $AUC_{0-24}$ ) ähnlich wie die der Tacrolimus-Arzneimittel mit sofortiger Freisetzung. Das Verhältnis zwischen Tacrolimus-Talspiegeln ( $C_{24}$ ) und systemischer Exposition ( $AUC_{0-24}$ ) von Envarsus entspricht dem der Tacrolimus-Arzneimittel mit sofortiger Freisetzung.

Es wurden keine Studien zur Umstellung von mit Advagraf behandelten Patienten auf Envarsus durchgeführt; die Daten von gesunden Probanden lassen darauf schließen, dass das gleiche Umstellungsverhältnis wie bei der Umstellung von Prograf auf Envarsus verwendet werden kann.

Nach Umstellung von Tacrolimus-Arzneimitteln mit sofortiger Freisetzung (z. B. Prograf Kapseln) oder von Advagraf Retardkapseln auf Envarsus sollten die Tacrolimus-Talspiegel vor der Umstellung und über zwei Wochen nach Umstellung kontrolliert werden. Es sollten Dosisanpassungen durchgeführt werden, um sicherzustellen, dass nach der Umstellung eine gleiche systemische



Exposition aufrechterhalten wird. Bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe muss berücksichtigt werden, dass möglicherweise höhere Dosierungen erforderlich sind, um die Ziel-Talspiegel zu erreichen.

#### Umstellung von Ciclosporin auf Tacrolimus

Besondere Achtsamkeit ist geboten, wenn Patienten von Ciclosporin-basierter auf Tacrolimus-basierte Therapie (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5) umgestellt werden. Die kombinierte Gabe von Ciclosporin und Tacrolimus wird nicht empfohlen. Mit der Envarsus-Therapie sollte begonnen werden, nachdem man die Ciclosporin Blutkonzentrationen und den klinischen Zustand des Patienten berücksichtigt hat. Die Gabe sollte in Gegenwart von erhöhten Ciclosporin Blutkonzentrationen verzögert werden. In der Praxis wurde die Tacrolimus-basierte Therapie 12 bis 24 Stunden nach dem Absetzen von Ciclosporin initiiert. Die Überwachung von Ciclosporin Blutkonzentrationen sollte nach der Umstellung fortgesetzt werden, weil die Clearance von Ciclosporin verändert sein könnte.

#### Behandlung der Transplantatabstoßung

Zur Behandlung von Abstoßungsreaktionen wurden bereits höhere Tacrolimus-Dosen, eine zusätzliche Kortikosteroidtherapie und kurzfristige Gaben monoklonaler/polyklonaler Antikörper eingesetzt. Bei Anzeichen von Toxizität, wie schwere Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8), muss die Envarsus-Dosis gegebenenfalls herabgesetzt werden.

#### Behandlung der Transplantatabstoßung nach Nieren- oder Lebertransplantation

Nach einer Umstellung von anderen Immunsuppressiva auf Envarsus einmal täglich muss die Behandlung mit der jeweils in Nieren- und Lebertransplantation empfohlenen oralen Initialdosis für die Prophylaxe der Transplantatabstoßung beginnen.

#### Therapeutische Arzneimittelüberwachung

Die Dosis sollte in erster Linie auf der klinischen Beurteilung von Abstoßung und Verträglichkeit im Einzelfall unter Zuhilfenahme von Tacrolimus Talspiegel-Kontrollen im Vollblut beruhen.

Als Hilfsmittel für die Optimierung der Dosierung können zur Bestimmung der Tacrolimus-Konzentrationen im Vollblut mehrere Immunassays herangezogen werden. Die in der Literatur angegebenen Konzentrationen sind unter Berücksichtigung der verwendeten Methoden sorgfältig mit individuellen Werten zu vergleichen. In der gegenwärtigen klinischen Praxis werden Vollblutkonzentrationen mit Immunassay-Methoden überwacht. Es besteht eine gute Korrelation zwischen Tacrolimus-Talspiegeln und systemischer Exposition ( $AUC_{0-24}$ ), die zwischen den Formulierungen mit sofortiger Freisetzung und Envarsus vergleichbar ist.

Nach der Transplantation ist eine Überwachung der Talspiegel von Tacrolimus geboten. Die Bestimmung der Tacrolimus-Talspiegel sollte ca. 24 Stunden nach der Gabe von Envarsus unmittelbar vor der nächsten Dosis erfolgen. Blut-Talspiegel von Tacrolimus sollten auch nach Umstellung von Tacrolimus-Arzneimitteln, Dosisanpassungen, Änderungen der immunsuppressiven Therapie oder bei gleichzeitiger Anwendung von Substanzen, welche die Tacrolimus-Vollblutkonzentration verändern könnten, eng kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.5). Die Häufigkeit der Blutspiegelbestimmungen richtet sich nach den klinischen Umständen. Da Tacrolimus eine Substanz mit einer niedrigen Clearance ist, können nach Anpassungen des Envarsus-Dosisregime mehrere Tage erforderlich sein, bis das angestrebte Steady State erreicht ist.

Die Daten von klinischen Studien lassen darauf schließen, dass eine erfolgreiche Behandlung in den meisten Fällen möglich ist, wenn die Tacrolimus-Talspiegel im Blut 20 ng/ml nicht überschreiten. Bei der Beurteilung von Vollblutspiegeln ist die klinische Situation des Patienten zu berücksichtigen. In der klinischen Praxis liegen die Talspiegel im Vollblut in der ersten Zeit nach einer Nierentransplantation gewöhnlich im Bereich von 5-20 ng/ml und während der darauffolgenden Erhaltungstherapie bei 5-15 ng/ml.

### Spezielle Patientenpopulationen

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Zur Aufrechterhaltung der Tacrolimus-Talblutspiegel im angestrebten Zielbereich kann bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen eine Herabsetzung der Dosis erforderlich sein.

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Da die Nierenfunktion keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Tacrolimus ausübt, kann davon ausgegangen werden (siehe Abschnitt 5.2), dass eine Dosisanpassung nicht erforderlich ist. Aufgrund des nephrotoxischen Potentials von Tacrolimus wird jedoch eine sorgfältige Überwachung der Nierenfunktion (einschließlich einer regelmäßigen Bestimmung der Serumkreatininspiegel, einer Berechnung der Kreatininclearance und einer Überwachung des Harnvolumens) empfohlen.

#### *Ethnische Zugehörigkeit*

Im Vergleich zu Kaukasiern benötigen Patienten mit schwarzer Hautfarbe höhere Tacrolimus-Dosen, um ähnliche Talspiegel zu erreichen. In klinischen Studien wurden Patienten von zweimal täglich Prograf im Verhältnis von 0,85:1 mg auf Envarsus umgestellt.

#### *Geschlecht*

Es gibt keine Hinweise darauf, dass männliche und weibliche Patienten andere Dosen benötigen, um ähnliche Talspiegel zu erreichen.

#### *Ältere Patienten (> 65 Jahre)*

Es gibt bislang keine Anhaltspunkte dafür, dass bei älteren Patienten eine Dosisanpassung erforderlich ist.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Envarsus bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

Envarsus ist eine orale Tacrolimus-Formulierung zur einmal täglichen Einnahme. Es empfiehlt sich, die orale Tagesdosis von Envarsus einmal täglich einzunehmen.

Die Patienten sind zu informieren, dass das Trockenmittel nicht eingenommen werden darf. Die Tabletten sind sofort nach der Entnahme aus der Blisterpackung vollständig mit Flüssigkeit (am besten mit Wasser) zu schlucken. Zur Gewährleistung einer maximalen Resorption ist Envarsus im Nüchternzustand einzunehmen (siehe Abschnitt 5.2).

Envarsus darf **nicht** durch andere erhaltliche Tacrolimus-haltige Arzneimittel (sofortige Freisetzung oder verlängerte Freisetzung) in der gleichen Dosierung ersetzt werden.

## **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Überempfindlichkeit gegen sonstige Makrolide.

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Anwendungsfehler, einschließlich unachtsamer, unbeabsichtigter oder unbeaufsichtigter Umstellung zwischen Tacrolimus-Formulierungen mit unmittelbarer oder retardierter Freisetzung, sind mit Tacrolimus beobachtet worden. Das hat zu schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen geführt, einschließlich Transplantatabstoßungen oder anderen unerwünschten Wirkungen, welche in Folge von Tacrolimus-Unter- oder Überexposition auftreten können. Patienten sollten stets dieselbe Tacrolimus-Formulierung und die entsprechende tägliche Dosierung beibehalten; Umstellungen der Formulierung oder des Regimes sollten nur unter der engmaschigen Kontrolle eines in der Transplantation erfahrenen Mediziners vorgenommen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Envarsus wird aufgrund der begrenzten Datenlage zur Sicherheit und/oder Wirksamkeit nicht für die Anwendung bei Kindern unter 18 Jahren empfohlen.

Zur Behandlung erwachsener Patienten mit Transplantatabstoßung, die sich gegenüber anderen Immunsuppressiva als therapieresistent erwiesen, liegen noch keine klinischen Studien für die retardierte Formulierung Envarsus vor.

Zur Prophylaxe der Transplantatabstoßung bei erwachsenen Empfängern eines Herz-, Lungen-, Pankreas- oder Darmtransplantats liegen noch keine klinischen Daten für Envarsus vor.

In der ersten Phase nach der Transplantation sind folgende Parameter routinemäßig zu überwachen: Blutdruck, EKG, neurologischer Status, Sehvermögen, Nüchternwerte des Blutzuckerspiegels, Elektrolyte (insbesondere Kalium), Leber- und Nierenfunktionstests, hämatologische Parameter, Blutgerinnungswerte und Plasmaproteinbestimmung. Bei klinisch bedeutsamen Veränderungen ist eine Anpassung des immunsuppressiven Regimes zu erwägen.

Wenn Substanzen mit einem Wechselwirkungspotenzial (siehe Abschnitt 4.5), insbesondere starke CYP3A4-Inhibitoren (wie z. B. Telaprevir, Boceprevir, Ritonavir, Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol, Telithromycin oder Clarithromycin) oder CYP3A4-Induktoren (wie z. B. Rifampin oder Rifabutin), mit Tacrolimus kombiniert werden, sollten die Tacrolimus-Blutspiegel überwacht werden, damit gegebenenfalls die Tacrolimus Dosis angepasst werden kann, um die entsprechende Exposition von Tacrolimus zu erhalten.

Wegen möglicher Wechselwirkungen, die zu einer Herabsetzung der Tacrolimus-Spiegel im Blut und einer Abschwächung der klinischen Wirkung von Tacrolimus führen können, ist die Einnahme pflanzlicher Präparate, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, während einer Behandlung mit Envarsus zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Gabe von Ciclosporin und Tacrolimus ist zu vermeiden. Bei Patienten, die Tacrolimus im Anschluss an eine Ciclosporin-Behandlung erhalten, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Eine hohe Kaliumaufnahme oder Kalium-sparende Diuretika sollten vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Bestimmte Kombinationen von Tacrolimus mit Substanzen, die bekannte nephrotoxische oder neurotoxische Effekte haben, könnten das Risiko des Auftretens dieser Effekte erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

Das Ansprechen auf Impfungen kann durch Immunsuppressiva beeinträchtigt werden und eine während der Behandlung mit Tacrolimus durchgeführte Impfung kann sich als weniger wirksam erweisen. Die Anwendung von Lebendimpfstoffen sollte vermieden werden.

#### Gastrointestinale Erkrankungen

Bei Patienten unter einer Tacrolimus-Therapie wurden gastrointestinale Perforationen berichtet. Da die gastrointestinale Perforation ein medizinisch bedeutsames Ereignis darstellt, das zu lebensbedrohlichen oder schwerwiegenden gesundheitlichen Konsequenzen führen kann, sollte unmittelbar nach Auftreten entsprechender Symptome oder Anzeichen eine adäquate Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Bei Patienten mit Diarrhö ist eine besonders sorgfältige Überwachung der Tacrolimus-Konzentrationen im Blut geboten, da die Tacrolimus-Blutspiegel unter solchen Umständen erheblichen Schwankungen unterworfen sein können.

### Herzerkrankungen

In seltenen Fällen war unter Tacrolimus eine als Kardiomyopathie bezeichnete Kammer- oder Septumhypertrophie zu beobachten. Diese Störung war in den meisten Fällen reversibel und trat bei Tacrolimus-Talspiegeln im Blut auf, die weit über den empfohlenen Höchstgrenzen lagen. Weitere Faktoren, die das Risiko solcher klinischen Störungen erhöhen, sind ein bereits bestehendes Herzleiden, eine Behandlung mit Kortikosteroiden, Bluthochdruck, Nieren- oder Leberfunktionsstörungen, Infektionen, Flüssigkeitsüberbelastung und Ödem. Dementsprechend sind stark gefährdete Patienten unter einer massiven Immunsuppression z. B. mittels Echokardiogramm oder EKG vor und nach der Transplantation zu überwachen (z. B. zuerst nach 3 Monaten und dann nach 9-12 Monaten). Bei auffälligen Befunden kommt eine Herabsetzung der Dosierung von Envarsus oder eine Umstellung auf ein anderes Immunsuppressivum in Betracht. Tacrolimus kann die QT-Zeit verlängern. Derzeit liegt kein eindeutiger Nachweis dafür vor, dass Tacrolimus *Torsades de Pointes* verursacht. Bei Patienten mit bestehender Diagnose oder bei Verdacht auf ein kongenitales Long QT-Syndrom ist Vorsicht geboten.

### Lymphoproliferative Erkrankungen und Malignome

Es liegen Berichte über Patienten unter Tacrolimus-Therapie vor, die EBV -assoziierte lymphoproliferative Erkrankungen entwickelt haben (siehe Abschnitt 4.8). Eine Kombination mit gleichzeitig gegebenen Immunsuppressiva wie Antilymphozyten-Antikörpern (d. h. Basiliximab, Daclizumab) erhöht das Risiko von EBV-assoziierten lymphoproliferativen Erkrankungen. Es gibt Berichte über EBV-Viral Capsid Antigen (VCA) -negative Patienten, die ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung lymphoproliferativer Erkrankungen haben. Aus diesem Grunde sollte bei dieser Patientengruppe vor Beginn der Therapie mit Envarsus die EBV-VCA-Serologie untersucht werden. Während der Behandlung ist eine sorgfältige Kontrolle mittels EBV-PCR zu empfehlen. Ein positives Ergebnis mit EBV-PCR kann sich über Monate manifestieren und ist *per se* nicht gleichbedeutend mit einer lymphoproliferativen Erkrankung oder Lymphomen.

Wie bei anderen immunsuppressiven Verbindungen ist nicht bekannt, wie groß das Risiko des Auftretens eines sekundären Karzinoms ist (siehe Abschnitt 4.8).

Wie bei anderen Immunsuppressiva sollte die Einwirkung von Sonnenlicht oder UV-Licht wegen des möglichen Risikos maligner Hautveränderungen durch geeignete Kleidung und Verwendung eines Sonnenschutzmittels mit einem hohen Schutzfaktor eingeschränkt werden.

Patienten unter Immunsuppressionstherapie, einschließlich Therapie mit Envarsus, haben ein erhöhtes Risiko für opportunistische Infektionen (mit Bakterien, Pilzen, Viren und Protozoen). Dazu gehören BK-Virus-assoziierte Nephropathie und JC-Virus-assoziierte progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML). Diese Infektionen sind oftmals mit einer hohen Gesamt-Immunsuppression verbunden und können zu ernsthaften oder lebensbedrohlichen Situationen führen, die Ärzte bei der Differentialdiagnose bei immunsupprimierten Patienten mit sich verschlechternder Nierenfunktion oder mit neurologischen Symptomen bedenken müssen.

Bei Patienten unter Tacrolimus-Behandlung wurde über die Entwicklung eines Posterioren Reversiblen Enzephalopathie-Syndroms (PRES) berichtet. Wenn Patienten, die Tacrolimus einnehmen, Symptome für PRES wie Kopfschmerzen, veränderten Bewusstseinszustand, Krämpfe und Sehstörungen zeigen, sollte eine radiologische Untersuchung (z. B. MRI) durchgeführt werden. Sollte PRES festgestellt werden, ist eine adäquate therapeutische Kontrolle von Blutdruck und Krämpfen und ein sofortiges Absetzen der systemischen Tacrolimus-Behandlung angeraten. Die meisten Patienten erholen sich vollständig, nachdem geeignete Maßnahmen ergriffen wurden.

### Pure Red Cell Aplasia (PRCA, Erythroblastopenie)

Bei Patienten, die eine Tacrolimus-Therapie erhielten, wurden Fälle von Pure Red Cell Aplasia (PRCA) berichtet. Alle Patienten berichteten Risikofaktoren für eine PRCA wie Parvovirus B19-Infektion sowie Grunderkrankungen oder begleitenden Arzneimitteln, die mit einer PRCA assoziiert sind.

### Spezielle Patientenpopulationen

Es gibt nur begrenzte Erfahrung bei nicht-kaukasischen Patienten und Patienten mit erhöhtem immunologischen Risiko (z. B. nach Retransplantation, Nachweis panel-reaktiver Antikörper, PRA).

Eine Dosisreduktion kann möglicherweise bei Patienten, die eine schwere Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.2) aufweisen, erforderlich sein.

### Sonstige Bestandteile

Envarsus enthält Lactose. Patienten, die an der seltenen angeborenen Galaktose-Intoleranz, Laktase-Mangel oder Glucose-Galaktose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Systemisch verfügbares Tacrolimus wird durch CYP3A4 in der Leber metabolisiert. Es gibt auch Hinweise auf eine gastrointestinale Verstoffwechslung durch CYP3A4 in der Darmwand. Die gleichzeitige Anwendung von Substanzen, die als Hemmer oder Induktoren von CYP3A4 bekannt sind, kann den Stoffwechsel von Tacrolimus beeinflussen und folglich die Blutwerte von Tacrolimus erhöhen oder senken.

Es wird dringend empfohlen, die Tacrolimus-Blutspiegel sowie die Nierenfunktion und andere Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Gabe von Substanzen, die den CYP3A4-Stoffwechsel verändern oder auf andere Weise die Tacrolimus-Blutspiegel beeinflussen können, engmaschig zu überwachen und die Tacrolimus-Dosis zur Aufrechterhaltung einer vergleichbaren Tacrolimus-Exposition entsprechend anzupassen oder zu unterbrechen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

### *CYP3A4 Inhibitoren, die potentiell zu erhöhten Tacrolimus-Blutspiegeln führen*

Eine Erhöhung der Blutspiegel von Tacrolimus konnte in der Klinik unter folgenden Substanzen nachgewiesen werden:

Eine stark ausgeprägte Wechselwirkung wurde mit Antimykotika wie Ketoconazol, Fluconazol, Itraconazol und Voriconazol sowie mit dem Makrolid-Antibiotikum Erythromycin, HIV-Proteasehemmern (z. B. Ritonavir, Nelfinavir, Saquinavir) oder HCV-Proteaseinhibitoren (z. B. Telaprevir, Boceprevir) beobachtet. Bei gleichzeitiger Verwendung solcher Substanzen muss die Tacrolimus-Dosis bei nahezu allen Patienten herabgesetzt werden.

Pharmakokinetikstudien ergaben, dass der Anstieg der Blutspiegel hauptsächlich aus der erhöhten oralen Bioverfügbarkeit von Tacrolimus, bedingt durch die Hemmung der gastrointestinalen Verstoffwechslung, resultiert. Die Auswirkung auf die Leber-Clearance ist weniger ausgeprägt.

Schwächer ausgeprägte Wechselwirkungen waren mit Clotrimazol, Clarithromycin, Josamycin, Nifedipin, Nifedipin, Nifedipin, Diltiazem, Verapamil, Amiodaron, Danazol, Ethinylestradiol, Omeprazol und Nefazodon zu verzeichnen.

*In vitro* konnte gezeigt werden, dass folgende Substanzen potenzielle Hemmstoffe des Tacrolimus-Stoffwechsels sind: Bromocriptin, Kortison, Dapson, Ergotamin, Gestoden, Lidocain, Mephentoin, Miconazol, Midazolam, Nilvadipin, Norethindron, Chinidin, Tamoxifen und (Triacetyl)oleandomycin. Es wurde berichtet, dass Grapefruitsaft den Tacrolimus-Blutspiegel erhöht und daher sollte Grapefruitsaft vermieden werden.

Lansoprazol und Ciclosporin können potenziell den CYP3A4-vermittelten Stoffwechsel von Tacrolimus hemmen und somit die Tacrolimus-Vollblutkonzentration erhöhen.

### *Andere Interaktionen, die potenziell zu erhöhten Tacrolimus-Blutspiegeln führen*

Tacrolimus wird in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden. Mögliche Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, die eine hohe Affinität zu Plasmaproteinen aufweisen (z. B. nichtsteroidale Antiphlogistika, orale Antikoagulanzen, orale Antidiabetika), sind zu berücksichtigen.

Andere mögliche Wechselwirkungen, die zu erhöhter systemischer Exposition von Tacrolimus führen können, sind Prokinetika (wie Metoclopramid und Cisaprid), Cimetidin und Magnesium-Aluminiumhydroxid.

#### *CYP3A4 Inhibitoren, die potenziell zu reduzierten Tacrolimus-Blutspiegeln führen*

Eine Herabsetzung der Blutspiegel von Tacrolimus konnte in der Klinik unter folgenden Substanzen nachgewiesen werden:

Eine stark ausgeprägte Wechselwirkung wurde mit Rifampicin, Phenytoin und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) festgestellt. Hier sind in fast allen Fällen höhere Tacrolimus-Dosen erforderlich. Auch mit Phenobarbital wurden klinisch bedeutsame Wechselwirkungen beobachtet. Unter Erhaltungsdosen von Kortikosteroiden war eine Herabsetzung der Tacrolimus-Blutspiegel zu verzeichnen.

