

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Envarsus 0,75 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης  
Envarsus 1 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης  
Envarsus 4 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Envarsus 0,75 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 0,75 mg τακρόλιμους (ως μονοϋδρική).

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο περιέχει 41,7 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Envarsus 1 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 1 mg τακρόλιμους (ως μονοϋδρική).

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο περιέχει 41,7 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Envarsus 4 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 4 mg τακρόλιμους (ως μονοϋδρική).

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο περιέχει 104 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Envarsus 0,75 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

Οβάλ, λευκό έως υπόλευκο μη επικαλυμμένο δισκίο, με χαραγμένη την ένδειξη "0.75" στη μία πλευρά και την ένδειξη "TCS" στην άλλη πλευρά.

Envarsus 1 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

Οβάλ, λευκό έως υπόλευκο μη επικαλυμμένο δισκίο, με χαραγμένη την ένδειξη "1" στη μία πλευρά και την ένδειξη "TCS" στην άλλη πλευρά.

Envarsus 4 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

Οβάλ, λευκό έως υπόλευκο μη επικαλυμμένο δισκίο, με χαραγμένη την ένδειξη "4" στη μία πλευρά και την ένδειξη "TCS" στην άλλη πλευρά.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Προφύλαξη από την απόρριψη μοσχεύματος σε ενήλικες λήπτες αλλομοσχεύματος νεφρού ή ήπατος.

Θεραπεία της απόρριψης αλλομοσχεύματος που είναι ανθεκτική στη θεραπεία με άλλα ανοσοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα σε ενήλικες ασθενείς.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Envarsus είναι ένα σκεύασμα της τακρόλιμους που χορηγείται μία φορά ημερησίως από το στόμα. Η θεραπεία με τακρόλιμους πρέπει να γίνεται με προσεκτική παρακολούθηση από επαρκώς εκπαιδευμένο και εξοπλισμένο προσωπικό. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χορηγείται μόνον με ιατρική συνταγή, και οι αλλαγές στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία πρέπει να γίνονται μόνον από ιατρούς με εμπειρία στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία καθώς και την αντιμετώπιση ασθενών που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση.

Η ακούσια, χωρίς πρόθεση ή χωρίς επιτήρηση αλλαγή των σκευασμάτων άμεσης ή παρατεταμένης αποδέσμευσης της τακρόλιμους δεν είναι ασφαλής. Τέτοια αλλαγή μπορεί να οδηγήσει σε απόρριψη μοσχεύματος ή σε αυξημένα επεισόδια ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένων της υπο- ή υπερ-ανοσοκαταστολής, εξαιτίας των κλινικά σχετιζόμενων διαφορών στη συστηματική έκθεση στην τακρόλιμους. Οι ασθενείς πρέπει να παραμένουν σε ένα σκεύασμα της τακρόλιμους με το αντίστοιχο ημερήσιο δοσολογικό σχήμα. Τροποποιήσεις στο σκεύασμα ή στη θεραπευτική αγωγή πρέπει να γίνονται μόνο υπό τη στενή επιτήρηση ειδικού στις μεταμοσχεύσεις (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Μετά την αλλαγή σε οποιοδήποτε εναλλακτικό σκεύασμα, θα πρέπει να πραγματοποιείται έλεγχος των θεραπευτικών επιπέδων του φαρμάκου και αναπροσαρμογή της δόσης προκειμένου να διασφαλιστεί η διατήρηση της συστηματικής έκθεσης στην τακρόλιμους.

#### Δοσολογία

Οι συνιστώμενες αρχικές δόσεις που αναφέρονται παρακάτω αποτελούν μόνο κατευθυντήρια γραμμή. Η τακρόλιμους χορηγείται συνήθως σε συνδυασμό με άλλους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες στην αρχική μετεγχειρητική περίοδο. Η δόση μπορεί να διαφέρει ανάλογα με την ανοσοκατασταλτική αγωγή που έχει επιλεγεί.

Η δοσολογία του Envarsus πρέπει κυρίως να βασίζεται στις κλινικές εκτιμήσεις της πιθανότητας απόρριψης και ανοχής κάθε ασθενούς ξεχωριστά, βοηθούμενη και από τον έλεγχο των επιπέδων στο αίμα (βλ. παρακάτω «Επίβλεψη θεραπείας φαρμάκου»). Εάν εμφανιστούν κλινικά σημεία απόρριψης, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο τροποποίησης της ανοσοκατασταλτικής αγωγής.

Καθώς η τακρόλιμους είναι μια ουσία με χαμηλό ποσοστό κάθαρσης, οι αναπροσαρμογές του δοσολογικού σχήματος μπορεί να διαρκέσουν αρκετές ημέρες πριν σταθεροποιηθεί η κατάσταση.

Για να ανασταλεί η απόρριψη του μοσχεύματος, πρέπει να διατηρηθεί η ανοσοκαταστολή. Επομένως, δεν υπάρχει περιορισμός στη διάρκεια της από του στόματος θεραπείας.

Οι δόσεις του Envarsus συνήθως μειώνονται στην περίοδο μετά τη μεταμόσχευση. Αλλαγές της κατάστασης του ασθενούς μετά τη μεταμόσχευση μπορεί να μεταβάλλουν τη φαρμακοκινητική της τακρόλιμους και ενδέχεται να χρειαστούν περαιτέρω αναπροσαρμογές της δόσης.

