

**ENVARUSUS<sup>®</sup>, tabletten met verlengde afgifte**  
(tacrolimus-bevattende formulering)

**1. Risicominimalisatiemateriaal betreffende tacrolimus (ENVARUSUS<sup>®</sup>), tabletten met verlengde afgifte voor voorschrijvers en afleveraars.**

## 2. Introductie

De risicominimalisatiematerialen voor **ENVARUSUS** (tacrolimus), zijn beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). Deze materialen beschrijven aanbevelingen om belangrijke risico's van het geneesmiddel te beperken of te voorkomen.

### Samenvatting

Risico op verwarring tussen **ENVARUSUS** en andere orale tacrolimus bevattende geneesmiddelen. Andere formuleringen van orale tacrolimus bevattende middelen zijn niet equivalent of vrijelijk uitwisselbaar. Tijdens het voorschrijven, het gereedmaken en het afleveren kan verwarring hieromtrent leiden tot onderdosering, overdosering en/of toxiciteit.

**ENVARUSUS** moet altijd **eenmaal daags** worden ingenomen.

## 3. Het educatief materiaal

### 3.1. Wat is ENVARUSUS, tabletten met verlengde afgifte en waarvoor wordt het gebruikt?

**ENVARUSUS** tabletten bevatten tacrolimus dat verlengd wordt afgegeven en is een immunosuppressief middel dat de activatie van T-lymfocyten remt. **ENVARUSUS** kan profylactisch gebruikt worden om afstoting van een getransplanteerde nier of lever te voorkomen.

### 3.2. Waarom dient ENVARUSUS op merk genoemd te worden?

Om medicatiefouten te voorkomen, dient het voorschrijven en afleveren te geschieden op de merknaam **ENVARUSUS**.

### 3.3. Wat zijn de klinische risico's van onder- en overdosering?

Tacrolimus is een geneesmiddel met een smalle therapeutische breedte en zelfs kleine verschillen in bloedspiegels kunnen leiden tot afstotingsreacties en bijwerkingen.

Onbedoelde, ongewilde of zonder toezicht uitgevoerde substitutie van tacrolimusformuleringen met onmiddellijke en verlengde afgifte zijn voorgekomen. Dit heeft geleid tot ernstige bijwerkingen, waaronder afstotingsreacties of andere bijwerkingen die het gevolg kunnen zijn van hetzij te lage hetzij te hoge blootstelling aan tacrolimus.

Patiënten dienen één tacrolimus-formulering te blijven gebruiken met de daarbij behorende dosering; indien wijzigingen van de formulering of dosering klinisch aangewezen is, dient dit uitsluitend plaats te vinden onder het directe toezicht van de klinisch specialist, aangezien nauwkeurige monitoring van de tacrolimusspiegels noodzakelijk is.

Onderdosering kan leiden tot, door biopsie bevestigde, acute afstoting van de getransplanteerde organen. Overdosering kan leiden tot toxiciteit t.g.v. te hoge blootstelling aan tacrolimus. Er zijn beperkte ervaringen met overdoseringen. Verschillende gevallen van accidentele overdosering zijn gemeld; symptomen waren tremor, hoofdpijn, misselijkheid en braken, infecties, urticaria, lethargie, verhoogd bloedureum stikstof en verhoogde serum creatinineconcentraties en verhoogde alanine-aminotransferase (ALT)-spiegels.

### 3.4. Hoe kunnen voorschrijffouten voorkomen worden?

- Voorschrijvers moeten zich de informatie uit de samenvatting van de productkenmerken van **ENVARUSUS** eigen maken wanneer ze dit middel voorschrijven aan een patiënt.
- Zowel bij het elektronisch als handmatig voorschrijven dient u zich ervan te verzekeren dat u duidelijk de merknaam **ENVARUSUS** vermeldt.
- **ENVARUSUS** is een tabletformulering met **verlengde afgifte** en dient **eenmaal daags ingenomen te worden**.
- Indien u enige twijfel hebt, controleer dan de feitelijke verpakking indien die beschikbaar is, controleer het medisch dossier en overleg zo nodig met de apotheker om u ervan te vergewissen dat u het juiste geneesmiddel voorschrijft voor die bepaalde patiënt. Als om klinische redenen besloten is om aan de patiënt een ander merk tacrolimus voor te schrijven, is nauwkeurige monitoring door een specialist vereist.

### 3.5. Hoe kunnen afleveringsfouten door de apotheek worden voorkomen?

- Apothekers moeten zich de informatie uit de samenvatting van de productkenmerken van **ENVARUSUS** eigen maken.
- Wees bij het lezen van het recept erop bedacht dat er andere orale formuleringen van tacrolimus bestaan.
- Controleer nogmaals dat de bedoelde medicatie inderdaad **ENVARUSUS** tabletten betreft.
- In geval van twijfel raadpleeg de behandelend arts.
- Maakt u de verschillende omdozen, labels en tabletkleuren eigen om zo de juiste medicatie te selecteren.
- Bewaar **ENVARUSUS** op een andere plaats dan de andere orale formuleringen van tacrolimus.

### 3.6. Wat is de rol van de patiëntkaart?

Patiënten die **ENVARUSUS** gebruiken zullen een patiëntkaart krijgen om ze ervan bewust te maken altijd hetzelfde merk orale tacrolimus te gebruiken.

## 4. Extra informatie opvragen

U kunt extra materiaal opvragen via [info.nl@chiesi.com](mailto:info.nl@chiesi.com). Aanvullende informatie betreffende **ENVARUSUS**, tacrolimus, is beschikbaar in de bijgeleverde samenvatting van productkenmerken (SmPC) en bijsluiter en tevens op [www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl).

## Melden van bijwerkingen

Voor het snel onderkennen van bijwerkingen blijven spontane meldingen van groot belang. In Nederland kunt u vermoede bijwerkingen melden bij Nationaal Bijwerkingen Centrum Lareb. U kunt daarvoor gebruik maken van het meldingsformulier dat u op internet kunt vinden ([www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)). Bijwerkingen kunnen ook altijd gemeld worden bij de houder van de handelsvergunning van het product. De naam en contactgegevens van de vergunninghouder staat vermeld op de verpakking en in de bijsluiter.

# Distributieplan voor de risico minimalisatie materialen voor Envarsus<sup>®</sup>, tacrolimus, voor voorschrijvers en afleveraars.

---

## 1. Doelgroep

Doelgroep zoals afgestemd met het CBG:

- Nefrologen (+ in opleiding)
- Gastro-enterologen (+ in opleiding)
- Cardiologen (+ in opleiding)
- Longartsen (+ in opleiding)
- Oncologen
- Immunologen
- Hematologen
- Internisten (+ in opleiding)
- Ziekenhuisapothekers (+ in opleiding)
- Openbare apothekers\*

\*De openbare apothekers zijn toegevoegd aan de lijst, omdat zij een cruciale rol spelen bij de distributie van Envarsus. Patiënten zullen Envarsus vnl. via de openbare apotheek ontvangen.

## 2. Distributie

De adressen voor deze doelgroep zullen aangeleverd worden door Cegedim, marktleider op het gebied van medische adressenbestanden (OneKey) en CRM-oplossingen. OneKey is het referentie adressenbestand van de Nederlandse gezondheidszorg en biedt toegang tot actuele, complete en kwalitatief hoogwaardige medische adresgegevens.

Voorafgaande aan het op basis van hun adressenbestand zal Cegedim bovengenoemde doelgroepen via de post een envelop doen sturen met daarin de volgende materialen:

- Begeleidende brief
- Voorlichtingsmateriaal voor voorschrijvers en afleveraars
- 2x patiënten waarschuwingskaart
- SmPC en bijsluiter

### Veranderingen binnen de doelgroep:

Ieder jaar zal op basis van mutaties in het adressenbestand van Cegedim bovenstaand pakket worden toegestuurd aan nieuw toegevoegde personen binnen de eerder genoemde doelgroepen.

## 3. Aanvraag extra exemplaren

Extra exemplaren van de Envarsus-materialen kunnen worden aangevraagd bij Chiesi Pharmaceuticals B.V., telefonisch (088-5016400) of via [info.nl@chiesi.com](mailto:info.nl@chiesi.com).



## Waarschuwingskaart voor Patiënten

Naam patiënt:

---

Naam arts:

---

Telefoonnummer arts:

---

U gebruikt nu het geneesmiddel **ENVARUSUS tabletten met verlengde afgifte dat tacrolimus bevat**, een middel dat gebruikt wordt na een nier- of levertransplantatie om afstotingsreacties van de getransplanteerde nier of lever te voorkomen.

Het is belangrijk dat u zich te allen tijde bewust bent dat **ENVARUSUS** de merknaam is van uw tacrolimus bevattend geneesmiddel, aangezien de verschillende merken verschillende hoeveelheden tacrolimus afgeven; als u van **ENVARUSUS** overstapt op een ander merk kan dit leiden tot bijwerkingen of kan de werking minder doeltreffend zijn.

**Verander dus niet van merk ENVARUSUS** tenzij op advies of onder toezicht van uw arts.

**U dient ENVARUSUS eenmaal daags in te nemen.** Neem dit middel elke dag op hetzelfde tijdstip in om zo te vermijden dat u een dosis overslaat.

**Draag deze kaart altijd bij u** en toon deze aan iedereen die betrokken is bij uw medische behandeling (arts, apotheker).

Alle geneesmiddelen kunnen bijwerkingen hebben. Als u bezorgd bent over mogelijke bijwerkingen, overleg dan met het transplantatieteam of uw arts of apotheker. Zij kunnen u het beste adviseren over uw behandeling. Stop nooit zelfstandig met het innemen van dit middel.

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Envarsus 0,75 mg tabletten met verlengde afgifte  
Envarsus 1 mg tabletten met verlengde afgifte  
Envarsus 4 mg tabletten met verlengde afgifte

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Envarsus 0,75 mg tabletten met verlengde afgifte  
Elke tablet met verlengde afgifte bevat 0,75 mg tacrolimus (als monohydraat).  
Hulpstof met bekend effect:  
Elke tablet bevat 41,7 mg lactose (als monohydraat).

Envarsus 1 mg tabletten met verlengde afgifte  
Elke tablet met verlengde afgifte bevat 1 mg tacrolimus (als monohydraat).  
Hulpstof met bekend effect:  
Elke tablet bevat 41,7 mg lactose (als monohydraat).

Envarsus 4 mg tabletten met verlengde afgifte  
Elke tablet met verlengde afgifte bevat 4 mg tacrolimus (als monohydraat).  
Hulpstof met bekend effect:  
Elke tablet bevat 104 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte.

0,75 mg: Ovale, witte tot gebroken witte, niet omhulde tablet, met aan de ene zijde "0,75" gegraveerd en aan de andere zijde "TCS".

1 mg: Ovale, witte tot gebroken witte, niet omhulde tablet, met aan de ene zijde "1" gegraveerd en aan de andere zijde "TCS".

4 mg: Ovale, witte tot gebroken witte, niet omhulde tablet, met aan de ene zijde "4" gegraveerd en aan de andere zijde "TCS".

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Profylaxe van transplantatafstoting bij volwassen allogene nier of levertransplantaatontvangers.

Behandeling van afstoting van een allogeen transplantaat bij volwassen patiënten, met resistentie voor behandeling met andere immunosuppressiva.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Envarsus is een eenmaal daagse, orale formulering van tacrolimus. Behandeling met Envarsus vereist nauwkeurige controles door ervaren en adequaat toegerust medewerkers. Dit geneesmiddel mag alleen worden voorgeschreven, en wijzigingen in de immunosuppressieve therapie mogen alleen worden ingesteld door artsen met ervaring in immunosuppressieve therapie en behandeling van transplantatiepatiënten.