Hochdosiertes Prednisolon oder Methylprednisolon, wie es bei akuten Abstoßungsreaktionen eingesetzt wird, kann die Konzentration von Tacrolimus im Blut erhöhen oder senken.

Carbamazepin, Metamizol und Isoniazid können die Tacrolimus-Konzentrationen im Blut herabsetzen.

#### Wirkung von Tacrolimus auf den Stoffwechsel anderer Arzneimittel

Tacrolimus ist als CYP3A4-Hemmer bekannt; daher kann die gleichzeitige Anwendung von Tacrolimus mit Arzneimitteln, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, deren Stoffwechsel beeinträchtigen.

Bei gleichzeitiger Gabe von Tacrolimus wird die Halbwertszeit von Ciclosporin verlängert. Darüber hinaus kann es auch zu synergistischen/additiven nephrotoxischen Effekten kommen. Aus diesen Gründen wird die gleichzeitige Gabe von Ciclosporin und Tacrolimus nicht empfohlen. Bei Patienten, die Tacrolimus im Anschluss an eine Ciclosporin-Behandlung erhalten, ist ebenfalls Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Es konnte gezeigt werden, dass Tacrolimus den Phenytoinspiegel im Blut erhöht.

Da Tacrolimus die Clearance von Steroid-Kontrazeptiva herabsetzt und damit die Hormonexposition erhöhen kann, ist bei Entscheidungen über empfängnisverhütende Maßnahmen besonders vorsichtig vorzugehen.

Über die Wechselwirkungen zwischen Tacrolimus und Statinen liegt nur eine beschränkte Anzahl von klinischen Daten vor, die darauf schließen lassen, dass die Pharmakokinetik der Statine durch die gleichzeitige Gabe von Tacrolimus kaum beeinflusst wird.

Die Ergebnisse von Tierversuchen haben gezeigt, dass Tacrolimus potentiell die Clearance von Pentobarbital und Phenazon verringert und deren Halbwertszeit verlängern kann.

#### Andere Wechselwirkungen, die zu klinisch ungünstigen Effekten führen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tacrolimus und anderen Arzneimitteln mit nephrotoxischen oder neurotoxischen Wirkungen können diese Effekte verstärkt werden (z. B. Aminoglykoside, Gyrasehemmer, Vancomycin, Cotrimoxazol, nichtsteroidale Antiphlogistika, Ganciclovir oder Aciclovir).

Eine Verstärkung der Nephrotoxizität konnte nach Gabe von Amphotericin B und Ibuprofen in Verbindung mit Tacrolimus beobachtet werden.

Da es unter Tacrolimus zu einer Hyperkaliämie oder zur Verstärkung einer bereits bestehenden Hyperkaliämie kommen kann, ist eine hohe Kaliumzufuhr oder die Verwendung kaliumsparender Diuretika (z. B. Amilorid, Triamteren oder Spironolacton) zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Das Ansprechen auf Impfungen kann durch Immunsuppressiva beeinträchtigt werden und eine während der Behandlung mit Tacrolimus durchgeführte Impfung kann sich als weniger wirksam erweisen. Die Verwendung von Lebendimpfstoffen sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Die Ergebnisse von Untersuchungen am Menschen lassen erkennen, dass Tacrolimus die Plazentaschranke passiert. Die Resultate einer geringen Zahl von Untersuchungen an Transplantationspatienten liefern keinen Hinweis darauf, dass unter Tacrolimus im Vergleich zu

anderen Immunsuppressiva ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Wirkungen im Hinblick auf den Verlauf und das Ergebnis der Schwangerschaft besteht. Allerdings wurden Fälle von Fehlgeburten beschrieben. Bisher sind keine anderen einschlägigen epidemiologischen Daten verfügbar. Die Gabe von Tacrolimus an Schwangere kommt in Betracht, wenn keine sicherere Alternative zur Verfügung steht und wenn das potenzielle Risiko für den Fötus durch den wahrgenommenen Nutzen einer solchen Behandlung gerechtfertigt ist. Bei *in utero* Exposition empfiehlt sich eine Überwachung des Neugeborenen auf eventuelle schädliche Wirkungen von Tacrolimus (insbesondere hinsichtlich seiner Wirkung auf die Nieren). Es besteht das Risiko einer Frühgeburt (< 37 Woche) (Inzidenz von 66 von 123 Geburten, d. h. 53,7%, jedoch zeigten die Daten, dass die Mehrheit der Neugeborenen ein normales Geburtsgewicht bezogen auf das Gestationsalter hatten) und einer Hyperkaliämie des Neugeborenen (Inzidenz von 8 von 111 Neugeborenen, d.h. 7,2%), die sich allerdings spontan wieder normalisiert. Bei Ratten und Kaninchen verursachte Tacrolimus in Dosen, die auf das Muttertier toxisch wirken, eine embryofetale Toxizität (siehe Abschnitt 5.3).

#### Stillzeit

Die Ergebnisse von Untersuchungen am Menschen haben gezeigt, dass Tacrolimus in die Muttermilch ausgeschieden wird. Da eine Schädigung des Säuglings nicht ausgeschlossen werden kann, sollte während der Einnahme von Envarsus nicht gestillt werden.

#### Fertilität

In Ratten wurde ein negativer Effekt von Tacrolimus auf die männliche Fertilität, in Form reduzierter Spermienanzahl und -motilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Envarsus kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Tacrolimus kann visuelle und neurologische Störungen hervorrufen. Solche Effekte können bei Anwendung von Envarsus im Zusammenwirken mit Alkohol verstärkt in Erscheinung treten.

Es wurden keine Studien bezüglich der Wirkungen von Tacrolimus (Envarsus) auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Nebenwirkungsprofil von Immunsuppressiva lässt sich oft wegen der Grunderkrankung des Patienten und der gleichzeitigen Behandlung mit einer Vielzahl anderer Arzneimittel nicht genau feststellen.

Die häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen unter Tacrolimus (aufgetreten bei > 10 % der Patienten) sind Tremor, Niereninsuffizienz, hyperglykämische Zustände, Diabetes mellitus, Hyperkaliämie, Infektionen, Hypertonie, Schlafstörungen.

#### Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wird folgendermaßen definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

#### Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Wie bekanntermaßen bei anderen hochwirksamen Immunsuppressiva ist bei Patienten, die mit Tacrolimus behandelt werden, die Anfälligkeit für Infektionen (virale, bakterielle, mykotische, protozoale) häufig erhöht. Bereits bestehende Infektionen können sich verschlechtern. Infektionen können sich lokal oder systemisch manifestieren.

Fälle von BK-Virus-assoziiierter Nephropathie und JC-Virus-assoziiierter progressiver multifokaler Leukoencephalopathie (PML) wurden bei Patienten unter Immunsuppressionstherapie, einschließlich Tacrolimus, berichtet.

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Bei Patienten, welche mit Immunsuppressiva behandelt werden, erhöht sich das Risiko einer Tumorentwicklung. Es wurde über gutartige oder bösartige Neoplasmen einschließlich EBV-assoziierte lymphoproliferative Erkrankungen und Hauttumoren in Verbindung mit der Behandlung mit Tacrolimus berichtet.

Erkrankungen des Immunsystems

Unter der Anwendung von Tacrolimus wurden allergische und anaphylaktoide Reaktionen beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

System- organklasse	Häufigkeit der Nebenwirkungen					
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<u>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</u>		Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, abnorme Erythrozytenwerte, Leukozytose	Blutgerinnungsstörungen, Panzytopenie, Neutropenie, abnorme Gerinnungs- und Blutungswerte	Thrombotische thrombozytopenische Purpura, Hypoprotrombinämie		Pure Red Cell Aplasia (Erythroblastopenie), Agranulozytose, hämolytische Anämie
<u>Endokrine Erkrankungen</u>				Hirsutismus		



System- organklasse	Häufigkeit der Nebenwirkungen					
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<u>Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen</u>	Diabetes mellitus, hyperglykämische Zustände, Hyperkaliämie	Anorexie, metabolische Azidose, andere Elektrolytstörungen, Hyponatriämie, Flüssigkeitsüberlastung, Hyperurikämie, Hypomagnesiämie, Hypokaliämie, Hypokalziämie, Appetitverminderung, Hypercholesterinämie, Hyperlipidämie, Hypertriglyceridämie, Hypophosphatämie	Dehydratation, Hypoglykämie, Hypoproteinämie, Hyperphosphatämie			
<u>Psychiatrische Erkrankungen</u>	Schlaflosigkeit	Verwirrtheit und Desorientiertheit, Depression, Angstzustände, Halluzinationen, Geisteskrankheiten, depressive Verstimmung, depressive Erkrankungen und Störungen, Alpträume	Psychotische Störung			

System- organklasse	Häufigkeit der Nebenwirkungen					
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<u>Erkrankungen des Nerven- systems</u>	Kopfschmerzen, Tremor	Störungen des Nerven- systems, Krampfanfälle, Bewusstseinsstörungen, periphere Neuropathien, Schwindelgefühl, Parästhesien und Dysästhesien, Schreibstörung	Enzephalopathie, Blutungen im Zentralnervensystem und Apoplexie, Koma, Sprachstörungen, Paralyse und Parese, Amnesie	Erhöhter Tonus	Myasthenie	
<u>Augenerkrankungen</u>		Augenerkrankungen, verschwommenes Sehen, Photophobie	Katarakt	Blindheit		
<u>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</u>		Tinnitus	Hörschwäche	Neurosensorische Taubheit	Eingeschränktes Hörvermögen	

System- organklasse	Häufigkeit der Nebenwirkungen					
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<u>Herz- erkrankungen</u>		Ischämische Störungen der Herzkranz- gefäße, Tachykardie	Herz- insuffizienz, ventrikuläre Arrhythmien und Herz- stillstand, supraventri- kuläre Arrhyth- mien, Kardiomyo- pathie, Auffällig- keiten bei EKG-Unter- suchungen, ventrikuläre Hyper- trophie, Palpitatio- nen, abnorme Herz- und Puls- frequenz	Perikard- erguss	Abnor- males Echokardio- gramm	
<u>Gefäß- erkrankungen</u>	Hypertonie	Thrombo- embolische und ischämische Ereignisse, hypotensive Gefäßerkran- kungen, Hämorrhagie , periphere Gefäßerkran- kungen	Venen- thrombose der tiefen Extremitä- ten, Schock, Infarkt			
<u>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</u>		Erkrankun- gen des Lungenparen- chyms, Dyspnoe, Pleuraerguss , Husten, Pharyngitis, Anschwellen und Entzündung der Nasen- schleimhaut	Atem- insuffizienz, Erkrankun- gen der Atemwege, Asthma	akutes Atemnot- syndrom		

System- organklasse	Häufigkeit der Nebenwirkungen					
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<u>Erkrankungen des Gastro- intestinal- trakts</u>	Diarrhö, Übelkeit	Gastro- intestinale Zeichen und Symptome, Erbrechen, Schmerzen im Magen- Darm- Bereich und Abdomen, gastro- intestinaler Entzündungs- zustand, Blutungen aus dem Magen- Darm-Trakt, Magen- Darm- Geschwür und Perforation, Aszites, Stomatitis und Ulzeration, Obstipation, dyspeptische Zeichen und Symptome, Flatulenz, Blähungen und Aufgebläh- theit, weicher Stuhl	Akute und chronische Pankreatitis, Peritonitis, erhöhte Blut- amylase- werte, Ileus paralyticus, gastro- ösophageale Reflux- krankheit, beein- trächtigte Magen- entleerung	Pankreas- pseudo- zyste, Subileus		
<u>Leber- und Gallen- erkrankungen</u>	Anormale Ergebnisse bei Leber- funktions- tests	Erkrankun- gen der Gallenwege, hepato- zelluläre Schäden und Hepatitis, Cholestase und Gelbsucht		Mit Venen- verschluss einher- gehende Leber- erkrankung , Thrombose der Leber- arterie	Leber- versagen	

System- organklasse	Häufigkeit der Nebenwirkungen					
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes</u>		Exanthem, Pruritus, Alopezie, Akne, vermehrtes Schwitzen	Dermatitis, Photo- sensibilität	Toxische epidermale Nekrolyse (Lyell- Syndrom)	Stevens- Johnson- Syndrom	
<u>Skelett- muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen</u>		Gelenk- schmerzen, Rücken- schmerzen, Muskel- krämpfe, Glieder- schmerzen	Gelenk- erkrank- ungen			
<u>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</u>	Nieren- funktions- störung	Nieren- insuffizienz, akute Nieren- insuffizienz, toxische Nephro- pathie, Tubulus- nekrose, Veränderun- gen des Harns, Oligurie, Störungen von Harnblase und Harnröhre	Hämolytisch -urämisches Syndrom, Anurie		Nephro- pathie, hämorrhagi- sche Zystitis	
<u>Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse</u>			Dys- menorrhö und Gebärmutter- blutung			

System- organklasse	Häufigkeit der Nebenwirkungen					
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<u>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab- reichungsort</u>		fieberhafte Erkrankun- gen, Schmerzen und Beschwer- den, asthenische Zustände, Ödeme, gestörtes Empfinden der Körper- temperatur, erhöhte Blutspiegel der alkalischen Phosphatase, Gewichts- zunahme	Gewichts- abnahme, grippe- ähnliche Erkrankun- gen, erhöhte Laktat- dehydroge- nasekon- zentrationen im Blut, Zitterigkeit, Krankheits- gefühl, multiples Organ- versagen, Druckgefühl in der Brust, Temperatur- unverträglich- keit	Sturz, Ulkus, Beklem- mung in der Brust, beeinträch- tigte Beweglich- keit, Durst	Zunahme des Fett- gewebes	
<u>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplika- tionen</u>		Primäre Funktions- störung des Transplan- tats				

Anwendungsfehler, einschließlich unachtsamer, unbeabsichtigter oder unbeaufsichtigter Umstellung zwischen Tacrolimus-Formulierungen mit unmittelbarer oder retardierter Freisetzung, sind beobachtet worden. Eine Reihe von damit zusammenhängenden Transplantatabstoßungen ist berichtet worden.

In klinischen Studien an Nierentransplantationspatienten, die Envarsus erhielten, waren die häufigsten Nebenwirkungen (bei mindestens 2 % der Patienten) Tremor, Diabetes mellitus, erhöhte Kreatininwerte im Blut, Harnwegsinfektionen, Bluthochdruck, BK-Virusinfektion, Nierenfunktionsstörungen, Durchfall, Toxizität verschiedener Mittel und toxische Nephropathie, von denen jeweils bekannt ist, dass sie unter immunsuppressiver Therapie in der jeweiligen Patientenpopulation auftreten. Alles in allem scheint es keine signifikanten Unterschiede im Muster der unerwünschten Ereignisse, bei denen ein Zusammenhang mit dem verabreichten Arzneimittel vermutet wird, zwischen einmal täglich Envarsus und Tacrolimus-Kapseln mit sofortiger Freisetzung (Prograf) zu geben.

In klinischen Studien an Lebertransplantationspatienten, die Envarsus erhielten, waren die häufigsten Nebenwirkungen (bei mindestens 2 % der Patienten), Tremor, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Hyperkaliämie, Bluthochdruck, Nierenversagen, erhöhte Kreatininwerte im Blut, Schwindel, Hepatitis C, Muskelkrämpfe, Dermaphytosen, Leukopenie, Sinusitis und URTI, von denen jeweils bekannt ist, dass sie unter immunsuppressiver Therapie in der jeweiligen Patientenpopulation auftreten. Wie bei den Nierentransplantatempfängern, scheint es keine signifikanten Unterschiede im Muster der unerwünschten Arzneimittelwirkungen, bei denen ein Zusammenhang mit dem

verabreichten Arzneimittel vermutet wird, zwischen einmal täglich Envarsus und Tacrolimus-Kapseln mit sofortiger Freisetzung (Prograf) zu geben.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem\* anzuzeigen.

### **4.9 Überdosierung**

Bisher liegen nur wenige Erfahrungen mit Überdosierung vor. Es wurde über mehrere Fälle berichtet, in denen Tacrolimus versehentlich in zu hohen Dosen eingenommen wurde. Dabei wurden unter anderem folgende Symptome beobachtet: Tremor, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Infektionen, Urtikaria, Lethargie und erhöhte Blut-Harnstoff-Stickstoff-, Serumkreatinin- und Alaninaminotransferasespiegel.

Ein spezifisches Antidot zu Tacrolimus ist nicht verfügbar. Im Falle einer Überdosierung sind allgemein unterstützende Maßnahmen und eine symptomatische Behandlung angezeigt.

Aufgrund seines hohen Molekulargewichts, seiner geringen Wasserlöslichkeit und der hohen Bindung an Erythrozyten und Plasmaproteine kann angenommen werden, dass Tacrolimus nicht dialysierbar ist. Es liegen vereinzelte Erfahrungen über Patienten mit sehr hohen Tacrolimus-Konzentrationen im Plasma vor, bei denen der Einsatz von Hämofiltration bzw. Diafiltration toxische Tacrolimus-Spiegel senken konnte. Im Falle einer oralen Intoxikation können eine Magenspülung und/oder die Einnahme von adsorbierenden Mitteln (z. B. Aktivkohle) von Nutzen sein, wenn sie kurz nach der Überdosierung zum Einsatz kommen.

Es sollte jedoch beachtet werden, dass es keine direkten Erfahrungen mit Überdosierungen von Envarsus gibt.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Calcineurin-Inhibitoren, ATC-Code: L04AD02

#### Wirkmechanismus

Auf molekularer Ebene dürften die Wirkungen von Tacrolimus durch seine Bindung an ein zytosolisches Protein (FKBP12) vermittelt werden, das für die Anreicherung der Verbindung im Zellinnern verantwortlich ist. Der Komplex aus FKBP12 und Tacrolimus geht mit Calcineurin eine spezifische und kompetitive Bindung ein und inhibiert Calcineurin. Dies führt zu einer calciumabhängigen Hemmung von Signaltransduktionswegen in der T-Zelle und verhindert damit die Transkription einer bestimmten Reihe von Zytokin-Genen.

Tacrolimus ist ein hochwirksames Immunsuppressivum, dessen Aktivität sowohl *in vitro* als auch *in vivo* nachgewiesen werden konnte.

Tacrolimus hemmt speziell die Bildung zytotoxischer Lymphozyten, die für die Transplantatabstoßung in erster Linie verantwortlich sind. Tacrolimus unterdrückt die Aktivierung der T-Zellen und die von den T-Helferzellen abhängige Proliferation der B-Zellen, ferner die Bildung von Lymphokinen (wie Interleukin-2, Interleukin-3 und  $\gamma$ -Interferon) sowie die Expression des Interleukin-2-Rezeptors.

#### Ergebnisse aus klinischen Studien mit einmal täglich angewendetem Tacrolimus, Envarsus

##### *Nierentransplantation*

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Envarsus und Prograf wurde, jeweils in Kombination mit Mycophenolatmofetil (MMF) und Kortikosteroiden und IL-2-Rezeptor-Antagonisten, dem Behandlungsstandard, in einer randomisierten doppelblinden, Doppel-Dummy-Studie bei 543 neuen Nierentransplantatempfängern verglichen.

Der Prozentsatz an Patienten mit einer oder mehr Episoden von klinisch vermuteten und behandelten Abstoßungsreaktionen während der 360 Tage dauernden Studie betrug in der Envarsus-Gruppe (N = 268) 13,8 % und 15,6 % in der Gruppe, die Prograf erhielt (N = 275) erhielt. Die Ereignisrate der durch zentral befundete Biopsie-bestätigten akuten Abstoßungsreaktionen (BPAR) während der 360 Tage dauernden Studie betrug in der Envarsus-Gruppe (N = 268) 13,1% und 13,5 % in der Gruppe, die Prograf erhielt (N = 275) erhielt. Die Wirksamkeits-Versagerrate, die mit dem kombinierten Endpunkt aus Tod, Transplantatverlust, zentral befundeter BPAR und der Rate der Patienten, die nicht nachverfolgt werden konnten, bestimmt wurde, betrug in der Envarsus 18,3 % und der Prograf-Gruppe 19,6 %. Die Behandlungsdifferenz (Envarsus - Prograf) betrug -1,35 % (95 % Konfidenzintervall [-7,94 %, 5,22 %]). Mit der Behandlung einhergehende tödliche Nebenwirkungen traten bei 1,8 % der Envarsus-Patienten und bei 2,5 % der Prograf-Patienten auf.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Envarsus und Prograf wurde, jeweils in Kombination mit Mycophenolatmofetil (MMF) oder Mycophenolat-Natrium (MPS) und Kortikosteroiden, bei 324 stabilen Nierentransplantatempfängern verglichen. Die Ereignisrate der durch lokal befundete Biopsie-bestätigten akuten Abstoßungsreaktionen (BPAR) während der 360 Tage dauernden Studie betrug in der Envarsus-Gruppe (N = 162) nach Umstellung von Prograf in einem Dosis-Verhältnis von 0,7:1 mg 1,2 % und 1,2 % in der Gruppe, die weiter Prograf (N = 162) erhielt. Die Wirksamkeits-Versagerrate ("efficacy failure rate"), die mit dem kombinierten Endpunkt aus Tod, Transplantatverlust, lokal befundeter BPAR und der Rate der Patienten, die nicht nachverfolgt werden konnten, definiert wurde, betrug in der Envarsus- und der Prograf-Gruppe jeweils 2,5 %. Die Behandlungsdifferenz (Envarsus - Prograf) betrug 0 % (95 % Konfidenzintervall [-4,21 %, 4,21 %]). Die Rate des Therapieversagens ("treatment failure rate"), die mit dem gleichen kombinierten Endpunkt, jedoch mit zentral befundeter BPAR bestimmt wurde, betrug 1,9 % in der Envarsus-Gruppe und 3,7 % in der Prograf-Gruppe (95 % Konfidenzintervall [-6,51 %, 2,31 %]). Mit der Behandlung einhergehende tödliche Nebenwirkungen traten bei 1,2 % der Envarsus-Patienten und bei 0,6 % der Prograf-Patienten auf.

