

## **ANHANG I**

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

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Envarsus 0,75 mg Retardtabletten  
Envarsus 1 mg Retardtabletten  
Envarsus 4 mg Retardtabletten

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

### Envarsus 0,75 mg Retardtabletten

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

#### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Retardtablette enthält 41,7 mg Lactose-Monohydrat.

### Envarsus 1 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 1 mg Tacrolimus (als Monohydrat).

#### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Retardtablette enthält 41,7 mg Lactose-Monohydrat.

### Envarsus 4 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 4 mg Tacrolimus (als Monohydrat).

#### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Retardtablette enthält 104 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Retardtablette.

### Envarsus 0,75 mg Retardtabletten

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

### Envarsus 1 mg Retardtabletten

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

### Envarsus 4 mg Retardtabletten

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

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Prophylaxe der Transplantatabstoßung bei erwachsenen Nieren- oder Lebertransplantatempfängern.

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

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

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

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

#### Dosierung

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

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

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

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

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

#### Vergessene Dosis

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

#### Prophylaxe der Nierentransplantatabstoßung

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

#### Prophylaxe der Lebertransplantatabstoßung

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

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

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

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

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

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

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

#### Umstellung von Ciclosporin auf Tacrolimus

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

#### Behandlung der Transplantatabstoßung

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

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

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

#### Therapeutische Arzneimittelüberwachung

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

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

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

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

#### Spezielle Patientenpopulationen

##### Ältere Patienten (> 65 Jahre)

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

##### Eingeschränkte Leberfunktion

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

##### Eingeschränkte Nierenfunktion

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

##### Ethnische Zugehörigkeit

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

##### Geschlecht

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

##### Kinder und Jugendliche

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

Es liegen keine Daten vor.

## Art der Anwendung

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

Die Tabletten sind sofort nach der Entnahme aus der Blisterpackung vollständig mit Flüssigkeit (am besten mit Wasser) zu schlucken. Zur Gewährleistung einer maximalen Resorption ist Envarsus im Nüchternzustand einzunehmen (siehe Abschnitt 5.2).

Die Patienten sind zu informieren, dass das Trockenmittel nicht eingenommen werden darf.

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

Überempfindlichkeit gegen sonstige Makrolide.

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

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

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

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

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

## Substanzen mit Wechselwirkungspotenzial

Aufgrund des Potenzials für Arzneimittelwechselwirkungen, die zu schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Abstoßung oder Toxizität führen können, sollten Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4 nur nach Rücksprache mit einem in der Transplantation erfahrenen Mediziner zusammen mit Tacrolimus angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

### *CYP3A4-Inhibitoren*

Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren kann die Tacrolimus-Blutspiegel erhöhen, was zu schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Nephrotoxizität, Neurotoxizität und QT-Verlängerung führen kann. Es wird empfohlen, die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren (wie Ritonavir, Cobicistat, Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telithromycin, Clarithromycin oder Josamycin) mit Tacrolimus zu vermeiden. Wenn dies unvermeidbar ist, sollten die Tacrolimus-Blutspiegel, beginnend innerhalb der ersten Tage der gleichzeitigen Anwendung, unter der Kontrolle eines in der Transplantation erfahrenen Mediziners häufig überwacht werden, und die Tacrolimus-Dosis gegebenenfalls angepasst werden, um die entsprechende Tacrolimus-Exposition aufrechtzuerhalten. Die Nierenfunktion, das EKG einschließlich des QT-Intervalls sowie der klinische Zustand des Patienten sollten ebenfalls engmaschig überwacht werden.

Dosisanpassungen müssen auf der individuellen Situation des einzelnen Patienten basieren. Es kann sein, dass bereits zu Beginn der Behandlung eine sofortige Dosisreduktion erforderlich ist (siehe Abschnitt 4.5).

Auch das Absetzen von CYP3A4-Inhibitoren kann die Metabolisierungsrate von Tacrolimus beeinflussen, was zu subtherapeutischen Tacrolimus-Blutspiegeln führen kann und daher eine engmaschige Überwachung und die Kontrolle durch einen in der Transplantation erfahrenen Mediziner erfordert.

#### *CYP3A4-Induktoren*

Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren kann zur Reduktion der Tacrolimus-Blutspiegel führen, wodurch das Risiko einer Transplantatabstoßung steigen kann. Es wird empfohlen, die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren (wie Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin) mit Tacrolimus zu vermeiden. Wenn dies unvermeidbar ist, sollten die Tacrolimus-Blutspiegel, beginnend innerhalb der ersten Tage der gleichzeitigen Anwendung, unter der Kontrolle eines in der Transplantation erfahrenen Mediziners häufig überwacht werden und die Tacrolimus-Dosis gegebenenfalls angepasst werden, um die entsprechende Tacrolimus-Exposition aufrechtzuerhalten. Auch die Transplantatfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Auch das Absetzen von CYP3A4-Induktoren kann die Metabolisierungsrate von Tacrolimus beeinflussen, was zu supratherapeutischen Tacrolimus-Blutspiegeln führen kann und daher eine engmaschige Überwachung und die Kontrolle durch einen in der Transplantation erfahrenen Mediziner erfordert.

#### *P-Glykoprotein*

Vorsicht ist geboten, wenn Tacrolimus gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet wird, die das P-Glykoprotein hemmen, da es zu einem Anstieg der Tacrolimus-Spiegel kommen kann. Die Tacrolimuskonzentration im Vollblut und der klinische Zustand des Patienten sind engmaschig zu überwachen. Möglicherweise ist eine Anpassung der Tacrolimus-Dosis erforderlich (siehe Abschnitt 4.5).

#### Pflanzliche Präparate

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

#### Sonstige Wechselwirkungen

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

Eine hohe Kaliumeinnahme oder kaliumsparende Diuretika sollten vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

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

#### Impfung

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

## Nephrotoxizität

Tacrolimus kann bei Patienten nach Transplantation zu einer Einschränkung der Nierenfunktion führen. Eine akute Nierenfunktionsstörung kann ohne aktives Eingreifen zu einer chronischen Nierenfunktionsstörung führen. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollten engmaschig überwacht werden, weil die Tacrolimus-Dosis möglicherweise reduziert werden muss. Das Risiko für eine Nephrotoxizität kann steigen, wenn Tacrolimus gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet wird, die mit Nephrotoxizität assoziiert sind (siehe Abschnitt 4.5). Eine gleichzeitige Behandlung mit Tacrolimus und Arzneimitteln mit bekannten nephrotoxischen Effekten sollte vermieden werden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung unvermeidbar ist, sollten die Tacrolimus-Talspiegel im Blut und die Nierenfunktion engmaschig überwacht und eine Dosisreduktion in Erwägung gezogen werden, wenn eine Nephrotoxizität auftritt.

## Gastrointestinale Erkrankungen

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

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

## Augenerkrankungen

Bei Patienten unter einer Tacrolimus-Therapie wurde von Augenerkrankungen berichtet, die manchmal zu Sehverlust führten. In einigen Fällen wurde nach Umstellung auf eine alternative immunsuppressive Therapie von einem Abklingen dieser Symptome berichtet. Die Patienten sollten angewiesen werden, Veränderungen von Sehschärfe oder Farbsehen, verschwommenes Sehen oder Gesichtsfeldausfälle zu melden. In solchen Fällen wird eine sofortige Untersuchung und gegebenenfalls die Überweisung an einen Ophthalmologen empfohlen.

## Thrombotische Mikroangiopathie (TMA) (einschließlich thrombotische thrombozytopenische Purpura (TTP) und hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS))

Bei Patienten mit hämolytischer Anämie, Thrombozytopenie, Fatigue, fluktuierenden neurologischen Symptomen, Nierenfunktionsstörung und Fieber sollte die Diagnose einer TMA einschließlich thrombotische thrombozytopenische Purpura (TTP) und hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS), die in manchen Fällen zu Nierenversagen oder tödlichem Ausgang führen kann, in Betracht gezogen werden. Wird eine TMA diagnostiziert, ist eine sofortige Behandlung erforderlich, zudem sollte der Abbruch der Tacrolimus-Behandlung nach Ermessen des behandelnden Arztes in Erwägung gezogen werden.

Die gleichzeitige Verabreichung von Tacrolimus mit einem mammalian target of rapamycin (mTOR)-Inhibitor (z. B. Sirolimus, Everolimus) kann das Risiko einer thrombotischen Mikroangiopathie (einschließlich thrombotische thrombozytopenische Purpura und hämolytisch-urämisches Syndrom) erhöhen.