Onbedoelde, ongewilde of zonder toezicht uitgevoerde overschakeling tussen formuleringen van tacrolimus met directe of verlengde afgifte is onveilig. Dit kan leiden tot transplantatafstoting of verhoogde incidentie van bijwerkingen, waaronder onvoldoende of overmatige immunosuppressie, als gevolg van klinisch relevante verschillen in systemische blootstelling aan tacrolimus. Patiënten dienen gehandhaafd te blijven op een enkele formulering van tacrolimus met het daarmee overeenkomende dagelijkse doseringsschema; wijzigingen in de formulering of het doseringsschema mogen uitsluitend plaatsvinden onder nauwlettend toezicht van een transplantatiespecialist (zie rubriek 4.4 en 4.8). Na overschakeling op een andere formulering moet een therapeutische geneesmiddelmonitoring worden uitgevoerd en moeten dosisaanpassingen worden gedaan om te garanderen dat systemische blootstelling aan tacrolimus gehandhaafd blijft.

#### Dosering

De onderstaande aanbevolen aanvangsdoses zijn uitsluitend bedoeld als richtlijn. Gedurende de initiële postoperatieve periode wordt Envarsus standaard in combinatie met andere immunosuppressiva toegediend. De dosis kan afhankelijk van het gekozen immunosuppressieve schema variëren.

De dosering van Envarsus dient in eerste instantie te worden gebaseerd op klinische tekenen van afstoting en verdraagbaarheid bij elke individuele patiënt, on-

dersteund door bloedspiegelbepalingen (zie hieronder bij "Therapeutische geneesmiddelmonitoring"). Als zich klinische tekenen van afstoting voordoen, dient aanpassing van het immunosuppressieve schema te worden overwogen.

Aangezien tacrolimus een stof is met een langzame klaring, kan het enkele dagen duren voordat aanpassingen in het doseringsschema van Envarsus tot een steady state leiden.

Ter onderdrukking van transplantatafstoting dient immunosuppressie te worden gehandhaafd; als gevolg hiervan kan geen indicatie over de duur van de orale behandeling worden gegeven.

Gedurende de periode na transplantatie worden de doses van Envarsus gewoonlijk verlaagd. Door veranderingen in de toestand van de patiënt na de transplantatie kan de farmacokinetiek van tacrolimus wijzigen en kunnen verdere aanpassingen van de dosis noodzakelijk zijn.

Een vergeten dosis dient zo snel mogelijk op dezelfde dag te worden ingenomen. De dag erna mag geen dubbele dosis worden ingenomen.

#### Profylaxe van afstoting bij een niertransplantatie

Behandeling met Envarsus dient gestart te worden met een dosis van 0,17 mg/kg/dag die eenmaal daags in de ochtend wordt toegediend. Toediening dient binnen 24 uur na het beëindigen van de chirurgische ingreep worden gestart.

#### Profylaxe van afstoting bij een levertransplantatie

Behandeling met Envarsus dient gestart te worden met een dosis van 0,11 tot 0,13 mg/kg/dag die eenmaal daags in de ochtend wordt toegediend. Toediening dient binnen 24 uur na het beëindigen van de chirurgische ingreep worden gestart.

#### Overschakeling van met Prograf of Advagraf behandelde patiënten naar Envarsus - patiënten met allogeen transplantaat

Bij allogeen transplantatiepatiënten die tweemaal daags Prograf (met directe afgifte) of Advagraf (eenmaal daags) krijgen en die overgeschakeld dienen te worden op Envarsus eenmaal daags, dient te worden overgeschakeld in een verhouding van 1:0,7 (mg:mg) van de totale dagelijkse dosis en bijgevolg moet de onderhoudsdosis van Envarsus 30% lager zijn dan de dosis van Prograf of Advagraf. Envarsus dient 's ochtends te worden toegediend.

Bij stabiele patiënten die overgeschakeld werden van tacrolimus producten met directe afgifte (tweemaal daags) naar Envarsus (eenmaal daags) in een verhouding van 1:0,7 (mg:mg) van de totale dagelijkse dosis was de gemiddelde systemische blootstelling aan tacrolimus (AUC<sub>0-24</sub>) vergelijkbaar met die van tacrolimus met directe afgifte. Het verband tussen de dalspiegels (C<sub>24</sub>) van tacrolimus en systemische blootstelling (AUC<sub>0-24</sub>) voor Envarsus is vergelijkbaar met dat van tacrolimus met directe afgifte. Er is geen onderzoek verricht met overschakeling van patiënten van Advagraf naar Envarsus, maar gegevens van gezonde vrijwilligers zouden erop duiden dat hetzelfde overschakelingspercentage van toepassing is als bij de overschakeling van Prograf naar Envarsus. Bij overschakeling van tacrolimusproducten met directe afgifte (bijvoorbeeld Prograf capsules) of van Advagraf capsules met verlengde afgifte naar Envarsus moeten de dalspiegels worden gemeten vóór de overschakeling en binnen twee weken na de overschakeling. Om zeker te zijn dat een soortgelijke systemische blootstelling wordt gehandhaafd, dienen dosisaanpassingen te worden gemaakt na de overschakeling. Het dient te worden opgemerkt dat negroïde patiënten mogelijk een hogere dosis nodig hebben om de beoogde dalspiegels te bereiken.

#### Overschakeling van ciclosporine op tacrolimus

Voorzichtigheid is geboden wanneer patiënten worden overgeschakeld van een behandeling gebaseerd op ciclosporine naar een behandeling gebaseerd op tacrolimus (zie rubriek 4.4 en 4.5). De gecombineerde toediening van ciclosporine en tacrolimus wordt niet aanbevolen. Behandeling met Envarsus kan worden gestart na rekening te hebben gehouden met de bloedspiegels van ciclosporine en de klinische toestand van de patiënt. Bij verhoogde bloedspiegels van ciclosporine moet toediening worden uitgesteld. In de praktijk wordt 12-24 uur na het staken van ciclosporine met

een behandeling op basis van tacrolimus gestart. Na de overschakeling dienen de bloedspiegels van ciclosporine te worden gecontroleerd, aangezien de klaring van ciclosporine kan zijn veranderd.

#### Behandeling van afstoting van een allogeen transplantaat

Verhoging van doses van tacrolimus, aanvullende therapie met corticosteroiden en introductie van korte kuren met mono-/polyklonale antilichamen zijn allemaal toegepast om episodes van afstoting te behandelen. Indien tekenen van toxiciteit worden waargenomen, zoals ernstige bijwerkingen (zie rubriek 4.8), moet de dosis van Envarsus misschien worden verlaagd.

#### Behandeling van afstoting van een allogeen transplantaat na een nier- of levertransplantatie

Voor overschakeling van andere immunosuppressiva op eenmaal daagse behandeling met Envarsus dient de behandeling te worden gestart met de initiële orale dosis die wordt aanbevolen bij respectievelijk een nier en levertransplantatie voor profylaxe van transplantatafstoting.

#### Therapeutische geneesmiddelmonitoring

Dosering dient bij elke individuele patiënt in eerste instantie te worden gebaseerd op klinische tekenen van afstoting en verdraagbaarheid, ondersteund met monitoring van de dalspiegel van tacrolimus in volbloed.

Als hulpmiddel voor de optimale dosering zijn diverse immunoassays beschikbaar om de concentraties van tacrolimus in volbloed te bepalen. Vergelijkingen tussen concentraties in gepubliceerde literatuur met de individuele waarden in de klinische praktijk dienen met de nodige zorgvuldigheid en kennis van de gebruikte assaymethoden te worden uitgevoerd. In de huidige klinische praktijk worden volbloedspiegels met behulp van immunoassaymethoden gecontroleerd. Er is een verband tussen de dalspiegels van tacrolimus en systemische blootstelling (AUC<sub>0-24</sub>); deze is voor de formulering met directe afgifte en Envarsus vergelijkbaar.

Gedurende de periode na transplantatie dienen controles van de bloeddalspiegels van tacrolimus te worden uitgevoerd. Bloeddalspiegels van tacrolimus dienen ongeveer 24 uur na toediening van de dosis Envarsus, net voor de volgende dosis, te worden bepaald. De bloeddalspiegels van tacrolimus dienen eveneens nauwkeurig te worden gecontroleerd na overschakeling van tacrolimusproducten, na dosisaanpassingen, na veranderingen in het immunosuppressieve schema of na gelijktijdige toediening van stoffen die de volbloedconcentratie van tacrolimus kunnen veranderen (zie rubriek 4.5). De frequentie van bloedspiegelbepalingen moet worden gebaseerd op de klinische behoeften. Aangezien tacrolimus een stof is met een langzame klaring, kan het enkele dagen duren voordat aanpassingen in het dosisschema van Envarsus de beoogde steady state bereiken.

Gegevens van klinische studies duiden erop dat de meeste patiënten met succes kunnen worden behandeld als de bloeddalspiegels van tacrolimus beneden de 20 ng/ml worden gehandhaafd. Bij het interpreteren van de volbloedspiegels moet rekening worden gehouden met de klinische toestand van de patiënt. In de klinische praktijk vallen de volbloeddalspiegels in de vroege periode na transplantatie doorgaans binnen het bereik van 5-20 ng/ml bij niertransplantatiepatiënten en 5-15 ng/ml tijdens de daaropvolgende onderhoudstherapie.

#### Speciale populaties

##### Leverfunctiestoornis

Verlaging van de dosis kan noodzakelijk zijn bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis om de bloeddalspiegels van tacrolimus binnen het aanbevolen beoogde bereik te handhaven.

##### Nierfunctiestoornis

Aangezien de nierfunctie geen invloed heeft op de farmacokinetiek van tacrolimus (zie rubriek 5.2), is een dosisaanpassing niet noodzakelijk. Echter, gezien de potentiële nefrotoxiciteit van tacrolimus wordt aanbevolen de nierfunctie zorgvuldig te controleren (met inbegrip van seriële serumcreatinineconcentraties, berekening van de creatinineklaring en controle van het urinevolume).

## Ras

In vergelijking met blanke personen hebben negroïde patiënten mogelijk hogere doses van tacrolimus nodig om vergelijkbare dalspiegels te bereiken. In klinische studies werden patiënten van tweemaal daags Prograf overgeschakeld naar Envarsus bij 1:0,85(mg: mg).

## Geslacht

Er zijn geen aanwijzingen dat mannelijke en vrouwelijke patiënten verschillende doses nodig hebben om vergelijkbare dalspiegels te bereiken.

## Oudere patiënten (> 65 jaar)

Op dit ogenblik zijn er geen aanwijzingen die erop wijzen dat bij oudere patiënten de dosis moet worden aangepast.

## Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Envarsus bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

## Wijze van toediening

Envarsus is een eenmaal daags, orale formulering van tacrolimus. Het wordt aanbevolen de orale dagelijkse dosis van Envarsus eenmaal daags toe te dienen. Patiënten moet worden aangeraden niet het desiccans in te slikken. De tabletten dienen in zijn geheel te worden doorgeslikt met vloeistof (bij voorkeur water) onmiddellijk nadat ze uit de blisterverpakking werden genomen. Envarsus dient in het algemeen op een lege maag te worden ingenomen om maximale absorptie te verkrijgen (zie rubriek 5.2). Envarsus is niet onderling uitwisselbaar met andere bestaande geneesmiddelen die tacrolimus bevatten (directe afgifte of verlengde afgifte) op basis van gelijke doses.