#### Παράλειψη δόσης

Εάν ο ασθενής ξεχάσει να λάβει μια δόση, αυτή πρέπει να ληφθεί το συντομότερο δυνατό την ίδια ημέρα. Δεν πρέπει να ληφθεί διπλή δόση την επόμενη ημέρα.

#### Προφύλαξη από την απόρριψη μοσχεύματος νεφρών

Η θεραπεία με Envarsus πρέπει να ξεκινά σε δόση 0,17 mg/kg/ημέρα, χορηγούμενη μία φορά ημερησίως, το πρωί. Η χορήγηση πρέπει να ξεκινά μέσα σε 24 ώρες από την ολοκλήρωση της χειρουργικής επέμβασης.

#### Προφύλαξη από την απόρριψη μοσχεύματος ήπατος

Η θεραπεία με Envarsus πρέπει να ξεκινά σε δόση 0,11-0,13 mg/kg/ημέρα, χορηγούμενη μία φορά ημερησίως, το πρωί. Η χορήγηση πρέπει να ξεκινά μέσα σε 24 ώρες από την ολοκλήρωση της χειρουργικής επέμβασης.

#### Μετάβαση ασθενών που ακολουθούσαν θεραπεία με Prograf ή Advagraf σε Envarsus – ασθενείς που έλαβαν αλλομόσχευμα

Το Envarsus **δεν** μπορεί να εναλλάσσεται με άλλα φάρμακα που περιέχουν τακρόλιμους (άμεσης ή παρατεταμένης αποδέσμευσης) σε ισοδύναμες δόσεις.

Ασθενείς που έλαβαν αλλομόσχευμα, οι οποίοι έπαιρναν δόση Prograf δύο φορές ημερησίως (άμεσης αποδέσμευσης) ή Advagraf (μία φορά ημερησίως) και πρέπει να μεταβούν σε δόση Envarsus μία φορά ημερησίως, θα πρέπει να μεταβούν σε αναλογία συνολικής ημερήσιας δόσης 1:0,7 (mg:mg) και η δόση συντήρησης του Envarsus θα πρέπει να είναι επομένως κατά 30% χαμηλότερη από τη δόση του Prograf ή του Advagraf.

Σε σταθεροποιημένους ασθενείς που αλλάζουν από προϊόντα τακρόλιμους άμεσης αποδέσμευσης (δύο φορές ημερησίως) σε Envarsus (μία φορά ημερησίως) με συνολική ημερήσια δοσολογική βάση 1:0,7 (mg:mg), η μέση συστηματική έκθεση σε τακρόλιμους ( $AUC_{0-24}$ ) ήταν παρόμοια με εκείνη της τακρόλιμους άμεσης αποδέσμευσης. Η σχέση μεταξύ των ελάχιστων επιπέδων της τακρόλιμους ( $C_{24}$ ) και της συστηματικής έκθεσης ( $AUC_{0-24}$ ) για το Envarsus είναι παρόμοια με εκείνη της τακρόλιμους άμεσης αποδέσμευσης. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες με μετάβαση ασθενών από Advagraf σε Envarsus, ωστόσο, τα δεδομένα από υγιείς εθελοντές υποδεικνύουν ότι ισχύει το ίδιο ποσοστό μετάβασης με αυτό της μετάβασης από Prograf σε Envarsus.

Κατά τη μετάβαση από προϊόντα τακρόλιμους άμεσης αποδέσμευσης (π.χ. καψάκια Prograf) ή από καψάκια Advagraf παρατεταμένης αποδέσμευσης σε Envarsus, τα ελάχιστα επίπεδα πρέπει να μετρώνται πριν από τη μετάβαση και σε διάστημα δύο εβδομάδων μετά τη μετάβαση. Προσαρμογές της δοσολογίας πρέπει να γίνονται για να διασφαλιστεί ότι διατηρείται παρόμοια συστηματική έκθεση μετά την αλλαγή. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι μαύροι ασθενείς ενδέχεται να χρειαστούν υψηλότερες δόσεις για να επιτευχθούν τα επιθυμητά ελάχιστα επίπεδα.

#### Μετάβαση από κυκλοσπορίνη σε τακρόλιμους

Πρέπει να δίνεται προσοχή όταν οι ασθενείς μεταβαίνουν από θεραπεία με βάση την κυκλοσπορίνη σε θεραπεία με βάση την τακρόλιμους (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5). Δεν συνιστάται η συνδιασμένη χορήγηση κυκλοσπορίνης και τακρόλιμους. Η θεραπεία με τακρόλιμους πρέπει να ξεκινά αφού έχουν ληφθεί υπόψη οι συγκεντρώσεις κυκλοσπορίνης στο αίμα και η κλινική κατάσταση του ασθενούς. Η χορήγηση της δόσης πρέπει να καθυστερήσει εάν εμφανιστούν αυξημένα επίπεδα της κυκλοσπορίνης στο αίμα. Στην πράξη, η θεραπεία με τακρόλιμους ξεκινά 12 έως 24 ώρες μετά τη διακοπή της κυκλοσπορίνης. Η παρακολούθηση των επιπέδων της κυκλοσπορίνης στο αίμα πρέπει να συνεχίζεται μετά τη μετάβαση της θεραπείας, καθώς μπορεί να επηρεαστεί η κάθαρση της κυκλοσπορίνης.