## Herzerkrankungen

In seltenen Fällen war unter Tacrolimus eine als Kardiomyopathie bezeichnete Kammer- oder Septumhypertrophie zu beobachten. Diese Störung war in den meisten Fällen reversibel und trat bei Tacrolimus-Talspiegeln im Blut auf, die weit über den empfohlenen Höchstgrenzen lagen. Weitere Faktoren, die das Risiko solcher klinischen Störungen erhöhen, sind eine bereits bestehende Herzerkrankung, eine Behandlung mit Kortikosteroiden, Bluthochdruck, Nieren- oder



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

#### Lymphoproliferative Erkrankungen und Malignome

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

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

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

#### Infektionen, einschließlich opportunistischer Infektionen

Patienten unter Immunsuppressionstherapie, einschließlich Therapie mit Tacrolimus, haben ein erhöhtes Risiko für Infektionen, einschließlich opportunistischer Infektionen (mit Bakterien, Pilzen, Viren und Protozoen) wie z. B. CMV-Infektion, BK-Virus-assoziierte Nephropathie und JC-Virus-assoziierte progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML). Zudem haben die Patienten ein erhöhtes Risiko für Hepatitisinfektionen (z. B. Reaktivierung und Neuinfektion mit Hepatitis B und C sowie Infektion mit Hepatitis E, die chronisch werden können). Diese Infektionen sind oftmals mit einer hohen Gesamt-Immunsuppression verbunden und können zu ernsthaften oder lebensbedrohlichen Situationen einschließlich Transplantatabstoßung führen, die Ärzte bei der Differentialdiagnose bei immunsupprimierten Patienten mit sich verschlechternder Leber- oder Nierenfunktion oder mit neurologischen Symptomen bedenken müssen. Prävention und Behandlung sollten mit den entsprechenden klinischen Leitlinien in Einklang stehen.

#### Posteriores Reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)

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

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

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

### Spezielle Patientenpopulationen

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

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

### Sonstige Bestandteile

Envarsus enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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

### Metabolische Wechselwirkungen

Systemisch verfügbares Tacrolimus wird durch CYP3A4 in der Leber metabolisiert. Es gibt auch Hinweise auf eine gastrointestinale Verstoffwechselung durch CYP3A4 in der Darmwand. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln oder pflanzlichen Präparaten, die als Hemmer oder Induktoren von CYP3A4 bekannt sind, kann den Stoffwechsel von Tacrolimus beeinflussen und folglich die Blutwerte von Tacrolimus erhöhen oder senken. Auch das Absetzen solcher Arzneimittel oder pflanzlicher Präparate kann die Metabolisierungsrate von Tacrolimus und damit die Tacrolimus-Blutspiegel beeinflussen.

Pharmakokinetische Studien haben gezeigt, dass der Anstieg der Tacrolimus-Blutspiegel bei einer gleichzeitigen Verabreichung mit CYP3A4-Inhibitoren hauptsächlich auf eine Erhöhung der oralen Bioverfügbarkeit von Tacrolimus durch die Hemmung der gastrointestinalen Verstoffwechselung zurückzuführen ist. Die Wirkung auf die hepatische Clearance ist weniger ausgeprägt.

Es wird dringend empfohlen, die Tacrolimus-Blutspiegel unter der Kontrolle eines in der Transplantation erfahrenen Mediziners engmaschig zu überwachen sowie die Funktion des Transplantats, die QT-Verlängerung (mit EKG), die Nierenfunktion und andere Nebenwirkungen, einschließlich Neurotoxizität, bei gleichzeitiger Gabe von Substanzen, die den CYP3A4-Stoffwechsel verändern können, zu überwachen und die Tacrolimus-Dosis zur Aufrechterhaltung einer vergleichbaren Tacrolimus-Exposition entsprechend anzupassen oder zu unterbrechen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Ebenso sollten Patienten engmaschig überwacht werden, wenn Tacrolimus gleichzeitig mit mehreren Substanzen gegeben wird, die den CYP3A4-Stoffwechsel beeinträchtigen, da die Wirkungen auf die Tacrolimus-Exposition verstärkt werden oder einen entgegenwirkenden Effekt zeigen können.

Arzneimittel mit Wirkungen auf Tacrolimus sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt. Die gegebenen Beispiele für Arzneimittelwechselwirkungen sind nicht als inklusiv oder vollständig anzusehen. Konsultieren Sie die Fachinformation von jedem Arzneimittel, das gleichzeitig mit Tacrolimus angewendet wird, um Informationen bezüglich Verstoffwechselung, Wechselwirkungen, möglichen Risiken und besonderen Maßnahmen bei gleichzeitiger Gabe zu erhalten.

## Arzneimittel mit Wirkungen auf Tacrolimus

Arzneimittel- /Substanzklasse oder Name	Arzneimittelwechselwirkung	Empfehlungen hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung
Grapefruit oder Grapefruitsaft	Kann die Talspiegel von Tacrolimus im Vollblut erhöhen und das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen (z. B. Neurotoxizität, QT-Verlängerung) steigern [siehe Abschnitt 4.4].	Grapefruit oder Grapefruitsaft vermeiden.
Ciclosporin	Kann die Talspiegel von Tacrolimus im Vollblut erhöhen. Zusätzlich können synergistische/additive nephrotoxische Effekte auftreten.	Die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin und Tacrolimus sollte vermieden werden [siehe Abschnitt 4.4].
Arzneimittel, die bekanntermaßen nephrotoxische oder neurotoxische Effekte haben: Aminoglykoside, Gyrasehemmer, Vancomycin, Sulfamethoxazol + Trimethoprim, NSARs, Ganciclovir, Aciclovir, Amphotericin B, Ibuprofen, Cidofovir, Foscarnet	Können die nephrotoxischen oder neurotoxischen Effekte von Tacrolimus verstärken.	Eine gleichzeitige Behandlung mit Tacrolimus und Arzneimitteln mit bekannten nephrotoxischen oder neurotoxischen Effekten sollte vermieden werden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung unvermeidbar ist, die Nierenfunktion und andere Nebenwirkungen überwachen und die Tacrolimus-Dosis bei Bedarf anpassen.
Starke CYP3A4-Inhibitoren: Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol), die Makrolid-Antibiotika (z. B. Telithromycin, Troleandomycin, Clarithromycin, Josamycin,), HIV-Proteaseinhibitoren (z. B. Ritonavir, Nelfinavir, Saquinavir), HCV-Proteaseinhibitoren (z. B. Telaprevir, Boceprevir und die Kombination aus Ombitasvir und Paritaprevir mit Ritonavir bei Anwendung mit oder ohne Dasabuvir), Nefazodon, der pharmakokinetische Verstärker Cobicistat und die Kinaseinhibitoren Idelalisib, Ceritinib Starke Wechselwirkungen wurden auch mit dem	Können die Talspiegel von Tacrolimus im Vollblut erhöhen und das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen (z. B. Nephrotoxizität, Neurotoxizität, QT-Verlängerung) steigern, was eine engmaschige Überwachung erfordert [siehe Abschnitt 4.4]. Rasche und steile Anstiege der Tacrolimus-Spiegel können bereits innerhalb 1–3 Tage nach der gleichzeitigen Anwendung trotz einer sofortigen Reduktion der Tacrolimus-Dosis auftreten. Die Tacrolimus-Gesamtexposition kann um das > 5-Fache ansteigen. Wenn Ritonavir-Kombinationen gleichzeitig verabreicht werden, kann die Tacrolimus-Exposition um das > 50-Fache ansteigen. Bei fast allen Patienten kann eine Reduktion der Tacrolimus-Dosis erforderlich sein, und eine vorübergehende Unterbrechung der Tacrolimus-Gabe kann ebenfalls notwendig werden.	Es wird empfohlen, eine gleichzeitige Anwendung zu vermeiden. Wenn die gleichzeitige Anwendung eines starken CYP3A4-Inhibitors unvermeidbar ist, ziehen Sie in Erwägung, die Tacrolimus-Dosis an dem Tag auszulassen, an dem die Anwendung des starken CYP3A4-Inhibitors begonnen wird. Die Anwendung von Tacrolimus ist am darauffolgenden Tag mit einer reduzierten Dosis basierend auf den Konzentrationen von Tacrolimus im Blut wieder aufzunehmen. Änderungen sowohl der Tacrolimus-Dosierung und/oder der Dosierungshäufigkeit sollten individuell bestimmt und nach Bedarf angepasst werden, basierend auf den Talspiegeln von Tacrolimus. Diese