## 4.3 Contra indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen). Overgevoeligheid voor andere macroliden.

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er zijn medicatiefouten waargenomen met tacrolimus, waaronder onbedoelde, ongewilde of zonder toezicht uitgevoerde substitutie van tacrolimusformuleringen met directe of verlengde afgifte. Dit heeft geleid tot ernstige bijwerkingen, waaronder transplantaatafstoting, of andere bijwerkingen die mogelijk het gevolg zijn van ofwel onvoldoende ofwel overmatige blootstelling aan tacrolimus. Patiënten dienen gehandhaafd te blijven op een enkele formulering van tacrolimus met het daarmee overeenkomende dagelijkse doseringsschema; wijzigingen in de formulering of het schema dienen uitsluitend plaats te vinden onder nauwlettend toezicht van een transplantatiespecialist (zie rubriek 4.2 en 4.8).

Voor de behandeling van afstoting van allogene transplantaten bij volwassen patiënten met resistentie voor behandeling met andere immunosuppressiva zijn nog geen klinische studies beschikbaar voor Envarsus met verlengde afgifte.

Klinische gegevens met betrekking tot de profylaxe van transplantaatafstoting bij volwassen allogene ontvangers van een hart, long, pancreas of darmtransplantaat zijn nog niet beschikbaar voor Envarsus.

Tijdens de initiële periode na transplantatie dienen de volgende parameters routinematig te worden gecontroleerd: bloeddruk, ECG, neurologische en visuele status, nuchtere bloedglucosespiegels, elektrolyten (met name kalium), lever- en nierfunctietesten, hematologische parameters, bloedstollingswaarden en plasma eiwitbepalingen. Indien klinisch relevante afwijkingen worden waargenomen, dient aanpassing van het immunosuppressieve schema te worden overwogen.

Wanneer stoffen met een potentiële interactie (zie rubriek 4.5), in het bijzonder krachtige remmers van CYP3A4 (zoals telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, telitromycine of claritromycine) of inductoren van CYP3A4 (zoals rifampicine of rifabutine) worden gecombineerd met tacrolimus, dienen de bloedconcentraties van tacrolimus te worden gecontroleerd, om indien nodig de dosis tacrolimus zo aan te passen dat de blootstelling aan tacrolimus gehandhaafd blijft.

Kruidenpreparaten die sint janskruid (Hypericum perforatum) bevatten, dienen tijdens het gebruik van Envarsus te worden vermeden vanwege het risico van interacties die tot een verlaging van zowel de bloedconcentraties van tacrolimus als het therapeutische effect van tacrolimus leiden (zie rubriek 4.5).

De gecombineerde toediening van ciclosporine en tacrolimus dient te worden vermeden en voorzichtigheid is geboden bij toediening van tacrolimus aan patiënten die eerder ciclosporine kregen (zie rubriek 4.2 en 4.5).

Het gebruik van grote hoeveelheden kalium of van kaliumsparende diuretica dient te worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Bepaalde combinaties van tacrolimus met stoffen waarvan nefrotoxische of neurotoxische effecten bekend zijn, kunnen het risico van deze effecten vergroten (zie rubriek 4.5).

Immunosuppressiva kunnen de respons op een vaccinatie beïnvloeden en een vaccinatie tijdens behandeling met tacrolimus kan minder doeltreffend zijn. Het gebruik van levende, verzwakte vaccins dient te worden vermeden.

## Maagdarmstelselaandoeningen

Maagdarmstelselperforatie is gemeld bij patiënten die met tacrolimus werden behandeld. Aangezien maagdarmstelselperforatie een medisch belangrijk voorval is dat tot een levensbedreigende of ernstige aandoening kan leiden, moeten onmiddellijk nadat vermoedelijke symptomen of tekenen optreden de aangewezen behandelingen worden overwogen.

## Hartaandoeningen

Ventriculaire en septumhypertrofie, gemeld als cardiomyopathieën, zijn in zeldzame gevallen waargenomen bij met tacrolimus behandelde patiënten. De meeste gevallen waren reversibel en traden op bij bloed-dalspiegels van tacrolimus die veel hoger waren dan de maximale aanbevolen waarden. Andere factoren waarvan is vastgesteld dat zij het risico op deze klinische situaties verhogen, zijn onder andere een pre-existente hartaandoening, het gebruik van corticosteroiden, hypertensie, nier- of leverdysfunctie, infecties, vochtoverbelasting en oedeem. Dienovereenkomstig dienen risicopatiënten die een substantiële immunosuppressie krijgen, gemonitord te worden door gebruik te maken van procedures, zoals echocardiografie of ECG vóór en na transplantatie (bijvoorbeeld aanvankelijk na 3 maanden en vervolgens na 9, 12 maanden). Indien zich afwijkingen voordoen, dient dosisverlaging van Envarsus of overschakeling op behandeling met een ander immunosuppressivum te worden overwogen. Tacrolimus kan het QT interval verlengen, maar op dit moment ontbreekt substantieel bewijs voor het veroorzaken van Torsades de Pointes. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met de diagnose of het vermoeden van aangeboren verlengd QT syndroom.

## Lymfoproliferatieve aandoeningen en maligniteiten

Bij patiënten die werden behandeld met tacrolimus is melding gemaakt van de ontwikkeling van Epstein Barr Virus (EBV) geassocieerde lymfoproliferatieve afwijkingen (zie rubriek 4.8). Een combinatie van immunosuppressiva, zoals het gelijktijdig geven van anti-lymfocytische antilichamen (bijvoorbeeld basiliximab, daclizumab), verhoogt het risico op EBV geassocieerde lymfoproliferatieve afwijkingen. Bij EBV virus capside antigeen (VCA) negatieve patiënten is melding gemaakt van een verhoogd risico op het ontwikkelen van lymfoproliferatieve afwijkingen. Daarom dient bij deze patiëntengroep de EBV VCA serologie bekend te zijn voordat behandeling met Envarsus wordt gestart. Tijdens de behandeling wordt het nauwlettend controleren van EBV PCR aanbevolen. Positieve EBV PCR kan gedurende maanden aantoonbaar blijven en duidt niet noodzakelijk op een lymfoproliferatieve ziekte of een lymfoom.

Zoals bij andere potente immunosuppressiva is het risico op secundaire kanker onbekend (zie rubriek 4.8).

Zoals met andere immunosuppressiva dient, met het oog op het potentiële risico op maligne veranderingen van de huid, blootstelling aan zon en UV licht te worden beperkt door beschermende kleding te dragen en door een zonnebrandcrème met een hoge beschermingsfactor te gebruiken.

Patiënten die worden behandeld met immunosuppress-

siva, waaronder Envarsus, hebben een verhoogd risico op opportunistische infecties (bacterieel, fungaal, viraal en protozoaal). Hieronder vallen nefropathie ten gevolge van het BK virus en progressieve multifocale leuko encefalopathie (PML) ten gevolge van het JC virus. Vaak zijn deze infecties gerelateerd aan een hoge totale immunosuppressieve belasting en kunnen ze leiden tot ernstige of fatale aandoeningen waarmee artsen rekening moeten houden bij de differentiële diagnose bij patiënten met een onderdrukt immuunsysteem en met een verslechterende nierfunctie of neurologische symptomen.

Bij patiënten die behandeld zijn met tacrolimus is melding gemaakt van de ontwikkeling van posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES). Indien patiënten die tacrolimus gebruiken symptomen vertonen die duiden op PRES, zoals hoofdpijn, veranderde geestelijke gesteldheid, epilepsieaanvallen en problemen met het gezichtsvermogen, dient een radiologisch onderzoek (bijvoorbeeld een MRI scan) te worden uitgevoerd. Indien PRES wordt gediagnosticeerd, wordt een adequate behandeling van de bloeddruk en de epilepsieaanvallen alsook het onmiddellijk stoppen van systemische tacrolimus geadviseerd. De meeste patiënten herstellen volledig nadat gepaste maatregelen zijn genomen.

Bij patiënten die behandeld zijn met tacrolimus is melding gemaakt van de ontwikkeling van posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES). Indien patiënten die tacrolimus gebruiken symptomen vertonen die duiden op PRES, zoals hoofdpijn, veranderde geestelijke gesteldheid, epilepsieaanvallen en problemen met het gezichtsvermogen, dient een radiologisch onderzoek (bijvoorbeeld een MRI scan) te worden uitgevoerd. Indien PRES wordt gediagnosticeerd, wordt een adequate behandeling van de bloeddruk en de epilepsieaanvallen alsook het onmiddellijk stoppen van systemische tacrolimus geadviseerd. De meeste patiënten herstellen volledig nadat gepaste maatregelen zijn genomen.

## Zuivere erythrocytaire aplasie

Gevalen van zuivere erythrocytaire aplasie (PRCA, pure red cell aplasia) zijn gemeld bij patiënten die zijn behandeld met tacrolimus. Bij alle patiënten werden risicofactoren gemeld voor PRCA, zoals parvovirus B19 infectie, een onderliggende ziekte of comeditatie geassocieerd met PRCA.

## Speciale populaties

Er is beperkte ervaring bij niet blanke patiënten en patiënten met een verhoogd immunologisch risico (bijvoorbeeld nieuwe transplantatie, bewijs van panel reactieve antilichamen, PRA). Een verlaging van de dosis kan noodzakelijk zijn bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

## Pediatrische patiënten

Envarsus wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar vanwege de beperkte gegevens over veiligheid en/of werkzaamheid.

## Hulpstoffen

Envarsus bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose intolerantie, Lapp lactase deficiëntie of glucose galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Systemisch beschikbare tacrolimus wordt gemetaboliseerd via CYP3A4 in de lever. Er zijn ook aanwijzingen van gastro intestinaal metabolisme door CYP3A4 in de darmwand. Gelijktijdig gebruik van stoffen waarvan bekend is dat zij CYP3A4 remmen of induceren, kan het metabolisme van tacrolimus beïnvloeden en daardoor bloedspiegels van tacrolimus verhogen of verlagen.

Het wordt sterk aanbevolen om de bloedspiegels van tacrolimus alsook de nierfunctie en andere bijwerkingen nauwlettend te monitoren wanneer stoffen die de potentie hebben om het metabolisme van CYP3A4 te veranderen of op andere wijze de bloedspiegels van tacrolimus te beïnvloeden gelijktijdig worden gebruikt, en zo nodig de behandeling met tacrolimus te onderbreken of de dosis zo aan te passen dat blootstelling aan tacrolimus vergelijkbaar blijft (zie rubriek 4.2 en 4.4). CYP3A4 remmers die mogelijk leiden tot stijging van de bloedspiegels van tacrolimus Klinisch is van de volgende stoffen aangetoond dat zij



de bloedspiegels van tacrolimus verhogen: Sterke interacties zijn waargenomen met antimycotica, zoals ketoconazol, fluconazol, itraconazol en voriconazol; het macrolide antibioticum erythromycin; HIV proteaseremmers (bijvoorbeeld ritonavir, nelfinavir, saquinavir) of proteaseremmers van het hepatitis C virus (HCV) (bijvoorbeeld telaprevir, boceprevir). Gelijktijdig gebruik van deze stoffen kan bij bijna alle patiënten een verlaging van de dosis van tacrolimus noodzakelijk maken.

Farmacokinetische studies hebben aangetoond dat de toename in bloedspiegels hoofdzakelijk het gevolg is van verhoogde orale biologische beschikbaarheid van tacrolimus, die toe te schrijven is aan de remming van het gastro intestinale metabolisme. Het effect op de hepatische klaring is minder uitgesproken.