#### Θεραπεία απόρριψης αλλομοσχεύματος

Για την αντιμετώπιση επεισοδίων απόρριψης έχουν χρησιμοποιηθεί αυξημένες δόσεις τακρόλιμους, συμπληρωματική θεραπεία με κορτικοστεροειδή, καθώς και βραχυχρόνιες θεραπείες με μονο-/πολυκλωνικά αντισώματα. Εάν παρατηρηθούν σημεία τοξικότητας, όπως σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.8), η δόση του Envarsus ενδέχεται να πρέπει να μειωθεί.

#### Θεραπεία της απόρριψης αλλομοσχεύματος ύστερα από μεταμόσχευση νεφρού ή ήπατος

Για μετάβαση από άλλα ανοσοκατασταλτικά σε τακρόλιμους μία φορά ημερησίως, η θεραπεία πρέπει να ξεκινήσει με την αρχική δόση από το στόμα που συνιστάται στη μεταμόσχευση νεφρού και ήπατος αντίστοιχα, για προφύλαξη από την απόρριψη του μοσχεύματος.

## Επίβλεψη θεραπείας φαρμάκου

Η δόση πρέπει κυρίως να βασίζεται σε κλινικές εκτιμήσεις της πιθανότητας απόρριψης και ανοχής κάθε ασθενούς ξεχωριστά, υποστηριζόμενη από επίβλεψη των ελάχιστων επιπέδων της τακρόλιμους στο ολικό αίμα.

Ως βοήθημα για τη βελτιστοποίηση της δόσης, διατίθενται διάφορες ανοσοεξετάσεις για τον προσδιορισμό των συγκεντρώσεων της τακρόλιμους στο ολικό αίμα. Οι συγκρίσεις των συγκεντρώσεων που αναφέρονται στη δημοσιευμένη βιβλιογραφία και των μεμονωμένων τιμών που παρατηρούνται στην κλινική πράξη πρέπει να εκτιμώνται με προσοχή και γνώση των μεθόδων ανάλυσης που εφαρμόζονται. Στη σύγχρονη κλινική πράξη, η μέτρηση των επιπέδων ολικού αίματος γίνεται με μεθόδους ανοσοεξέτασης. Η συσχέτιση μεταξύ των ελάχιστων επιπέδων της τακρόλιμους και της συστηματικής έκθεσης ( $AUC_{0-24}$ ) είναι καλώς καθορισμένη και είναι παρόμοια μεταξύ του σκευάσματος άμεσης αποδέσμευσης και του Envarsus.

Τα ελάχιστα επίπεδα της τακρόλιμους στο αίμα πρέπει να παρακολουθούνται κατά την περίοδο μετά τη μεταμόσχευση. Τα ελάχιστα επίπεδα της τακρόλιμους στο αίμα πρέπει να προσδιορίζονται 24 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης του Envarsus, αμέσως πριν από την επόμενη δόση. Τα ελάχιστα επίπεδα της τακρόλιμους στο αίμα πρέπει επίσης να παρακολουθούνται στενά μετά τη μετάβαση από προϊόντα με τακρόλιμους, τις προσαρμογές της δόσης, τις αλλαγές του ανοσοκατασταλτικού σχήματος ή μετά τη συγχορήγηση ουσιών που μπορεί να διαφοροποιήσουν τις συγκεντρώσεις της τακρόλιμους στο ολικό αίμα (βλ. παράγραφο 4.5). Η συχνότητα της παρακολούθησης των επιπέδων του αίματος πρέπει να βασίζεται στις κλινικές ανάγκες. Καθώς η τακρόλιμους είναι μια ουσία με χαμηλό ποσοστό κάθαρσης, οι προσαρμογές του δοσολογικού σχήματος του Envarsus μπορεί να διαρκέσουν αρκετές ημέρες πριν επιτευχθεί η επιθυμητή σταθερή κατάσταση.

Δεδομένα κλινικών μελετών υποδεικνύουν ότι η πλειονότητα των ασθενών μπορεί να αντιμετωπιστεί επιτυχώς, εφόσον τα ελάχιστα επίπεδα της τακρόλιμους στο αίμα διατηρηθούν κάτω από 20 ng/ml. Είναι αναγκαίο να λαμβάνεται υπόψη η κλινική κατάσταση του ασθενούς όταν ερμηνεύονται τα επίπεδα στο ολικό αίμα. Στην κλινική πράξη, τα ελάχιστα επίπεδα στο ολικό αίμα κυμαίνονται γενικά μεταξύ 5-20 ng/ml σε ασθενείς με μόσχευμα νεφρού κατά την πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο μετά τη μεταμόσχευση και μεταξύ 5-15 ng/ml κατά την επακόλουθη θεραπεία συντήρησης.

## Ειδικοί πληθυσμοί

### Ηλικιωμένοι ασθενείς (> 65 ετών)

Δεν υπάρχουν επί του παρόντος διαθέσιμα στοιχεία που να υποδεικνύουν ότι η δόση πρέπει να προσαρμόζεται στους ηλικιωμένους ασθενείς.