Arzneimittel- /Substanzklasse oder Name	Arzneimittelwechselwirkung	Empfehlungen hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung
Makrolid-Antibiotikum Erythromycin beobachtet	Die Wirkung auf die Blutkonzentrationen von Tacrolimus kann mehrere Tage nach Beendigung der gleichzeitigen Gabe anhalten.	Talspiegel sollten zu Beginn der CYP3A4-Inhibitor- Behandlung beurteilt, während der gesamten Behandlung häufig (beginnend innerhalb der ersten Tage) überwacht und zum Abschluss sowie nach Abschluss dieser Behandlung erneut bewertet werden. Nach Abschluss der Behandlung sollte die geeignete Dosierung und Dosierungshäufigkeit von Tacrolimus anhand der Konzentrationen von Tacrolimus im Blut bestimmt werden. Die Nierenfunktion, QT-Verlängerung im EKG und andere Nebenwirkungen engmaschig überwachen.
Moderate oder schwache CYP3A4-Inhibitoren: Antimykotika (z. B. Fluconazol, Isavuconazol, Clotrimazol, Miconazol), die Makrolid-Antibiotika (z. B. Azithromycin), Calciumkanalblocker (z. B. Nifedipin, Nicardipin, Diltiazem, Verapamil), Amiodaron, Danazol, Ethinylestradiol, Lansoprazol, Omeprazol, die gegen das HCV eingesetzten antiviralen Mittel Elbasvir/Grazoprevir und Glecaprevir/Pibrentasvir, das gegen das CMV eingesetzte antivirale Mittel Letermovir, die Tyrosinkinaseinhibitoren Nilotinib, Crizotinib und Imatinib sowie pflanzliche Präparate (der traditionellen chinesischen Medizin) mit Auszügen aus <i>Schisandra sphenanthera</i>	Können die Talspiegel von Tacrolimus im Vollblut erhöhen und das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen (z. B. Neurotoxizität, QT-Verlängerung) steigern [siehe Abschnitt 4.4]. Es kann zu einem raschen Anstieg des Tacrolimus-Spiegels kommen.	Tacrolimus-Talspiegel im Vollblut häufig, beginnend innerhalb der ersten Tage der gleichzeitigen Anwendung, überwachen. Tacrolimus-Dosis bei Bedarf reduzieren [siehe Abschnitt 4.2]. Die Nierenfunktion, QT- Verlängerung im EKG und andere Nebenwirkungen engmaschig überwachen.

Arzneimittel- /Substanzklasse oder Name	Arzneimittelwechselwirkung	Empfehlungen hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung
Die folgenden Substanzen haben sich <i>in vitro</i> als potenzielle Inhibitoren des Stoffwechsels von Tacrolimus erwiesen: Bromocriptin, Cortison, Dapson, Ergotamin, Gestoden, Lidocain, Mephenytoin, Midazolam, Nilvadipin, Norethisteron, Chinidin, Tamoxifen	Können die Talspiegel von Tacrolimus im Vollblut erhöhen und das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen (z. B. Neurotoxizität, QT-Verlängerung) steigern [siehe Abschnitt 4.4].	Tacrolimus-Talspiegel im Vollblut überwachen und bei Bedarf die Tacrolimus-Dosis reduzieren [siehe Abschnitt 4.2]. Die Nierenfunktion, QT-Verlängerung im EKG und andere Nebenwirkungen engmaschig überwachen.
Starke CYP3A4-Induktoren: Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Apalutamid, Enzalutamid, Mitotan oder Johanniskraut ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Können die Talspiegel von Tacrolimus im Vollblut verringern und das Abstoßungsrisiko steigern [siehe Abschnitt 4.4]. Die maximale Wirkung auf die Blutkonzentrationen von Tacrolimus kann 1–2 Wochen nach der gleichzeitigen Gabe erfolgen. Die Wirkung kann 1–2 Wochen nach Beendigung der Behandlung anhalten.	Es wird empfohlen, eine gleichzeitige Anwendung zu vermeiden. Wenn dies unvermeidbar ist, kann bei den Patienten eine Erhöhung der Tacrolimus-Dosis erforderlich sein. Änderungen der Tacrolimus-Dosierung sollten individuell bestimmt und nach Bedarf angepasst werden, basierend auf den Talspiegeln von Tacrolimus. Diese Talspiegel sollten zu Beginn der CYP3A4-Induktor-Behandlung beurteilt, während der gesamten Behandlung häufig (beginnend innerhalb der ersten Tage) überwacht und zum Abschluss sowie nach Abschluss dieser Behandlung erneut bewertet werden. Nach Abschluss der CYP3A4-Induktor-Behandlung muss die Tacrolimus-Dosierung gegebenenfalls schrittweise angepasst werden. Die Transplantatfunktion engmaschig überwachen.
Moderate CYP3A4-Induktoren: Metamizol, Phenobarbital, Isoniazid, Rifabutin, Efavirenz, Etravirin, Nevirapin  Schwache CYP3A4-Induktoren: Flucloxacillin	Können die Talspiegel von Tacrolimus im Vollblut verringern und das Abstoßungsrisiko steigern [siehe Abschnitt 4.4].	Tacrolimus-Talspiegel im Vollblut überwachen und bei Bedarf die Tacrolimus-Dosis erhöhen [siehe Abschnitt 4.2]. Die Transplantatfunktion engmaschig überwachen.

Arzneimittel- /Substanzklasse oder Name	Arzneimittelwechselwirkung	Empfehlungen hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung
Caspofungin	Kann die Talspiegel von Tacrolimus im Vollblut verringern und das Abstoßungsrisiko steigern. Der Wechselwirkungsmechanismus ist nicht bestätigt.	Tacrolimus-Talspiegel im Vollblut überwachen und bei Bedarf die Tacrolimus-Dosis erhöhen <i>[siehe Abschnitt 4.2]</i> . Die Transplantatfunktion engmaschig überwachen.
Arzneimittel, die bekanntermaßen eine hohe Affinität zu Plasmaproteinen aufweisen, z. B. NSARs, orale Antikoagulanzen, orale Antidiabetika	Tacrolimus wird in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden. Mögliche Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen, die eine hohe Affinität zu Plasmaproteinen aufweisen, sollten berücksichtigt werden.	Tacrolimus-Talspiegel im Vollblut überwachen und bei Bedarf die Tacrolimus-Dosis anpassen <i>[siehe Abschnitt 4.2]</i> .
Prokinetika: Metoclopramid, Cisaprid, Cimetidin und Magnesium-Aluminium-Hydroxid	Können die Talspiegel von Tacrolimus im Vollblut erhöhen und das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen (z. B. Neurotoxizität, QT-Verlängerung) steigern.	Tacrolimus-Talspiegel im Vollblut überwachen und bei Bedarf die Tacrolimus-Dosis reduzieren <i>[siehe Abschnitt 4.2]</i> . Die Nierenfunktion, QT-Verlängerung im EKG und andere Nebenwirkungen engmaschig überwachen.
Kortikosteroid-Erhaltungsdosen	Können die Talspiegel von Tacrolimus im Vollblut verringern und das Abstoßungsrisiko steigern <i>[siehe Abschnitt 4.4]</i> .	Tacrolimus-Talspiegel im Vollblut überwachen und bei Bedarf die Tacrolimus-Dosis erhöhen <i>[siehe Abschnitt 4.2]</i> . Die Transplantatfunktion engmaschig überwachen.
Hochdosiertes Prednisolon oder Methylprednisolon	Kann bei Anwendung zur Behandlung akuter Abstoßungsreaktionen die Tacrolimus-Blutspiegel beeinflussen (erhöhen oder senken).	Tacrolimus-Talspiegel im Vollblut überwachen und bei Bedarf die Tacrolimus-Dosis anpassen.
Direkt wirkende antivirale Mittel (DAA)	Können aufgrund von Veränderungen der Leberfunktion während der DAA-Therapie im Zusammenhang mit der Clearance des Hepatitis-Virus die Pharmakokinetik von Tacrolimus beeinflussen. Es kann zu einer Senkung der Tacrolimus-Blutspiegel kommen. Das Potenzial mancher DAAs zur Hemmung von CYP3A4 kann diesem Effekt jedoch entgegenwirken oder zu erhöhten Tacrolimus-Blutspiegeln führen.	Tacrolimus-Talspiegel im Vollblut überwachen und bei Bedarf die Tacrolimus-Dosis anpassen, um die Wirksamkeit und Sicherheit weiterhin zu gewährleisten.

Arzneimittel- /Substanzklasse oder Name	Arzneimittelwechselwirkung	Empfehlungen hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung
Cannabidiol (P-gp-Inhibitor)	Es liegen Berichte über erhöhte Tacrolimus-Blutspiegel während der gleichzeitigen Anwendung von Tacrolimus mit Cannabidiol vor. Dies kann auf die Hemmung des intestinalen P-Glykoproteins zurückzuführen sein, was zu einer erhöhten Bioverfügbarkeit von Tacrolimus führt.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Tacrolimus und Cannabidiol ist Vorsicht geboten. Es sollte eine engmaschige Überwachung auf Nebenwirkungen stattfinden. Tacrolimus-Talspiegel im Vollblut überwachen und bei Bedarf die Tacrolimus-Dosis anpassen [siehe Abschnitte 4.2 und 4.4].