#### *Lebertransplantation*

Die Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit von Envarsus und Kapseln mit Tacrolimus mit sofortiger Freisetzung (Prograf) wurde, jeweils in Kombination mit Kortikosteroiden, bei 117 Lebertransplantatempfängern untersucht, von denen 88 eine Behandlung mit Envarsus erhielten. In einer *de novo* Lebertransplantationsstudie wurden 29 Teilnehmer mit Envarsus behandelt. Die Ereignisrate an durch Biopsie bestätigten akuten Abstoßungen während der 360 Tage dauernden Studie unterschied sich nicht signifikant zwischen der Envarsus-Gruppe und der Gruppe, die Tacrolimus mit sofortiger Freisetzung erhielt. Die Häufigkeit der unter der Behandlung auftretenden tödlichen Nebenwirkungen in der kombinierten Population aus *de novo* und stabilen Lebertransplantationspatienten unterschied sich nicht signifikant zwischen der Envarsus-Gruppe und der Gruppe, die Tacrolimus mit sofortiger Freisetzung erhielt.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Die orale Bioverfügbarkeit von Envarsus war verringert, wenn das Arzneimittel nach einer Mahlzeit verabreicht wurde; die Resorption war um 55 % verringert, und die maximale Plasmakonzentration um 22 %, wenn es unmittelbar nach einer fettreichen Mahlzeit verabreicht wurde. Daher sollte Envarsus generell auf leeren Magen eingenommen werden, um eine maximale Resorption zu erzielen.

Beim Menschen konnte gezeigt werden, dass Tacrolimus aus dem gesamten Magen-Darm-Trakt resorbiert wird. Verfügbares Tacrolimus wird im Allgemeinen rasch resorbiert. Envarsus ist eine retardierte Tacrolimus-Formulierung. Dies führt zu einem verlängerten Resorptionsprofil nach oraler Gabe, wobei die maximale Blutkonzentration ( $C_{max}$ ) im Steady State im Durchschnitt nach ca. 6 Stunden  $t_{max}$  erreicht wird.

Die Resorption ist unterschiedlich, und die durchschnittliche Bioverfügbarkeit von oral gegebenem Tacrolimus liegt im Bereich von 20 %-25 % (individueller Schwankungsbereich bei erwachsenen



Patienten 6 %-43 %). Die orale Bioverfügbarkeit für Envarsus ist bei nierentransplantierten Patienten im Vergleich zu der gleichen Dosis Tacrolimus mit sofortiger Freisetzung (Prograf) ca. 40 % höher.

Im Vergleich zu Tacrolimus mit sofortiger Freisetzung (Prograf) und einer einmal täglichen Tacrolimus-Formulierung (Advagraf) wurden für Envarsus höhere  $C_{avg}$  (~ 50 %), eine verringerte Fluktuation zwischen Spitzen- und Talspiegeln ( $C_{max}/C_{min}$ ) und eine längere  $T_{max}$  gemessen. Die Mittelwerte für  $C_{max}$ , die prozentuale Fluktuation und der prozentuale Swing waren bei Verabreichung von Envarsus-Tabletten deutlich niedriger.

Im Steady State ist eine stark ausgeprägte Korrelation zwischen AUC und den Talspiegeln von Envarsus im Vollblut zu beobachten. Aus diesem Grund liefert die Überwachung der Talspiegel im Vollblut gute Schätzwerte für die systemische Exposition.

*In-vitro*-Test-Ergebnisse zeigen, dass sich *in vivo* durch Alkoholkonsum kein Risiko für eine unkontrollierte Wirkstofffreisetzung (Dose dumping) ergibt.

### Verteilung

Beim Menschen kann die Disposition von Tacrolimus nach einer intravenösen Infusion durch ein 2-Phasenmodell beschrieben werden.

Im systemischen Kreislauf wird Tacrolimus in hohem Maße an die Erythrozyten gebunden, so dass das Vollblut- zu Plasma-Konzentrationsverhältnis ca. 20:1 beträgt. Im Plasma wird Tacrolimus größtenteils (> 98,8 %) an Plasmaproteine gebunden, hauptsächlich an Serumalbumin und  $\alpha$ -1-saures Glykoprotein.

Tacrolimus wird im Organismus weitgehend verteilt. Im Steady State beträgt das auf die Plasmaspiegel bezogene Verteilungsvolumen ca. 1300 l (bei gesunden Probanden). Das auf der Grundlage von Vollblutkonzentrationen berechnete Verteilungsvolumen beträgt im Durchschnitt 47,6 l.

### Biotransformation

Tacrolimus wird weitgehend in der Leber metabolisiert, hauptsächlich durch das Cytochrom P450-3A4. Ferner unterliegt Tacrolimus in der Darmwand einer erheblichen Metabolisierung. Es konnten mehrere Metaboliten nachgewiesen werden, von denen *in vitro* nur einer eine mit dem Effekt von Tacrolimus vergleichbare, immunsuppressive Aktivität aufweist. Die anderen Metaboliten verursachen nur eine schwache oder überhaupt keine Immunsuppression. Im systemischen Kreislauf liegt nur einer der inaktiven Metaboliten in geringen Konzentrationen vor. Demnach leisten die Metaboliten keinen Beitrag zur pharmakologischen Wirkung von Tacrolimus.

### Elimination

Tacrolimus ist eine Substanz mit einer niedrigen Clearance. Bei gesunden Probanden beträgt die durchschnittliche Gesamtkörper-Clearance, die über Vollblutkonzentrationen ermittelt wurde, 2,25 l/h. Bei erwachsenen Leber-, Nieren- und Herztransplantationspatienten wurden Werte von 4,1 l/h, 6,7 l/h bzw. 3,9 l/h ermittelt. Faktoren wie ein niedriger Hämatokritwert und geringe Proteinkonzentrationen, die zu einer Zunahme der ungebundenen Fraktion von Tacrolimus führen, oder eine durch Behandlung mit Kortikosteroiden herbeigeführte Verstärkung des Metabolismus sollen für die nach der Transplantation beobachteten höheren Clearance-Raten verantwortlich sein.

Tacrolimus hat eine lange und von Fall zu Fall unterschiedliche Halbwertszeit. Bei gesunden Probanden beträgt die durchschnittliche Halbwertszeit im Vollblut ca. 30 Stunden.

Sowohl nach intravenöser als auch nach oraler Gabe von  $^{14}$ C-markiertem Tacrolimus wurde der größte Teil der Radioaktivität in den Fäzes ausgeschieden. Ca. 2 % der Radioaktivität wurden im Urin eliminiert. Der Anteil von unverändertem Tacrolimus im Urin und in den Fäzes lag unter 1%. Dies lässt darauf schließen, dass Tacrolimus vor der Ausscheidung fast vollständig metabolisiert wird, wobei die Ausscheidung hauptsächlich über die Galle erfolgt.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Bei der Ratte und beim Pavian konnte in Toxizitätsstudien nachgewiesen werden, dass Nieren und Pankreas die wichtigsten toxikologischen Zielorgane von Tacrolimus sind. Bei der Ratte verursachte Tacrolimus toxische Wirkungen auf das Nervensystem und die Augen. Beim Kaninchen kam es nach intravenöser Gabe von Tacrolimus zu reversiblen kardiotoxischen Effekten.

Bei Ratte und Kaninchen war nur nach Gabe von Dosen, die beim Muttertier eine signifikante Toxizität aufweisen, eine embryofetale Toxizität zu beobachten. Bei der Ratte wurde die Fortpflanzungsfunktion der weiblichen Tiere einschließlich der Geburt nach Gabe toxischer Dosen beeinträchtigt. Geburtsgewicht, Lebensfähigkeit und Wachstum der Jungen war nach Gabe toxischer Dosen verringert.

Bei der Ratte wurden negative Auswirkungen auf die männliche Fertilität, wie verminderte Anzahl und Motilität der Spermien, beobachtet.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Hypromellose  
Lactose-Monohydrat  
Macrogol 6000  
Poloxamer 188  
Magnesiumstearat  
Weinsäure (E334)  
Butylhydroxytoluol (E321)  
Dimeticon 350

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

30 Monate.

Nach dem Öffnen des Beutels aus Aluminiumfolie: 45 Tage.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung (Beutel aus Aluminiumfolie) aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC-Blisterpackungen mit je 10 Retardtabletten. 3 Blisterpackungen sind in einem Beutel aus Aluminiumfolie mit Trockenmittel verpackt.

Packungsgrößen: 30, 60, 90 Retardtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

**10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Envarsus 4 mg Retardtabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Retardtablette enthält 4 mg Tacrolimus (als Monohydrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Retardtablette enthält 104 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Retardtablette.

4 mg:

Ovale, weiße bis gebrochen weiße unbeschichtete Tablette, mit der Prägung „4“ auf der einen Seite und „TCS“ auf der anderen Seite.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Prophylaxe der Transplantatabstoßung bei erwachsenen Nieren- oder Lebertransplantatempfängern.

Behandlung der Transplantatabstoßung, die sich gegenüber anderen Immunsuppressiva als therapieresistent erweist, bei erwachsenen Patienten.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Envarsus ist eine orale Formulierung von Tacrolimus zur einmal täglichen Einnahme. Die Behandlung mit Envarsus erfordert eine sorgfältige Überwachung des Patienten durch entsprechend qualifiziertes und ausgerüstetes Personal. Nur Ärzte, die mit der immunsuppressiven Therapie und der Behandlung von Transplantationspatienten vertraut sind, sollten dieses Arzneimittel verordnen oder Änderungen in der immunsuppressiven Therapie vornehmen.

Eine unachtsame, versehentliche oder unbeaufsichtigte Umstellung zwischen Tacrolimus-Formulierungen mit unmittelbarer oder retardierter Freisetzung ist gefährlich. Aufgrund klinisch relevanter Unterschiede der systemischen Exposition von Tacrolimus kann dies zu Transplantatabstoßungen oder zu einer erhöhten Inzidenz von unerwünschten Wirkungen, einschließlich Unter- oder Überimmunsuppression, führen. Patienten sollten stets dieselbe Tacrolimus-Formulierung und die entsprechende tägliche Dosierung beibehalten; Umstellungen der Formulierung oder des Regimes sollten nur unter der engmaschigen Kontrolle eines in der Transplantation erfahrenen Mediziners vorgenommen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). In Folge einer Umstellung auf eine alternative Formulierung muss eine therapeutische Arzneimittellüberwachung und entsprechende Dosisanpassungen durchgeführt werden, um sicherzustellen, dass die systemische Exposition von Tacrolimus erhalten bleibt.

### Dosierung

Die im Folgenden empfohlenen Initialdosen sind nur als Richtlinien gedacht. Envarsus wird normalerweise in der ersten postoperativen Phase in Kombination mit anderen Immunsuppressiva gegeben. Die Dosis richtet sich dabei nach dem gewählten immunsuppressiven Regime.

Die Dosierung von Envarsus sollte in erster Linie auf der klinischen Beurteilung von Abstoßung und Verträglichkeit im Einzelfall und auf Blutspiegelbestimmungen beruhen (siehe unten unter „Therapeutische Arzneimittelüberwachung“). Wenn klinische Zeichen einer Transplantatabstoßung auftreten, ist eine Veränderung der immunsuppressiven Therapie in Betracht zu ziehen.

Da Tacrolimus eine Substanz mit niedriger Clearance ist, kann eine Anpassung des Envarsus-Dosisschemas mehrere Tage dauern, bis das Steady State erreicht ist.

Zur Unterdrückung der Transplantatabstoßung muss die Immunsuppression aufrechterhalten werden; konsequenterweise kann daher eine maximale Dauer der oralen Therapie nicht angegeben werden.

Die Dosis von Envarsus wird nach der Transplantation normalerweise reduziert. Veränderungen des Zustands des Patienten nach Transplantation können die Pharmakokinetik von Tacrolimus beeinflussen und weitere Dosisanpassungen erforderlich machen.

Eine vergessene Einnahme einer Dosis sollte am gleichen Tag zum frühestmöglichen Zeitpunkt nachgeholt werden. Es sollte keine doppelte Dosis am nächsten Tag eingenommen werden.

### Prophylaxe der Nierentransplantatabstoßung

Die Envarsus-Therapie sollte mit 0,17 mg/kg/Tag als einmal tägliche Gabe am Morgen beginnen. Die Gabe sollte in den ersten 24 Stunden nach Abschluss der Operation beginnen.

### Prophylaxe der Lebertransplantatabstoßung

Die Envarsus-Therapie sollte mit 0,11-0,13 mg/kg/Tag als einmal tägliche Gabe am Morgen beginnen. Die Gabe sollte in den ersten 24 Stunden nach Abschluss der Operation beginnen.

### Umstellung von mit Prograf oder Advagraf behandelten Patienten auf Envarsus - Allograft Transplantatpatienten

Allograft-Transplantatpatienten, mit zweimal täglicher Dosierung von Prograf (sofortige Freisetzung) oder Advagraf (einmal täglich), die auf einmal täglich Envarsus umgestellt werden, sollten im Verhältnis 1:0,7 (mg:mg) der täglichen Gesamtdosis umgestellt werden und die Envarsus-Erhaltungsdosis sollte daher 30 % weniger als die Prograf- oder Advagraf-Dosis betragen. Envarsus ist am Morgen anzuwenden.

Bei stabilen Patienten, die von Tacrolimus-Arzneimitteln mit sofortiger Freisetzung (zweimal täglich) auf Envarsus (einmal täglich) im Verhältnis 1:0,7 (mg:mg) bezogen auf die Gesamttagesdosis umgestellt wurden, war die mittlere systemische Exposition gegenüber Tacrolimus ( $AUC_{0-24}$ ) ähnlich wie die der Tacrolimus-Arzneimittel mit sofortiger Freisetzung. Das Verhältnis zwischen Tacrolimus-Talspiegeln ( $C_{24}$ ) und systemischer Exposition ( $AUC_{0-24}$ ) von Envarsus entspricht dem der Tacrolimus-Arzneimittel mit sofortiger Freisetzung.

Es wurden keine Studien zur Umstellung von mit Advagraf behandelten Patienten auf Envarsus durchgeführt; die Daten von gesunden Probanden lassen darauf schließen, dass das gleiche Umstellungsverhältnis wie bei der Umstellung von Prograf auf Envarsus verwendet werden kann.

Nach Umstellung von Tacrolimus-Arzneimitteln mit sofortiger Freisetzung (z. B. Prograf Kapseln) oder von Advagraf Retardkapseln auf Envarsus sollten die Tacrolimus-Talspiegel vor der Umstellung und über zwei Wochen nach Umstellung kontrolliert werden. Es sollten Dosisanpassungen durchgeführt werden, um sicherzustellen, dass nach der Umstellung eine gleiche systemische Exposition aufrechterhalten wird. Bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe muss berücksichtigt werden, dass möglicherweise höhere Dosierungen erforderlich sind, um die Ziel-Talspiegel zu erreichen.

### Umstellung von Ciclosporin auf Tacrolimus

Besondere Achtsamkeit ist geboten, wenn Patienten von Ciclosporin-basierter auf Tacrolimus-basierte Therapie (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5) umgestellt werden. Die kombinierte Gabe von Ciclosporin und Tacrolimus wird nicht empfohlen. Mit der Envarsus-Therapie sollte begonnen werden, nachdem man die Ciclosporin Blutkonzentrationen und den klinischen Zustand des Patienten berücksichtigt hat. Die Gabe sollte in Gegenwart von erhöhten Ciclosporin Blutkonzentrationen verzögert werden. In der Praxis wurde die Tacrolimus-basierte Therapie 12 bis 24 Stunden nach dem Absetzen von Ciclosporin initiiert. Die Überwachung von Ciclosporin Blutkonzentrationen sollte nach der Umstellung fortgesetzt werden, weil die Clearance von Ciclosporin verändert sein könnte.

#### Behandlung der Transplantatabstoßung

Zur Behandlung von Abstoßungsreaktionen wurden bereits höhere Tacrolimus-Dosen, eine zusätzliche Kortikosteroidtherapie und kurzfristige Gaben monoklonaler/polyklonaler Antikörper eingesetzt. Bei Anzeichen von Toxizität, wie schwere Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8), muss die Envarsus-Dosis gegebenenfalls herabgesetzt werden.

#### Behandlung der Transplantatabstoßung nach Nieren- oder Lebertransplantation

Nach einer Umstellung von anderen Immunsuppressiva auf Envarsus einmal täglich muss die Behandlung mit der jeweils in Nieren- und Lebertransplantation empfohlenen oralen Initialdosis für die Prophylaxe der Transplantatabstoßung beginnen.

#### Therapeutische Arzneimittelüberwachung

Die Dosis sollte in erster Linie auf der klinischen Beurteilung von Abstoßung und Verträglichkeit im Einzelfall unter Zuhilfenahme von Tacrolimus Talspiegel-Kontrollen im Vollblut beruhen.

Als Hilfsmittel für die Optimierung der Dosierung können zur Bestimmung der Tacrolimus-Konzentrationen im Vollblut mehrere Immunassays herangezogen werden. Die in der Literatur angegebenen Konzentrationen sind unter Berücksichtigung der verwendeten Methoden sorgfältig mit individuellen Werten zu vergleichen. In der gegenwärtigen klinischen Praxis werden Vollblutkonzentrationen mit Immunassay-Methoden überwacht. Es besteht eine gute Korrelation zwischen Tacrolimus-Talspiegeln und systemischer Exposition ( $AUC_{0-24}$ ), die zwischen den Formulierungen mit sofortiger Freisetzung und Envarsus vergleichbar ist.

Nach der Transplantation ist eine Überwachung der Talspiegel von Tacrolimus geboten. Die Bestimmung der Tacrolimus-Talspiegel sollte ca. 24 Stunden nach der Gabe von Envarsus unmittelbar vor der nächsten Dosis erfolgen. Blut-Talspiegel von Tacrolimus sollten auch nach Umstellung von Tacrolimus-Arzneimitteln, Dosisanpassungen, Änderungen der immunsuppressiven Therapie oder bei gleichzeitiger Anwendung von Substanzen, welche die Tacrolimus-Vollblutkonzentration verändern könnten, eng kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.5). Die Häufigkeit der Blutspiegelbestimmungen richtet sich nach den klinischen Umständen. Da Tacrolimus eine Substanz mit einer niedrigen Clearance ist, können nach Anpassungen des Envarsus-Dosisregime mehrere Tage erforderlich sein, bis das angestrebte Steady State erreicht ist.

Die Daten von klinischen Studien lassen darauf schließen, dass eine erfolgreiche Behandlung in den meisten Fällen möglich ist, wenn die Tacrolimus-Talspiegel im Blut 20 ng/ml nicht überschreiten. Bei der Beurteilung von Vollblutspiegeln ist die klinische Situation des Patienten zu berücksichtigen. In der klinischen Praxis liegen die Talspiegel im Vollblut in der ersten Zeit nach einer Nierentransplantation gewöhnlich im Bereich von 5-20 ng/ml und während der darauffolgenden Erhaltungstherapie bei 5-15 ng/ml.

#### Spezielle Patientenpopulationen

##### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Zur Aufrechterhaltung der Tacrolimus-Talblutspiegel im angestrebten Zielbereich kann bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen eine Herabsetzung der Dosis erforderlich sein.

##### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Da die Nierenfunktion keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Tacrolimus ausübt, kann davon ausgegangen werden (siehe Abschnitt 5.2), dass eine Dosisanpassung nicht erforderlich ist. Aufgrund

des nephrotoxischen Potentials von Tacrolimus wird jedoch eine sorgfältige Überwachung der Nierenfunktion (einschließlich einer regelmäßigen Bestimmung der Serumkreatininspiegel, einer Berechnung der Kreatininclearance und einer Überwachung des Harnvolumens) empfohlen.

#### *Ethnische Zugehörigkeit*

Im Vergleich zu Kaukasiern benötigen Patienten mit schwarzer Hautfarbe höhere Tacrolimus-Dosen, um ähnliche Talspiegel zu erreichen. In klinischen Studien wurden Patienten von zweimal täglich Prograf im Verhältnis von 0,85:1 mg auf Envarsus umgestellt.

#### *Geschlecht*

Es gibt keine Hinweise darauf, dass männliche und weibliche Patienten andere Dosen benötigen, um ähnliche Talspiegel zu erreichen.

#### *Ältere Patienten (> 65 Jahre)*

Es gibt bislang keine Anhaltspunkte dafür, dass bei älteren Patienten eine Dosisanpassung erforderlich ist.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Envarsus bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Envarsus ist eine orale Tacrolimus-Formulierung zur einmal täglichen Einnahme. Es empfiehlt sich, die orale Tagesdosis von Envarsus einmal täglich einzunehmen.

Die Patienten sind zu informieren, dass das Trockenmittel nicht eingenommen werden darf. Die Tabletten sind sofort nach der Entnahme aus der Blisterpackung vollständig mit Flüssigkeit (am besten mit Wasser) zu schlucken. Zur Gewährleistung einer maximalen Resorption ist Envarsus im Nüchternzustand einzunehmen (siehe Abschnitt 5.2).