Zwakkere interacties zijn waargenomen met clotrimazol, claritromycine, josamycine, nifedipine, nicardipine, diltiazem, verapamil, amiodaron, danazol, ethinylestradiol, omeprazol en nefazodon.

In vitro is gebleken dat de volgende stoffen mogelijk het metabolisme van tacrolimus remmen: bromocriptine, cortison, dapson, ergotamine, gestodeen, lidocaine, mefenytioïne, miconazol, midazolam, nilvadipine, norethindron, kinidine, tamoxifen en (triacetyl)oleandromycine.

Van grapefruitsap is gemeld dat het de bloedspiegel van tacrolimus verhoogt en daarom dient het te worden vermeden.

Lansoprazol en ciclosporine kunnen mogelijk het CYP3A4 gemedieerde metabolisme van tacrolimus remmen en daardoor de volbloedconcentraties van tacrolimus verhogen.

Andere interacties die mogelijk leiden tot een stijging van de bloedspiegels van tacrolimus

Tacrolimus wordt in grote mate aan plasma eiwitten gebonden. Er dient rekening te worden gehouden met mogelijke interacties met andere actieve stoffen waarvan bekend is dat ze een hoge affiniteit bezitten voor plasma eiwitten (bijvoorbeeld NSAID's, orale anticoagulantia of orale antidiabetica).

Andere mogelijke interacties die systemische blootstelling van tacrolimus kunnen verhogen, zijn onder meer prokinetische middelen (zoals metoclopramide en cisapride), cimetidine en magnesium aluminium hydroxide.

CYP3A4 inductoren die mogelijk leiden tot een daling van de bloedspiegels van tacrolimus

Klinisch is van de volgende stoffen aangetoond dat zij de bloedspiegels van tacrolimus verlagen: Interacties zijn waargenomen met rifampicine, fenytoïne en sint janskruid (*Hypericum perforatum*), waardoor bij bijna alle patiënten de dosis van tacrolimus mogelijk moet worden verhoogd. Klinisch significante interacties zijn ook waargenomen met fenobarbital. Van onderhoudsdoses van corticosteroiden is aangetoond dat ze de bloedspiegels van tacrolimus verlagen.

Hoge doses prednisolon of methylprednisolon, toegevend voor de behandeling van acute afstoting, kunnen de bloedspiegels van tacrolimus verhogen of verlagen.

Carbamazepine, metamizol en isoniazide kunnen de concentraties van tacrolimus verlagen.

#### Effect van tacrolimus op het metabolisme van andere geneesmiddelen

Tacrolimus is een gekende CYP3A4 remmer en daarom kan het gelijktijdig gebruik van tacrolimus met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze worden gemetaboliseerd door CYP3A4 het metabolisme van zulke geneesmiddelen beïnvloeden.

De halfwaardetijd van ciclosporine wordt verlengd bij gelijktijdig toediening van tacrolimus. Bovendien kunnen synergistische/additieve nefrotoxische effecten optreden. Daarom wordt gelijktijdig toediening van ciclosporine en tacrolimus niet aanbevolen en is voorzichtigheid geboden bij toediening van tacrolimus aan patiënten die eerder ciclosporine kregen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Van tacrolimus is gebleken dat het de bloedspiegel van fenytoïne verhoogt.

Aangezien tacrolimus de klaring van anticonceptiva op basis van steroïden kan verminderen en daardoor tot een verhoogde blootstelling aan hormonen kan leiden, is extra voorzichtigheid geboden wanneer een beslissing wordt genomen over anticonceptieve maatregelen.

Er is beperkte kennis beschikbaar over interacties tussen tacrolimus en statines. Klinische gegevens duiden

erop dat de farmacokinetiek van statines grotendeels onveranderd blijft bij gelijktijdig toediening van tacrolimus.

Uit dieronderzoek is gebleken dat tacrolimus de klaring van pentobarbital en antipyrine kan verminderen en de halfwaardetijd kan verlengen.

#### Andere interacties die leiden tot klinisch schadelijke effecten

Gelijktijdig gebruik van tacrolimus met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze nefrotoxische of neurotoxische effecten hebben, kan deze effecten versterken (bijvoorbeeld aminoglycosiden, gyaseremmers, vancomycine, cotrimoxazol, NSAID's, ganciclovir of aciclovir).

Verhoogde nefrotoxiciteit is waargenomen na toediening van amfotericine B en ibuprofen in combinatie met tacrolimus.

Aangezien behandeling met tacrolimus verband kan houden met hyperkaliëmie of pre existente hyperkaliëmie kan verhogen, moet gebruik van grote hoeveelheden kalium of van kaliumsparende diuretica (bijvoorbeeld amiloride, triamteren of spironolacton) worden vermeden (zie rubriek 4.4).

Immunosuppressiva kunnen de respons op een vaccinatie beïnvloeden en een vaccinatie tijdens behandeling met tacrolimus kan minder doeltreffend zijn. Het gebruik van levende, verzwakte vaccins moet worden vermeden (zie rubriek 4.4).

#### Pediatrie populatie

Interactiestudies zijn alleen uitgevoerd bij volwassenen.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Uit gegevens bij de mens blijkt dat tacrolimus de placenta passeert. Beperkte gegevens van ontvangers van een orgaantransplantaat laten bij de behandeling met tacrolimus, in vergelijking met andere immunosuppressiva, geen verhoogd risico op nadelige effecten van het verloop en de uitkomst van de zwangerschap zien. Gevallen van spontane abortus zijn echter gemeld.

Vooralsnog zijn er geen andere relevante epidemiologische gegevens beschikbaar. Behandeling met tacrolimus kan worden overwogen bij zwangere vrouwen wanneer er geen veiliger alternatief is en wanneer de verkregen voordelen opwegen tegen het potentiële risico voor de foetus. In het geval van in utero blootstelling wordt aanbevolen de pasgeborene te monitoren op mogelijke nadelige effecten van tacrolimus (in het bijzonder effecten op de nieren). Er is risico op vroeggeboorte (< 37 weken) (incidentie van 66 op de 123 geboortes, d.w.z. 53,7%; gegevens hebben echter aangetoond dat de meeste pasgeborenen een normaal geboortegewicht hadden voor hun zwangerschapstijd) en op hyperkaliëmie bij de pasgeborene (incidentie 8 op de 111 zuigelingen, d.w.z. 7,2%), die echter spontaan normaliseert. Bij ratten en konijnen veroorzaakte tacrolimus embryofoetale toxiciteit bij doses waarbij maternale toxiciteit optrad (zie rubriek 5.3).

##### Borstvoeding

Uit gegevens bij de mens blijkt dat tacrolimus wordt uitgescheiden in de moedermelk. Aangezien nadelige effecten op de pasgeborene niet kunnen worden uitgesloten, mogen vrouwen die Envarsus krijgen geen borstvoeding geven.

##### Vruchtbaarheid

Uit gegevens bij de mens blijkt dat tacrolimus wordt uitgescheiden in de moedermelk. Aangezien nadelige effecten op de pasgeborene niet kunnen worden uitgesloten, mogen vrouwen die Envarsus krijgen geen borstvoeding geven.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Envarsus kan een geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Tacrolimus kan visuele en neurologische stoornissen veroorzaken. Dit effect kan worden versterkt wanneer Envarsus in combinatie met alcohol wordt toegediend.

Er is geen onderzoek verricht naar de effecten van tacrolimus (Envarsus) op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het bijwerkingenprofiel dat verband houdt met immunosuppressiva is vaak moeilijk vast te stellen ten

gevolge van de onderliggende ziekte en het gelijktijdig gebruik van meerdere geneesmiddelen. De meest gerapporteerde bijwerkingen voor tacrolimus (voorkomend bij > 10% van de patiënten) zijn tremor, nierfunctiestoornis, hyperglykemische condities, diabetes mellitus, hyperkaliëmie, infecties, hypertensie en slapeloosheid.

##### Lijst van bijwerkingen

De frequentie van bijwerkingen is als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ , < 1/10); soms ( $\geq 1/1.000$ , < 1/100); zelden ( $\geq 1/10.000$ , < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

##### Infecties en parasitaire aandoeningen

Zoals bekend bij andere krachtige immunosuppressiva, lopen patiënten die tacrolimus krijgen regelmatig een groter risico op infecties (viraal, bacterieel, fungaal, protozoaal). Het verloop van pre existente infecties kan verergeren. Zowel gegeneraliseerde als lokale infecties kunnen voorkomen.

Gevallen van nefropathie ten gevolge van het BK virus alsmede progressieve multifocale leuko encefalopathie (PML) ten gevolge van het JC virus zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met immunosuppressiva, waaronder tacrolimus.

##### Neoplasmata, benigne, maligne en niet gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)

Patiënten die immunosuppressieve therapie ondergaan, lopen een verhoogd risico op het ontwikkelen van maligniteiten. Zowel benigne als maligne neoplasmata, waaronder EBV geassocieerde lymfoproliferatieve afwijkingen en huidmaligniteiten zijn gemeld in verband met behandeling met tacrolimus.

##### Immuunsysteemaandoeningen

Allergische en anafylactische reacties zijn waargenomen bij patiënten die tacrolimus krijgen (zie rubriek 4.4).

Systeem/ orgaanklasse	Frequentie van bijwerkingen					
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
<u>Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen</u>		anemie, trombocytopenie, leukopenie, abnormale rode bloedcellenanalyses, leukocytose	coagulopathieën, pancytopenie, neutropenie, abnormale stollings- en bloedingsanalyses	trombotische trombocytopenische purpura, hypoprotrombinemie		zuivere erythrocytaire aplasie, agranulocytose, hemolytische anemie
<u>Endocriene aandoeningen</u>				hirsutisme		
<u>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</u>	diabetes mellitus, hyperglykemische condities, hyperkaliëmie	anorexie, metabole acidose, andere elektrolyt afwijkingen, hyponatriëmie, vochtstapeling, hyperurikemie, hypomagnesiëmie, hypokaliëmie, hypocalciëmie, verminderde eetlust, hypercholesterolemie, hyperlipidemie, hypertriglyceridemie, hypofosfatemie	dehydratie, hypoglykemie, hypoproteïnemie, hyperfosfatemie			
<u>Psychische stoornissen</u>	slapeloosheid	verwardheid en desoriëntatie, depressie, angstsymptomen, hallucinaties, psychische stoornissen, zwaarmoedige stemming, stemmingsstoornissen en -wisselingen, nachtmerrie	psychotische stoornis			
<u>Zenuwstelsel-aandoeningen</u>	hoofdpijn, tremor	zenuwstelselaandoeningen, insulinen, bewustzijnsstoornissen, perifere neuropathieën, paresthesieën en dysesthesieën, verminderd vermogen tot schrijven	encefalopathie, centraal zenuwstelsel hemorrhagieën en cerebrovasculaire accidenten, coma, spraak- en taalafwijkingen, verlamming en parese, anesthesie	hypertonie	myasthenie	