Die gleichzeitige Gabe von Tacrolimus und einem mammalian target of rapamycin (mTOR)-Inhibitor (z. B. Sirolimus, Everolimus) kann das Risiko einer thrombotischen Mikroangiopathie (einschließlich thrombotische thrombozytopenische Purpura und hämolytisch-urämisches Syndrom) erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Da die Behandlung mit Tacrolimus mit einer Hyperkaliämie verbunden sein kann oder eine bereits bestehende Hyperkaliämie verstärken kann, sollten eine hohe Kaliumzufuhr oder kaliumsparende Diuretika (z. B. Amilorid, Triamteren oder Spironolacton) vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4). Bei gleichzeitiger Anwendung von Tacrolimus mit anderen Substanzen, die das Serumkalium erhöhen, wie Trimethoprim und Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol), ist Vorsicht geboten, da Trimethoprim bekanntermaßen wie Amilorid als kaliumsparendes Diuretikum wirkt. Eine engmaschige Überwachung des Serumkaliums wird empfohlen.

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

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

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

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

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

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

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

#### Mycophenolsäure

Vorsicht ist geboten bei einer Umstellung der Kombinationstherapie von Ciclosporin, das den enterohepatischen Kreislauf der Mycophenolsäure beeinflusst, auf Tacrolimus, das diese Wirkung nicht ausübt, da es hierbei zu Veränderungen der Exposition gegenüber Mycophenolsäure kommen kann. Arzneimittel, die den enterohepatischen Kreislauf von Mycophenolsäure beeinflussen, können den Plasmaspiegel und die Wirksamkeit von Mycophenolsäure reduzieren. Eine therapeutische

Arzneimittelüberwachung von Mycophenolsäure kann bei einer Umstellung von Ciclosporin auf Tacrolimus oder umgekehrt angebracht sein.

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

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

#### Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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

#### Schwangerschaft

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

#### Stillzeit

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

#### Fertilität

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

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

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



## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wird folgendermaßen definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ); sehr selten ( $< 1/10\,000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

### Infektionen und parasitäre Erkrankungen

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

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

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

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

### Erkrankungen des Immunsystems

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

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

System- organklasse	Häufigkeit der Nebenwirkungen					
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<u>Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen</u>	Diabetes mellitus, hyper- glykämische Zustände, Hyper- kaliämie	Anorexie, metabolische Azidose, andere Elektrolyt- störungen, Hypo- natriämie, Flüssigkeits- überlastung, Hyper- urikämie, Hypomag- nesiämie, Hypo- kaliämie, Hypo- kalziämie, Appetitver- minderung, Hyper- cholesterin- ämie, Hyper- lipidämie, Hypertri- glyceridämie, Hypo- phosphatämie	Dehydrata- tion, Hypogly- kämie, Hypo- proteinämie, Hyper- phosphatämie			
<u>Psychiatrische Erkrankungen</u>	Schlaf- losigkeit	Verwirrtheit und Des- orientiertheit, Depression, Angst- zustände, Halluzina- tionen, Geistes- krankheiten, depressive Verstimmung, depressive Erkrankungen und Störungen, Alpträume	Psychotische Störung			
<u>Erkrankungen des Nerven- systems</u>	Kopf- schmerzen, Tremor	Störungen des Nerven- systems, Krampf- anfälle, Bewusstseins- störungen, periphere Neuropathien, Schwindel- gefühl, Parästhesien und Dysästhe- sien, Schreib- störung	Enzephalo- pathie, Blutungen im Zentral- nervensystem und Apoplexie, Koma, Sprach- störungen, Paralyse und Parese, Amnesie	Erhöhter Tonus	Myas- thenie	Posteriores Reversibles Enzephalo- pathie- Syndrom (PRES)

System- organklasse	Häufigkeit der Nebenwirkungen					
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<u>Augen- erkrankungen</u>		Augen- erkrankungen, verschwom- menes Sehen, Photophobie	Katarakt	Blindheit		Neuropathie des Nervus opticus
<u>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</u>		Tinnitus	Hörschwäche	Neuro- sensorische Taubheit	Ein- geschränk- tes Hör- vermögen	
<u>Herz- erkrankungen</u>		Ischämische Störungen der Herzkranz- gefäße, Tachykardie	Herz- insuffizienz, ventrikuläre Arrhythmien und Herz- stillstand, supraventri- kuläre Arrhythmien, Kardiomyo- pathien, ventrikuläre Hypertrophie, Palpitationen	Perikard- erguss	Torsades de pointes	
<u>Gefäß- erkrankungen</u>	Hypertonie	Thrombo- embolische und ischämische Ereignisse, hypotensive Gefäßerkan- kungen, Hämorrhagie, periphere Gefäßerkan- kungen	Venen- thrombose der tiefen Extremitäten, Schock, Infarkt			
<u>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</u>		Erkrankungen des Lungen- parenchyms, Dyspnoe, Pleuraerguss, Husten, Pharyngitis, Anschwellen und Entzündung der Nasen- schleimhaut	Atem- insuffizienz, Erkrankungen der Atemwege, Asthma	akutes Atemnot- syndrom		

System- organklasse	Häufigkeit der Nebenwirkungen					
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<u>Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts</u>	Diarrhö, Übelkeit	Gastro-intestinale Zeichen und Symptome, Erbrechen, Schmerzen im Magen-Darm-Bereich und Abdomen, gastro-intestinaler Entzündungszustand, Blutungen aus dem Magen-Darm-Trakt, Magen-Darm-Geschwür und Perforation, Aszites, Stomatitis und Ulzeration, Obstipation, dyspeptische Zeichen und Symptome, Flatulenz, Blähungen und Aufgeblähtheit, weicher Stuhl	Akute und chronische Pankreatitis, Peritonitis, Ileus paralyticus, gastro-ösophageale Refluxkrankheit, beeinträchtigte Magenentleerung	Pankreas-pseudozyste, Subileus		
<u>Leber- und Gallenerkrankungen</u>		Erkrankungen der Gallenwege, hepatozelluläre Schäden und Hepatitis, Cholestase und Gelbsucht		Mit Venenverschluss einhergehende Lebererkrankung, Thrombose der Leberarterie	Leberversagen	
<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</u>		Exanthem, Pruritus, Alopezie, Akne, vermehrtes Schwitzen	Dermatitis, Photosensibilität	Toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom)	Stevens-Johnson-Syndrom	
<u>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</u>		Gelenkschmerzen, Rückenschmerzen, Muskelkrämpfe, Gliederschmerzen	Gelenkerkrankungen	Beeinträchtigte Beweglichkeit		

System- organklasse	Häufigkeit der Nebenwirkungen					
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<u>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</u>	Nieren-funktions-störung	Nieren-insuffizienz, akute Nieren-insuffizienz, toxische Nephropathie, Tubulus-nekrose, Veränderungen des Harns, Oligurie, Störungen von Harnblase und Harnröhre	Hämolytisch-urämisches Syndrom, Anurie		Nephropathie, hämorrhagische Zystitis	
<u>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</u>			Dysmenorrhö und Gebärmutterblutung			
<u>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</u>		Fieberhafte Erkrankungen, Schmerzen und Beschwerden, asthenische Zustände, Ödeme, gestörtes Empfinden der Körpertemperatur	Grippe-ähnliche Erkrankungen, Zitterigkeit, Krankheitsgefühl, multiples Organversagen, Druckgefühl in der Brust, Temperaturunverträglichkeit	Sturz, Ulkus, Beklemmung in der Brust, Durst	Zunahme des Fettgewebes	
<u>Untersuchungen</u>	Anormale Ergebnisse bei Leberfunktions-tests	Erhöhte Blutspiegel der alkalischen Phosphatase, Gewichtszunahme	Erhöhte Amylasewerte, Auffälligkeiten beim EKG, abnorme Herz- und Pulsfrequenz, Gewichtsabnahme, erhöhte Laktatdehydrogenasekonzentrationen im Blut		Abnormales Echokardiogramm	
<u>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</u>		Primäre Funktionsstörung des Transplantats				

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

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

In klinischen Studien an Lebertransplantationspatienten, die Envarsus erhielten, waren die häufigsten Nebenwirkungen (bei mindestens 2 % der Patienten) Tremor, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Hyperkaliämie, Bluthochdruck, Nierenversagen, erhöhte Kreatininwerte im Blut, Schwindel, Hepatitis C, Muskelkrämpfe, Dermaphytosen, Leukopenie, Sinusitis und Infektionen der oberen Atemwege, von denen jeweils bekannt ist, dass sie unter immunsuppressiver Therapie in der jeweiligen Patientenpopulation auftreten. Wie bei den Nierentransplantatempfängern scheint es keine signifikanten Unterschiede im Muster der unerwünschten Arzneimittelwirkungen, bei denen ein Zusammenhang mit dem verabreichten Arzneimittel vermutet wird, zwischen einmal täglich Envarsus und Tacrolimus-Kapseln mit sofortiger Freisetzung (Prograf) zu geben.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

### **4.9 Überdosierung**

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

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

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

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

#### Wirkmechanismus

Auf molekularer Ebene dürften die Wirkungen von Tacrolimus durch seine Bindung an ein zytosolisches Protein (FKBP12) vermittelt werden, das für die Anreicherung der Verbindung im

Zellinnern verantwortlich ist. Der Komplex aus FKBP12 und Tacrolimus geht mit Calcineurin eine spezifische und kompetitive Bindung ein und inhibiert Calcineurin. Dies führt zu einer calciumabhängigen Hemmung von Signaltransduktionswegen in der T-Zelle und verhindert damit die Transkription einer bestimmten Reihe von Zytokin-Genen.