Envarsus darf **nicht** durch andere erhaltliche Tacrolimus-haltige Arzneimittel (sofortige Freisetzung oder verlängerte Freisetzung) in der gleichen Dosierung ersetzt werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Überempfindlichkeit gegen sonstige Makrolide.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Anwendungsfehler, einschließlich unachtsamer, unbeabsichtigter oder unbeaufsichtigter Umstellung zwischen Tacrolimus-Formulierungen mit unmittelbarer oder retardierter Freisetzung, sind mit Tacrolimus beobachtet worden. Das hat zu schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen geführt, einschließlich Transplantatabstoßungen oder anderen unerwünschten Wirkungen, welche in Folge von Tacrolimus-Unter- oder Überexposition auftreten können. Patienten sollten stets dieselbe Tacrolimus-Formulierung und die entsprechende tägliche Dosierung beibehalten; Umstellungen der Formulierung oder des Regimes sollten nur unter der engmaschigen Kontrolle eines in der Transplantation erfahrenen Mediziners vorgenommen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Envarsus wird aufgrund der begrenzten Datenlage zur Sicherheit und/oder Wirksamkeit nicht für die Anwendung bei Kindern unter 18 Jahren empfohlen.

Zur Behandlung erwachsener Patienten mit Transplantatabstoßung, die sich gegenüber anderen Immunsuppressiva als therapieresistent erwiesen, liegen noch keine klinischen Studien für die retardierte Formulierung Envarsus vor.

Zur Prophylaxe der Transplantatabstoßung bei erwachsenen Empfängern eines Herz-, Lungen-, Pankreas- oder Darmtransplantats liegen noch keine klinischen Daten für Envarsus vor.

In der ersten Phase nach der Transplantation sind folgende Parameter routinemäßig zu überwachen: Blutdruck, EKG, neurologischer Status, Sehvermögen, Nüchternwerte des Blutzuckerspiegels, Elektrolyte (insbesondere Kalium), Leber- und Nierenfunktionstests, hämatologische Parameter, Blutgerinnungswerte und Plasmaproteinbestimmung. Bei klinisch bedeutsamen Veränderungen ist eine Anpassung des immunsuppressiven Regimes zu erwägen.

Wenn Substanzen mit einem Wechselwirkungspotenzial (siehe Abschnitt 4.5), insbesondere starke CYP3A4-Inhibitoren (wie z. B. Telaprevir, Boceprevir, Ritonavir, Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol, Telithromycin oder Clarithromycin) oder CYP3A4-Induktoren (wie z. B. Rifampin oder Rifabutin), mit Tacrolimus kombiniert werden, sollten die Tacrolimus-Blutspiegel überwacht werden, damit gegebenenfalls die Tacrolimus Dosis angepasst werden kann, um die entsprechende Exposition von Tacrolimus zu erhalten.

Wegen möglicher Wechselwirkungen, die zu einer Herabsetzung der Tacrolimus-Spiegel im Blut und einer Abschwächung der klinischen Wirkung von Tacrolimus führen können, ist die Einnahme pflanzlicher Präparate, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, während einer Behandlung mit Envarsus zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Gabe von Ciclosporin und Tacrolimus ist zu vermeiden. Bei Patienten, die Tacrolimus im Anschluss an eine Ciclosporin-Behandlung erhalten, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Eine hohe Kaliumaufnahme oder Kalium-sparende Diuretika sollten vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Bestimmte Kombinationen von Tacrolimus mit Substanzen, die bekannte nephrotoxische oder neurotoxische Effekte haben, könnten das Risiko des Auftretens dieser Effekte erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

Das Ansprechen auf Impfungen kann durch Immunsuppressiva beeinträchtigt werden und eine während der Behandlung mit Tacrolimus durchgeführte Impfung kann sich als weniger wirksam erweisen. Die Anwendung von Lebendimpfstoffen sollte vermieden werden.

#### Gastrointestinale Erkrankungen

Bei Patienten unter einer Tacrolimus-Therapie wurden gastrointestinale Perforationen berichtet. Da die gastrointestinale Perforation ein medizinisch bedeutsames Ereignis darstellt, das zu lebensbedrohlichen oder schwerwiegenden gesundheitlichen Konsequenzen führen kann, sollte unmittelbar nach Auftreten entsprechender Symptome oder Anzeichen eine adäquate Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Bei Patienten mit Diarrhö ist eine besonders sorgfältige Überwachung der Tacrolimus-Konzentrationen im Blut geboten, da die Tacrolimus-Blutspiegel unter solchen Umständen erheblichen Schwankungen unterworfen sein können.

#### Herzerkrankungen

In seltenen Fällen war unter Tacrolimus eine als Kardiomyopathie bezeichnete Kammer- oder Septumhypertrophie zu beobachten. Diese Störung war in den meisten Fällen reversibel und trat bei Tacrolimus-Talspiegeln im Blut auf, die weit über den empfohlenen Höchstgrenzen lagen. Weitere Faktoren, die das Risiko solcher klinischen Störungen erhöhen, sind ein bereits bestehendes Herzleiden, eine Behandlung mit Kortikosteroiden, Bluthochdruck, Nieren- oder Leberfunktionsstörungen, Infektionen, Flüssigkeitsüberbelastung und Ödem. Dementsprechend sind stark gefährdete Patienten unter einer massiven Immunsuppression z. B. mittels Echokardiogramm



oder EKG vor und nach der Transplantation zu überwachen (z. B. zuerst nach 3 Monaten und dann nach 9-12 Monaten). Bei auffälligen Befunden kommt eine Herabsetzung der Dosierung von Envarsus oder eine Umstellung auf ein anderes Immunsuppressivum in Betracht. Tacrolimus kann die QT-Zeit verlängern. Derzeit liegt kein eindeutiger Nachweis dafür vor, dass Tacrolimus *Torsades de Pointes* verursacht. Bei Patienten mit bestehender Diagnose oder bei Verdacht auf ein kongenitales Long QT-Syndrom ist Vorsicht geboten.

#### Lymphoproliferative Erkrankungen und Malignome

Es liegen Berichte über Patienten unter Tacrolimus-Therapie vor, die EBV -assoziierte lymphoproliferative Erkrankungen entwickelt haben (siehe Abschnitt 4.8). Eine Kombination mit gleichzeitig gegebenen Immunsuppressiva wie Antilymphozyten-Antikörpern (d. h. Basiliximab, Daclizumab) erhöht das Risiko von EBV-assoziierten lymphoproliferativen Erkrankungen. Es gibt Berichte über EBV-Viral Capsid Antigen (VCA) -negative Patienten, die ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung lymphoproliferativer Erkrankungen haben. Aus diesem Grunde sollte bei dieser Patientengruppe vor Beginn der Therapie mit Envarsus die EBV-VCA-Serologie untersucht werden. Während der Behandlung ist eine sorgfältige Kontrolle mittels EBV-PCR zu empfehlen. Ein positives Ergebnis mit EBV-PCR kann sich über Monate manifestieren und ist *per se* nicht gleichbedeutend mit einer lymphoproliferativen Erkrankung oder Lymphomen.

Wie bei anderen immunsuppressiven Verbindungen ist nicht bekannt, wie groß das Risiko des Auftretens eines sekundären Karzinoms ist (siehe Abschnitt 4.8).

Wie bei anderen Immunsuppressiva sollte die Einwirkung von Sonnenlicht oder UV-Licht wegen des möglichen Risikos maligner Hautveränderungen durch geeignete Kleidung und Verwendung eines Sonnenschutzmittels mit einem hohen Schutzfaktor eingeschränkt werden.

Patienten unter Immunsuppressionstherapie, einschließlich Therapie mit Envarsus, haben ein erhöhtes Risiko für opportunistische Infektionen (mit Bakterien, Pilzen, Viren und Protozoen). Dazu gehören BK-Virus-assoziierte Nephropathie und JC-Virus-assoziierte progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML). Diese Infektionen sind oftmals mit einer hohen Gesamt-Immunsuppression verbunden und können zu ernsthaften oder lebensbedrohlichen Situationen führen, die Ärzte bei der Differentialdiagnose bei immunsupprimierten Patienten mit sich verschlechternder Nierenfunktion oder mit neurologischen Symptomen bedenken müssen.

Bei Patienten unter Tacrolimus-Behandlung wurde über die Entwicklung eines Posterioren Reversiblen Enzephalopathie-Syndroms (PRES) berichtet. Wenn Patienten, die Tacrolimus einnehmen, Symptome für PRES wie Kopfschmerzen, veränderten Bewusstseinszustand, Krämpfe und Sehstörungen zeigen, sollte eine radiologische Untersuchung (z. B. MRI) durchgeführt werden. Sollte PRES festgestellt werden, ist eine adäquate therapeutische Kontrolle von Blutdruck und Krämpfen und ein sofortiges Absetzen der systemischen Tacrolimus-Behandlung angeraten. Die meisten Patienten erholen sich vollständig, nachdem geeignete Maßnahmen ergriffen wurden.

#### Pure Red Cell Aplasia (PRCA, Erythroblastopenie)

Bei Patienten, die eine Tacrolimus-Therapie erhielten, wurden Fälle von Pure Red Cell Aplasia (PRCA) berichtet. Alle Patienten berichteten Risikofaktoren für eine PRCA wie Parvovirus B19-Infektion sowie Grunderkrankungen oder begleitenden Arzneimitteln, die mit einer PRCA assoziiert sind.

### Spezielle Patientenpopulationen

Es gibt nur begrenzte Erfahrung bei nicht-kaukasischen Patienten und Patienten mit erhöhtem immunologischen Risiko (z. B. nach Retransplantation, Nachweis panel-reaktiver Antikörper, PRA).

Eine Dosisreduktion kann möglicherweise bei Patienten, die eine schwere Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.2) aufweisen, erforderlich sein.

### Sonstige Bestandteile

Envarsus enthält Lactose. Patienten, die an der seltenen angeborenen Galaktose-Intoleranz, Laktase-Mangel oder Glucose-Galaktose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Systemisch verfügbares Tacrolimus wird durch CYP3A4 in der Leber metabolisiert. Es gibt auch Hinweise auf eine gastrointestinale Verstoffwechslung durch CYP3A4 in der Darmwand. Die gleichzeitige Anwendung von Substanzen, die als Hemmer oder Induktoren von CYP3A4 bekannt sind, kann den Stoffwechsel von Tacrolimus beeinflussen und folglich die Blutwerte von Tacrolimus erhöhen oder senken.

Es wird dringend empfohlen, die Tacrolimus-Blutspiegel sowie die Nierenfunktion und andere Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Gabe von Substanzen, die den CYP3A4-Stoffwechsel verändern oder auf andere Weise die Tacrolimus-Blutspiegel beeinflussen können, engmaschig zu überwachen und die Tacrolimus-Dosis zur Aufrechterhaltung einer vergleichbaren Tacrolimus-Exposition entsprechend anzupassen oder zu unterbrechen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

### *CYP3A4 Inhibitoren, die potentiell zu erhöhten Tacrolimus-Blutspiegeln führen*

Eine Erhöhung der Blutspiegel von Tacrolimus konnte in der Klinik unter folgenden Substanzen nachgewiesen werden:

Eine stark ausgeprägte Wechselwirkung wurde mit Antimykotika wie Ketoconazol, Fluconazol, Itraconazol und Voriconazol sowie mit dem Makrolid-Antibiotikum Erythromycin, HIV-Proteasehemmern (z. B. Ritonavir, Nelfinavir, Saquinavir) oder HCV-Proteaseinhibitoren (z. B. Telaprevir, Boceprevir) beobachtet. Bei gleichzeitiger Verwendung solcher Substanzen muss die Tacrolimus-Dosis bei nahezu allen Patienten herabgesetzt werden.

Pharmakokinetikstudien ergaben, dass der Anstieg der Blutspiegel hauptsächlich aus der erhöhten oralen Bioverfügbarkeit von Tacrolimus, bedingt durch die Hemmung der gastrointestinalen Verstoffwechslung, resultiert. Die Auswirkung auf die Leber-Clearance ist weniger ausgeprägt.

Schwächer ausgeprägte Wechselwirkungen waren mit Clotrimazol, Clarithromycin, Josamycin, Nifedipin, Nifedipin, Nifedipin, Diltiazem, Verapamil, Amiodaron, Danazol, Ethinylestradiol, Omeprazol und Nefazodon zu verzeichnen.

*In vitro* konnte gezeigt werden, dass folgende Substanzen potenzielle Hemmstoffe des Tacrolimus-Stoffwechsels sind: Bromocriptin, Kortison, Dapson, Ergotamin, Gestoden, Lidocain, Mephentoin, Miconazol, Midazolam, Nilvadipin, Norethindron, Chinidin, Tamoxifen und (Triacetyl)oleandomycin. Es wurde berichtet, dass Grapefruitsaft den Tacrolimus-Blutspiegel erhöht und daher sollte Grapefruitsaft vermieden werden.

Lansoprazol und Ciclosporin können potenziell den CYP3A4-vermittelten Stoffwechsel von Tacrolimus hemmen und somit die Tacrolimus-Vollblutkonzentration erhöhen.

### *Andere Interaktionen, die potenziell zu erhöhten Tacrolimus-Blutspiegeln führen*

Tacrolimus wird in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden. Mögliche Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, die eine hohe Affinität zu Plasmaproteinen aufweisen (z. B. nichtsteroidale Antiphlogistika, orale Antikoagulanzen, orale Antidiabetika), sind zu berücksichtigen.

Andere mögliche Wechselwirkungen, die zu erhöhter systemischer Exposition von Tacrolimus führen können, sind Prokinetika (wie Metoclopramid und Cisaprid), Cimetidin und Magnesium-Aluminiumhydroxid.

#### *CYP3A4 Inhibitoren, die potenziell zu reduzierten Tacrolimus-Blutspiegeln führen*

Eine Herabsetzung der Blutspiegel von Tacrolimus konnte in der Klinik unter folgenden Substanzen nachgewiesen werden:

Eine stark ausgeprägte Wechselwirkung wurde mit Rifampicin, Phenytoin und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) festgestellt. Hier sind in fast allen Fällen höhere Tacrolimus-Dosen erforderlich. Auch mit Phenobarbital wurden klinisch bedeutsame Wechselwirkungen beobachtet. Unter Erhaltungsdosen von Kortikosteroiden war eine Herabsetzung der Tacrolimus-Blutspiegel zu verzeichnen.

Hochdosiertes Prednisolon oder Methylprednisolon, wie es bei akuten Abstoßungsreaktionen eingesetzt wird, kann die Konzentration von Tacrolimus im Blut erhöhen oder senken.

Carbamazepin, Metamizol und Isoniazid können die Tacrolimus-Konzentrationen im Blut herabsetzen.

#### Wirkung von Tacrolimus auf den Stoffwechsel anderer Arzneimittel

Tacrolimus ist als CYP3A4-Hemmer bekannt; daher kann die gleichzeitige Anwendung von Tacrolimus mit Arzneimitteln, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, deren Stoffwechsel beeinträchtigen.

Bei gleichzeitiger Gabe von Tacrolimus wird die Halbwertszeit von Ciclosporin verlängert. Darüber hinaus kann es auch zu synergistischen/additiven nephrotoxischen Effekten kommen. Aus diesen Gründen wird die gleichzeitige Gabe von Ciclosporin und Tacrolimus nicht empfohlen. Bei Patienten, die Tacrolimus im Anschluss an eine Ciclosporin-Behandlung erhalten, ist ebenfalls Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Es konnte gezeigt werden, dass Tacrolimus den Phenytoinspiegel im Blut erhöht.

Da Tacrolimus die Clearance von Steroid-Kontrazeptiva herabsetzt und damit die Hormonexposition erhöhen kann, ist bei Entscheidungen über empfängnisverhütende Maßnahmen besonders vorsichtig vorzugehen.

Über die Wechselwirkungen zwischen Tacrolimus und Statinen liegt nur eine beschränkte Anzahl von klinischen Daten vor, die darauf schließen lassen, dass die Pharmakokinetik der Statine durch die gleichzeitige Gabe von Tacrolimus kaum beeinflusst wird.

Die Ergebnisse von Tierversuchen haben gezeigt, dass Tacrolimus potentiell die Clearance von Pentobarbital und Phenazon verringert und deren Halbwertszeit verlängern kann.

#### Andere Wechselwirkungen, die zu klinisch ungünstigen Effekten führen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tacrolimus und anderen Arzneimitteln mit nephrotoxischen oder neurotoxischen Wirkungen können diese Effekte verstärkt werden (z. B. Aminoglykoside, Gyrasehemmer, Vancomycin, Cotrimoxazol, nichtsteroidale Antiphlogistika, Ganciclovir oder Aciclovir).

Eine Verstärkung der Nephrotoxizität konnte nach Gabe von Amphotericin B und Ibuprofen in Verbindung mit Tacrolimus beobachtet werden.

Da es unter Tacrolimus zu einer Hyperkaliämie oder zur Verstärkung einer bereits bestehenden Hyperkaliämie kommen kann, ist eine hohe Kaliumzufuhr oder die Verwendung kaliumsparender Diuretika (z. B. Amilorid, Triamteren oder Spironolacton) zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Das Ansprechen auf Impfungen kann durch Immunsuppressiva beeinträchtigt werden und eine während der Behandlung mit Tacrolimus durchgeführte Impfung kann sich als weniger wirksam erweisen. Die Verwendung von Lebendimpfstoffen sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Die Ergebnisse von Untersuchungen am Menschen lassen erkennen, dass Tacrolimus die Plazentaschranke passiert. Die Resultate einer geringen Zahl von Untersuchungen an Transplantationspatienten liefern keinen Hinweis darauf, dass unter Tacrolimus im Vergleich zu

anderen Immunsuppressiva ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Wirkungen im Hinblick auf den Verlauf und das Ergebnis der Schwangerschaft besteht. Allerdings wurden Fälle von Fehlgeburten beschrieben. Bisher sind keine anderen einschlägigen epidemiologischen Daten verfügbar. Die Gabe von Tacrolimus an Schwangere kommt in Betracht, wenn keine sicherere Alternative zur Verfügung steht und wenn das potenzielle Risiko für den Fötus durch den wahrgenommenen Nutzen einer solchen Behandlung gerechtfertigt ist. Bei *in utero* Exposition empfiehlt sich eine Überwachung des Neugeborenen auf eventuelle schädliche Wirkungen von Tacrolimus (insbesondere hinsichtlich seiner Wirkung auf die Nieren). Es besteht das Risiko einer Frühgeburt (< 37 Woche) (Inzidenz von 66 von 123 Geburten, d. h. 53,7%, jedoch zeigten die Daten, dass die Mehrheit der Neugeborenen ein normales Geburtsgewicht bezogen auf das Gestationsalter hatten) und einer Hyperkaliämie des Neugeborenen (Inzidenz von 8 von 111 Neugeborenen, d.h. 7,2%), die sich allerdings spontan wieder normalisiert. Bei Ratten und Kaninchen verursachte Tacrolimus in Dosen, die auf das Muttertier toxisch wirken, eine embryofetale Toxizität (siehe Abschnitt 5.3).

#### Stillzeit

Die Ergebnisse von Untersuchungen am Menschen haben gezeigt, dass Tacrolimus in die Muttermilch ausgeschieden wird. Da eine Schädigung des Säuglings nicht ausgeschlossen werden kann, sollte während der Einnahme von Envarsus nicht gestillt werden.

#### Fertilität

In Ratten wurde ein negativer Effekt von Tacrolimus auf die männliche Fertilität, in Form reduzierter Spermienanzahl und -motilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Envarsus kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Tacrolimus kann visuelle und neurologische Störungen hervorrufen. Solche Effekte können bei Anwendung von Envarsus im Zusammenwirken mit Alkohol verstärkt in Erscheinung treten.

Es wurden keine Studien bezüglich der Wirkungen von Tacrolimus (Envarsus) auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Nebenwirkungsprofil von Immunsuppressiva lässt sich oft wegen der Grunderkrankung des Patienten und der gleichzeitigen Behandlung mit einer Vielzahl anderer Arzneimittel nicht genau feststellen.

Die häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen unter Tacrolimus (aufgetreten bei > 10 % der Patienten) sind Tremor, Niereninsuffizienz, hyperglykämische Zustände, Diabetes mellitus, Hyperkaliämie, Infektionen, Hypertonie, Schlafstörungen.

#### Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wird folgendermaßen definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

#### Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Wie bekanntermaßen bei anderen hochwirksamen Immunsuppressiva ist bei Patienten, die mit Tacrolimus behandelt werden, die Anfälligkeit für Infektionen (virale, bakterielle, mykotische, protozoale) häufig erhöht. Bereits bestehende Infektionen können sich verschlechtern. Infektionen können sich lokal oder systemisch manifestieren.

Fälle von BK-Virus-assoziiierter Nephropathie und JC-Virus-assoziiierter progressiver multifokaler Leukoencephalopathie (PML) wurden bei Patienten unter Immunsuppressionstherapie, einschließlich Tacrolimus, berichtet.

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Bei Patienten, welche mit Immunsuppressiva behandelt werden, erhöht sich das Risiko einer Tumorentwicklung. Es wurde über gutartige oder bösartige Neoplasmen einschließlich EBV-assoziierte lymphoproliferative Erkrankungen und Hauttumoren in Verbindung mit der Behandlung mit Tacrolimus berichtet.