### Ηπατική δυσλειτουργία

Μπορεί να απαιτηθεί μείωση της δόσης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία προκειμένου να διατηρηθούν τα ελάχιστα επίπεδα της τακρόλιμους στο αίμα εντός του συνιστώμενου εύρους τιμών.

### Νεφρική δυσλειτουργία

Καθώς η φαρμακοκινητική της τακρόλιμους δεν επηρεάζεται από τη νεφρική λειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2), δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δοσολογίας. Ωστόσο, εξαιτίας της πιθανής νεφροτοξικής δράσης της τακρόλιμους, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας (διαδοχικές μετρήσεις της συγκέντρωσης της κρεατινίνης ορού, μέτρηση της κάθαρσης κρεατινίνης και παρακολούθηση της ποσότητας των ούρων).

### Φυλή

Σε σύγκριση με τους Καυκάσιους, οι μαύροι ασθενείς ενδέχεται να χρειαστούν υψηλότερες δόσεις τακρόλιμους για να επιτευχθούν παρόμοια ελάχιστα επίπεδα. Σε κλινικές μελέτες οι ασθενείς άλλαξαν από θεραπεία με Prograf δύο φορές ημερησίως σε Envarsus σε αναλογία 1:0.85 (mg:mg).

### Φύλο

Δεν υπάρχουν στοιχεία που αποδεικνύουν ότι άντρες και γυναίκες ασθενείς χρειάζονται διαφορετικές δόσεις για να επιτύχουν παρόμοια ελάχιστα επίπεδα.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Envarsus σε παιδιά ηλικίας κάτω από 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

### Τρόπος χορήγησης

Το Envarsus είναι ένα σκεύασμα της τακρόλιμους που χορηγείται μία φορά ημερησίως από το στόμα. Συνιστάται η ημερήσια δόση του Envarsus από το στόμα να χορηγείται μία φορά ημερησίως το πρωί. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με κάποιο υγρό (κατά προτίμηση νερό) αμέσως μετά την αφαίρεση τους από την κυψέλη. Το Envarsus πρέπει να λαμβάνεται γενικά με άδειο στομάχι ώστε να επιτευχθεί η μέγιστη απορρόφηση (βλ. παράγραφο 5.2).

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται να μην καταπίνουν το αφυγραντικό.

## **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Υπερευαισθησία σε άλλες μακρολίδες.

## **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Με την τακρόλιμους έχουν παρατηρηθεί ιατρικά σφάλματα στη φαρμακευτική αγωγή, που περιλαμβάνουν την ακούσια, χωρίς πρόθεση ή χωρίς επιτήρηση αντικατάσταση των σκευασμάτων άμεσης ή έμμεσης αποδέσμευσης της τακρόλιμους. Αυτό έχει οδηγήσει σε σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της απόρριψης του μοσχεύματος, ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες θα μπορούσαν να είναι επακόλουθο της μειωμένης ή της υπερβολικής έκθεσης στην τακρόλιμους. Οι ασθενείς πρέπει να παραμένουν σε ένα σκεύασμα της τακρόλιμους με το αντίστοιχο ημερήσιο δοσολογικό σχήμα. Τροποποιήσεις στο σκεύασμα ή στη θεραπευτική αγωγή πρέπει να γίνονται μόνο υπό τη στενή επιτήρηση ειδικού στις μεταμοσχεύσεις (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Για τη θεραπεία της απόρριψης αλλομοσχεύματος, όπου υπάρχει αντίσταση σε θεραπεία με άλλα ανοσοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα σε ενήλικες ασθενείς, δεν υπάρχουν ακόμα διαθέσιμες κλινικές μελέτες για το σκεύασμα παρατεταμένης αποδέσμευσης του Envarsus.

Για προφύλαξη από την απόρριψη μοσχεύματος στην καρδιά, τους πνεύμονες, το πάγκρεας ή το έντερο ενηλίκων, δεν υπάρχουν ακόμη διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για το Envarsus από λήπτες αλλομοσχεύματος.

Στη διάρκεια της αρχικής περιόδου μετά τη μεταμόσχευση, πρέπει να παρακολουθούνται οι παρακάτω παράμετροι σε τακτική βάση: πίεση αίματος, ΗΚΓ, κατάσταση νευρικού συστήματος και όρασης, επίπεδα γλυκόζης αίματος σε νηστεία, ηλεκτρολύτες (ειδικότερα κάλιο), έλεγχοι ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας, αιματολογικές παράμετροι, τιμές πηκτικότητας και προσδιορισμοί των πρωτεϊνών πλάσματος. Εάν παρατηρηθούν κλινικά σχετικές αλλαγές, η ανοσοκατασταλτική αγωγή θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα.

### Ουσίες με δυνατότητα αλληλεπίδρασης

Οι αναστολείς ή οι επαγωγείς του CYP3A4 θα πρέπει να συγχρησιμοποιούνται με την tacrolimus μόνο αφού ζητηθεί συμβουλή από ιατρό ειδικό στις μεταμοσχεύσεις, λόγω του ενδεχομένου οι αλληλεπιδράσεις των φαρμάκων να προκαλέσουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένης της απόρριψης ή της τοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.5).