### Pharmakodynamische Wirkungen

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

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

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

##### *Nierentransplantation*

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

Der Anteil Patienten mit einer oder mehr Episoden von klinisch vermuteten und behandelten Abstoßungsreaktionen während der 360 Tage dauernden Studie betrug in der Envarsus-Gruppe (N = 268) 13,8 % und 15,6 % in der Gruppe, die Prograf erhielt (N = 275). Die Ereignisrate der durch zentral befundete Biopsie-bestätigten akuten Abstoßungsreaktionen (BPAR) während der 360 Tage dauernden Studie betrug in der Envarsus-Gruppe (N = 268) 13,1 % und 13,5 % in der Gruppe, die Prograf erhielt (N = 275). Die Wirksamkeitsversagerrate, die mit dem kombinierten Endpunkt aus Tod, Transplantatverlust, zentral befundeter BPAR und der Rate der Patienten, die nicht nachverfolgt werden konnten, bestimmt wurde, betrug in der Envarsus-Gruppe 18,3 % und der Prograf-Gruppe 19,6 %. Die Behandlungsdifferenz (Envarsus - Prograf) betrug -1,35 % (95 % Konfidenzintervall [-7,94 %, 5,27 %]). Mit der Behandlung einhergehende tödliche Nebenwirkungen traten bei 1,8 % der Envarsus-Patienten und bei 2,5 % der Prograf-Patienten auf.

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

##### *Lebertransplantation*

Die Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit von Envarsus und Kapseln mit Tacrolimus mit sofortiger Freisetzung (Prograf) wurden, jeweils in Kombination mit Kortikosteroiden, bei 117 Lebertransplantatempfängern untersucht, von denen 88 eine Behandlung mit Envarsus erhielten. In einer *de novo* Lebertransplantationsstudie wurden 29 Teilnehmer mit Envarsus behandelt. Die Ereignisrate der durch Biopsie bestätigten akuten Abstoßungen während der 360 Tage dauernden

Studie unterschied sich nicht signifikant zwischen der Envarsus-Gruppe und der Gruppe, die Tacrolimus mit sofortiger Freisetzung erhielt. Die Häufigkeit der unter der Behandlung auftretenden tödlichen Nebenwirkungen in der kombinierten Population aus *de novo* und stabilen Lebertransplantationspatienten unterschied sich nicht signifikant zwischen der Envarsus-Gruppe und der Gruppe, die Tacrolimus mit sofortiger Freisetzung erhielt.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

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

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

Die Resorption ist unterschiedlich und die durchschnittliche Bioverfügbarkeit von oral gegebenem Tacrolimus liegt im Bereich von 20 %-25 % (individueller Schwankungsbereich bei erwachsenen Patienten 6 %-43 %). Die orale Bioverfügbarkeit von Envarsus ist bei nierentransplantierten Patienten im Vergleich zu der gleichen Dosis Tacrolimus mit sofortiger Freisetzung (Prograf) ca. 40 % höher.

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

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

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

### Verteilung

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

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

Tacrolimus wird im Organismus weitgehend verteilt. Im Steady State beträgt das auf die Plasmaspiegel bezogene Verteilungsvolumen ca. 1 300 l (bei gesunden Probanden). Das auf der Grundlage von Vollblutkonzentrationen berechnete Verteilungsvolumen beträgt im Durchschnitt 47,6 l.



## Biotransformation

Tacrolimus wird weitgehend in der Leber metabolisiert, hauptsächlich durch das Cytochrom P450-3A4 (CYP3A4) und das Cytochrom P450-3A5 (CYP3A5). Ferner unterliegt Tacrolimus in der Darmwand einer erheblichen Metabolisierung. Es konnten mehrere Metaboliten nachgewiesen werden, von denen *in vitro* nur einer eine mit dem Effekt von Tacrolimus vergleichbare immunsuppressive Aktivität aufweist. Die anderen Metaboliten verursachen nur eine schwache oder überhaupt keine Immunsuppression. Im systemischen Kreislauf liegt nur einer der inaktiven Metaboliten in geringen Konzentrationen vor. Demnach leisten die Metaboliten keinen Beitrag zur pharmakologischen Wirkung von Tacrolimus.

## Elimination

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

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

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

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

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

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

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

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

30 Monate.

Nach dem Öffnen des Beutels aus Aluminiumfolie: 45 Tage.

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

Nicht über 25 °C lagern.

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

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

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

Packungsgrößen mit 30, 60, 90 Retardtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

### Envarsus 0,75 mg Retardtabletten

EU/1/14/935/001

EU/1/14/935/002

EU/1/14/935/003

### Envarsus 1 mg Retardtabletten

EU/1/14/935/004

EU/1/14/935/005

EU/1/14/935/006

Envarsus 4 mg Retardtabletten

EU/1/14/935/007

EU/1/14/935/008

EU/1/14/935/009

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. Juli 2014

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06. Juni 2019

**10. STAND DER INFORMATION**

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

## **ANHANG II**

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

**A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

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

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

Via San Leonardo 96  
43122 Parma  
Italien

**Rottendorf Pharma GmbH**

Ostenfelder Straße 51-61  
D-59320 Ennigerloh  
Deutschland

**Chiesi Pharmaceuticals GmbH**

Gonzagagasse 16/16  
1010 Wien  
Österreich

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

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

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

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

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

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

Das Schulungspaket muss Folgendes enthalten:

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

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

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

Die Patientenkarte sollte die folgenden Informationen enthalten:

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

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**



## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **UMKARTON FÜR BLISTERPACKUNGEN**

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

Envarsus 0,75 mg Retardtabletten  
Tacrolimus

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

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

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

Enthält Lactose. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

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

30 Retardtabletten  
60 Retardtabletten  
90 Retardtabletten

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

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.  
Einmal täglich.

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

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

Das Trocknungsmittel darf nicht geschluckt werden.

#### **8. VERFALLDATUM**

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

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25 °C lagern.

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

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Envarsus 0,75 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

<b>MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN</b>
--

<b>BLISTERPACKUNG</b>
-----------------------

<b>1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS</b>
---

Envarsus 0,75 mg Retardtabletten  
Tacrolimus

<b>2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS</b>
--

Chiesi

<b>3. VERFALLDATUM</b>
------------------------

EXP

<b>4. CHARGENBEZEICHNUNG</b>
------------------------------

Lot

<b>5. WEITERE ANGABEN</b>
---------------------------

Einmal täglich.

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN****BEUTEL AUS ALUMINIUMFOLIE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Envarsus 0,75 mg Retardtabletten  
Tacrolimus  
Zum Einnehmen.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

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

30 Retardtabletten

**6. WEITERE ANGABEN**

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

Chiesi

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **UMKARTON FÜR BLISTERPACKUNGEN**

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

Envarsus 1 mg Retardtabletten  
Tacrolimus

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

Jede Retardtablette enthält 1 mg Tacrolimus (als Monohydrat).

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

Enthält Lactose. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

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

30 Retardtabletten  
60 Retardtabletten  
90 Retardtabletten

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

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.  
Einmal täglich.

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

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

Das Trocknungsmittel darf nicht geschluckt werden.

#### **8. VERFALLDATUM**

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

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25 °C lagern.