Erkrankungen des Immunsystems

Unter der Anwendung von Tacrolimus wurden allergische und anaphylaktoide Reaktionen beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

System- organklasse	Häufigkeit der Nebenwirkungen					
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<u>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</u>		Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, abnorme Erythrozytenwerte, Leukozytose	Blutgerinnungsstörungen, Panzytopenie, Neutropenie, abnorme Gerinnungs- und Blutungswerte	Thrombotische thrombozytopenische Purpura, Hypoprotrombinämie		Pure Red Cell Aplasia (Erythroblastopenie), Agranulozytose, hämolytische Anämie
<u>Endokrine Erkrankungen</u>				Hirsutismus		

System- organklasse	Häufigkeit der Nebenwirkungen					
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<u>Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen</u>	Diabetes mellitus, hyperglykämische Zustände, Hyperkaliämie	Anorexie, metabolische Azidose, andere Elektrolytstörungen, Hyponatriämie, Flüssigkeitsüberlastung, Hyperurikämie, Hypomagnesiämie, Hypokaliämie, Hypokalziämie, Appetitverminderung, Hypercholesterinämie, Hyperlipidämie, Hypertriglyceridämie, Hypophosphatämie	Dehydratation, Hypoglykämie, Hypoproteinämie, Hyperphosphatämie			
<u>Psychiatrische Erkrankungen</u>	Schlaflosigkeit	Verwirrtheit und Desorientiertheit, Depression, Angstzustände, Halluzinationen, Geisteskrankheiten, depressive Verstimmung, depressive Erkrankungen und Störungen, Alpträume	Psychotische Störung			

System- organklasse	Häufigkeit der Nebenwirkungen					
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<u>Erkrankungen des Nerven- systems</u>	Kopfschmerzen, Tremor	Störungen des Nerven- systems, Krampfanfälle, Bewusstseinsstörungen, periphere Neuropathien, Schwindelgefühl, Parästhesien und Dysästhesien, Schreibstörung	Enzephalopathie, Blutungen im Zentralnervensystem und Apoplexie, Koma, Sprachstörungen, Paralyse und Parese, Amnesie	Erhöhter Tonus	Myasthenie	
<u>Augenerkrankungen</u>		Augenerkrankungen, verschwommenes Sehen, Photophobie	Katarakt	Blindheit		
<u>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</u>		Tinnitus	Hörschwäche	Neurosensorische Taubheit	Eingeschränktes Hörvermögen	

System- organklasse	Häufigkeit der Nebenwirkungen					
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<u>Herz- erkrankungen</u>		Ischämische Störungen der Herzkranzgefäße, Tachykardie	Herzinsuffizienz, ventrikuläre Arrhythmien und Herzstillstand, supraventrikuläre Arrhythmien, Kardiomyopathie, Auffälligkeiten bei EKG-Untersuchungen, ventrikuläre Hypertrophie, Palpitationen, abnorme Herz- und Pulsfrequenz	Perikarderguss	Abnormales Echokardiogramm	
<u>Gefäß- erkrankungen</u>	Hypertonie	Thromboembolische und ischämische Ereignisse, hypotensive Gefäßerkrankungen, Hämorrhagie, periphere Gefäßerkrankungen	Venenthrombose der tiefen Extremitäten, Schock, Infarkt			
<u>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</u>		Erkrankungen des Lungenparenchyms, Dyspnoe, Pleuraerguss, Husten, Pharyngitis, Anschwellen und Entzündung der Nasenschleimhaut	Ateminsuffizienz, Erkrankungen der Atemwege, Asthma	akutes Atemnotsyndrom		



System- organklasse	Häufigkeit der Nebenwirkungen					
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<u>Erkrankungen des Gastro- intestinal- trakts</u>	Diarrhö, Übelkeit	Gastro- intestinale Zeichen und Symptome, Erbrechen, Schmerzen im Magen- Darm- Bereich und Abdomen, gastro- intestinaler Entzündungs- zustand, Blutungen aus dem Magen- Darm-Trakt, Magen- Darm- Geschwür und Perforation, Aszites, Stomatitis und Ulzeration, Obstipation, dyspeptische Zeichen und Symptome, Flatulenz, Blähungen und Aufgebläh- theit, weicher Stuhl	Akute und chronische Pankreatitis, Peritonitis, erhöhte Blut- amylase- werte, Ileus paralyticus, gastro- ösophageale Reflux- krankheit, beein- trächtigte Magen- entleerung	Pankreas- pseudo- zyste, Subileus		
<u>Leber- und Gallen- erkrankungen</u>	Anormale Ergebnisse bei Leber- funktions- tests	Erkrankun- gen der Gallenwege, hepato- zelluläre Schäden und Hepatitis, Cholestase und Gelbsucht		Mit Venen- verschluss einher- gehende Leber- erkrankung , Thrombose der Leber- arterie	Leber- versagen	

System- organklasse	Häufigkeit der Nebenwirkungen					
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes</u>		Exanthem, Pruritus, Alopezie, Akne, vermehrtes Schwitzen	Dermatitis, Photo- sensibilität	Toxische epidermale Nekrolyse (Lyell- Syndrom)	Stevens- Johnson- Syndrom	
<u>Skelett- muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen</u>		Gelenk- schmerzen, Rücken- schmerzen, Muskel- krämpfe, Glieder- schmerzen	Gelenk- erkrank- ungen			
<u>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</u>	Nieren- funktions- störung	Nieren- insuffizienz, akute Nieren- insuffizienz, toxische Nephro- pathie, Tubulus- nekrose, Veränderun- gen des Harns, Oligurie, Störungen von Harnblase und Harnröhre	Hämolytisch -urämisches Syndrom, Anurie		Nephro- pathie, hämorrhagi- sche Zystitis	
<u>Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse</u>			Dys- menorrhö und Gebärmutter- blutung			

System- organklasse	Häufigkeit der Nebenwirkungen					
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<u>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab- reichungsort</u>		fieberhafte Erkrankun- gen, Schmerzen und Beschwer- den, asthenische Zustände, Ödeme, gestörtes Empfinden der Körper- temperatur, erhöhte Blutspiegel der alkalischen Phosphatase, Gewichts- zunahme	Gewichts- abnahme, grippe- ähnliche Erkrankun- gen, erhöhte Laktat- dehydroge- nasekon- zentrationen im Blut, Zitterigkeit, Krankheits- gefühl, multiples Organ- versagen, Druckgefühl in der Brust, Temperatur- unverträglich- keit	Sturz, Ulkus, Beklem- mung in der Brust, beeinträch- tigte Beweglich- keit, Durst	Zunahme des Fett- gewebes	
<u>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplika- tionen</u>		Primäre Funktions- störung des Transplan- tats				

Anwendungsfehler, einschließlich unachtsamer, unbeabsichtigter oder unbeaufsichtigter Umstellung zwischen Tacrolimus-Formulierungen mit unmittelbarer oder retardierter Freisetzung, sind beobachtet worden. Eine Reihe von damit zusammenhängenden Transplantatabstoßungen ist berichtet worden.

In klinischen Studien an Nierentransplantationspatienten, die Envarsus erhielten, waren die häufigsten Nebenwirkungen (bei mindestens 2 % der Patienten) Tremor, Diabetes mellitus, erhöhte Kreatininwerte im Blut, Harnwegsinfektionen, Bluthochdruck, BK-Virusinfektion, Nierenfunktionsstörungen, Durchfall, Toxizität verschiedener Mittel und toxische Nephropathie, von denen jeweils bekannt ist, dass sie unter immunsuppressiver Therapie in der jeweiligen Patientenpopulation auftreten. Alles in allem scheint es keine signifikanten Unterschiede im Muster der unerwünschten Ereignisse, bei denen ein Zusammenhang mit dem verabreichten Arzneimittel vermutet wird, zwischen einmal täglich Envarsus und Tacrolimus-Kapseln mit sofortiger Freisetzung (Prograf) zu geben.

In klinischen Studien an Lebertransplantationspatienten, die Envarsus erhielten, waren die häufigsten Nebenwirkungen (bei mindestens 2 % der Patienten), Tremor, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Hyperkaliämie, Bluthochdruck, Nierenversagen, erhöhte Kreatininwerte im Blut, Schwindel, Hepatitis C, Muskelkrämpfe, Dermaphytosen, Leukopenie, Sinusitis und URTI, von denen jeweils bekannt ist, dass sie unter immunsuppressiver Therapie in der jeweiligen Patientenpopulation auftreten. Wie bei den Nierentransplantatempfängern, scheint es keine signifikanten Unterschiede im Muster der unerwünschten Arzneimittelwirkungen, bei denen ein Zusammenhang mit dem

verabreichten Arzneimittel vermutet wird, zwischen einmal täglich Envarsus und Tacrolimus-Kapseln mit sofortiger Freisetzung (Prograf) zu geben.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem\* anzuzeigen.

### **4.9 Überdosierung**

Bisher liegen nur wenige Erfahrungen mit Überdosierung vor. Es wurde über mehrere Fälle berichtet, in denen Tacrolimus versehentlich in zu hohen Dosen eingenommen wurde. Dabei wurden unter anderem folgende Symptome beobachtet: Tremor, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Infektionen, Urtikaria, Lethargie und erhöhte Blut-Harnstoff-Stickstoff-, Serumkreatinin- und Alaninaminotransferasespiegel.

Ein spezifisches Antidot zu Tacrolimus ist nicht verfügbar. Im Falle einer Überdosierung sind allgemein unterstützende Maßnahmen und eine symptomatische Behandlung angezeigt.

Aufgrund seines hohen Molekulargewichts, seiner geringen Wasserlöslichkeit und der hohen Bindung an Erythrozyten und Plasmaproteine kann angenommen werden, dass Tacrolimus nicht dialysierbar ist. Es liegen vereinzelte Erfahrungen über Patienten mit sehr hohen Tacrolimus-Konzentrationen im Plasma vor, bei denen der Einsatz von Hämofiltration bzw. Diafiltration toxische Tacrolimus-Spiegel senken konnte. Im Falle einer oralen Intoxikation können eine Magenspülung und/oder die Einnahme von adsorbierenden Mitteln (z. B. Aktivkohle) von Nutzen sein, wenn sie kurz nach der Überdosierung zum Einsatz kommen.

Es sollte jedoch beachtet werden, dass es keine direkten Erfahrungen mit Überdosierungen von Envarsus gibt.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Calcineurin-Inhibitoren, ATC-Code: L04AD02

#### Wirkmechanismus

Auf molekularer Ebene dürften die Wirkungen von Tacrolimus durch seine Bindung an ein zytosolisches Protein (FKBP12) vermittelt werden, das für die Anreicherung der Verbindung im Zellinnern verantwortlich ist. Der Komplex aus FKBP12 und Tacrolimus geht mit Calcineurin eine spezifische und kompetitive Bindung ein und inhibiert Calcineurin. Dies führt zu einer calciumabhängigen Hemmung von Signaltransduktionswegen in der T-Zelle und verhindert damit die Transkription einer bestimmten Reihe von Zytokin-Genen.

Tacrolimus ist ein hochwirksames Immunsuppressivum, dessen Aktivität sowohl *in vitro* als auch *in vivo* nachgewiesen werden konnte.

Tacrolimus hemmt speziell die Bildung zytotoxischer Lymphozyten, die für die Transplantatabstoßung in erster Linie verantwortlich sind. Tacrolimus unterdrückt die Aktivierung der T-Zellen und die von den T-Helferzellen abhängige Proliferation der B-Zellen, ferner die Bildung von Lymphokinen (wie Interleukin-2, Interleukin-3 und  $\gamma$ -Interferon) sowie die Expression des Interleukin-2-Rezeptors.

#### Ergebnisse aus klinischen Studien mit einmal täglich angewendetem Tacrolimus, Envarsus

##### *Nierentransplantation*

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Envarsus und Prograf wurde, jeweils in Kombination mit Mycophenolatmofetil (MMF) und Kortikosteroiden und IL-2-Rezeptor-Antagonisten, dem Behandlungsstandard, in einer randomisierten doppelblinden, Doppel-Dummy-Studie bei 543 neuen Nierentransplantatempfängern verglichen.

Der Prozentsatz an Patienten mit einer oder mehr Episoden von klinisch vermuteten und behandelten Abstoßungsreaktionen während der 360 Tage dauernden Studie betrug in der Envarsus-Gruppe (N = 268) 13,8 % und 15,6 % in der Gruppe, die Prograf erhielt (N = 275) erhielt. Die Ereignisrate der durch zentral befundete Biopsie-bestätigten akuten Abstoßungsreaktionen (BPAR) während der 360 Tage dauernden Studie betrug in der Envarsus-Gruppe (N = 268) 13,1% und 13,5 % in der Gruppe, die Prograf erhielt (N = 275) erhielt. Die Wirksamkeits-Versagerrate, die mit dem kombinierten Endpunkt aus Tod, Transplantatverlust, zentral befundeter BPAR und der Rate der Patienten, die nicht nachverfolgt werden konnten, bestimmt wurde, betrug in der Envarsus 18,3 % und der Prograf-Gruppe 19,6 %. Die Behandlungsdifferenz (Envarsus - Prograf) betrug -1,35 % (95 % Konfidenzintervall [-7,94 %, 5,22 %]). Mit der Behandlung einhergehende tödliche Nebenwirkungen traten bei 1,8 % der Envarsus-Patienten und bei 2,5 % der Prograf-Patienten auf.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Envarsus und Prograf wurde, jeweils in Kombination mit Mycophenolatmofetil (MMF) oder Mycophenolat-Natrium (MPS) und Kortikosteroiden, bei 324 stabilen Nierentransplantatempfängern verglichen. Die Ereignisrate der durch lokal befundete Biopsie-bestätigten akuten Abstoßungsreaktionen (BPAR) während der 360 Tage dauernden Studie betrug in der Envarsus-Gruppe (N = 162) nach Umstellung von Prograf in einem Dosis-Verhältnis von 0,7:1 mg 1,2 % und 1,2 % in der Gruppe, die weiter Prograf (N = 162) erhielt. Die Wirksamkeits-Versagerrate ("efficacy failure rate"), die mit dem kombinierten Endpunkt aus Tod, Transplantatverlust, lokal befundeter BPAR und der Rate der Patienten, die nicht nachverfolgt werden konnten, definiert wurde, betrug in der Envarsus- und der Prograf-Gruppe jeweils 2,5 %. Die Behandlungsdifferenz (Envarsus - Prograf) betrug 0 % (95 % Konfidenzintervall [-4,21 %, 4,21 %]). Die Rate des Therapieversagens ("treatment failure rate"), die mit dem gleichen kombinierten Endpunkt, jedoch mit zentral befundeter BPAR bestimmt wurde, betrug 1,9 % in der Envarsus-Gruppe und 3,7 % in der Prograf-Gruppe (95 % Konfidenzintervall [-6,51 %, 2,31 %]). Mit der Behandlung einhergehende tödliche Nebenwirkungen traten bei 1,2 % der Envarsus-Patienten und bei 0,6 % der Prograf-Patienten auf.

#### *Lebertransplantation*

Die Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit von Envarsus und Kapseln mit Tacrolimus mit sofortiger Freisetzung (Prograf) wurde, jeweils in Kombination mit Kortikosteroiden, bei 117 Lebertransplantatempfängern untersucht, von denen 88 eine Behandlung mit Envarsus erhielten. In einer *de novo* Lebertransplantationsstudie wurden 29 Teilnehmer mit Envarsus behandelt. Die Ereignisrate an durch Biopsie bestätigten akuten Abstoßungen während der 360 Tage dauernden Studie unterschied sich nicht signifikant zwischen der Envarsus-Gruppe und der Gruppe, die Tacrolimus mit sofortiger Freisetzung erhielt. Die Häufigkeit der unter der Behandlung auftretenden tödlichen Nebenwirkungen in der kombinierten Population aus *de novo* und stabilen Lebertransplantationspatienten unterschied sich nicht signifikant zwischen der Envarsus-Gruppe und der Gruppe, die Tacrolimus mit sofortiger Freisetzung erhielt.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Die orale Bioverfügbarkeit von Envarsus war verringert, wenn das Arzneimittel nach einer Mahlzeit verabreicht wurde; die Resorption war um 55 % verringert, und die maximale Plasmakonzentration um 22 %, wenn es unmittelbar nach einer fettreichen Mahlzeit verabreicht wurde. Daher sollte Envarsus generell auf leeren Magen eingenommen werden, um eine maximale Resorption zu erzielen.

Beim Menschen konnte gezeigt werden, dass Tacrolimus aus dem gesamten Magen-Darm-Trakt resorbiert wird. Verfügbares Tacrolimus wird im Allgemeinen rasch resorbiert. Envarsus ist eine retardierte Tacrolimus-Formulierung. Dies führt zu einem verlängerten Resorptionsprofil nach oraler Gabe, wobei die maximale Blutkonzentration ( $C_{max}$ ) im Steady State im Durchschnitt nach ca. 6 Stunden  $t_{max}$  erreicht wird.

Die Resorption ist unterschiedlich, und die durchschnittliche Bioverfügbarkeit von oral gegebenem Tacrolimus liegt im Bereich von 20 %-25 % (individueller Schwankungsbereich bei erwachsenen

Patienten 6 %-43 %). Die orale Bioverfügbarkeit für Envarsus ist bei nierentransplantierten Patienten im Vergleich zu der gleichen Dosis Tacrolimus mit sofortiger Freisetzung (Prograf) ca. 40 % höher.

Im Vergleich zu Tacrolimus mit sofortiger Freisetzung (Prograf) und einer einmal täglichen Tacrolimus-Formulierung (Advagraf) wurden für Envarsus höhere  $C_{avg}$  (~ 50 %), eine verringerte Fluktuation zwischen Spitzen- und Talspiegeln ( $C_{max}/C_{min}$ ) und eine längere  $T_{max}$  gemessen. Die Mittelwerte für  $C_{max}$ , die prozentuale Fluktuation und der prozentuale Swing waren bei Verabreichung von Envarsus-Tabletten deutlich niedriger.

Im Steady State ist eine stark ausgeprägte Korrelation zwischen AUC und den Talspiegeln von Envarsus im Vollblut zu beobachten. Aus diesem Grund liefert die Überwachung der Talspiegel im Vollblut gute Schätzwerte für die systemische Exposition.

*In-vitro*-Test-Ergebnisse zeigen, dass sich *in vivo* durch Alkoholkonsum kein Risiko für eine unkontrollierte Wirkstofffreisetzung (Dose dumping) ergibt.

### Verteilung

Beim Menschen kann die Disposition von Tacrolimus nach einer intravenösen Infusion durch ein 2-Phasenmodell beschrieben werden.

Im systemischen Kreislauf wird Tacrolimus in hohem Maße an die Erythrozyten gebunden, so dass das Vollblut- zu Plasma-Konzentrationsverhältnis ca. 20:1 beträgt. Im Plasma wird Tacrolimus größtenteils (> 98,8 %) an Plasmaproteine gebunden, hauptsächlich an Serumalbumin und  $\alpha$ -1-saures Glykoprotein.

Tacrolimus wird im Organismus weitgehend verteilt. Im Steady State beträgt das auf die Plasmaspiegel bezogene Verteilungsvolumen ca. 1300 l (bei gesunden Probanden). Das auf der Grundlage von Vollblutkonzentrationen berechnete Verteilungsvolumen beträgt im Durchschnitt 47,6 l.

### Biotransformation

Tacrolimus wird weitgehend in der Leber metabolisiert, hauptsächlich durch das Cytochrom P450-3A4. Ferner unterliegt Tacrolimus in der Darmwand einer erheblichen Metabolisierung. Es konnten mehrere Metaboliten nachgewiesen werden, von denen *in vitro* nur einer eine mit dem Effekt von Tacrolimus vergleichbare, immunsuppressive Aktivität aufweist. Die anderen Metaboliten verursachen nur eine schwache oder überhaupt keine Immunsuppression. Im systemischen Kreislauf liegt nur einer der inaktiven Metaboliten in geringen Konzentrationen vor. Demnach leisten die Metaboliten keinen Beitrag zur pharmakologischen Wirkung von Tacrolimus.

### Elimination

Tacrolimus ist eine Substanz mit einer niedrigen Clearance. Bei gesunden Probanden beträgt die durchschnittliche Gesamtkörper-Clearance, die über Vollblutkonzentrationen ermittelt wurde, 2,25 l/h. Bei erwachsenen Leber-, Nieren- und Herztransplantationspatienten wurden Werte von 4,1 l/h, 6,7 l/h bzw. 3,9 l/h ermittelt. Faktoren wie ein niedriger Hämatokritwert und geringe Proteinkonzentrationen, die zu einer Zunahme der ungebundenen Fraktion von Tacrolimus führen, oder eine durch Behandlung mit Kortikosteroiden herbeigeführte Verstärkung des Metabolismus sollen für die nach der Transplantation beobachteten höheren Clearance-Raten verantwortlich sein.

Tacrolimus hat eine lange und von Fall zu Fall unterschiedliche Halbwertszeit. Bei gesunden Probanden beträgt die durchschnittliche Halbwertszeit im Vollblut ca. 30 Stunden.

Sowohl nach intravenöser als auch nach oraler Gabe von  $^{14}$ C-markiertem Tacrolimus wurde der größte Teil der Radioaktivität in den Fäzes ausgeschieden. Ca. 2 % der Radioaktivität wurden im Urin eliminiert. Der Anteil von unverändertem Tacrolimus im Urin und in den Fäzes lag unter 1%. Dies lässt darauf schließen, dass Tacrolimus vor der Ausscheidung fast vollständig metabolisiert wird, wobei die Ausscheidung hauptsächlich über die Galle erfolgt.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Bei der Ratte und beim Pavian konnte in Toxizitätsstudien nachgewiesen werden, dass Nieren und Pankreas die wichtigsten toxikologischen Zielorgane von Tacrolimus sind. Bei der Ratte verursachte Tacrolimus toxische Wirkungen auf das Nervensystem und die Augen. Beim Kaninchen kam es nach intravenöser Gabe von Tacrolimus zu reversiblen kardiotoxischen Effekten.