Systeem/ orgaanklasse	Frequentie van bijwerkingen					
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
<u>Oogaandoeningen</u>		oogaandoeningen, wazig zien, fotofobie	cataract	blindheid		
<u>Evenwichtsorgaan- en oor-aandoeningen</u>		oorsuizen	gehoorverlies	neurosensorisch gehoorverlies	dooft	
<u>Hartaandoeningen</u>		ischemische coronaire arterie aandoeningen, tachycardie	hartfalen, ventriculaire ritmestoornissen en hartstilstand, supraventriculaire aritmieën, cardiomyopathieën, abnormale ECG-onderzoeken, ventriculaire hypertrofie, hartkloppingen, abnormale hartslag- en polsonderzoeken	pericardiale effusie	abnormaal echocardiogram	
<u>Bloedvat-aandoeningen</u>	hypertensie	trombo-embolische en ischemische voorvallen, vasculaire hypotensieve aandoeningen, hemorrhagie, perifere vasculaire aandoeningen	diepe veneuze trombose ledemaat, shock, infarct			
<u>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</u>		parenchymale long afwijking, dyspnoe, pleurale effusie, hoesten, faryngitis, neusverstopping en ontstekingen	ademhalingsstoornissen, ademhalingswegstoornissen, astma	acute respiratoire distress syndroom		

Systeem/ orgaanklasse	Frequentie van bijwerkingen					
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
<u>Maagdarmstelsel-aandoeningen</u>	diarree, nausea	maagdarmstelseltekens en -symptomen, braken, maagdarmstelsel- en abdominale pijn, ontstekingsreactie van het maagdarmstelsel, gastro-intestinale bloedingen, maagdarmstelsel-ulceratie en -perforatie, ascites, stomatitis en ulceratie, constipatie, tekens en symptomen van verteringsstoornis, winderigheid, opgeblazenheid en opgezwollenheid, losse stoelgang	acute en chronische pancreatitis, peritonitis, verhoogd bloed amylase, paralytische ileus, gastro-oesofageale reflux ziekte, verminderde maaglediging			
<u>Lever- en galaandoeningen</u>	Abnormale leverfunctietesten	galwegenaandoeningen, leverbeschade en hepatitis, cholestase en geelzucht		veno-occlusieve leverziekte, leverarterie-trombose	leverfalen	
<u>Huid- en onderhuid-aandoeningen</u>		rash, pruritus, kaalheid, acne, toenemend zweten	dermatitis, lichtovergevoeligheid		Stevens-Johnson-syndroom	
<u>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</u>		artralgie, rugpijn, spierkrampen, pijn in ledemaat	gewrichts-aandoeningen			
<u>Nier- en urineweg-aandoeningen</u>	Verminderde nierfunctie	nierfalen, acuut nierfalen, toxische nefropathie, tubulaire nier necrose, problemen met urineren, oligurie, blaas- en urethrasymptomen	hemolytisch uremisch syndroom, anurie		nefropathie, bloederige cystitis	
<u>Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen</u>			dysmenorroe en uterusbloeding			

Systeem/ orgaanklasse	Frequentie van bijwerkingen					
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
<u>Algemene aandoeningen en toedienings-plaatsstoornissen</u>		koorts, pijn en onbehagen, asthenie-aandoeningen, oedeem, lichaamstemperatuur waarnemingsstoornis, verhoogd alkalisch fosfatase in het bloed, gewichtstoename	gewichtsverlies, griepachtige verschijnselen, verhoogd lactaatdehydrogenase in het bloed, zich zenuwachtig voelen, abnormaal gevoel, falen van meerdere organen, gevoel van druk op de borst, temperatuur-intolerantie	vallen, ulcus, beklemd gevoel in de borst, verminderde mobiliteit, dorst	toename vetweefsel	
<u>Letfels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</u>		primaire transplantatiedysfunctie				

Er zijn medicatiefouten waargenomen, waaronder onbedoelde, ongewilde of zonder toezicht uitgevoerde substitutie van tacrolimusformuleringen met directe of verlengde afgifte. Er is een aantal geassocieerde gevallen van transplantatafstoting gemeld.

In klinisch onderzoek bij niertransplantatiepatiënten die Envarsus kregen, waren de meest voorkomende bijwerkingen (minstens 2% van de patiënten) tremor, diabetes mellitus, verhoogd bloed creatine, urineweginfectie, hypertensie, BK virus infectie, verminderde nierfunctie, diarree, toxiciteit voor diverse middelen en toxische nefropathie; die allemaal bekend zijn om hun voorkomen bij de respectievelijke patiëntenpopulatie die met immunosuppressiva wordt behandeld. Bij alle blijkt er geen significant verschil te zijn in het patroon van bijwerkingen die vermoedelijk een oorzakelijk verband hebben met het onderzoeksgeneesmiddel tussen eenmaal daags Envarsus en tacrolimus capsules met directe afgifte (Prograf). In klinisch onderzoek met levertransplantatiepatiënten die Envarsus kregen, waren de meest voorkomende bijwerkingen (bij minstens 2% van de patiënten) tremor, hoofdpijn, vermoeidheid, hyperkaliëmie, hypertensie, nierfalen, verhoogd bloed creatine, duizeligheid, hepatitis C, spierspasmen, tinea infectie, leukopenie, sinusitis en bovenste luchtweginfectie; die allemaal bekend zijn om hun voorkomen bij de respectievelijke patiëntenpopulatie die met immunosuppressiva wordt behandeld. Net zoals bij ontvangers van een niertransplantaat blijkt er geen betekenisvol verschil te zijn in het patroon van vermoedelijke bijwerkingen tussen eenmaal daags Envarsus en tacrolimus capsules met directe afgifte (Prograf).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

#### **4.9 Overdosering**

Ervaring met overdosering is beperkt. Diverse gevallen van accidentele overdosering zijn gemeld met tacrolimus. Symptomen bestonden uit tremor, hoofdpijn, misselijkheid en braken, infecties, urticaria, lethargie en verhoging in BUN, serumcreatinineconcentraties en alanineaminotransferase-concentraties. Een specifiek antidotum voor behandeling met tacrolimus is niet beschikbaar. Indien overdosering voorkomt, moeten algemene ondersteunende maatregelen en behandeling van de symptomen worden uitgevoerd. Op basis van het hoge moleculairgewicht, de geringe wateroplosbaarheid en sterke binding aan erythrocyten en plasma eiwit wordt verwacht dat tacrolimus niet dialyseerbaar is. Bij geïsoleerde patiënten met zeer hoge plasmaconcentraties waren hemofiltratie en hemodialyse doeltreffend voor het verlagen van toxische concentraties. In geval van een orale intoxicatie kan maagspoelen en/of het gebruik van adsorbentia (zoals actieve kool) van nut zijn als deze kort na de inname worden gebruikt.

Het moet echter worden vermeld dat er geen directe ervaring is met Envarsus bij overdosering.

### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

#### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: immunosuppressiva, calcineurineremmers, ATC code: L04AD02

#### Werkingsmechanisme

Op moleculair niveau blijken de effecten van tacrolimus gemiddeld te worden door binding aan een cytosolisch eiwit (FKBP12), dat verantwoordelijk is voor de intracellulaire accumulatie van de stof. Het complex FKBP12 tacrolimus wordt specifiek en competitief aan calcineurine gebonden en remt calcineurine, wat leidt tot een calciumafhankelijke remming van T-celsignaaloverdrachtswegen, hetgeen transcriptie van een specifieke set cytokinegenen voorkomt.

#### Farmacodynamische effecten

Tacrolimus is een zeer krachtig immunosuppressivum, waarvan de werking in zowel in vitro als in vivo experimenten is aangetoond. Tacrolimus remt in het bijzonder de vorming van cytotoxische lymfocyten, die voornamelijk verant-

woordelijk zijn voor de afstoting van een transplantaat. Tacrolimus onderdrukt activatie van T cellen en proliferatie van T helpercelafhankelijke B cellen, alsook de vorming van lymfokines (zoals interleukine 2, 3 en  $\gamma$  interferon) en de expressie van de interleukine 2 receptor.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

##### Resultaten van klinisch onderzoek verricht met tacrolimus eenmaal daags, Envarsus

#### Niertransplantatie

De werkzaamheid en veiligheid van Envarsus en Prograf, beide in combinatie met mycofenolaatmofetil (MMF) en corticosteroiden en IL 2 receptorantagonist volgens de zorgstandaard, werden vergeleken in een gerandomiseerd, dubbelblind, dubbeldummy onderzoek bij 543 de novo niertransplantaatontvangers. Het percentage patiënten met één of meer dan een episode van klinisch vermoedelijke en behandelde afstotingen tijdens het 360 dagen durende onderzoek bedroeg 13,8% voor de Envarsus groep (N=268) en 15,6% voor de Prograf groep (N=275). Het percentage voor voorvallen van centraal gelezen, door biopsie bevestigde acute afstoting tijdens het 360 dagen durende onderzoek bedroeg 13,1% in de Envarsus groep (N=268) en 13,5% in de Prograf groep (N=275). Het percentage voor falende werkzaamheid, gemeten door het samengestelde eindpunt voor overlijden, verlies van transplantaat, centraal gelezen door biopsie bevestigde acute afstoting en uitval voor opvolging bedroeg 18,3% in de Envarsus groep en 19,6% in de Prograf groep. Het behandelingsverschil (Envarsus - Prograf) bedroeg 1,35% (95% betrouwbaarheidsinterval [ 7,94%; 5,27%]). Fatale bijwerkingen als gevolg van de behandeling kwamen voor bij 1,8% van de met Envarsus behandelde patiënten en bij 2,5% van de met Prograf behandelde patiënten.

De werkzaamheid en veiligheid van Envarsus en Prograf, beide in combinatie met mycofenolaatmofetil (MMF) of mycofenolaatnatrium (MPS) en corticosteroiden, zijn vergeleken bij 324 stabiele ontvangers van een niertransplantaat. Het percentage door biopsie bevestigde acute afstoting tijdens het 360 dagen durende onderzoek bedroeg 1,2% in de Envarsus groep (N=162) na overschakeling van Prograf bij een dosisverhouding van 1:0,7 (mg: mg) en 1,2% in de groep waarbij Prograf werd gehandhaafd (N=162). Het percentage voor falende werkzaamheid, gemeten door het samengestelde eindpunt voor overlijden, verlies van transplantaat, door biopsie bevestigde acute afstoting en uitval voor opvolging, bedroeg 2,5% bij zowel de Envarsus groep als de Prograf groep. Het behandelingsverschil (Envarsus - Prograf) bedroeg 0% (95% betrouwbaarheidsinterval [ 4,21%; 4,21%]). Het percentage voor falen van behandeling met hetzelfde samengestelde eindpunt met centraal gelezen door biopsie bevestigde acute afstoting bedroeg 1,9% in de Envarsus groep en 3,7% in de Prograf groep (95% betrouwbaarheidsinterval [ 6,51%; 2,31%]). Fatale bijwerkingen als gevolg van de behandeling kwamen voor bij 1,2% van de met Envarsus behandelde patiënten en bij 0,6% van de met Prograf behandelde patiënten.

#### Levertransplantatie

De farmacokinetiek, werkzaamheid en veiligheid van Envarsus en tacrolimus capsules met directe afgifte (Prograf), beide in combinatie met corticosteroiden, zijn vergeleken bij 117 ontvangers van een levertransplantaat, van wie 88 een behandeling met Envarsus kregen. In het onderzoek met de novo levertransplantatie werden 29 personen behandeld met Envarsus. Het percentage voor voorvallen van door biopsie bevestigde acute afstoting binnen de 360 dagen durende onderzoeksperiode verschilde niet significant tussen de Envarsus groep en de groep met tacrolimus met directe afgifte. De algemene incidentie van fatale bijwerkingen als gevolg van de behandeling voor de gecombineerde de novo en stabiele populatie met levertransplantaat verschilde niet significant tussen de Envarsus groep en de groep met tacrolimus met directe afgifte.

#### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

##### Absorptie

De orale biologische beschikbaarheid van Envarsus was verminderd wanneer het product na een maaltijd werd toegediend; de mate van absorptie was afgenomen met 55% en de maximale plasmaconcentratie was gedaald met 22% wanneer het onmiddellijk na een vetrijke maaltijd werd ingenomen. Daarom dient

Envarsus in het algemeen op een lege maag te worden ingenomen om maximale absorptie te verkrijgen.

Bij de mens is aangetoond dat tacrolimus door het gehele maag-darmstelsel kan worden geabsorbeerd. De beschikbare tacrolimus wordt gewoonlijk snel geabsorbeerd. Envarsus is een formulering van tacrolimus met verlengde afgifte, wat leidt tot een verlengd oraal absorptieprofiel, met een gemiddelde tijd tot de maximale bloedconcentratie (C<sub>max</sub>) van ongeveer 6 uur (t<sub>max</sub>) bij steady state.

De absorptie is variabel en de gemiddelde orale biologische beschikbaarheid van tacrolimus ligt in het bereik van 20-25% (het individuele bereik bij volwassen patiënten is 6-43%). De orale biologische beschikbaarheid is ongeveer 40% hoger voor Envarsus dan voor dezelfde dosis van de formulering van tacrolimus met directe afgifte (Prograf) bij niertransplantatiepatiënten.

Hogere C<sub>gem</sub> (~50%), verminderde piekdalfluctuatie (C<sub>max</sub>/C<sub>min</sub>) en een langere T<sub>max</sub> zijn waargenomen voor Envarsus ten opzichte van zowel de formulering van tacrolimus met directe afgifte (Prograf) als een eenmaal daagse formulering van tacrolimus (Advagraf). Gemiddelde waarden voor C<sub>max</sub>, procentuele graad van fluctuatie en procentuele graad van schommelingen waren significant lager bij toediening van Envarsus tabletten.

Er bestaat een sterk verband tussen AUC en volbloed-dalspiegels bij steady state voor Envarsus. Daarom geeft een controle van volbloeddalspiegels een goede schatting van systemische blootstelling.

In vitro testresultaten duiden erop dat er geen risico is van in vivo dosis dumping als gevolg van de consumptie van alcohol.

##### Distributie

Bij de mens kan de dispositie van tacrolimus na intraveneuze infusie als bifasisch worden omschreven.

In de systemische circulatie bindt tacrolimus in sterke mate aan erythrocyten, wat leidt tot een distributieverhouding van volbloed/plasmaconcentraties van ongeveer 20:1. In plasma wordt tacrolimus in sterke mate (> 98,8%) aan plasma eiwitten gebonden, voornamelijk aan serumalbumine en  $\alpha$  1 zuur glycoproteïne. Tacrolimus wordt in grote mate in het lichaam gedistribueerd. Het steady state distributievolume bedraagt op basis van plasmaconcentraties (bij gezonde personen) ongeveer 1.300 l. Overeenstemmende gegevens op basis van volbloed bedroegen gemiddeld 47,6 l.

##### Biotransformatie

Tacrolimus wordt in grote mate gemetaboliseerd in de lever, voornamelijk door cytochroom P450 3A4. Tacrolimus wordt tevens aanzienlijk gemetaboliseerd in de darmwand. Er zijn diverse metaboliëten vastgesteld. Van slechts een van deze is in vitro immunosuppressieve activiteit aangetoond die vergelijkbaar is met die van tacrolimus. De overige metaboliëten hebben slechts zwakke of geen immunosuppressieve activiteit. Slechts een van de inactieve metaboliëten is in de systemische circulatie in lage concentraties aanwezig. Hierdoor dragen de metaboliëten niet bij aan de farmacologische activiteit van tacrolimus.

##### Eliminatie

Tacrolimus is een stof met langzame klaring. Bij gezonde personen bedroeg de gemiddelde totale lichaamsklaring, geschat op basis van volbloedconcentraties, 2,25 l/uur. Bij volwassen lever-, nier- en harttransplantatiepatiënten zijn waarden van respectievelijk 4,1 l/uur, 6,7 l/uur en 3,9 l/uur waargenomen. Factoren, zoals lage hematocriet en eiwitwaarden, die leiden tot een stijging van de ongebonden fractie van tacrolimus, of een door corticosteroiden geïnduceerd verhoogd metabolisme, worden beschouwd als factoren die verantwoordelijk zijn voor de hogere klaringpercentages die zijn waargenomen na transplantatie. De halfwaardetijd van tacrolimus is lang en variabel. Bij gezonde personen bedraagt de gemiddelde halfwaardetijd in volbloed ongeveer 30 uur. Na intraveneuze en orale toediening van <sup>14</sup>C gelabeld tacrolimus werd de meeste radioactiviteit met de feces uitgescheiden. Ongeveer 2% van de radioactiviteit werd uitgescheiden in de urine. Minder dan 1% van onveranderde tacrolimus werd teruggevonden in de urine en feces, wat erop wijst dat tacrolimus vrijwel geheel wordt gemetaboliseerd vóór uitscheiding: de

gal is de voornaamste eliminatieroute.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In onderzoek op het gebied van toxiciteit, uitgevoerd bij ratten en bavianen, waren de nieren en de pancreas de primaire organen die getroffen werden. Bij ratten veroorzaakte tacrolimus toxische effecten op het zenuwstelsel en de ogen. Reversibele cardio-toxische effecten zijn waargenomen bij konijnen na intraveneuze toediening van tacrolimus.

Bij ratten en konijnen werd embryofetale toxiciteit waargenomen die zich beperkte tot doses die significante toxiciteit bij de moederdieren veroorzaakte. Bij ratten werd de vrouwelijke voortplantingsfunctie, met inbegrip van de geboorte, verstoord bij toxische doses en het nageslacht vertoonde een lager geboortegewicht, verminderde levensvatbaarheid en vertraagde groei.

Bij ratten is een negatief effect van tacrolimus op de mannelijke vruchtbaarheid waargenomen in de vorm van afname van de concentratie en beweeglijkheid van zaadcellen.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Hypromellose  
Lactosemonohydraat  
Macrogol 6000  
Poloxameer 188  
Magnesiumstearaat  
Wijnsteenzuur (E334)  
Gebutyleerd hydroxytolueen (E321)  
Dimethicon 350

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

30 maanden.

Na opening van de wikkel van aluminiumfolie: 45 dagen.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.  
Bewaren in de oorspronkelijke wikkel van aluminiumfolie ter bescherming tegen licht.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC blisterverpakkingen met 10 tabletten met verlengde afgifte. Drie (3) blisterverpakkingen worden samen verpakt in een wikkel van aluminiumfolie die een desiccans bevat.

Verpakkingsgrootten: 30, 60 en 90 tabletten met verlengde afgifte.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

## 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

0, 75 mg: EU/1/14/935/001; EU/1/14/935/002;  
EU/1/14/935/003  
1 mg: EU/1/14/935/004; EU/1/14/935/005;  
EU/1/14/935/006  
4 mg: EU/1/14/935/007; EU/1/14/935/008;  
EU/1/14/935/009

## 9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING-VERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunningverlening: 18.07.2014

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11 april 2016

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## BIJLAGE II

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE  
B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

### A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

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

Veloxis Pharmaceuticals A/S  
Agern Allé 24, Bygning 4, 2. sal  
DK-2970 Hørsholm  
Denemarken

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Strasse 51 61  
D 59320 Ennigerloh  
Duitsland

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Gonzagagasse 16/16  
1010 Wenen  
Oostenrijk

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK  
Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

### Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vergunninghouder dient het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na de toekenning van de vergunning in. Vervolgens dient de vergunninghouder voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

### Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP updates.

Een RMP update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

## Extra risicobeperkende maatregelen

Voorafgaand aan de lancering in elke Lidstaat dient de houder van de vergunning voor het in de handel brengen (vergunninghouder) de inhoud en lay out van het voorlichtingsprogramma overeen te komen met de nationale bevoegde instantie. Bij de lancering moet de vergunninghouder ervoor zorgen dat alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg, van wie verwacht wordt dat ze Envarsus voorschrijven of afleveren, een voorlichtingspakket krijgen.

Het voorlichtingspakket dient het volgende te bevatten:

- Samenvatting van de productkenmerken en Bijsluiter: informatie voor de patiënt
- Voorlichtingsmateriaal voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg
- Patiëntenkaarten die samen met het product aan de patiënten moeten worden gegeven

Het voorlichtingsmateriaal voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg dient informatie te bevatten over de volgende belangrijkste elementen:

- De geregistreerde indicaties
- De vereiste voor het voorschrijven en afleveren met aandacht voor de farmaceutische vorm (verlengde afgifte) en dosering (eenmaal daagse toediening).
- Het belang dat dient vermeden te worden dat onbedoelde overschakeling plaatsvindt tussen producten die tacrolimus bevatten en het risico van onder en overdosering als de monitoring ontoereikend is.
- De klinische risico's die gepaard gaan met over en onderdosering.
- De noodzaak van toezicht en monitoring door een specialist als er een klinische beslissing is om een patiënt over te schakelen naar een ander product dat tacrolimus bevat.
- De functie van de patiëntenkaart die ervoor dient te zorgen dat patiënten op de hoogte zijn van het product dat ze gebruiken en van de aanbevelingen voor een veilig en doeltreffend gebruik, met name de eenmaal daagse dosis en het belang dat dient te vermeden worden dat een overschakeling plaatsvindt tussen andere producten die tacrolimus bevatten, behalve op advies en onder toezicht van uw arts.

De patiëntenkaart dient informatie te bevatten over de volgende belangrijkste elementen:

- De productnaam
- Dat de dosis eenmaal daags moet worden toegediend
- Het belang dat dient vermeden te worden dat een overschakeling plaatsvindt tussen andere producten die tacrolimus bevatten, behalve op advies en onder toezicht van artsen.

## BIJLAGE III

### LABELLING AND PACKAGE LEAFLET/ETIKETTERING EN BIJSLUITER

#### A. ETIKETTERING

##### GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD DOOS VOOR BLISTERVERPAKKINGEN

###### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Envarsus 0,75 mg tabletten met verlengde afgifte  
Tacrolimus

###### 2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 0,75 mg tacrolimus (als monohydraat).

###### 3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose: Lees de bijsluiters voor meer informatie.

###### 4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 tabletten  
60 tabletten  
90 tabletten

###### 5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiters.  
Oraal gebruik.  
Eenmaal daags.

###### 6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

###### 7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Het vocht absorberende materiaal (desiccans) niet inslikken.

###### 8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP  
Gebruik alle tabletten met verlengde afgifte binnen 45 dagen na opening van de aluminium wikkel.

###### 9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.  
Bewaren in de oorspronkelijke wikkel van aluminiumfolie ter bescherming tegen licht

###### 10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

###### 11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

###### 12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

###### 13. BATCHNUMMER

Lot

###### 14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

UR

###### 15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

###### 16. INFORMATIE IN BRAILLE

Envarsus 0,75 mg

###### 17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

<2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.>

###### 18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC: {nummer}  
SN: {nummer}  
NN: {nummer}

##### GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD DOOS VOOR BLISTERVERPAKKINGEN

###### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Envarsus 1 mg tabletten met verlengde afgifte  
Tacrolimus

###### 2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 0,75 mg tacrolimus (als monohydraat).

###### 3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose: Lees de bijsluiters voor meer informatie.

###### 4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 tabletten  
60 tabletten  
90 tabletten

###### 5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiters.  
Oraal gebruik.  
Eenmaal daags.

###### 6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

###### 7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Het vocht absorberende materiaal (desiccans) niet inslikken.