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

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Envarsus 1 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

<b>MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN</b>
--

<b>BLISTERPACKUNG</b>
-----------------------

<b>1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS</b>
---

Envarsus 1 mg Retardtabletten  
Tacrolimus

<b>2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS</b>
--

Chiesi

<b>3. VERFALLDATUM</b>
------------------------

EXP

<b>4. CHARGENBEZEICHNUNG</b>
------------------------------

Lot

<b>5. WEITERE ANGABEN</b>
---------------------------

Einmal täglich.

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN****BEUTEL AUS ALUMINIUMFOLIE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Envarsus 1 mg Retardtabletten  
Tacrolimus  
Zum Einnehmen.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

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

30 Retardtabletten

**6. WEITERE ANGABEN**

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

Chiesi



## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **UMKARTON FÜR BLISTERPACKUNGEN**

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

Envarsus 4 mg Retardtabletten  
Tacrolimus

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

Jede Retardtablette enthält 4 mg Tacrolimus (als Monohydrat).

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

Enthält Lactose. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

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

30 Retardtabletten  
60 Retardtabletten  
90 Retardtabletten

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

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.  
Einmal täglich.

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

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

Das Trocknungsmittel darf nicht geschluckt werden.

#### **8. VERFALLDATUM**

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

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25 °C lagern.

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

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Envarsus 4 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

<b>MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN</b>
--

<b>BLISTERPACKUNG</b>
-----------------------

<b>1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS</b>
---

Envarsus 4 mg Retardtabletten  
Tacrolimus

<b>2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS</b>
--

Chiesi

<b>3. VERFALLDATUM</b>
------------------------

EXP

<b>4. CHARGENBEZEICHNUNG</b>
------------------------------

Lot

<b>5. WEITERE ANGABEN</b>
---------------------------

Einmal täglich.

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN****BEUTEL AUS ALUMINIUMFOLIE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Envarsus 4 mg Retardtabletten  
Tacrolimus  
Zum Einnehmen.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

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

30 Retardtabletten

**6. WEITERE ANGABEN**

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

Chiesi

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## **Gebrauchsinformation: Information für Patienten**

### **Envarsus 0,75 mg Retardtabletten Envarsus 1 mg Retardtabletten Envarsus 4 mg Retardtabletten**

Tacrolimus

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

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

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

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

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

Envarsus enthält den Wirkstoff Tacrolimus. Es handelt sich um ein Immunsuppressivum. Nach erfolgter Leber- oder Nierentransplantation versucht Ihr Immunsystem, das neue Organ abzustößen.

Envarsus soll Ihr Immunsystem unter Kontrolle halten und Ihrem Körper die Annahme des transplantierten Organs ermöglichen.

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

Envarsus wird bei Erwachsenen eingesetzt.

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

##### **Envarsus darf nicht eingenommen werden,**

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

##### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

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

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Envarsus einnehmen:

- wenn Sie Leberprobleme haben oder gehabt haben.
- wenn Sie für mehr als einen Tag Durchfall gehabt haben.
- wenn Sie eines der Arzneimittel einnehmen, die weiter unten im Abschnitt „Einnahme von Envarsus zusammen mit anderen Arzneimitteln“ aufgeführt werden.
- wenn bei Ihnen eine Veränderung der Erregungsleistung Ihres Herzens vorliegt, die „QT-Verlängerung“ genannt wird.
- wenn Sie starke Bauchschmerzen haben, mit oder ohne andere Symptome wie Schüttelfrost, Fieber, Übelkeit oder Erbrechen.
- wenn Sie eine Infektion haben, die zu Nierenproblemen oder neurologischen Symptomen führt.
- bei Kopfschmerzen, verändertem Gemütszustand, Krampfanfällen und Sehstörungen.
- bei Schwäche, Farbänderung der Haut oder Augen, schnellem Auftreten blauer Flecken, Infektion, Husten, Blutarmut.
- wenn Sie Schädigungen der kleinsten Blutgefäße haben oder hatten, die auch als thrombotische Mikroangiopathie/ thrombotische thrombozytopenische Purpura/ hämolytisch-urämisches Syndrom bezeichnet werden. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Fieber, Blutergüsse /Verletzungen unter der Haut (die als rote Punkte auftreten können), unerklärliche Müdigkeit, Verwirrtheit, Gelbfärbung der Haut oder der Augen, verminderte Urinausscheidung, Sehverlust und Krampfanfälle entwickeln (siehe Abschnitt 4). Bei der gleichzeitigen Einnahme von Tacrolimus und Sirolimus bzw. Everolimus kann sich das Risiko erhöhen, dass sich diese Symptome entwickeln.

Vermeiden Sie die Einnahme pflanzlicher Heilmittel, z. B. von Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), oder anderer pflanzlicher Produkte, da dies die Wirksamkeit und die Dosis von Envarsus, die Sie erhalten müssen, beeinflussen kann. Fragen Sie im Zweifelsfall Ihren Arzt, bevor Sie pflanzliche Produkte oder Heilmittel einnehmen.

Ihr Arzt kann es für erforderlich halten, die Dosis von Envarsus anzupassen, oder entscheiden, die Behandlung mit Tacrolimus zu beenden.

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

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

### **Kinder und Jugendliche**

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

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

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

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

**Wenn Sie einen anderen Arzt als Ihren Transplantationsspezialisten aufsuchen müssen, teilen Sie diesem mit, dass Sie Tacrolimus einnehmen. Ihr Arzt muss sich möglicherweise mit Ihrem Transplantationsspezialisten beraten, ob Sie ein anderes Arzneimittel anwenden sollten, das den Tacrolimus-Spiegel in Ihrem Blut erhöhen oder verringern könnte.**

Die Konzentration von Envarsus im Blut kann durch andere Arzneimittel beeinflusst werden, wie Envarsus die Blutkonzentration anderer Arzneimittel verändern kann. Möglicherweise muss die Dosierung von Envarsus dann ausgesetzt, erhöht oder herabgesetzt werden.

Bei manchen Patienten kam es bei der gleichzeitigen Anwendung anderer Arzneimittel zu einem Anstieg des Tacrolimus-Spiegels im Blut. Dies kann zu schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Problemen mit den Nieren oder dem Nervensystem oder zu Herzrhythmusstörungen führen (siehe Abschnitt 4).

Eine Auswirkung auf den Blutspiegel von Envarsus kann sehr bald nach Beginn der Anwendung eines anderen Arzneimittels eintreten. Aus diesem Grund kann es notwendig sein, Ihren Blutspiegel von Envarsus innerhalb der ersten Tage nach Beginn der Anwendung eines anderen Arzneimittels wiederholt zu überwachen und auch im Verlauf der Weiterbehandlung mit dem anderen Arzneimittel häufig zu überprüfen. Andere Arzneimittel können eine senkende Auswirkung auf den Tacrolimus-Blutspiegel haben, wodurch das Risiko einer Abstoßung des Transplantats steigt. Insbesondere müssen Sie Ihren Arzt verständigen, wenn Sie Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, wie z. B.:

- Antimykotika und Antibiotika, vor allem sogenannte Makrolid-Antibiotika zur Behandlung von Infektionen (z. B. Ketoconazol, Fluconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Clotrimazol, Isavuconazol, Miconazol, Caspofungin, Telithromycin, Erythromycin, Clarithromycin, Josamycin, Azithromycin, Rifampicin, Rifabutin, Isoniazid und Flucloxacillin)
- Letemovir, angewendet zur Prophylaxe von Krankheiten, die durch CMV (Cytomegalovirus) verursacht werden
- HIV--Proteaseinhibitoren (z. B. Ritonavir, Nelfinavir, Saquinavir), den Wirkungsverstärker Cobicistat und Kombinationstabletten, oder HIV nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (Efavirenz, Etravirin, Nevirapin), die zur Behandlung von HIV--Infektionen eingesetzt werden
- HCV--Proteaseinhibitoren (z. B. Telaprevir, Boceprevir, die Kombination Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir, Elbasvir/Grazoprevir und Glecaprevir/Pibrentasvir), die zur Behandlung von Hepatitis C eingesetzt werden
- Nilotinib und Imatinib, Idelalisib, Ceritinib, Crizotinib, Apalutamid, Enzalutamid oder Mitotan, die zur Behandlung von bestimmten Krebserkrankungen eingesetzt werden
- Mycophenolsäure, angewendet zur Unterdrückung des Immunsystems, um eine Transplantatabstoßung zu verhindern
- Arzneimittel zur Behandlung von Magengeschwüren und Reflux von Magensäure (z. B. Omeprazol, Lansoprazol oder Cimetidin)
- Antiemetika zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen (z. B. Metoclopramid)
- Cisaprid oder das Antazidum Magnesium-Aluminium-Hydroxid, angewendet zur Behandlung von Sodbrennen
- die Pille oder andere Hormonbehandlungen mit Ethinylestradiol, Hormonbehandlungen mit Danazol
- Arzneimittel, die zur Behandlung von Bluthochdruck oder Herzbeschwerden angewendet werden (z. B. Nifedipin, Nicardipin, Diltiazem und Verapamil)
- Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron) zur Kontrolle von Arrhythmien (Herzrhythmusstörungen)
- Arzneimittel, sogenannte „Statine“, die zur Behandlung erhöhter Cholesterin- und Triglyceridspiegel angewendet werden
- Carbamazepin, Phenytoin oder Phenobarbital, angewendet zur Behandlung der Epilepsie
- Metamizol, angewendet zur Behandlung von Schmerzen und Fieber
- die Kortikosteroide Prednisolon und Methylprednisolon, die zur Gruppe der Kortikosteroide gehören und zur Behandlung von Entzündungen oder zur Unterdrückung des Immunsystems eingesetzt werden (z. B. Transplantatabstoßung)
- Nefazodon, angewendet zur Behandlung von Depressionen
- pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) oder Auszüge aus *Schisandra sphenanthera* enthalten
- Cannabidiol (wird unter anderem zur Behandlung von Krämpfen angewendet).