Bei Ratte und Kaninchen war nur nach Gabe von Dosen, die beim Muttertier eine signifikante Toxizität aufweisen, eine embryofetale Toxizität zu beobachten. Bei der Ratte wurde die Fortpflanzungsfunktion der weiblichen Tiere einschließlich der Geburt nach Gabe toxischer Dosen beeinträchtigt. Geburtsgewicht, Lebensfähigkeit und Wachstum der Jungen war nach Gabe toxischer Dosen verringert.

Bei der Ratte wurden negative Auswirkungen auf die männliche Fertilität, wie verminderte Anzahl und Motilität der Spermien, beobachtet.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Hypromellose  
Lactose-Monohydrat  
Macrogol 6000  
Poloxamer 188  
Magnesiumstearat  
Weinsäure (E334)  
Butylhydroxytoluol (E321)  
Dimeticon 350

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

30 Monate.

Nach dem Öffnen des Beutels aus Aluminiumfolie: 45 Tage.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung (Beutel aus Aluminiumfolie) aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC-Blisterpackungen mit je 10 Retardtabletten. 3 Blisterpackungen sind in einem Beutel aus Aluminiumfolie mit Trockenmittel verpackt.

Packungsgrößen: 30, 60, 90 Retardtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

**10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.



## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

## **A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

**Chiesi Farmaceutici S.p.A.**

Via San Leonardo 96

43122 Parma

Italien

**Veloxis Pharmaceuticals A/S**

Bøge Alle 5, 2. Th

DK-2970 Hørsholm

Dänemark

**Rottendorf Pharma GmbH**

Ostenfelder Straße 51-61

D-59320 Ennigerloh

Deutschland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, 4.2).

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor. Anschließend legt er regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stimmt vor der Markteinführung des Arzneimittels in jedem Mitgliedstaat den Inhalt und das Format des Informationsmaterials mit der zuständigen nationalen Behörde ab. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass jeder medizinischen Fachkraft, von der angenommen wird, dass sie Envarsus verschreibt oder ausgibt, zum Zeitpunkt der Markteinführung ein Schulungspaket vorliegt.

Das Schulungspaket muss Folgendes enthalten:

- Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und die Gebrauchsinformation für Patienten
- Informationsmaterialien für medizinische Fachkräfte
- Patientenkarten, die den Patienten mit dem Arzneimittel ausgehändigt werden

Das Schulungsmaterial für medizinische Fachkräfte muss Informationen zu folgenden Kernthemen enthalten:

- Die zugelassenen Indikationen,
- Die Notwendigkeit der Verschreibung und Abgabe unter Beachtung der Darreichungsform (Retard-Formulierung) und der Dosierung (einmal tägliche Anwendung).
- Die Wichtigkeit der Vermeidung einer unbeabsichtigten Umstellung zwischen Arzneimitteln, die Tacrolimus enthalten, und das Risiko von Unter- und Überdosierung, wenn keine adäquate Überwachung erfolgt.
- Die klinischen Risiken im Zusammenhang mit Unter- und Überdosierung.
- Die Notwendigkeit der Beratung und Überwachung durch Spezialisten, wenn eine klinische Entscheidung zur Umstellung eines Patienten auf ein anderes Arzneimittel, das Tacrolimus enthält, getroffen wird.
- Die Rolle der Patientenkarte, um sicherzustellen, dass Patienten das Arzneimittel, das sie einnehmen, kennen, und ihnen die Empfehlungen für die sichere und effektive Anwendung, insbesondere zur einmal täglichen Dosierung und zur Bedeutung der Vermeidung einer Umstellung auf ein anderes Arzneimittel, das Tacrolimus enthält, bekannt sind, außer wenn dies unter der Beratung und Überwachung Ihres Arztes stattfindet.

Die Patientenkarte sollte die folgenden Informationen enthalten:

- Arzneimittelname
- Dass die Dosis einmal täglich einzunehmen ist
- Die Wichtigkeit der Vermeidung einer Umstellung auf ein anderes Arzneimittel, das Tacrolimus enthält, außer wenn dies unter ärztlicher Beratung und Überwachung stattfindet.

## **ANHANG III**

### **ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **UMKARTON FÜR BLISTERPACKUNGEN**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Envarsus 0,75 mg Retardtabletten  
Tacrolimus

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Retardtablette enthält 0,75 mg Tacrolimus (als Monohydrat).

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 Retardtabletten  
60 Retardtabletten  
90 Retardtabletten

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.  
Einmal täglich.

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Das Trocknungsmittel darf nicht geschluckt werden.

#### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:  
Nach Öffnen des Beutels aus Aluminiumfolie die Retardtabletten innerhalb von 45 Tagen aufbrauchen.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung (Beutel aus Aluminiumfolie) aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Envarsus 0,75 mg

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON FÜR BLISTERPACKUNGEN

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Envarsus 1 mg Retardtabletten  
Tacrolimus

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Retardtablette enthält 1 mg Tacrolimus (als Monohydrat).

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Retardtabletten  
60 Retardtabletten  
90 Retardtabletten

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.  
Einmal täglich.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Das Trocknungsmittel darf nicht geschluckt werden.

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:  
Nach Öffnen des Beutels aus Aluminiumfolie die Retardtabletten innerhalb von 45 Tagen aufbrauchen.



**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung (Beutel aus Aluminiumfolie) aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Envarsus 1 mg

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **UMKARTON FÜR BLISTERPACKUNGEN**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Envarsus 4 mg Retardtabletten  
Tacrolimus

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Retardtablette enthält 4 mg Tacrolimus (als Monohydrat).

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 Retardtabletten  
60 Retardtabletten  
90 Retardtabletten

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.  
Einmal täglich.

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Das Trocknungsmittel darf nicht geschluckt werden.

#### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:  
Nach Öffnen des Beutels aus Aluminiumfolie die Retardtabletten innerhalb von 45 Tagen aufbrauchen.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung (Beutel aus Aluminiumfolie) aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Envarsus 4 mg

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTER**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Envarsus 0,75 mg Retardtabletten  
Tacrolimus

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Chiesi

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

Einmal täglich.

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTER**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Envarsus 1 mg Retardtabletten  
Tacrolimus

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Chiesi

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

Einmal täglich.

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTER**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Envarsus 4 mg Retardtabletten  
Tacrolimus

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Chiesi

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

Einmal täglich.

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**BEUTEL AUS ALUMINIUMFOLIE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Envarsus 0,75 mg Retardtabletten  
Tacrolimus  
Zum Einnehmen.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

30 Retardtabletten

**6. WEITERE ANGABEN**

Nach Öffnen des Beutels aus Aluminiumfolie die Retardtabletten innerhalb von 45 Tagen aufbrauchen.  
In der Originalverpackung (Beutel aus Aluminiumfolie) aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.  
Einmal täglich.

Chiesi

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**BEUTEL AUS ALUMINIUMFOLIE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Envarsus 1 mg Retardtabletten  
Tacrolimus  
Zum Einnehmen.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

30 Retardtabletten

**6. WEITERE ANGABEN**

Nach Öffnen des Beutels aus Aluminiumfolie die Retardtabletten innerhalb von 45 Tagen aufbrauchen.  
In der Originalverpackung (Beutel aus Aluminiumfolie) aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.  
Einmal täglich.

Chiesi



**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**BEUTEL AUS ALUMINIUMFOLIE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Envarsus 4 mg Retardtabletten  
Tacrolimus  
Zum Einnehmen.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

30 Retardtabletten

**6. WEITERE ANGABEN**

Nach Öffnen des Beutels aus Aluminiumfolie die Retardtabletten innerhalb von 45 Tagen aufbrauchen.  
In der Originalverpackung (Beutel aus Aluminiumfolie) aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.  
Einmal täglich.

Chiesi

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Envarsus 0,75 mg Retardtabletten Tacrolimus

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Envarsus und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Envarsus beachten?
3. Wie ist Envarsus einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Envarsus aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Envarsus und wofür wird es angewendet?

Envarsus enthält den Wirkstoff Tacrolimus. Es handelt sich um ein Immunsuppressivum. Nach erfolgter Leber- oder Nierentransplantation versucht Ihr Immunsystem, das neue Organ abzustößen. Envarsus soll Ihr Immunsystem unter Kontrolle halten und Ihrem Körper die Annahme des transplantierten Organs ermöglichen.

Vielleicht erhalten Sie Envarsus auch zur Behandlung einer Abstoßung Ihres Leber-, Nieren- oder Herztransplantats oder eines anderen transplantierten Organs, da die Immunreaktion Ihres Körpers durch eine vorausgehende Behandlung nicht beherrscht werden konnte.

Envarsus wird bei Erwachsenen eingesetzt.

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Envarsus beachten?

**Envarsus darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Tacrolimus oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie allergisch gegen Sirolimus oder irgendein anderes Makrolid-Antibiotikum sind (z. B. Erythromycin, Clarithromycin, Josamycin).

#### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Envarsus enthält den Wirkstoff Tacrolimus in retardierter Form. Envarsus wird einmal täglich eingenommen und darf **nicht** mit der gleichen Dosis anderer erhältlicher Arzneimittel, die Tacrolimus enthalten (mit sofortiger Freisetzung oder verlängerter Freisetzung), ersetzt werden.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn einer der nachfolgend aufgeführten Punkte auf Sie zutrifft:

- wenn Sie Leberprobleme haben oder gehabt haben.
- wenn Sie für mehr als einen Tag Durchfall gehabt haben.

Ihr Arzt kann es für erforderlich halten, die Dosis von Envarsus anzupassen.

Sie sollten in regelmäßigem Kontakt mit Ihrem Arzt bleiben. Von Zeit zu Zeit möchte Ihr Arzt vielleicht Blut-, Harn-, Herz- oder Augenuntersuchungen durchführen, um die Dosis von Envarsus richtig einzustellen.

Sie sollten während der Einnahme von Envarsus die Einwirkung von Sonne und UV(ultraviolettes) - Licht beschränken, da Immunsuppressiva das Risiko für Hautkrebs erhöhen könnten. Tragen Sie geeignete schützende Kleidung und verwenden Sie Sonnenschutzmittel mit einem hohen Schutzfaktor.

### **Kinder und Jugendliche**

Die Anwendung von Envarsus wird nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren empfohlen.

### **Einnahme von Envarsus zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel oder rein pflanzliche Zubereitungen handelt.

Es wird nicht empfohlen, Envarsus zusammen mit Ciclosporin (ein anderes Arzneimittel zur Prävention von Transplantatabstoßungen) einzunehmen.

Die Konzentration von Envarsus im Blut kann durch andere Arzneimittel beeinflusst werden, wie Envarsus die Blutkonzentration anderer Arzneimittel verändern kann. Möglicherweise muss die Dosierung von Envarsus dann ausgesetzt, erhöht oder herabgesetzt werden. Insbesondere müssen Sie Ihren Arzt verständigen, wenn Sie Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, wie z. B.:

- Antimykotika und Antibiotika, vor allem sogenannte Makrolid-Antibiotika zur Behandlung von Infektionen (z. B. Ketoconazol, Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol, Clotrimazol, Erythromycin, Clarithromycin, Josamycin und Rifampicin)
- HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir, Nelfinavir, Saquinavir), die zur Behandlung von HIV-Infektionen eingesetzt werden
- HCV-Protease-Inhibitoren (z. B. Telaprevir, Boceprevir), die zur Behandlung von Hepatitis C eingesetzt werden
- Arzneimittel zur Behandlung von Magengeschwüren und Reflux von Magensäure (z. B. Omeprazol, Lansoprazol oder Cimetidin)
- Antiemetika zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen (z. B. Metoclopramid)
- Cisaprid oder das Antazidum Magnesium-Aluminium-Hydroxid, angewendet zur Behandlung von Sodbrennen
- die Pille oder andere Hormonbehandlungen mit Ethinylestradiol, Hormonbehandlungen mit Danazol
- Arzneimittel, die zur Behandlung von Bluthochdruck oder Herzbeschwerden angewendet werden (z. B. Nifedipin, Nicardipin, Diltiazem und Verapamil)
- Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron) zur Kontrolle von Arrhythmien (Herzrhythmusstörungen)
- Arzneimittel, sogenannte „Statine“, die zur Behandlung erhöhter Cholesterin- und Triglyceridspiegel angewendet werden
- Phenytoin oder Phenobarbital, angewendet zur Behandlung der Epilepsie

- Prednisolon und Methylprednisolon, die zur Gruppe der Kortikosteroide gehören und zur Behandlung von Entzündungen oder zur Unterdrückung des Immunsystems eingesetzt werden (z. B. Transplantatabstoßung)
- Nefazodon, angewendet zur Behandlung von Depressionen
- Pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten

Verständigen Sie bitte Ihren Arzt, falls Sie Ibuprofen (Behandlung von Fieber, Entzündungen und Schmerzen), Amphotericin B (Behandlung von Pilzinfektionen) oder antivirale Substanzen (Behandlung viraler Infektionen, z. B. Aciclovir) nehmen oder nehmen müssen. Diese können bei gemeinsamer Einnahme mit Envarsus zu einer Verschlechterung von Nierenerkrankungen oder Erkrankungen des Nervensystems beitragen.

Ihr Arzt muss auch wissen, ob Sie während einer Behandlung mit Envarsus kaliumhaltige Nahrungsergänzungsmittel oder bestimmte Diuretika, die zur Behandlung von Herzinsuffizienz, Bluthochdruck und Nierenerkrankungen (z. B. Amilorid, Triamteren oder Spironolacton) eingesetzt werden, nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAIDs, z. B. Ibuprofen), die gegen Fieber, Entzündung und Schmerz eingesetzt werden, Antikoagulanzen (Blutverdünnungsmittel) oder orale Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes mellitus einnehmen.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt vor einer eventuell erforderlichen Impfung.

#### **Einnahme von Envarsus zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Vermeiden Sie Grapefruit (auch als Saft) während Sie Envarsus einnehmen, da es den Envarsus-Blutspiegel beeinflussen kann.

#### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Tacrolimus passiert die Plazentaschranke. Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Tacrolimus geht in die Muttermilch über. Deshalb sollten Sie während der Einnahme von Envarsus nicht stillen.

#### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Sie dürfen sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen oder Werkzeuge oder Maschinen bedienen, wenn Sie sich nach Einnahme von Envarsus schwindelig oder schläfrig fühlen oder verschwommen sehen. Diese Wirkungen sind bei Konsum von Alkohol häufiger zu beobachten.

#### **Envarsus enthält Lactose.**

Envarsus enthält Lactose (Milchzucker). Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

### **3. Wie ist Envarsus einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Dieses Arzneimittel sollte Ihnen nur von einem Arzt verordnet werden, der Erfahrungen in der Behandlung von transplantierten Patienten hat.

Stellen Sie sicher, dass Sie immer dasselbe Tacrolimus-Arzneimittel erhalten, wenn Sie Ihr Rezept einlösen, es sei denn, Ihr Facharzt hat ausdrücklich einem Wechsel des Tacrolimus-Präparates zugestimmt.

Das Arzneimittel soll einmal am Tag eingenommen werden. Wenn Sie ein Arzneimittel erhalten, dessen Aussehen vom Gewohnten abweicht oder die Dosierungsanweisungen verändert sind, sprechen Sie bitte so schnell wie möglich mit Ihrem behandelnden Arzt oder Apotheker, damit gewährleistet ist, dass Sie das richtige Arzneimittel bekommen haben.

Die Anfangsdosis zur Verhinderung einer Abstoßung Ihres Transplantats wird von Ihrem Arzt unter Berücksichtigung Ihres Körpergewichts berechnet. Die Anfangsdosen unmittelbar nach der Transplantation liegen gewöhnlich im Bereich von:  
0,11 - 0,17 mg pro kg Körpergewicht und Tag,  
abhängig vom transplantierten Organ. Bei der Behandlung von Abstoßungen können die gleichen Dosierungen eingesetzt werden.

Die Dosis hängt von Ihrem Allgemeinzustand und von der Art der gleichzeitig gegebenen anderen Immunsuppressiva ab. Nach Beginn Ihrer Behandlung mit diesem Arzneimittel wird Ihr Arzt häufig Blutkontrollen durchführen, um die korrekte Dosis festlegen zu können. Damit Ihr Arzt die richtige Dosis ermitteln und von Zeit zu Zeit einstellen kann, muss er anschließend regelmäßig Blutuntersuchungen durchführen. Sobald sich Ihr Zustand stabilisiert hat, wird Ihr Arzt gewöhnlich die Dosis von Envarsus herabsetzen.

Sie müssen Envarsus jeden Tag so lange einnehmen, wie Sie zur Verhinderung einer Abstoßung Ihres Organes eine Immunsuppression benötigen. Bleiben Sie dabei bitte regelmäßig mit Ihrem behandelnden Arzt in Verbindung.

Envarsus wird einmal täglich, in der Regel auf leeren Magen eingenommen.

Nehmen Sie die Tabletten unmittelbar nach der Entnahme aus der Blisterpackung ein. Die Tabletten sind **unzerkaut** mit einem Glas Wasser zu schlucken. Das in dem Folienbeutel enthaltene Trockenmittel darf nicht geschluckt werden.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Envarsus eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie versehentlich eine größere Menge Envarsus eingenommen haben, kontaktieren Sie sofort Ihren Arzt oder die Notaufnahme des nächstgelegenen Krankenhauses.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Envarsus vergessen haben**

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Nehmen Sie die Tablette so bald wie möglich am selben Tag ein.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Envarsus abbrechen**

Bei Beendigung der Behandlung mit Envarsus kann sich das Risiko einer Abstoßung Ihres Transplantats erhöhen. Die Behandlung darf nur auf Anweisung Ihres Arztes abgebrochen werden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Tacrolimus verringert Ihre körpereigenen Abwehrmechanismen (Immunsystem), die nicht mehr so gut wie sonst gegen Infektionen ankämpfen können. Daher können Sie, wenn Sie Envarsus einnehmen, anfälliger für Infektionen sein.

Kontaktieren Sie bitte sofort Ihren Arzt, wenn Sie schwerwiegende Nebenwirkungen bemerken. Schwerwiegende Nebenwirkungen, einschließlich allergische und anaphylaktische Reaktionen können auftreten. Über gutartige und bösartige Tumoren wurde nach Behandlung mit Envarsus berichtet.