###### 8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP  
Gebruik alle tabletten met verlengde afgifte binnen 45 dagen na opening van de aluminium wikkel.

###### 9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.  
Bewaren in de oorspronkelijke wikkel van aluminiumfolie ter bescherming tegen licht

###### 10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

###### 11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

###### 12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

###### 13. BATCHNUMMER

Lot

###### 14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

UR

###### 15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

###### 16. INFORMATIE IN BRAILLE

Envarsus 1 mg

###### 17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

<2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.>

###### 18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC: {nummer}  
SN: {nummer}  
NN: {nummer}

##### GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD DOOS VOOR BLISTERVERPAKKINGEN

###### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Envarsus 4 mg tabletten met verlengde afgifte  
Tacrolimus

###### 2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 0,75 mg tacrolimus (als monohydraat).

###### 3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose: Lees de bijsluiters voor meer informatie.

###### 4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 tabletten  
60 tabletten  
90 tabletten

###### 5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiters.  
Oraal gebruik.  
Eenmaal daags.

###### 6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

###### 7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Het vocht absorberende materiaal (desiccans) niet inslikken.

###### 8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP  
Gebruik alle tabletten met verlengde afgifte binnen 45 dagen na opening van de aluminium wikkel.

###### 9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.  
Bewaren in de oorspronkelijke wikkel van aluminiumfolie ter bescherming tegen licht

###### 10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

###### 11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

###### 12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

###### 13. BATCHNUMMER

Lot

###### 14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

UR

###### 15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

###### 16. INFORMATIE IN BRAILLE

Envarsus 4 mg

###### 17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

<2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.>

###### 18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC: {nummer}  
SN: {nummer}  
NN: {nummer}

##### GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

##### BLISTERVERPAKKING

###### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Envarsus 0,75 mg tabletten met verlengde afgifte  
Tacrolimus

###### 2. VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Chiesi

###### 3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

Eenmaal daags.

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAK-  
KINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Envarsus 1 mg tabletten met verlengde afgifte  
Tacrolimus

**2. VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN  
DE HANDEL BRENGEN**

Chiesi

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

Eenmaal daags.

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAK-  
KINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Envarsus 4 mg tabletten met verlengde afgifte  
Tacrolimus

**2. VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN  
DE HANDEL BRENGEN**

Chiesi

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

Eenmaal daags.

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEIN-  
VERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**WRAPPERWIKKEL VAN ALUMINIUMFOLIE**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE  
TOEDIENINGSWEG(EN)**

Envarsus 0,75 mg tabletten met verlengde afgifte  
Tacrolimus  
Voor oraal gebruik.

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF  
EENHEID**

30 tabletten

**6. OVERIGE**

Gebruik alle tabletten met verlengde afgifte binnen  
45 dagen na opening van de aluminium wikkel.  
Bewaren in de oorspronkelijke wikkel van aluminium-  
folie ter bescherming tegen licht  
Eenmaal daags.

Chiesi

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEIN-  
VERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**WRAPPERWIKKEL VAN ALUMINIUMFOLIE**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE  
TOEDIENINGSWEG(EN)**

Envarsus 1 mg tabletten met verlengde afgifte

Tacrolimus

Voor oraal gebruik.

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF  
EENHEID**

30 tabletten

**6. OVERIGE**

Gebruik alle tabletten met verlengde afgifte binnen  
45 dagen na opening van de aluminium wikkel.  
Bewaren in de oorspronkelijke wikkel van aluminium-  
folie ter bescherming tegen licht  
Eenmaal daags.

Chiesi

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEIN-  
VERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**WRAPPERWIKKEL VAN ALUMINIUMFOLIE**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE  
TOEDIENINGSWEG(EN)**

Envarsus 4 mg tabletten met verlengde afgifte  
Tacrolimus  
Voor oraal gebruik.

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF  
EENHEID**

30 tabletten

**6. OVERIGE**

Gebruik alle tabletten met verlengde afgifte binnen  
45 dagen na opening van de aluminium wikkel.  
Bewaren in de oorspronkelijke wikkel van aluminium-  
folie ter bescherming tegen licht  
Eenmaal daags.

Chiesi

**B. BIJSLUITER**

**Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

**Envarsus 0,75 mg tabletten met verlengde afgifte**  
**Envarsus 1 mg tabletten met verlengde afgifte**  
**Envarsus 4 mg tabletten met verlengde afgifte**

Tacrolimus

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmid-  
del gaat innemen want er staat belangrijke informatie  
in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later  
weer nodig.

- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw  
arts of apotheker.

- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want  
het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk  
zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten  
als u.

- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in  
rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in  
deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw  
arts of apotheker.

**Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Envarsus en waarvoor wordt dit middel  
gebruikt?

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u  
er extra voorzichtig mee zijn?

3. Hoe neemt u dit middel in?

4. Mogelijke bijwerkingen

5. Hoe bewaart u dit middel?

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

**1. Wat is Envarsus en waarvoor wordt dit middel  
gebruikt?**

Envarsus bevat de werkzame stof tacrolimus. Het is  
een immunosuppressivum. Na uw nier of levertrans-  
plantatie zal het afweersysteem van uw lichaam  
proberen het nieuwe orgaan af te stoten. Dit middel  
wordt gebruikt om deze afweerreactie van uw lichaam  
te beïnvloeden zodat het getransplanteerde orgaan  
door uw lichaam kan worden geaccepteerd.

U kunt dit middel ook krijgen voor een op gang zijnde  
afstoting van uw getransplanteerde lever, nier, hart  
of ander orgaan wanneer een eerdere behandeling  
deze afweerreactie na uw transplantatie niet kon  
onderdrukken.

Dit middel wordt gebruikt bij volwassenen.

**2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u  
er extra voorzichtig mee zijn?**

**Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit ge-  
neesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

- U bent allergisch voor sirolimus of een macrolide  
antibioticum (bijvoorbeeld erytromycine, claritromy-  
cine, josamycine).

**Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit  
middel?**

Envarsus bevat de werkzame stof tacrolimus in de  
vorm van een formulering met verlengde afgifte.  
Envarsus wordt eenmaal daags ingenomen en is niet  
onderling uitwisselbaar met andere bestaande genees-  
middelen die tacrolimus bevatten (directe afgifte of  
verlengde afgifte) op basis van een gelijke dosis.

Neem contact op met uw arts als een van de volgende  
situaties op u van toepassing is:

- als u leverproblemen heeft of heeft gehad.  
- als u langer dan één dag diarree heeft.

Het is mogelijk dat uw arts uw dosis van dit middel  
moet aanpassen.

U moet regelmatig contact houden met uw arts. Van  
tijd tot tijd is het mogelijk dat uw arts bloed, urine,  
hart of oogtesten moet uitvoeren om de juiste dosis  
van dit middel te bepalen.

U moet de blootstelling aan zonlicht en UV (ultravi-  
olet) licht beperken wanneer u dit middel gebruikt.  
Immunosuppressiva kunnen namelijk het risico op  
huidkanker vergroten. Draag geschikte beschermende  
kleding en gebruik een zonnebrandcrème met een  
hoge beschermingsfactor.

**Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Het gebruik van dit middel wordt niet aanbevolen bij  
kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

**Neemt u nog andere geneesmiddelen in?**

Neemt u naast Envarsus nog andere geneesmiddelen  
in, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat  
de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere  
geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts  
of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar  
u geen voorschrift voor nodig heeft en voor kruiden-  
preparaten.

Het wordt niet aanbevolen dit middel in combinatie  
met ciclosporine (een ander geneesmiddel dat wordt  
gebruikt voor de preventie van transplantaatafstoting  
van organen) in te nemen.

Bloedspiegels van dit middel kunnen worden beïnvloed  
door andere geneesmiddelen die u inneemt en bloed-  
spiegels van andere geneesmiddelen kunnen worden  
beïnvloed door de inname van Envarsus. Hierdoor is  
het mogelijk dat de dosis van Envarsus moet worden  
onderbroken, verhoogd of verlaagd. In het bijzonder  
moet u uw arts op de hoogte stellen als u geneesmid-  
delen inneemt of kort geleden heeft ingenomen,  
zoals:

- antischimmelse geneesmiddelen en antibiotica, met  
name de zogenaamde macrolide antibiotica, die wor-  
den gebruikt om infecties te behandelen (bijvoorbeeld  
ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol,  
clotrimazol, erytromycine, claritromycine, josamycine

en rifampicine)

- HIV proteaseremmers (bijvoorbeeld ritonavir, nelinavir, saquinavir), die worden gebruikt om een HIV infectie te behandelen
- HCV proteaseremmers (bijvoorbeeld telaprevir, boceprevir), die worden gebruikt om een hepatitis C infectie te behandelen
- geneesmiddelen voor een maagzweer en zuurreflux (bijvoorbeeld omeprazol, lansoprazol of cimetidine)
- anti emetica, die worden gebruikt om misselijkheid en braken te behandelen (bijvoorbeeld metoclopramide)
- cisapride of het antacidum magnesium aluminium hydroxide, die worden gebruikt om brandend maagzuur te behandelen
- de anticonceptiepill of andere hormoonbehandelingen met ethinylestradiol, hormoonbehandelingen met danazol
- geneesmiddelen, die worden gebruikt om hoge bloeddruk of hartklachten te behandelen (bijvoorbeeld nifedipine, nicardipine, diltiazem en verapamil)
- antiaritmica (bijvoorbeeld amiodaron), die worden gebruikt om hartritmestoornissen (ongelijkmatige hartslag) onder controle te brengen
- geneesmiddelen, die "statines" worden genoemd en die worden gebruikt om verhoogde cholesterol en triglyceridewaarden te behandelen
- fenytoïne of fenobarbital, die worden gebruikt om epilepsie te behandelen
- prednisolon en methylprednisolon, die behoren tot de klasse van corticosteroiden, gebruikt om ontstekingen te behandelen of het immuunsysteem te onderdrukken (bijvoorbeeld bij afstoting van een transplantaat)
- nefazodon, dat wordt gebruikt om depressie te behandelen
- kruidenpreparaten die sint janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten

Vertel het uw arts als u ibuprofen (wordt gebruikt om koorts, ontsteking en pijn te behandelen), amfotericine B (wordt gebruikt om schimmelinfecties te behandelen) of antivirale middelen (worden gebruikt om virale infecties te behandelen, bijvoorbeeld aciclovir) inneemt of moet innemen. Deze kunnen aandoeningen van de nieren of het zenuwstelsel verergeren wanneer ze samen met Envarsus worden ingenomen.

Wanneer u dit middel gebruikt, moet uw arts het ook weten als u kaliumsupplementen of bepaalde diuretica inneemt voor de behandeling van hartfalen, hoge bloeddruk en nierfalen (bijvoorbeeld amiloride, triamteren of spironolacton), niet-steroïde ontstekingsremmers (NSAID's, bijvoorbeeld ibuprofen) die worden gebruikt voor koorts, ontsteking en pijn, antistollingsmiddelen (bloedverdunners) of orale geneesmiddelen voor diabetes.

Als u een vaccinatie moet krijgen, neem dan eerst contact op met uw arts.

#### Waarop moet u letten met eten en drinken?

Vermijd grapefruit (ook grapefruitsap) tijdens een behandeling met dit middel, want het kan een invloed hebben op de bloedwaarden ervan.

#### Zwangerschap en borstvoeding

Tacrolimus passeert de placenta. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Tacrolimus komt in de moedermelk terecht. Daarom mag u tijdens een behandeling met dit middel geen borstvoeding geven.