Teilen Sie Ihrem Arzt mit, ob Sie eine Behandlung gegen Hepatitis C erhalten. Die medikamentöse Behandlung gegen Hepatitis C kann Ihre Leberfunktion verändern und den Tacrolimus-Blutspiegel beeinflussen. Der Tacrolimus-Blutspiegel kann sich je nach dem Arzneimittel, das gegen Hepatitis C verordnet wird, verringern oder erhöhen. Nachdem Ihre Behandlung gegen Hepatitis C begonnen hat, muss Ihr Arzt Ihren Tacrolimus-Blutspiegel möglicherweise engmaschig überwachen und die Envarsus-Dosis eventuell anpassen.

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

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie Sirolimus oder Everolimus einnehmen. Bei der gleichzeitigen Einnahme von Tacrolimus und Sirolimus bzw. Everolimus kann sich das Risiko erhöhen, dass sich eine thrombotische Mikroangiopathie, eine thrombotische thrombozytopenische Purpura oder ein hämolytisch-urämisches Syndrom entwickelt (siehe Abschnitt 4).

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

Informieren Sie bitte Ihren Arzt vor einer eventuell erforderlichen Impfung.

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

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

#### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Tacrolimus geht in die Muttermilch über. Deshalb sollten Sie während der Einnahme von Envarsus nicht stillen.

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

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

#### **Envarsus enthält Lactose.**

Envarsus enthält Lactose (Milchzucker).

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

Bitte nehmen Sie Envarsus erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

### 3. Wie ist Envarsus einzunehmen?

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

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

#### Wichtige Information

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

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

#### Wie viel Envarsus müssen Sie einnehmen?

Die Anfangsdosis zur Verhinderung einer Abstoßung Ihres Transplantats wird von Ihrem Arzt unter Berücksichtigung Ihres Körpergewichts berechnet.

Die Anfangsdosen unmittelbar nach der Transplantation liegen gewöhnlich im Bereich von: 0,11 - 0,17 mg pro kg Körpergewicht und Tag, abhängig vom transplantierten Organ. Bei der Behandlung von Abstoßungen können die gleichen Dosierungen eingesetzt werden.

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

#### Wie müssen Sie die Envarsus-Tabletten einnehmen?

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

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

#### Wie lange müssen Sie die Envarsus-Tabletten einnehmen?

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Einige Infektionen können schwerwiegend oder lebensbedrohlich sein und können Infektionen umfassen, die durch Bakterien, Viren, Pilze, Parasiten oder andere Infektionen verursacht werden, oder andere Infektionen.

Sprechen Sie unmittelbar mit Ihrem Arzt, wenn Sie Anzeichen einer Infektion bemerken, einschließlich:

- Fieber, Husten, Halsschmerzen, Schwächegefühl oder allgemeines Unwohlsein
- Gedächtnisverlust, Schwierigkeiten beim Denken, Schwierigkeiten beim Gehen oder Sehverlust
- diese können auf eine sehr seltene, schwerwiegende Hirninfektion zurückzuführen sein, die lebensbedrohlich sein kann (progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML))

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

**Sprechen Sie unmittelbar mit Ihrem Arzt, wenn Sie eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen haben oder vermuten, dass Sie eine der folgenden bedenklichen Nebenwirkungen haben könnten:**

**Schwerwiegende häufige Nebenwirkungen** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Gastrointestinale Perforation: starke abdominale Schmerzen, die von weiteren Symptomen begleitet werden wie Schüttelfrost, Fieber, Übelkeit oder Erbrechen oder ohne Symptome verlaufen können.
- Unzureichende Funktionsfähigkeit Ihres transplantierten Organs.
- Verschwommenes Sehen.

**Schwerwiegende gelegentliche Nebenwirkungen** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Thrombotische Mikroangiopathie (Schädigung der kleinsten Blutgefäße) einschließlich hämolytisches urämisches Syndrom, ein Zustand mit folgenden Symptomen: niedrige oder keine Harnmenge (akutes Nierenversagen), extreme Müdigkeit, Gelbfärbung der Haut oder der Augen (Gelbsucht) und abnorme Blutergüsse oder Einblutungen und Anzeichen einer Infektion.

**Schwerwiegende seltene Nebenwirkungen** (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen):

- Thrombotische thrombozytopenische Purpura, ein Zustand, bei dem Schädigungen der kleinsten Blutgefäße auftreten und der gekennzeichnet ist durch Fieber und Verletzungen unter der Haut, die als rote winzige Punkte auftreten können, mit oder ohne unerklärlicher extremer Müdigkeit, Verwirrtheit, Gelbfärbung der Haut oder der Augen (Gelbsucht), mit Symptomen von akutem Nierenversagen (niedrige oder keine Harnmenge), Sehverlust und Krampfanfälle.
- Toxische epidermale Nekrolyse: Erosion und Blasenbildung auf der Haut oder den Schleimhäuten, rote geschwollene Haut, die sich großflächig über den Körper ablösen kann.
- Blindheit.

**Schwerwiegende sehr seltene Nebenwirkungen** (kann bis zu 1 von 10 000 Behandelten betreffen):

- Stevens-Johnson Syndrom: unerklärliche, großflächige Hautschmerzen, Gesichtsschwellung, schwere Erkrankung mit Blasenbildung auf der Haut, im Mund, an den Augen und Geschlechtsorganen, Nesselsucht, Anschwellen der Zunge, sich ausbreitender roter oder purpurfarbener Hautausschlag, Hautschuppen.

- *Torsades de pointes*: Veränderungen in der Herzfrequenz, die von Symptomen begleitet sein können oder ohne Symptome verlaufen können, wie Brustschmerz (Angina), Ohnmacht, Schwindel oder Übelkeit, Herzklopfen (spürbarer Herzschlag) und Schwierigkeiten beim Atmen.

**Schwerwiegende Nebenwirkungen – Häufigkeit nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Opportunistische Infektionen (bakterielle, mykotische, virale und protozoale): langanhaltende Durchfälle, Fieber und Halsschmerzen.
- Als Folge der Immunsuppression wurde nach der Behandlung über gutartige und bösartige Tumore berichtet.
- Fälle von Pure Red Cell Aplasia (eine sehr schwere Reduktion der Anzahl roter Blutzellen), hämolytischer Anämie (erniedrigte Anzahl an roten Blutzellen wegen anormalen Abbaus, begleitet von Müdigkeit) und fieberiger Neutropenie (erniedrigte Anzahl bestimmter weißer Blutzellen, die Infektionen bekämpfen, begleitet von Fieber) wurden berichtet. Es ist nicht genau bekannt, wie oft diese Nebenwirkungen auftreten. Es kann sein, dass Sie keine Symptome haben oder abhängig davon, wie schwerwiegend die Ausprägung ist, können Sie folgende Symptome spüren: Müdigkeit, Apathie, anormale Blässe der Haut (Pallor), Kurzatmigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Brustschmerzen und Kälte in Händen und Füßen.
- Fälle von Agranulozytose (eine schwerwiegende Verringerung der Anzahl weißer Blutzellen, begleitet von Geschwüren im Mund, Fieber und Infektion(en)). Es kann sein, dass Sie keine Symptome haben oder Sie können folgende Symptome spüren: plötzliches Fieber, Muskelspannungen und Halsschmerzen.
- Allergische und anaphylaktische Reaktionen mit den folgenden Symptomen: plötzlich juckender Ausschlag (Nesselsucht), Anschwellen der Hände, Füße, Fußgelenke, Gesicht, Lippen, Mund oder Rachen (was Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen verursachen kann) und wenn Sie merken, dass Sie ohnmächtig werden.
- Posteriores Reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES): Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Stimmungsschwankungen, Krampfanfälle und Sehstörungen. Dies könnten Anzeichen einer Erkrankung sein, die als Posteriores Reversibles Enzephalopathiesyndrom bekannt ist und bei einigen mit Tacrolimus behandelten Patienten berichtet wurde.
- Neuropathie des Nervus opticus (Störungen des Sehnervs): Probleme mit Ihrem Sehvermögen, wie z. B. verschwommenes Sehen, Veränderungen des Farbsehens, Schwierigkeiten beim Erkennen von Einzelheiten oder Einschränkungen Ihres Gesichtsfeldes.