#### *Αναστολείς του CYP3A4*

Η ταυτόχρονη χρήση με αναστολείς CYP3A4 μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της tacrolimus στο αίμα, το οποίο θα μπορούσε να οδηγήσει σε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένης της νεφροτοξικότητας, της νευροτοξικότητας και της παράτασης του διαστήματος QT. Συνιστάται να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων CYP3A4 (όπως η ριτοναβίρη, η κομπισιστάτη, η κετοконаζόλη, η ιτρακοναζόλη, η ποσακοναζόλη, η βορικοναζόλη, η τελιθρομυκίνη, η κλαριθρομυκίνη ή η ισοαμυκίνη) με την tacrolimus. Εάν δεν είναι εφικτό να αποφευχθεί, τα επίπεδα συγκέντρωσης της tacrolimus στο αίμα θα πρέπει να παρακολουθούνται συχνά, αρχίζοντας από τις πρώτες λίγες ημέρες της συγχορήγησης, υπό την επίβλεψη ιατρού ειδικού στις μεταμοσχεύσεις, για την προσαρμογή της δόσης της tacrolimus εφόσον απαιτείται, ώστε να διατηρηθεί παρόμοια συστηματική έκθεση στην tacrolimus. Η νεφρική λειτουργία, το ΗΚΓ, συμπεριλαμβανομένου του διαστήματος QT, και η κλινική κατάσταση του ασθενούς θα πρέπει επίσης να παρακολουθούνται στενά.

Η προσαρμογή της δόσης πρέπει να βασίζεται στην κατάσταση κάθε μεμονωμένου ασθενούς. Μπορεί να απαιτηθεί μια άμεση μείωση της δόσης κατά τον χρόνο της έναρξης της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.5).

Παρομοίως, η διακοπή των αναστολέων του CYP3A4 μπορεί να επηρεάσει τον ρυθμό του μεταβολισμού της tacrolimus, οδηγώντας έτσι σε υποθεραπευτικά επίπεδα tacrolimus στο αίμα και, συνεπώς, απαιτεί στενή παρακολούθηση και επίβλεψη ιατρού ειδικού στις μεταμοσχεύσεις.

#### *Επαγωγείς του CYP3A4*

Η ταυτόχρονη χρήση με επαγωγείς του CYP3A4 μπορεί να μειώσει τα επίπεδα της tacrolimus στο αίμα, αυξάνοντας δυνητικά τον κίνδυνο απόρριψης του μοσχεύματος. Συνιστάται να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4 (όπως η ριφαμπικίνη, η φαινοτοΐνη, η καρβαμαζεπίνη) με την tacrolimus. Εάν δεν είναι εφικτό να αποφευχθεί, τα επίπεδα της tacrolimus θα πρέπει να παρακολουθούνται συχνά, αρχίζοντας από τις πρώτες λίγες ημέρες της συγχορήγησης, υπό την επίβλεψη ιατρού ειδικού στις μεταμοσχεύσεις, για να προσαρμοστεί η δόση της tacrolimus, εφόσον απαιτείται, για να διατηρηθεί παρόμοια έκθεση στην tacrolimus. Η λειτουργία του μοσχεύματος θα πρέπει επίσης να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.5).

Παρομοίως, η διακοπή των επαγωγέων του CYP3A4 μπορεί να επηρεάσει τον ρυθμό του μεταβολισμού της tacrolimus, οδηγώντας έτσι σε υπερθεραπευτικά επίπεδα της tacrolimus στο αίμα και, συνεπώς, απαιτεί στενή παρακολούθηση και επίβλεψη ιατρού ειδικού στις μεταμοσχεύσεις.

#### *P-γλυκοπρωτεΐνη*

Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχορήγηση tacrolimus με φάρμακα που αναστέλλουν την P-γλυκοπρωτεΐνη, καθώς ενδέχεται να παρατηρηθεί αύξηση στα επίπεδα της tacrolimus. Τα επίπεδα της tacrolimus στο ολικό αίμα και η κλινική κατάσταση του ασθενούς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Ενδέχεται να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης της tacrolimus (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Σκευάσματα φυτικής προέλευσης

Φυτικά σκευάσματα, που περιέχουν το βότανο St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) πρέπει να αποφεύγονται κατά τη λήψη της τακρόλιμους, καθώς υπάρχει κίνδυνος αλληλεπιδράσεων που οδηγούν σε μείωση τόσο των συγκεντρώσεων της τακρόλιμους στο αίμα όσο και του θεραπευτικού αποτελέσματος της τακρόλιμους (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Λοιπές αλληλεπιδράσεις

Η συνδυαστική χορήγηση κυκλοσπορίνης και τακρόλιμους πρέπει να αποφεύγεται και απαιτείται προσοχή όταν χορηγείται τακρόλιμους σε ασθενείς που έχουν προηγουμένως λάβει κυκλοσπορίνη (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

Πρέπει να αποφεύγονται η υψηλή πρόσληψη καλίου ή τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά (βλ. παράγραφο 4.5).

Ορισμένοι συνδυασμοί της τακρόλιμους με ουσίες που είναι γνωστό ότι έχουν νευροτοξική δράση μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης αυτών των επιδράσεων (βλ. παράγραφο 4.5).

### Εμβολιασμός

Τα ανοσοκατασταλτικά μπορεί να επηρεάσουν την απόκριση σε εμβολιασμούς, οι οποίοι μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικοί στη διάρκεια της θεραπείας με τακρόλιμους. Η χρήση εμβολίων από ζώντες εξασθενημένους ιούς πρέπει να αποφεύγεται.