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten):

- erhöhte Blutzuckerspiegel, Diabetes mellitus, erhöhte Kaliumkonzentrationen im Blut
- Schlafstörungen
- Zittern, Kopfschmerzen
- erhöhter Blutdruck

- anormale Leberfunktionstests
- Durchfall, Übelkeit
- Nierenbeschwerden

Häufige Nebenwirkungen (kann bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten):

- geringere Anzahl von Blutkörperchen (Blutplättchen, rote und weiße Blutkörperchen), erhöhte Anzahl weißer Blutkörperchen, Veränderungen der Anzahl roter Blutkörperchen (in Blutuntersuchungen)
- verringerte Konzentrationen von Magnesium, Phosphat, Kalium, Calcium oder Natrium im Blut, Flüssigkeitsüberlastung, erhöhte Harnsäure- oder Fettspiegel im Blut, verringerter Appetit, erhöhte Säurewerte des Blutes, andere Veränderungen der Blutsalze (in Blutuntersuchungen)
- Angsterscheinungen, Verwirrtheit und Desorientiertheit, Depression, Stimmungsschwankungen, Alpträume, Halluzinationen, psychiatrische Erkrankungen
- Krampfanfälle, Bewusstseinsstörungen, Kribbeln und Taubheitsgefühl (manchmal schmerzhaft) in Händen und Füßen, Schwindelgefühle, Schreibstörungen, Erkrankungen des Nervensystems
- verschwommenes Sehen, verstärkte Lichtempfindlichkeit, Augenerkrankungen
- Ohrensausen
- verringerte Durchblutung der Herzgefäße, beschleunigte Herzfrequenz
- Blutungen, teilweiser oder vollständiger Verschluss von Blutgefäßen, herabgesetzter Blutdruck
- Kurzatmigkeit, Veränderungen des Lungengewebes, Flüssigkeitsansammlung um die Lunge, Rachenentzündungen, Husten, grippeartige Symptome
- Magenprobleme wie Entzündung oder Geschwüre in Verbindung mit Bauchschmerzen oder Durchfall, Magenblutung, Entzündung oder Geschwür im Mund, Flüssigkeitsansammlung im Bauch, Erbrechen, Bauchschmerz, Verdauungsstörungen, Verstopfung, Darmgase, Blähungen, weiche Stühle
- Erkrankungen der Gallenwege, Gelbfärbung der Haut infolge von Lebererkrankungen, Schädigung des Lebergewebes und Leberentzündungen
- Juckreiz, Ausschlag, Haarausfall, Akne, verstärktes Schwitzen
- Gelenkschmerzen, Schmerzen in den Gliedmaßen und im Rücken, Muskelkrämpfe
- beeinträchtigte Nierenfunktion, verringerte Harnbildung, eingeschränktes oder schmerzhaftes Harnlassen
- allgemeine Schwäche, Fieber, Flüssigkeitsansammlung in Ihrem Körper, Schmerzen und Beschwerden, erhöhte Konzentrationen des Enzyms alkalische Phosphatase in Ihrem Blut, Gewichtszunahme, gestörtes Temperaturempfinden
- unzureichende Funktion Ihres transplantierten Organs

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten):

- Veränderungen der Blutgerinnung, Verringerung der Anzahl aller Blutkörperchen (in Blutuntersuchungen)
- Dehydrierung, Unfähigkeit zu urinieren
- auffällige Ergebnisse in Blutuntersuchungen: verringerte Eiweiß- oder Zuckerwerte, erhöhte Phosphatspiegel, Erhöhung der Konzentration des Enzyms Lactatdehydrogenase
- Koma, Hirnblutungen, Schlaganfall, Lähmung, Gehirnerkrankungen, Sprachstörungen, Gedächtnisprobleme
- Linsentrübung, vermindertes Hörvermögen
- unregelmäßiger Herzschlag, Herzstillstand, verminderte Leistung Ihres Herzens, Herzmuskelerkrankungen, Herzmuskelvergrößerung, starkes Herzklopfen, abnormales EKG, abnormale Herz- und Pulsfrequenz
- Blutgerinnsel in einer Arm- oder Beinvene, Schock
- Atembeschwerden, Erkrankungen der Atemwege, Asthma
- Darmverschluss, erhöhte Blutkonzentrationen des Enzyms Amylase, Rückfluss des Mageninhalts in den Rachen, verlangsamte Magenentleerung
- Hautentzündungen, brennendes Gefühl unter Sonneneinwirkung
- Gelenkerkrankungen
- Menstruationsschmerz und abnorme Regelblutungen
- Multiorganversagen, grippeartige Erkrankung, erhöhte Empfindlichkeit gegen Wärme und Kälte, Druckgefühl auf Ihrer Brust, Zittrigkeit oder Krankheitsgefühl, Gewichtsverlust

Seltene Nebenwirkungen (kann bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten auftreten):

- geringfügige Blutungen in Ihrer Haut durch Blutgerinnsel
- erhöhte Muskelsteifigkeit
- Blindheit, Taubheit
- Flüssigkeitsansammlung um das Herz
- akute Atemlosigkeit
- Zystenbildung in Ihrer Bauchspeicheldrüse
- Durchblutungsstörungen in der Leber
- schwere Erkrankung mit Blasenbildung auf der Haut, im Mund, an den Augen und Geschlechtsorganen, verstärkter Haarwuchs
- Durst, Stürzen, Beklemmung in Ihrem Brustbereich, verringerte Beweglichkeit, Geschwüre

Sehr seltene Nebenwirkungen (kann bei bis zu 1 von 10.000 Behandelten auftreten):

- Muskelschwäche
- abnorme Befunde bei Ultraschalluntersuchungen des Herzens
- Lebersversagen
- schmerzhaftes Harnlassen mit Blut im Urin
- Zunahme des Fettgewebes

Nebenwirkungen deren Häufigkeit nicht bekannt ist (kann bei weniger als 1 von 10.000 Behandelten auftreten):

- Fälle von Erythroblastopenie (eine sehr stark ausgeprägte Verringerung der Anzahl der roten Blutkörperchen),
- Agranulozytose (eine stark ausgeprägte Verringerung der Anzahl der weißen Blutkörperchen)
- hämolytische Anämie (verminderte Anzahl von roten Blutkörperchen durch abnormen Abbau von roten Blutkörperchen)

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen.. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Envarsus aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“, dem Beutel aus Aluminiumfolie nach „EXP“ und der Blisterpackung nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

In der Originalverpackung (Beutel aus Aluminiumfolie) aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach Öffnen des Beutels aus Aluminiumfolie die Retardtabletten innerhalb von 45 Tagen aufbrauchen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**



### **Was Envarsus enthält**

- Der Wirkstoff ist: Tacrolimus.  
Jede Retardtablette enthält 0,75 mg Tacrolimus (als Monohydrat).
- Die sonstigen Bestandteile sind: Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Macrogol 6000, Poloxamer 188, Magnesiumstearat, Weinsäure (E334), Butylhydroxytoluol (E321), Dimethicon 350.

### **Wie Envarsus aussieht und Inhalt der Packung**

Envarsus 0,75 mg Retardtabletten sind ovale, weiße bis gebrochen weiße unbeschichtete Tabletten, mit der Prägung „0.75“ auf der einen Seite und „TCS“ auf der anderen Seite.

Envarsus ist erhältlich in PVC-Blisterpackungen mit 10 Retardtabletten. 3 Blisterpackungen sind in einem Beutel aus Aluminiumfolie mit Trockenmittel verpackt. Erhältlich in Packungen mit 30, 60 und 90 Retardtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

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

### **Hersteller**

Veloxis Pharmaceuticals A/S  
Bøge Allé 5, 2th  
2970 Hørsholm  
Dänemark

oder

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Straße 51 - 61  
59320 Ennigerloh  
Nordrhein-Westfalen  
Deutschland

oder

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

### **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 Farmaceutici S.p.A.  
Tlf: + 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  
Tel: + 34 93 494 8000

**France**

Chiesi S.A.  
Tél: + 33 1 47688899

**Hrvatska**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Ireland**

Chiesi Ltd  
Tel: + 44 0161 4885555

**Ísland**

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

**Italia**

Chiesi Farmaceutici 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

**Malta**

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

**Nederland**

Chiesi Pharmaceuticals B.V.  
Tel: + 31 0 70 413 20 80

**Norge**

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

**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 Farmaceutici S.p.A.  
Puh/Tel: + 39 0521 2791

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Chiesi Ltd  
Tel: + 44 0161 4885555

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im 06.20014.**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Envarsus 1 mg Retardtabletten Tacrolimus

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Envarsus und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Envarsus beachten?
3. Wie ist Envarsus einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Envarsus aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Envarsus und wofür wird es angewendet?

Envarsus enthält den Wirkstoff Tacrolimus. Es handelt sich um ein Immunsuppressivum. Nach erfolgter Leber- oder Nierentransplantation versucht Ihr Immunsystem, das neue Organ abzustößen. Envarsus soll Ihr Immunsystem unter Kontrolle halten und Ihrem Körper die Annahme des transplantierten Organs ermöglichen.

Vielleicht erhalten Sie Envarsus auch zur Behandlung einer Abstoßung Ihres Leber-, Nieren- oder Herztransplantats oder eines anderen transplantierten Organs, da die Immunreaktion Ihres Körpers durch eine vorausgehende Behandlung nicht beherrscht werden konnte.

Envarsus wird bei Erwachsenen eingesetzt.

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Envarsus beachten?

**Envarsus darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Tacrolimus oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie allergisch gegen Sirolimus oder irgendein anderes Makrolid-Antibiotikum sind (z. B. Erythromycin, Clarithromycin, Josamycin).

#### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Envarsus enthält den Wirkstoff Tacrolimus in retardierter Form. Envarsus wird einmal täglich eingenommen und darf **nicht** mit der gleichen Dosis anderer erhältlicher Arzneimittel, die Tacrolimus enthalten (mit sofortiger Freisetzung oder verlängerter Freisetzung), ersetzt werden.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn einer der nachfolgend aufgeführten Punkte auf Sie zutrifft:

- wenn Sie Leberprobleme haben oder gehabt haben.
- wenn Sie für mehr als einen Tag Durchfall gehabt haben.

Ihr Arzt kann es für erforderlich halten, die Dosis von Envarsus anzupassen.

Sie sollten in regelmäßigem Kontakt mit Ihrem Arzt bleiben. Von Zeit zu Zeit möchte Ihr Arzt vielleicht Blut-, Harn-, Herz- oder Augenuntersuchungen durchführen, um die Dosis von Envarsus richtig einzustellen.

Sie sollten während der Einnahme von Envarsus die Einwirkung von Sonne und UV(ultraviolettes) - Licht beschränken, da Immunsuppressiva das Risiko für Hautkrebs erhöhen könnten. Tragen Sie geeignete schützende Kleidung und verwenden Sie Sonnenschutzmittel mit einem hohen Schutzfaktor.

### **Kinder und Jugendliche**

Die Anwendung von Envarsus wird nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren empfohlen.

### **Einnahme von Envarsus zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel oder rein pflanzliche Zubereitungen handelt.

Es wird nicht empfohlen, Envarsus zusammen mit Ciclosporin (ein anderes Arzneimittel zur Prävention von Transplantatabstoßungen) einzunehmen.

Die Konzentration von Envarsus im Blut kann durch andere Arzneimittel beeinflusst werden, wie Envarsus die Blutkonzentration anderer Arzneimittel verändern kann. Möglicherweise muss die Dosierung von Envarsus dann ausgesetzt, erhöht oder herabgesetzt werden. Insbesondere müssen Sie Ihren Arzt verständigen, wenn Sie Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, wie z. B.:

- Antimykotika und Antibiotika, vor allem sogenannte Makrolid-Antibiotika zur Behandlung von Infektionen (z. B. Ketoconazol, Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol, Clotrimazol, Erythromycin, Clarithromycin, Josamycin und Rifampicin)
- HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir, Nelfinavir, Saquinavir), die zur Behandlung von HIV-Infektionen eingesetzt werden
- HCV-Protease-Inhibitoren (z. B. Telaprevir, Boceprevir), die zur Behandlung von Hepatitis C eingesetzt werden
- Arzneimittel zur Behandlung von Magengeschwüren und Reflux von Magensäure (z. B. Omeprazol, Lansoprazol oder Cimetidin)
- Antiemetika zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen (z. B. Metoclopramid)
- Cisaprid oder das Antazidum Magnesium-Aluminium-Hydroxid, angewendet zur Behandlung von Sodbrennen
- die Pille oder andere Hormonbehandlungen mit Ethinylestradiol, Hormonbehandlungen mit Danazol
- Arzneimittel, die zur Behandlung von Bluthochdruck oder Herzbeschwerden angewendet werden (z. B. Nifedipin, Nicardipin, Diltiazem und Verapamil)
- Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron) zur Kontrolle von Arrhythmien (Herzrhythmusstörungen)
- Arzneimittel, sogenannte „Statine“, die zur Behandlung erhöhter Cholesterin- und Triglyceridspiegel angewendet werden
- Phenytoin oder Phenobarbital, angewendet zur Behandlung der Epilepsie

- Prednisolon und Methylprednisolon, die zur Gruppe der Kortikosteroide gehören und zur Behandlung von Entzündungen oder zur Unterdrückung des Immunsystems eingesetzt werden (z. B. Transplantatabstoßung)
- Nefazodon, angewendet zur Behandlung von Depressionen
- Pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten

Verständigen Sie bitte Ihren Arzt, falls Sie Ibuprofen (Behandlung von Fieber, Entzündungen und Schmerzen), Amphotericin B (Behandlung von Pilzinfektionen) oder antivirale Substanzen (Behandlung viraler Infektionen, z. B. Aciclovir) nehmen oder nehmen müssen. Diese können bei gemeinsamer Einnahme mit Envarsus zu einer Verschlechterung von Nierenerkrankungen oder Erkrankungen des Nervensystems beitragen.

Ihr Arzt muss auch wissen, ob Sie während einer Behandlung mit Envarsus kaliumhaltige Nahrungsergänzungsmittel oder bestimmte Diuretika, die zur Behandlung von Herzinsuffizienz, Bluthochdruck und Nierenerkrankungen (z. B. Amilorid, Triamteren oder Spironolacton) eingesetzt werden, nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAIDs, z. B. Ibuprofen), die gegen Fieber, Entzündung und Schmerz eingesetzt werden, Antikoagulanzen (Blutverdünnungsmittel) oder orale Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes mellitus einnehmen.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt vor einer eventuell erforderlichen Impfung.

#### **Einnahme von Envarsus zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Vermeiden Sie Grapefruit (auch als Saft) während Sie Envarsus einnehmen, da es den Envarsus-Blutspiegel beeinflussen kann.

#### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Tacrolimus passiert die Plazentaschranke. Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Tacrolimus geht in die Muttermilch über. Deshalb sollten Sie während der Einnahme von Envarsus nicht stillen.

#### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Sie dürfen sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen oder Werkzeuge oder Maschinen bedienen, wenn Sie sich nach Einnahme von Envarsus schwindelig oder schläfrig fühlen oder verschwommen sehen. Diese Wirkungen sind bei Konsum von Alkohol häufiger zu beobachten.

#### **Envarsus enthält Lactose.**

Envarsus enthält Lactose (Milchzucker). Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

### **3. Wie ist Envarsus einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Dieses Arzneimittel sollte Ihnen nur von einem Arzt verordnet werden, der Erfahrungen in der Behandlung von transplantierten Patienten hat.

Stellen Sie sicher, dass Sie immer dasselbe Tacrolimus-Arzneimittel erhalten, wenn Sie Ihr Rezept einlösen, es sei denn, Ihr Facharzt hat ausdrücklich einem Wechsel des Tacrolimus-Präparates zugestimmt.

Das Arzneimittel soll einmal am Tag eingenommen werden. Wenn Sie ein Arzneimittel erhalten, dessen Aussehen vom Gewohnten abweicht oder die Dosierungsanweisungen verändert sind, sprechen Sie bitte so schnell wie möglich mit Ihrem behandelnden Arzt oder Apotheker, damit gewährleistet ist, dass Sie das richtige Arzneimittel bekommen haben.

Die Anfangsdosis zur Verhinderung einer Abstoßung Ihres Transplantats wird von Ihrem Arzt unter Berücksichtigung Ihres Körpergewichts berechnet. Die Anfangsdosen unmittelbar nach der Transplantation liegen gewöhnlich im Bereich von:  
0,11 - 0,17 mg pro kg Körpergewicht und Tag,  
abhängig vom transplantierten Organ. Bei der Behandlung von Abstoßungen können die gleichen Dosierungen eingesetzt werden.

Die Dosis hängt von Ihrem Allgemeinzustand und von der Art der gleichzeitig gegebenen anderen Immunsuppressiva ab. Nach Beginn Ihrer Behandlung mit diesem Arzneimittel wird Ihr Arzt häufig Blutkontrollen durchführen, um die korrekte Dosis festlegen zu können. Damit Ihr Arzt die richtige Dosis ermitteln und von Zeit zu Zeit einstellen kann, muss er anschließend regelmäßig Blutuntersuchungen durchführen. Sobald sich Ihr Zustand stabilisiert hat, wird Ihr Arzt gewöhnlich die Dosis von Envarsus herabsetzen.

Sie müssen Envarsus jeden Tag so lange einnehmen, wie Sie zur Verhinderung einer Abstoßung Ihres Organes eine Immunsuppression benötigen. Bleiben Sie dabei bitte regelmäßig mit Ihrem behandelnden Arzt in Verbindung.

Envarsus wird einmal täglich, in der Regel auf leeren Magen eingenommen.

Nehmen Sie die Tabletten unmittelbar nach der Entnahme aus der Blisterpackung ein. Die Tabletten sind **unzerkaut** mit einem Glas Wasser zu schlucken. Das in dem Folienbeutel enthaltene Trockenmittel darf nicht geschluckt werden.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Envarsus eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie versehentlich eine größere Menge Envarsus eingenommen haben, kontaktieren Sie sofort Ihren Arzt oder die Notaufnahme des nächstgelegenen Krankenhauses.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Envarsus vergessen haben**

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Nehmen Sie die Tablette so bald wie möglich am selben Tag ein.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Envarsus abbrechen**

Bei Beendigung der Behandlung mit Envarsus kann sich das Risiko einer Abstoßung Ihres Transplantats erhöhen. Die Behandlung darf nur auf Anweisung Ihres Arztes abgebrochen werden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Tacrolimus verringert Ihre körpereigenen Abwehrmechanismen (Immunsystem), die nicht mehr so gut wie sonst gegen Infektionen ankämpfen können. Daher können Sie, wenn Sie Envarsus einnehmen, anfälliger für Infektionen sein.

Kontaktieren Sie bitte sofort Ihren Arzt, wenn Sie schwerwiegende Nebenwirkungen bemerken. Schwerwiegende Nebenwirkungen, einschließlich allergische und anaphylaktische Reaktionen können auftreten. Über gutartige und bösartige Tumoren wurde nach Behandlung mit Envarsus berichtet.

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten):

- erhöhte Blutzuckerspiegel, Diabetes mellitus, erhöhte Kaliumkonzentrationen im Blut
- Schlafstörungen
- Zittern, Kopfschmerzen
- erhöhter Blutdruck

- anormale Leberfunktionstests
- Durchfall, Übelkeit
- Nierenbeschwerden

Häufige Nebenwirkungen (kann bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten):

- geringere Anzahl von Blutkörperchen (Blutplättchen, rote und weiße Blutkörperchen), erhöhte Anzahl weißer Blutkörperchen, Veränderungen der Anzahl roter Blutkörperchen (in Blutuntersuchungen)
- verringerte Konzentrationen von Magnesium, Phosphat, Kalium, Calcium oder Natrium im Blut, Flüssigkeitsüberlastung, erhöhte Harnsäure- oder Fettspiegel im Blut, verringerter Appetit, erhöhte Säurewerte des Blutes, andere Veränderungen der Blutsalze (in Blutuntersuchungen)
- Angsterscheinungen, Verwirrtheit und Desorientiertheit, Depression, Stimmungsschwankungen, Alpträume, Halluzinationen, psychiatrische Erkrankungen
- Krampfanfälle, Bewusstseinsstörungen, Kribbeln und Taubheitsgefühl (manchmal schmerzhaft) in Händen und Füßen, Schwindelgefühle, Schreibstörungen, Erkrankungen des Nervensystems
- verschwommenes Sehen, verstärkte Lichtempfindlichkeit, Augenerkrankungen
- Ohrensausen
- verringerte Durchblutung der Herzgefäße, beschleunigte Herzfrequenz
- Blutungen, teilweiser oder vollständiger Verschluss von Blutgefäßen, herabgesetzter Blutdruck
- Kurzatmigkeit, Veränderungen des Lungengewebes, Flüssigkeitsansammlung um die Lunge, Rachenentzündungen, Husten, grippeartige Symptome
- Magenprobleme wie Entzündung oder Geschwüre in Verbindung mit Bauchschmerzen oder Durchfall, Magenblutung, Entzündung oder Geschwür im Mund, Flüssigkeitsansammlung im Bauch, Erbrechen, Bauchschmerz, Verdauungsstörungen, Verstopfung, Darmgase, Blähungen, weiche Stühle
- Erkrankungen der Gallenwege, Gelbfärbung der Haut infolge von Lebererkrankungen, Schädigung des Lebergewebes und Leberentzündungen
- Juckreiz, Ausschlag, Haarausfall, Akne, verstärktes Schwitzen
- Gelenkschmerzen, Schmerzen in den Gliedmaßen und im Rücken, Muskelkrämpfe
- beeinträchtigte Nierenfunktion, verringerte Harnbildung, eingeschränktes oder schmerzhaftes Harnlassen
- allgemeine Schwäche, Fieber, Flüssigkeitsansammlung in Ihrem Körper, Schmerzen und Beschwerden, erhöhte Konzentrationen des Enzyms alkalische Phosphatase in Ihrem Blut, Gewichtszunahme, gestörtes Temperaturempfinden
- unzureichende Funktion Ihres transplantierten Organs

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten):

- Veränderungen der Blutgerinnung, Verringerung der Anzahl aller Blutkörperchen (in Blutuntersuchungen)
- Dehydrierung, Unfähigkeit zu urinieren
- auffällige Ergebnisse in Blutuntersuchungen: verringerte Eiweiß- oder Zuckerwerte, erhöhte Phosphatspiegel, Erhöhung der Konzentration des Enzyms Lactatdehydrogenase
- Koma, Hirnblutungen, Schlaganfall, Lähmung, Gehirnerkrankungen, Sprachstörungen, Gedächtnisprobleme
- Linsentrübung, vermindertes Hörvermögen
- unregelmäßiger Herzschlag, Herzstillstand, verminderte Leistung Ihres Herzens, Herzmuskelerkrankungen, Herzmuskelvergrößerung, starkes Herzklopfen, abnormales EKG, abnormale Herz- und Pulsfrequenz
- Blutgerinnsel in einer Arm- oder Beinvene, Schock
- Atembeschwerden, Erkrankungen der Atemwege, Asthma
- Darmverschluss, erhöhte Blutkonzentrationen des Enzyms Amylase, Rückfluss des Mageninhalts in den Rachen, verlangsamte Magenentleerung
- Hautentzündungen, brennendes Gefühl unter Sonneneinwirkung
- Gelenkerkrankungen
- Menstruationsschmerz und abnorme Regelblutungen
- Multiorganversagen, grippeartige Erkrankung, erhöhte Empfindlichkeit gegen Wärme und Kälte, Druckgefühl auf Ihrer Brust, Zittrigkeit oder Krankheitsgefühl, Gewichtsverlust

Seltene Nebenwirkungen (kann bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten auftreten):

- geringfügige Blutungen in Ihrer Haut durch Blutgerinnsel
- erhöhte Muskelsteifigkeit
- Blindheit, Taubheit
- Flüssigkeitsansammlung um das Herz
- akute Atemlosigkeit
- Zystenbildung in Ihrer Bauchspeicheldrüse
- Durchblutungsstörungen in der Leber
- schwere Erkrankung mit Blasenbildung auf der Haut, im Mund, an den Augen und Geschlechtsorganen, verstärkter Haarwuchs
- Durst, Stürzen, Beklemmung in Ihrem Brustbereich, verringerte Beweglichkeit, Geschwüre

Sehr seltene Nebenwirkungen (kann bei bis zu 1 von 10.000 Behandelten auftreten):

- Muskelschwäche
- abnorme Befunde bei Ultraschalluntersuchungen des Herzens
- Lebersversagen
- schmerzhaftes Harnlassen mit Blut im Urin
- Zunahme des Fettgewebes

Nebenwirkungen deren Häufigkeit nicht bekannt ist (kann bei weniger als 1 von 10.000 Behandelten auftreten):

- Fälle von Erythroblastopenie (eine sehr stark ausgeprägte Verringerung der Anzahl der roten Blutkörperchen),
- Agranulozytose (eine stark ausgeprägte Verringerung der Anzahl der weißen Blutkörperchen)
- hämolytische Anämie (verminderte Anzahl von roten Blutkörperchen durch abnormen Abbau von roten Blutkörperchen)

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Envarsus aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“, dem Beutel aus Aluminiumfolie nach „EXP“ und der Blisterpackung nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

In der Originalverpackung (Beutel aus Aluminiumfolie) aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach Öffnen des Beutels aus Aluminiumfolie die Retardtabletten innerhalb von 45 Tagen aufbrauchen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**



### **Was Envarsus enthält**

- Der Wirkstoff ist: Tacrolimus.
- Jede Retardtablette enthält 1,0 mg Tacrolimus (als Monohydrat).
- Die sonstigen Bestandteile sind: Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Macrogol 6000, Poloxamer 188, Magnesiumstearat, Weinsäure (E334), Butylhydroxytoluol (E321), Dimethicon 350.