**Die unten aufgeführten Nebenwirkungen können ebenfalls nach der Einnahme von Envarsus auftreten und schwerwiegend sein:**

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

- erhöhte Blutzuckerspiegel, Diabetes mellitus, erhöhte Kaliumkonzentrationen im Blut
- Schlafstörungen
- Zittern, Kopfschmerzen
- erhöhter Blutdruck
- anormale Leberfunktionstests
- Durchfall, Übelkeit
- Nierenbeschwerden.

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

- geringere Anzahl von Blutkörperchen (Blutplättchen, rote und weiße Blutkörperchen), erhöhte Anzahl weißer Blutkörperchen, Veränderungen der Anzahl roter Blutkörperchen (in Blutuntersuchungen)
- verringerte Konzentrationen von Magnesium, Phosphat, Kalium, Calcium oder Natrium im Blut, Flüssigkeitsüberlastung, erhöhte Harnsäure- oder Fettspiegel im Blut, verringerter Appetit, Appetitlosigkeit, erhöhte Säurewerte des Blutes, andere Veränderungen der Blutsalze (in Blutuntersuchungen)
- Angsterscheinungen, Verwirrtheit und Desorientiertheit, Depression, Stimmungsschwankungen, Alpträume, Halluzinationen, psychiatrische Erkrankungen

- Krampfanfälle, Bewusstseinsstörungen, Kribbeln und Taubheitsgefühl (manchmal schmerzhaft) in Händen und Füßen, Schwindelgefühle, Schreibstörungen, Erkrankungen des Nervensystems
- verstärkte Lichtempfindlichkeit, Augenerkrankungen
- Ohrensausen
- verringerte Durchblutung der Herzgefäße, beschleunigte Herzfrequenz
- Blutungen, teilweiser oder vollständiger Verschluss von Blutgefäßen, herabgesetzter Blutdruck
- Kurzatmigkeit, Veränderungen des Lungengewebes, Flüssigkeitsansammlung um die Lunge, Rachenentzündungen, Husten, grippeartige Symptome
- Entzündungen oder Geschwüre in Verbindung mit Bauchschmerzen oder Durchfall, Magenblutung, Entzündungen oder Geschwüre im Mund, Flüssigkeitsansammlung im Bauch, Erbrechen, Bauchschmerzen, Verdauungsstörungen, Verstopfung, Darmgase, Blähungen, weiche Stühle, Magenbeschwerden
- Erkrankungen der Gallenwege, Gelbfärbung der Haut infolge von Lebererkrankungen, Schädigung des Lebergewebes und Leberentzündungen
- Juckreiz, Ausschlag, Haarausfall, Akne, verstärktes Schwitzen
- Gelenkschmerzen, Schmerzen in den Gliedmaßen und im Rücken, Muskelkrämpfe
- beeinträchtigte Nierenfunktion, verringerte Harnbildung, eingeschränktes oder schmerzhaftes Harnlassen
- allgemeine Schwäche, Fieber, Flüssigkeitsansammlung in Ihrem Körper, Schmerzen und Beschwerden, erhöhte Konzentrationen des Enzyms alkalische Phosphatase in Ihrem Blut, Gewichtszunahme, gestörtes Temperaturempfinden

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

- Veränderungen der Blutgerinnung, Verringerung der Anzahl aller Blutkörperchen (in Blutuntersuchungen)
- Dehydrierung
- psychotisches Verhalten wie etwa Wahnvorstellungen, Halluzinationen und Verwirrtheit
- verringerte Eiweiß- oder Zuckerwerte im Blut, erhöhte Phosphatspiegel im Blut
- Koma, Hirnblutungen, Schlaganfall, Lähmung, Gehirnerkrankungen, Sprachstörungen, Gedächtnisprobleme
- Trübung der Augenlinse, teilweiser oder vollständiger Hörverlust
- unregelmäßiger Herzschlag, Herzstillstand, verminderte Leistung Ihres Herzens, Herzmuskelerkrankungen, Herzmuskelvergrößerung, starkes Herzklopfen, abnormales EKG, abnormale Herz- und Pulsfrequenz
- Blutgerinnsel in einer Arm- oder Beinvene, Schock
- Atembeschwerden, Erkrankungen der Atemwege, Asthma
- akute oder chronische Entzündung der Bauchspeicheldrüse, Entzündung des Bauchfells, Darmverschluss, erhöhte Blutkonzentrationen des Enzyms Amylase, Rückfluss des Mageninhalts in den Rachen, verlangsamte Magenentleerung
- Hautentzündungen, brennendes Gefühl unter Sonneneinwirkung
- Gelenkerkrankungen
- Unfähigkeit zur Harnausscheidung, Menstruationsschmerz und abnorme Regelblutungen
- Multiorganversagen, grippeartige Erkrankung, erhöhte Empfindlichkeit gegen Wärme und Kälte, Druckgefühl auf Ihrer Brust, Zittern oder Krankheitsgefühl, Erhöhung des Enzyms Lactatdehydrogenase im Blut, Gewichtsverlust.

**Seltene Nebenwirkungen** (kann bei bis zu 1 von 1 000 Behandelten auftreten):

- kleine Einblutungen in die Haut durch Blutgerinnsel
- erhöhte Muskelsteifigkeit
- Taubheit
- Flüssigkeitsansammlung um das Herz
- akute Atemlosigkeit
- Zystenbildung in Ihrer Bauchspeicheldrüse, Vorstadium eines Darmverschlusses
- Durchblutungsstörungen in der Leber
- schwere Erkrankung mit Blasenbildung auf der Haut, im Mund, an den Augen und Geschlechtsorganen
- verstärkter Haarwuchs

- Durst, Stürzen, Beklemmung in Ihrem Brustbereich, verringerte Beweglichkeit, Geschwüre.

**Sehr seltene Nebenwirkungen** (kann bei bis zu 1 von 10 000 Behandelten auftreten):

- Muskelschwäche
- vermindertes Hörvermögen
- abnorme Befunde bei Ultraschalluntersuchungen des Herzens
- Leberversagen
- schmerzhaftes Harnlassen mit Blut im Urin
- Zunahme des Fettgewebes.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

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

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

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

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

Nicht über 25 °C lagern.

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

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

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

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

### **Was Envarsus enthält**

- Der Wirkstoff ist: Tacrolimus.

#### Envarsus 0,75 mg Retardtabletten

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

#### Envarsus 1 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 1 mg Tacrolimus (als Monohydrat).

#### Envarsus 4 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 4 mg Tacrolimus (als Monohydrat).

- Die sonstigen Bestandteile sind: Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Macrogol 6000, Poloxamer 188, Magnesiumstearat, Weinsäure (E334), Butylhydroxytoluol (E321), Dimeticon 350.

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

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

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

Envarsus 4 mg Retardtabletten sind ovale, weiße bis gebrochen weiße unbeschichtete Tabletten, mit der Prägung „4“ auf der einen Seite und „TCS“ auf der anderen Seite.

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

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

### **Hersteller**

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Straße 51 - 61  
59320 Ennigerloh  
Deutschland

oder

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

oder

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Gonzagagasse 16/16  
1010 Wien  
Österreich

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

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +43 1 4073919

#### **България**

Chiesi Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 29201205

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

Chiesi Pharma AB  
Tlf: +46 8 753 35 20

#### **Malta**

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

**Deutschland**

Chiesi GmbH  
Tel: +49 40 89724-0

**Eesti**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +43 1 4073919

**Ελλάδα**

Chiesi Hellas AEBE  
Τηλ: +30 210 6179763

**España**

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

**France**

Chiesi S.A.S  
Tél: +33 1 47688899

**Hrvatska**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +43 1 4073919

**Ireland**

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

**Ísland**

Chiesi Pharma AB  
Sími: +46 8 753 35 20

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +43 1 4073919

**Nederland**

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

**Norge**

Chiesi Pharma AB  
Tlf: +46 8 753 35 20

**Österreich**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +43 1 4073919

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Chiesi Pharma AB  
Tel: +46 8 753 35 20

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

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