#### Rijvaardigheid en het gebruik van machines

U mag geen voertuig besturen of gereedschap of machines gebruiken als u zich duizelig of slaperig voelt, of problemen heeft met helder zien nadat u dit middel heeft ingenomen. Deze effecten komen vaker voor als u ook alcohol drinkt.

#### Envarsus bevat lactose

Dit middel bevat lactose (melksuiker). Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

#### 3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

U mag dit geneesmiddel alleen voorgeschreven krijgen door een arts met ervaring in de behandeling van transplantatiepatiënten.

Zorg ervoor dat u elke keer hetzelfde tacrolimusgeneesmiddel krijgt wanneer u uw voorschrift afhaalt, tenzij uw transplantatiespecialist ermee akkoord gaat over te schakelen op een ander tacrolimusgeneesmiddel. Dit geneesmiddel moet één keer per dag worden ingenomen. Als dit geneesmiddel er anders uitziet dan gewoonlijk of als de doseringsaanwijzingen veranderd zijn, neem dan zo spoedig mogelijk contact op met uw arts of apotheker om er zeker van te zijn dat u het juiste geneesmiddel heeft.

De beginnende ter voorkoming van afstoting van uw getransplanteerde orgaan zal worden bepaald door uw arts en wordt berekend op basis van uw lichaamsgewicht. De aanvankelijke dagelijkse doses vlak na de transplantatie vallen doorgaans binnen het volgende bereik: 0,11 0,17 mg per kg lichaamsgewicht per dag, afhankelijk van het getransplanteerde orgaan. Dezelfde doses kunnen worden gebruikt bij de behandeling van afstoting.

Uw dosis hangt af van uw algemene gesteldheid en van welke andere immunosuppressiva u inneemt. Na het begin van uw behandeling met dit geneesmiddel zal uw arts regelmatig bloedtests uitvoeren om de juiste dosis te bepalen. Nadien zal uw arts regelmatig bloedtests moeten uitvoeren om de juiste dosis te bepalen en de dosis van tijd tot tijd aan te passen. Gewoonlijk zal uw arts uw dosis van Envarsus verlagen zodra uw toestand is gestabiliseerd. U zult Envarsus elke dag moeten innemen, zolang als u immunosuppressieve therapie nodig heeft om te voorkomen dat uw getransplanteerde orgaan wordt afgestoten. U moet regelmatig contact houden met uw arts.

Envarsus wordt eenmaal daags oraal ingenomen, doorgaans op een lege maag.

Neem de tabletten onmiddellijk in nadat u ze uit de blisterverpakking heeft genomen. De tabletten moeten in zijn geheel met een glas water worden doorgeslikt. Slik niet het vochtabsorberende materiaal (desiccans) uit de foliewikkel in.

#### Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u per ongeluk te veel van dit middel heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of met de afdeling spoedeisende hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis.

#### Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen. Neem de tablet zo snel mogelijk op dezelfde dag in.

#### Als u stopt met het innemen van dit middel

Als u uw behandeling met dit middel stopt, kan het risico op afstoting van uw getransplanteerde orgaan vergroten. Stop uw behandeling niet, tenzij uw arts u dat zegt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Tacrolimus vermindert het afweermecanisme (het immuunsysteem) van uw lichaam, waardoor het niet zo goed meer infecties kan bestrijden. Daarom kunt u vatbaarder zijn voor infecties wanneer u dit middel gebruikt.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u ernstige bijwerkingen heeft.

Ernstige bijwerkingen kunnen optreden, met inbegrip van allergische en anafylactische reacties. Goedaardige en kwaadaardige gezwellen zijn gemeld na behandeling met dit middel.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- Verhoogde bloedsuikerspiegel, diabetes mellitus, verhoogde kaliumwaarden in het bloed
- Slaapproblemen
- Trillen, hoofdpijn

- Verhoogde bloeddruk
- Afwijkende leverfunctietestwaarden
- Diarree, misselijkheid
- Nierproblemen

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de gebruikers):

- Verlaging van het aantal bloedcellen (bloedplaatjes, rode of witte bloedcellen), toename van het aantal witte bloedcellen, veranderingen in het aantal rode bloedcellen (waargenomen in bloedtesten)
- Verlaagde bloedwaarden van magnesium, fosfaat, kalium, calcium of natrium, vochtoverbelasting, verhoogde bloedwaarden van urinezuur of lipiden, verminderde eetlust, verhoogde zuurgraad van het bloed, andere veranderingen in de bloedzouten (waargenomen in bloedtesten)
- Angstsymptomen, verwarring en desoriëntatie, depressie, stemmingswisselingen, nachtmerries, hallucinaties, psychische stoornissen
- Epilepsieaanvallen, verstoord bewustzijn, een tintelend en dof (soms pijnlijk) gevoel in de handen en voeten, duizeligheid, verminderd vermogen tot schrijven, aandoeningen van het zenuwstelsel
- Wazig zien, toegenomen gevoeligheid voor licht, oogaandoeningen
- Suisend geluid in uw oren
- Verminderde bloedstroom in de bloedvaten van het hart, snellere hartslag
- Bloeding, gedeeltelijke of volledige blokkering van bloedvaten, verlaagde bloeddruk
- Kortademigheid, aandoeningen van het longweefsel, vochtophoping rond de long, keelontsteking, hoesten, griepachtige symptomen
- Maagproblemen, zoals ontsteking of zweer die buikpijn of diarree, bloeding in de maag, ontsteking of zweer in de mond, vochtophoping in de buik, braken, buikpijn, slechte spijsvertering, verstopping, winderigheid, opzwellend, dunne ontlasting veroorzaken
- Galkanaalaandoeningen, gele verkleuring van de huid door leverproblemen, leverweefselschade en ontsteking van de lever
- Jeuk, uitslag, haaruitval, acne, toegenomen transpiratie
- Pijn in gewrichten, ledematen of rug, spierkrampen
- Onvoldoende functioneren van de nieren, verminderde urineproductie, verminderd of pijnlijk plassen
- Algehele zwakte, koorts, vochtophoping in uw lichaam, pijn en ongemak, toename van het enzym alkalische fosfatase in uw bloed, gewichtstoename, het gevoel dat de lichaamstemperatuur ontregeld is
- Onvoldoende functie van uw getransplanteerde orgaan

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- Veranderingen in bloedstolling, afname van het aantal van alle types van bloedcellen (waargenomen in bloedtesten)
- Uitdroging, niet kunnen plassen
- Afwijkende bloedtestresultaten: verlaagde eiwit of suikervwaarden, verhoogde fosfaatwaarden, toename van het enzym lactaatehydrogenase
- Coma, bloeding in de hersenen, beroerte, verlamming, hersenaandoening, verstoorde spraak en taal functie, geheugenproblemen
- Troebele ooglenzen, verminderd gehoor
- Onregelmatige hartslag, stoppen van hartslag, verminderde prestatie van uw hart, aandoening van de hartspeer, vergrote hartspeer, krachtigere hartslag, afwijkingen in ECG, hartslag en polsslag
- Bloedstolsel in een ader van een ledemaat, shock
- Problemen met ademhaling, aandoeningen van de luchtwegen, astma
- Darmobstructie, verhoogde bloedwaarde van het enzym amylase, terugstromen van de maaginhoud naar uw keel, vertraagde maaglediging
- Ontsteking van de huid, branderig gevoel in zonlicht
- Gewrichtsaandoeningen
- Pijnlijke menstruatie en abnormale menstruatieleiding
- Multi orgaanfalen, griepachtige ziekte, verhoogde gevoeligheid voor warmte en koude, beklappend gevoel op uw borstkas, zenuwachtig of abnormaal gevoel, gewichtsverlies

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers):

- Kleine bloedingen in uw huid als gevolg van bloedstolsels
- Toegenomen spierstijfheid
- Blindheid, doofheid
- Vochtophoping rond het hart

- Acute ademnood
- Cystevorming in uw alvleesklier
- Problemen met de bloedstroom in de lever
- Ernstige aandoening met blaarvorming van huid, mond, ogen en geslachtsdelen; toegenomen lichaamsberating
- Dorst, vallen, benauwd gevoel in uw borstkas, verminderde beweeglijkheid, zweer

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers):

- Spierzwakte
- Afwijkingen op een hartscan
- Leverfalen
- Pijn bij het plassen met bloed in de urine
- Toename van vetweefsel

Bijwerkingen met onbekende frequentie (komen voor bij minder dan 1 op 10.000 gebruikers):

- Gevallen van zuivere erythrocytaire aplasie (een zeer ernstige daling van het aantal rode bloedcellen)
- Agranulocytose (een ernstig verlaagd aantal witte bloedcellen)
- Hemolytische anemie (verlaagd aantal rode bloedcellen als gevolg van een abnormale afbraak)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

### 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos, blisterverpakking en wikkel na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke wikkel van aluminiumfolie ter bescherming tegen licht.

Gebruik alle tabletten met verlengde afgifte binnen 45 dagen na opening van de aluminium wikkel.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

### 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### Welke stoffen zitten er in dit middel?

-De werkzame stof in dit middel is tacrolimus. Elke tablet met verlengde afgifte bevat 0,75 mg tacrolimus (als monohydraat). Elke tablet met verlengde afgifte bevat 1 mg tacrolimus (als monohydraat). Elke tablet met verlengde afgifte bevat 4 mg tacrolimus (als monohydraat).

- De andere stoffen in dit middel zijn hypromellose, lactosemonohydraat, macrogol 6000, poloxameer 188, magnesiumstearaat, wijnsteenzuur (E334), gebutylerd hydroxytoluëen (E321), dimethicon 350

#### Hoe ziet Envarsus eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Envarsus 0,75 mg tabletten met verlengde afgifte zijn ovale, witte tot gebroken witte, niet omhulde tabletten, met aan de ene zijde "0,75" gegraveerd en aan de andere zijde "TCS".

Envarsus 1 mg tabletten met verlengde afgifte zijn ovale, witte tot gebroken witte, niet omhulde tabletten, met aan de ene zijde "1" gegraveerd en aan de andere zijde "TCS".

Envarsus mg tabletten met verlengde afgifte zijn ovale, witte tot gebroken witte, niet omhulde tabletten, met aan de ene zijde "4" gegraveerd en aan de andere zijde "TCS".

Envarsus wordt geleverd in PVC blisterverpakkingen met 10 tabletten. Drie (3) blisterverpakkingen worden samen verpakt in een beschermende wikkel van aluminiumfolie die een vocht absorberend materiaal (desiccans) bevat. Verpakkingen van 30, 60 en 90 tabletten met verlengde afgifte zijn verkrijgbaar.

Niet alle genoemde verpakkingsoorten worden in de handel gebracht.

#### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

#### Fabrikant

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

of  
Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Straße 51 61  
59320 Ennigerloh

Noordrijn Westfalen  
Duitsland

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

Italië

of  
Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Gonzagagasse 16/16  
1010 Wenen

Oostenrijk

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

#### België/Belgique/Belgien

Chiesi SA/NV  
Tél/Tel: +32 (0)2 788 42 00

#### България

Chiesi Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 29201205

#### Česká republika

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

#### Danmark

Chiesi 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

#### Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +43 1 4073919

#### Luxembourg/Luxemburg

Chiesi SA/NV  
Tel/Tel: +32 (0)2 788 42 00

#### Magyarország

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

#### Malta

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

#### Nederland

Chiesi Pharmaceuticals B.V.  
Tel: +31 0 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

#### France

Chiesi S.A.S.  
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

#### 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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in 04/2016.**

### Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).