### **Wie Envarsus aussieht und Inhalt der Packung**

Envarsus 1 mg Retardtabletten sind ovale, weiße bis gebrochen weiße unbeschichtete Tabletten, mit der Prägung „1“ auf der einen Seite und „TCS“ auf der anderen Seite.

Envarsus ist erhältlich in PVC-Blisterpackungen mit 10 Retardtabletten. 3 Blisterpackungen sind in einem Beutel aus Aluminiumfolie mit Trockenmittel verpackt. Erhältlich in Packungen mit 30, 60 und 90 Retardtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

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

### **Hersteller**

Veloxis Pharmaceuticals A/S  
Bøge Allé 5, 2th  
2970 Hørsholm  
Dänemark

oder

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Straße 51 - 61  
59320 Ennigerloh  
Nordrhein-Westfalen  
Deutschland

oder

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

### **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 Farmaceutici S.p.A.  
Tlf: + 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  
Tel: + 34 93 494 8000

**France**

Chiesi S.A.  
Tél: + 33 1 47688899

**Hrvatska**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Ireland**

Chiesi Ltd  
Tel: + 44 0161 4885555

**Ísland**

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

**Italia**

Chiesi Farmaceutici 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

**Malta**

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

**Nederland**

Chiesi Pharmaceuticals B.V.  
Tel: + 31 0 70 413 20 80

**Norge**

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

**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 Farmaceutici S.p.A.  
Puh/Tel: + 39 0521 2791

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Chiesi Ltd  
Tel: + 44 0161 4885555

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im 06.20014.**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Envarsus 4 mg Retardtabletten Tacrolimus

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Envarsus und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Envarsus beachten?
3. Wie ist Envarsus einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Envarsus aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Envarsus und wofür wird es angewendet?

Envarsus enthält den Wirkstoff Tacrolimus. Es handelt sich um ein Immunsuppressivum. Nach erfolgter Leber- oder Nierentransplantation versucht Ihr Immunsystem, das neue Organ abzustößen. Envarsus soll Ihr Immunsystem unter Kontrolle halten und Ihrem Körper die Annahme des transplantierten Organs ermöglichen.

Vielleicht erhalten Sie Envarsus auch zur Behandlung einer Abstoßung Ihres Leber-, Nieren- oder Herztransplantats oder eines anderen transplantierten Organs, da die Immunreaktion Ihres Körpers durch eine vorausgehende Behandlung nicht beherrscht werden konnte.

Envarsus wird bei Erwachsenen eingesetzt.

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Envarsus beachten?

**Envarsus darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Tacrolimus oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie allergisch gegen Sirolimus oder irgendein anderes Makrolid-Antibiotikum sind (z. B. Erythromycin, Clarithromycin, Josamycin).

#### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Envarsus enthält den Wirkstoff Tacrolimus in retardierter Form. Envarsus wird einmal täglich eingenommen und darf **nicht** mit der gleichen Dosis anderer erhältlicher Arzneimittel, die Tacrolimus enthalten (mit sofortiger Freisetzung oder verlängerter Freisetzung), ersetzt werden.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn einer der nachfolgend aufgeführten Punkte auf Sie zutrifft:

- wenn Sie Leberprobleme haben oder gehabt haben.
- wenn Sie für mehr als einen Tag Durchfall gehabt haben.

Ihr Arzt kann es für erforderlich halten, die Dosis von Envarsus anzupassen.

Sie sollten in regelmäßigem Kontakt mit Ihrem Arzt bleiben. Von Zeit zu Zeit möchte Ihr Arzt vielleicht Blut-, Harn-, Herz- oder Augenuntersuchungen durchführen, um die Dosis von Envarsus richtig einzustellen.

Sie sollten während der Einnahme von Envarsus die Einwirkung von Sonne und UV(ultraviolettes) - Licht beschränken, da Immunsuppressiva das Risiko für Hautkrebs erhöhen könnten. Tragen Sie geeignete schützende Kleidung und verwenden Sie Sonnenschutzmittel mit einem hohen Schutzfaktor.

### **Kinder und Jugendliche**

Die Anwendung von Envarsus wird nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren empfohlen.

### **Einnahme von Envarsus zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel oder rein pflanzliche Zubereitungen handelt.

Es wird nicht empfohlen, Envarsus zusammen mit Ciclosporin (ein anderes Arzneimittel zur Prävention von Transplantatabstoßungen) einzunehmen.

Die Konzentration von Envarsus im Blut kann durch andere Arzneimittel beeinflusst werden, wie Envarsus die Blutkonzentration anderer Arzneimittel verändern kann. Möglicherweise muss die Dosierung von Envarsus dann ausgesetzt, erhöht oder herabgesetzt werden. Insbesondere müssen Sie Ihren Arzt verständigen, wenn Sie Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, wie z. B.:

- Antimykotika und Antibiotika, vor allem sogenannte Makrolid-Antibiotika zur Behandlung von Infektionen (z. B. Ketoconazol, Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol, Clotrimazol, Erythromycin, Clarithromycin, Josamycin und Rifampicin)
- HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir, Nelfinavir, Saquinavir), die zur Behandlung von HIV-Infektionen eingesetzt werden
- HCV-Protease-Inhibitoren (z. B. Telaprevir, Boceprevir), die zur Behandlung von Hepatitis C eingesetzt werden
- Arzneimittel zur Behandlung von Magengeschwüren und Reflux von Magensäure (z. B. Omeprazol, Lansoprazol oder Cimetidin)
- Antiemetika zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen (z. B. Metoclopramid)
- Cisaprid oder das Antazidum Magnesium-Aluminium-Hydroxid, angewendet zur Behandlung von Sodbrennen
- die Pille oder andere Hormonbehandlungen mit Ethinylestradiol, Hormonbehandlungen mit Danazol
- Arzneimittel, die zur Behandlung von Bluthochdruck oder Herzbeschwerden angewendet werden (z. B. Nifedipin, Nicardipin, Diltiazem und Verapamil)
- Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron) zur Kontrolle von Arrhythmien (Herzrhythmusstörungen)
- Arzneimittel, sogenannte „Statine“, die zur Behandlung erhöhter Cholesterin- und Triglyceridspiegel angewendet werden
- Phenytoin oder Phenobarbital, angewendet zur Behandlung der Epilepsie

- Prednisolon und Methylprednisolon, die zur Gruppe der Kortikosteroide gehören und zur Behandlung von Entzündungen oder zur Unterdrückung des Immunsystems eingesetzt werden (z. B. Transplantatabstoßung)
- Nefazodon, angewendet zur Behandlung von Depressionen
- Pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten

Verständigen Sie bitte Ihren Arzt, falls Sie Ibuprofen (Behandlung von Fieber, Entzündungen und Schmerzen), Amphotericin B (Behandlung von Pilzinfektionen) oder antivirale Substanzen (Behandlung viraler Infektionen, z. B. Aciclovir) nehmen oder nehmen müssen. Diese können bei gemeinsamer Einnahme mit Envarsus zu einer Verschlechterung von Nierenerkrankungen oder Erkrankungen des Nervensystems beitragen.

Ihr Arzt muss auch wissen, ob Sie während einer Behandlung mit Envarsus kaliumhaltige Nahrungsergänzungsmittel oder bestimmte Diuretika, die zur Behandlung von Herzinsuffizienz, Bluthochdruck und Nierenerkrankungen (z. B. Amilorid, Triamteren oder Spironolacton) eingesetzt werden, nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAIDs, z. B. Ibuprofen), die gegen Fieber, Entzündung und Schmerz eingesetzt werden, Antikoagulanzen (Blutverdünnungsmittel) oder orale Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes mellitus einnehmen.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt vor einer eventuell erforderlichen Impfung.

#### **Einnahme von Envarsus zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Vermeiden Sie Grapefruit (auch als Saft) während Sie Envarsus einnehmen, da es den Envarsus-Blutspiegel beeinflussen kann.

#### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Tacrolimus passiert die Plazentaschranke. Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Tacrolimus geht in die Muttermilch über. Deshalb sollten Sie während der Einnahme von Envarsus nicht stillen.

#### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Sie dürfen sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen oder Werkzeuge oder Maschinen bedienen, wenn Sie sich nach Einnahme von Envarsus schwindelig oder schläfrig fühlen oder verschwommen sehen. Diese Wirkungen sind bei Konsum von Alkohol häufiger zu beobachten.

#### **Envarsus enthält Lactose.**

Envarsus enthält Lactose (Milchzucker). Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

### **3. Wie ist Envarsus einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Dieses Arzneimittel sollte Ihnen nur von einem Arzt verordnet werden, der Erfahrungen in der Behandlung von transplantierten Patienten hat.

Stellen Sie sicher, dass Sie immer dasselbe Tacrolimus-Arzneimittel erhalten, wenn Sie Ihr Rezept einlösen, es sei denn, Ihr Facharzt hat ausdrücklich einem Wechsel des Tacrolimus-Präparates zugestimmt.

Das Arzneimittel soll einmal am Tag eingenommen werden. Wenn Sie ein Arzneimittel erhalten, dessen Aussehen vom Gewohnten abweicht oder die Dosierungsanweisungen verändert sind, sprechen Sie bitte so schnell wie möglich mit Ihrem behandelnden Arzt oder Apotheker, damit gewährleistet ist, dass Sie das richtige Arzneimittel bekommen haben.

Die Anfangsdosis zur Verhinderung einer Abstoßung Ihres Transplantats wird von Ihrem Arzt unter Berücksichtigung Ihres Körpergewichts berechnet. Die Anfangsdosen unmittelbar nach der Transplantation liegen gewöhnlich im Bereich von:  
0,11 - 0,17 mg pro kg Körpergewicht und Tag,  
abhängig vom transplantierten Organ. Bei der Behandlung von Abstoßungen können die gleichen Dosierungen eingesetzt werden.

Die Dosis hängt von Ihrem Allgemeinzustand und von der Art der gleichzeitig gegebenen anderen Immunsuppressiva ab. Nach Beginn Ihrer Behandlung mit diesem Arzneimittel wird Ihr Arzt häufig Blutkontrollen durchführen, um die korrekte Dosis festlegen zu können. Damit Ihr Arzt die richtige Dosis ermitteln und von Zeit zu Zeit einstellen kann, muss er anschließend regelmäßig Blutuntersuchungen durchführen. Sobald sich Ihr Zustand stabilisiert hat, wird Ihr Arzt gewöhnlich die Dosis von Envarsus herabsetzen.

Sie müssen Envarsus jeden Tag so lange einnehmen, wie Sie zur Verhinderung einer Abstoßung Ihres Organes eine Immunsuppression benötigen. Bleiben Sie dabei bitte regelmäßig mit Ihrem behandelnden Arzt in Verbindung.

Envarsus wird einmal täglich, in der Regel auf leeren Magen eingenommen.

Nehmen Sie die Tabletten unmittelbar nach der Entnahme aus der Blisterpackung ein. Die Tabletten sind **unzerkaut** mit einem Glas Wasser zu schlucken. Das in dem Folienbeutel enthaltene Trockenmittel darf nicht geschluckt werden.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Envarsus eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie versehentlich eine größere Menge Envarsus eingenommen haben, kontaktieren Sie sofort Ihren Arzt oder die Notaufnahme des nächstgelegenen Krankenhauses.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Envarsus vergessen haben**

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Nehmen Sie die Tablette so bald wie möglich am selben Tag ein.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Envarsus abbrechen**

Bei Beendigung der Behandlung mit Envarsus kann sich das Risiko einer Abstoßung Ihres Transplantats erhöhen. Die Behandlung darf nur auf Anweisung Ihres Arztes abgebrochen werden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Tacrolimus verringert Ihre körpereigenen Abwehrmechanismen (Immunsystem), die nicht mehr so gut wie sonst gegen Infektionen ankämpfen können. Daher können Sie, wenn Sie Envarsus einnehmen, anfälliger für Infektionen sein.

Kontaktieren Sie bitte sofort Ihren Arzt, wenn Sie schwerwiegende Nebenwirkungen bemerken. Schwerwiegende Nebenwirkungen, einschließlich allergische und anaphylaktische Reaktionen können auftreten. Über gutartige und bösartige Tumoren wurde nach Behandlung mit Envarsus berichtet.

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten):

- erhöhte Blutzuckerspiegel, Diabetes mellitus, erhöhte Kaliumkonzentrationen im Blut
- Schlafstörungen
- Zittern, Kopfschmerzen
- erhöhter Blutdruck

- anormale Leberfunktionstests
- Durchfall, Übelkeit
- Nierenbeschwerden

Häufige Nebenwirkungen (kann bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten):

- geringere Anzahl von Blutkörperchen (Blutplättchen, rote und weiße Blutkörperchen), erhöhte Anzahl weißer Blutkörperchen, Veränderungen der Anzahl roter Blutkörperchen (in Blutuntersuchungen)
- verringerte Konzentrationen von Magnesium, Phosphat, Kalium, Calcium oder Natrium im Blut, Flüssigkeitsüberlastung, erhöhte Harnsäure- oder Fettspiegel im Blut, verringerter Appetit, erhöhte Säurewerte des Blutes, andere Veränderungen der Blutsalze (in Blutuntersuchungen)
- Angsterscheinungen, Verwirrtheit und Desorientiertheit, Depression, Stimmungsschwankungen, Alpträume, Halluzinationen, psychiatrische Erkrankungen
- Krampfanfälle, Bewusstseinsstörungen, Kribbeln und Taubheitsgefühl (manchmal schmerzhaft) in Händen und Füßen, Schwindelgefühle, Schreibstörungen, Erkrankungen des Nervensystems
- verschwommenes Sehen, verstärkte Lichtempfindlichkeit, Augenerkrankungen
- Ohrensausen
- verringerte Durchblutung der Herzgefäße, beschleunigte Herzfrequenz
- Blutungen, teilweiser oder vollständiger Verschluss von Blutgefäßen, herabgesetzter Blutdruck
- Kurzatmigkeit, Veränderungen des Lungengewebes, Flüssigkeitsansammlung um die Lunge, Rachenentzündungen, Husten, grippeartige Symptome
- Magenprobleme wie Entzündung oder Geschwüre in Verbindung mit Bauchschmerzen oder Durchfall, Magenblutung, Entzündung oder Geschwür im Mund, Flüssigkeitsansammlung im Bauch, Erbrechen, Bauchschmerz, Verdauungsstörungen, Verstopfung, Darmgase, Blähungen, weiche Stühle
- Erkrankungen der Gallenwege, Gelbfärbung der Haut infolge von Lebererkrankungen, Schädigung des Lebergewebes und Leberentzündungen
- Juckreiz, Ausschlag, Haarausfall, Akne, verstärktes Schwitzen
- Gelenkschmerzen, Schmerzen in den Gliedmaßen und im Rücken, Muskelkrämpfe
- beeinträchtigte Nierenfunktion, verringerte Harnbildung, eingeschränktes oder schmerzhaftes Harnlassen
- allgemeine Schwäche, Fieber, Flüssigkeitsansammlung in Ihrem Körper, Schmerzen und Beschwerden, erhöhte Konzentrationen des Enzyms alkalische Phosphatase in Ihrem Blut, Gewichtszunahme, gestörtes Temperaturempfinden
- unzureichende Funktion Ihres transplantierten Organs

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten):

- Veränderungen der Blutgerinnung, Verringerung der Anzahl aller Blutkörperchen (in Blutuntersuchungen)
- Dehydrierung, Unfähigkeit zu urinieren
- auffällige Ergebnisse in Blutuntersuchungen: verringerte Eiweiß- oder Zuckerwerte, erhöhte Phosphatspiegel, Erhöhung der Konzentration des Enzyms Lactatdehydrogenase
- Koma, Hirnblutungen, Schlaganfall, Lähmung, Gehirnerkrankungen, Sprachstörungen, Gedächtnisprobleme
- Linsentrübung, vermindertes Hörvermögen
- unregelmäßiger Herzschlag, Herzstillstand, verminderte Leistung Ihres Herzens, Herzmuskelerkrankungen, Herzmuskelvergrößerung, starkes Herzklopfen, abnormales EKG, abnormale Herz- und Pulsfrequenz
- Blutgerinnsel in einer Arm- oder Beinvene, Schock
- Atembeschwerden, Erkrankungen der Atemwege, Asthma
- Darmverschluss, erhöhte Blutkonzentrationen des Enzyms Amylase, Rückfluss des Mageninhalts in den Rachen, verlangsamte Magenentleerung
- Hautentzündungen, brennendes Gefühl unter Sonneneinwirkung
- Gelenkerkrankungen
- Menstruationsschmerz und abnorme Regelblutungen
- Multiorganversagen, grippeartige Erkrankung, erhöhte Empfindlichkeit gegen Wärme und Kälte, Druckgefühl auf Ihrer Brust, Zittrigkeit oder Krankheitsgefühl, Gewichtsverlust

Seltene Nebenwirkungen (kann bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten auftreten):

- geringfügige Blutungen in Ihrer Haut durch Blutgerinnsel
- erhöhte Muskelsteifigkeit
- Blindheit, Taubheit
- Flüssigkeitsansammlung um das Herz
- akute Atemlosigkeit
- Zystenbildung in Ihrer Bauchspeicheldrüse
- Durchblutungsstörungen in der Leber
- schwere Erkrankung mit Blasenbildung auf der Haut, im Mund, an den Augen und Geschlechtsorganen, verstärkter Haarwuchs
- Durst, Stürzen, Beklemmung in Ihrem Brustbereich, verringerte Beweglichkeit, Geschwüre

Sehr seltene Nebenwirkungen (kann bei bis zu 1 von 10.000 Behandelten auftreten):

- Muskelschwäche
- abnorme Befunde bei Ultraschalluntersuchungen des Herzens
- Lebersversagen
- schmerzhaftes Harnlassen mit Blut im Urin
- Zunahme des Fettgewebes

Nebenwirkungen deren Häufigkeit nicht bekannt ist (kann bei weniger als 1 von 10.000 Behandelten auftreten):

- Fälle von Erythroblastopenie (eine sehr stark ausgeprägte Verringerung der Anzahl der roten Blutkörperchen),
- Agranulozytose (eine stark ausgeprägte Verringerung der Anzahl der weißen Blutkörperchen)
- hämolytische Anämie (verminderte Anzahl von roten Blutkörperchen durch abnormen Abbau von roten Blutkörperchen)

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Envarsus aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“, dem Beutel aus Aluminiumfolie nach „EXP“ und der Blisterpackung nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

In der Originalverpackung (Beutel aus Aluminiumfolie) aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach Öffnen des Beutels aus Aluminiumfolie die Retardtabletten innerhalb von 45 Tagen aufbrauchen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**



### **Was Envarsus enthält**

- Der Wirkstoff ist: Tacrolimus.  
Jede Retardtablette enthält 4,0 mg Tacrolimus (als Monohydrat).
- Die sonstigen Bestandteile sind: Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Macrogol 6000, Poloxamer 188, Magnesiumstearat, Weinsäure (E334), Butylhydroxytoluol (E321), Dimethicon 350.

### **Wie Envarsus aussieht und Inhalt der Packung**

Envarsus 4 mg Retardtabletten sind ovale, weiße bis gebrochen weiße unbeschichtete Tabletten, mit der Prägung „4“ auf der einen Seite und „TCS“ auf der anderen Seite.

Envarsus ist erhältlich in PVC-Blisterpackungen mit 10 Retardtabletten. 3 Blisterpackungen sind in einem Beutel aus Aluminiumfolie mit Trockenmittel verpackt. Erhältlich in Packungen mit 30, 60 und 90 Retardtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

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

### **Hersteller**

Veloxis Pharmaceuticals A/S  
Bøge Allé 5, 2th  
2970 Hørsholm  
Dänemark

oder

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Straße 51 - 61  
59320 Ennigerloh  
Nordrhein-Westfalen  
Deutschland

oder

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

### **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 Farmaceutici S.p.A.  
Tlf: + 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  
Tel: + 34 93 494 8000

**France**

Chiesi S.A.  
Tél: + 33 1 47688899

**Hrvatska**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Ireland**

Chiesi Ltd  
Tel: + 44 0161 4885555

**Ísland**

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

**Italia**

Chiesi Farmaceutici 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

**Malta**

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

**Nederland**

Chiesi Pharmaceuticals B.V.  
Tel: + 31 0 70 413 20 80

**Norge**

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

**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 Farmaceutici S.p.A.  
Puh/Tel: + 39 0521 2791

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Chiesi Ltd  
Tel: + 44 0161 4885555

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im 06.20014.**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.