### Νεφροτοξικότητα

Η tacrolimus μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση. Οξεία νεφρική δυσλειτουργία χωρίς ενεργή παρέμβαση μπορεί να εξελιχθεί σε χρόνια νεφρική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας τους θα πρέπει να υποβάλλονται σε στενή παρακολούθηση, καθώς μπορεί να χρειαστεί να μειωθεί η δοσολογία της tacrolimus. Ο κίνδυνος νεφροτοξικότητας μπορεί να αυξηθεί, όταν η tacrolimus χορηγείται ταυτόχρονα με φάρμακα που σχετίζονται με νεφροτοξικότητα (βλ. παράγραφο 4.5). Η ταυτόχρονη χρήση της tacrolimus με φάρμακα που είναι γνωστό ότι έχουν νεφροτοξικές επιδράσεις θα πρέπει να αποφεύγεται. Όταν δεν είναι εφικτό να αποφευχθεί η συγχρόνηση, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά τα κατώτερα επίπεδα συγκέντρωσης της tacrolimus στο αίμα και η νεφρική λειτουργία, ενώ θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δοσολογίας σε περίπτωση εμφάνισης νεφροτοξικότητας.

### Διαταραχές του γαστρεντερικού

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις γαστρεντερικής διάτρησης σε ασθενείς που έλαβαν τακρόλιμους. Καθώς η γαστρεντερική διάτρηση αποτελεί ιατρικά σημαντικό περιστατικό που μπορεί να οδηγήσει σε απειλητική για τη ζωή ή σοβαρή κατάσταση, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης επαρκούς θεραπείας αμέσως μετά την εμφάνιση ύποπτων σημείων ή συμπτωμάτων. Καθώς τα επίπεδα της τακρόλιμους στο αίμα μπορεί να αλλάξουν σημαντικά στη διάρκεια επεισοδίων διάρροιας, συνιστάται περαιτέρω παρακολούθηση της τακρόλιμους στη διάρκεια επεισοδίων διάρροιας.

### Οφθαλμικές διαταραχές

Οφθαλμικές διαταραχές, οι οποίες ορισμένες φορές εξελίχθηκαν σε απώλεια όρασης, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τακρόλιμους. Για ορισμένα περιστατικά έχει αναφερθεί η λύση της αλλαγής σε εναλλακτική ανοσοκαταστολή. Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να αναφέρουν αλλαγές στην οπτική οξύτητα στην αντίληψη των χρωμάτων, θολή όραση ή έλλειμμα του οπτικού πεδίου και, σε τέτοιες περιπτώσεις θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παραπομπής του ασθενούς σε οφθαλμίατρο για άμεση αξιολόγηση, αναλόγως της περίπτωσης.

### Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (TMA) [συμπεριλαμβανομένων της θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας (TTP) και του αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου (HUS)]

Η διάγνωση της TMA, συμπεριλαμβανομένων της θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας (TTP) και του αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου (HUS), που μερικές φορές οδηγεί σε νεφρική ανεπάρκεια ή θανατηφόρο έκβαση, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη σε ασθενείς που παρουσιάζουν αιμολυτική αναιμία, θρομβοπενία, κόπωση, κυμαινόμενη νευρολογική εκδήλωση, νεφρική δυσλειτουργία και πυρετό. Εάν διαγνωστεί TMA, απαιτείται άμεση θεραπεία και η διακοπή της tacrolimus θα πρέπει να εξετάζεται κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού.

Η ταυτόχρονη χορήγηση tacrolimus με έναν θηλαστικό στόχο του αναστολέα ραπαμυκίνης (mTOR) (π.χ. σιρόλιμους, εβερόλιμους) μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας (συμπεριλαμβανομένων της θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας και του αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου).



## Καρδιακές διαταραχές

Κοιλιακή υπερτροφία ή υπερτροφία του διαφράγματος, αναφερόμενες ως καρδιομυοπάθειες, έχουν παρατηρηθεί σε σπάνιες περιπτώσεις σε ασθενείς που λαμβάνουν τακρόλιμους. Οι περισσότερες περιπτώσεις ήταν αναστρέψιμες και εμφανίστηκαν με ελάχιστες συγκεντρώσεις της τακρόλιμους στο αίμα πολύ υψηλότερες από τα συνιστώμενα ανώτατα επίπεδα. Άλλοι παράγοντες που παρατηρήθηκε ότι αύξησαν τον κίνδυνο εμφάνισης αυτών των κλινικών καταστάσεων συμπεριλαμβάνουν προϋπάρχουσα καρδιοπάθεια, χρήση κορτικοστεροειδών, υπέρταση, νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, λοιμώξεις, υπερφόρτωση με υγρά και οίδημα. Ως εκ τούτου, ασθενείς υψηλού κινδύνου που υποβάλλονται σε ισχυρή ανοσοκαταστολή πρέπει να παρακολουθούνται με ηχοκαρδιογράφημα ή ΗΚΓ πριν και μετά τη μεταμόσχευση (π.χ. αρχικά κάθε 3 μήνες και μετά κάθε 9-12 μήνες). Εάν αναπτυχθούν ανωμαλίες, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της τακρόλιμους ή αλλαγής της θεραπείας σε άλλον ανοσοκατασταλτικό παράγοντα. Η τακρόλιμους μπορεί να παρατείνει το διάστημα QT αλλά δεν υπάρχουν διαθέσιμα αποδεικτικά στοιχεία ότι προκαλεί κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με διαγνωσμένο ή ύποπτο συγγενές σύνδρομο μακρού QT.

## Λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές και κακοήθειες

Έχει αναφερθεί ότι ασθενείς που ακολουθούν θεραπεία με τακρόλιμους έχουν αναπτύξει λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές που σχετίζονται με τον ιό της λοιμώδους μονοκυρήνωσης (ιός Epstein-Barr, EBV) και άλλες κακοήθειες, συμπεριλαμβανομένων των καρκίνων του δέρματος και του σαρκώματος Karosi (βλ. παράγραφο 4.8). Συνδυασμός ανοσοκατασταλτικών, όπως αντιλεμφοκυτταρικά αντισώματα (π.χ. βασιλιξιμάμπη, δακλιζουμάμπη), χορηγούμενα ταυτόχρονα, αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης λεμφοϋπερπλαστικών διαταραχών που σχετίζονται με τον ιό EBV. Έχει αναφερθεί ότι ασθενείς αρνητικοί στο αντιγόνο του καψιδίου (VCA) του ιού EBV διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές. Επομένως, σε αυτήν την ομάδα ασθενών πρέπει να έχει επιβεβαιωθεί ο αιματολογικός έλεγχος για EBV-VCA πριν ξεκινήσει η θεραπεία με Envarsus. Στη διάρκεια της θεραπείας, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση με EBV-PCR (αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης). Θετικοί στο αντιγόνο EBV-PCR μπορεί να διατηρηθούν για μήνες χωρίς να είναι ενδεικτικό ότι μπορεί να αναπτύξουν λεμφοϋπερπλαστική διαταραχή ή λέμφωμα.

Το σάρκωμα Karosi, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών με επιθετικές μορφές της νόσου και θανατηφόρο έκβαση, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν tacrolimus. Σε ορισμένες περιπτώσεις, έχει παρατηρηθεί ύφεση του σαρκώματος Karosi μετά τη μείωση της έντασης της ανοσοκαταστολής.

Όπως ισχύει και με άλλες ισχυρές ανοσοκατασταλτικές ενώσεις, ο κίνδυνος εμφάνισης δευτερογενούς καρκίνου είναι άγνωστος.

Όπως ισχύει και με άλλους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες, στους οποίους οφείλεται ο πιθανός κίνδυνος για κακοήθειες δερματολογικές αλλοιώσεις, η έκθεση στο φως του ήλιου και στην υπεριώδη ακτινοβολία πρέπει να είναι περιορισμένη με τη χρήση προστατευτικού ρουχισμού και αντηλιακού με υψηλό δείκτη προστασίας.

## Λοίμωξη, συμπεριλαμβανομένων ευκαιριακών λοιμώξεων

Οι ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικά, όπως το Envarsus, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν λοιμώξεις περιλαμβανομένων των ευκαιριακών λοιμώξεων (βακτηριακές, μυκητιασικές, ιογενείς και πρωτοζωικές) όπως η CMV λοίμωξη, η νεφροπάθεια που σχετίζεται με τον ιό BK και η προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια που σχετίζεται με τον ιό JC (PML). Οι ασθενείς διατρέχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων από ιογενή ηπατίτιδα (για παράδειγμα, επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β και C και εκ νέου λοίμωξη, καθώς και από ηπατίτιδα Ε, η οποία μπορεί να καταστεί χρόνια). Αυτές οι λοιμώξεις σχετίζονται συχνά με υψηλό συνολικό ανοσοκατασταλτικό φορτίο και μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρές ή θανατηφόρες καταστάσεις συμπεριλαμβανομένης της απόρριψης μοσχεύματος, τις οποίες οι ιατροί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη κατά τη διαφορική διάγνωση σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς με επιδείνωση της ηπατικής ή

νεφρικής λειτουργίας ή νευρολογικά συμπτώματα. Η πρόληψη και η αντιμετώπιση πρέπει να είναι σύμφωνες με την κατάλληλη κλινική καθοδήγηση.

#### Σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας εγκεφαλοπάθειας (PRES)

Έχει αναφερθεί ότι ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία με τακρόλιμους ανέπτυξαν σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας εγκεφαλοπάθειας (PRES). Εάν παρουσιαστούν συμπτώματα που υποδεικνύουν PRES σε ασθενείς που λαμβάνουν τακρόλιμους, όπως κεφαλαλγία, μεταβολή της διανοητικής κατάστασης, επιληπτικές κρίσεις και οφθαλμικές διαταραχές, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί ακτινολογική εξέταση (π.χ. MRI). Εάν διαγνωστεί PRES, συνιστάται επαρκής έλεγχος της πίεσης αίματος και των επιληπτικών κρίσεων και άμεση διακοπή της συστηματικής θεραπείας με τακρόλιμους. Οι περισσότεροι ασθενείς ανακάμπτουν πλήρως μετά τη λήψη κατάλληλων μέτρων.

#### Αμιγής ερυθροκυτταρική απλασία

Περιπτώσεις αμιγούς ερυθροκυτταρικής απλασίας (PRCA) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν τακρόλιμους. Για όλους τους ασθενείς αναφέρθηκαν παράγοντες κινδύνου για PRCA, όπως λοίμωξη από παρβοϊό B19, υποκείμενη νόσο ή συγχωρηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν που σχετίζεται με PRCA.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σε μη Καυκάσιους ασθενείς και σε ασθενείς αυξημένου ανοσολογικού κινδύνου (π.χ. επανα-μεταμόσχευση, ένδειξη αντισωμάτων αντιδραστικής ομάδας, PRA).

Μπορεί να απαιτηθεί μείωση της δόσης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Έκδοχα

Το Envarsus περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

#### Μεταβολικές αλληλεπιδράσεις

Όταν η τακρόλιμους χορηγείται συστηματικά, μεταβολίζεται μέσω του ηπατικού CYP3A4. Υπάρχουν επίσης αποδεικτικά στοιχεία γαστρεντερικού μεταβολισμού μέσω του CYP3A4 στο εντερικό τοίχωμα. Η ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων ή φυτικών σκευασμάτων που είναι γνωστό ότι αναστέλλουν ή επάγουν το CYP3A4 μπορεί να επηρεάσει το μεταβολισμό της τακρόλιμους και επομένως να αυξηθούν ή να μειωθούν τα επίπεδα της τακρόλιμους στο αίμα. Παρομοίως, η διακοπή αυτών των προϊόντων ή των φυτικών σκευασμάτων μπορεί να επηρεάσει τον ρυθμό του μεταβολισμού της tacrolimus και συνεπώς τα επίπεδα της tacrolimus στο αίμα.

Μελέτες φαρμακοκινητικής έχουν υποδείξει ότι η αύξηση των επιπέδων της tacrolimus στο αίμα κατά τη συγχωρήγηση με αναστολείς του CYP3A4 είναι αποτέλεσμα, κυρίως, της αύξησης της βιοδιαθεσιμότητας της από του στόματος tacrolimus, λόγω της αναστολής του μεταβολισμού στο γαστρεντερικό σύστημα. Η επίδραση στην ηπατική κάθαρση είναι λιγότερο έκδηλη.

Συνιστάται έντονα στενή παρακολούθηση των επιπέδων συγκέντρωσης της tacrolimus στο αίμα, υπό την επίβλεψη ιατρού ειδικού στις μεταμοσχεύσεις, καθώς και η παρακολούθηση της λειτουργίας του μοσχεύματος, της παράτασης του διαστήματος QT (με ΗΚΓ), της νεφρικής λειτουργίας και άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένης της νευροτοξικότητας, όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα ουσίες που μπορούν να τροποποιήσουν τον μεταβολισμό μέσω του CYP3A4 καθώς και η

κατάλληλη προσαρμογή ή διακοπή της δόσης της tacrolimus, εφόσον απαιτείται, προκειμένου να διατηρηθεί παρόμοια έκθεση στην tacrolimus (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Παρομοίως, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη χρήση tacrolimus ταυτόχρονα με πολλαπλές ουσίες που επηρεάζουν το CYP3A4, καθώς οι επιδράσεις από την έκθεση στην tacrolimus μπορεί να ενισχυθούν ή να εξουδετερωθούν.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν επιδράσεις στην tacrolimus παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα. Τα παραδείγματα των φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων δεν προορίζονται να είναι πλήρη ή ολοκληρωμένα και συνεπώς θα πρέπει να συμβουλευέστε την επισήμανση κάθε φαρμάκου που συγχωρηγείται με την tacrolimus για πληροφορίες σχετικά με την οδό μεταβολισμού, τις οδούς αλληλεπίδρασης, τους πιθανούς κινδύνους και τις συγκεκριμένες ενέργειες που πρέπει να λαμβάνονται σε σχέση με τη συγχωρήγηση.

Φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν επιδράσεις στην tacrolimus

| Κατηγορία ή όνομα φαρμάκου/ουσίας                                                                                                                                                                                                                        | Επίδραση αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων                                                                                                                                                                           | Συστάσεις σχετικά με τη συγχωρήγηση                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Γκρέιπφρουτ ή χυμός γκρέιπφρουτ                                                                                                                                                                                                                          | Μπορεί να αυξήσει τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της tacrolimus στο ολικό αίμα και να αυξήσει τον κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (π.χ. νευροτοξικότητας, παράτασης του διαστήματος QT) [βλ. παράγραφο 4.4].   | Αποφύγετε το γκρέιπφρουτ ή τον χυμό γκρέιπφρουτ                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Κυκλοσπορίνη                                                                                                                                                                                                                                             | Μπορεί να αυξήσει τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της tacrolimus στο ολικό αίμα. Επιπρόσθετα, μπορεί να παρουσιαστούν συνεργικές/αθροιστικές νεφροτοξικές δράσεις.                                                     | Η ταυτόχρονη χρήση κυκλοσπορίνης και tacrolimus θα πρέπει να αποφεύγεται [βλ. παράγραφο 4.4].                                                                                                                                                                                                                       |
| Προϊόντα που είναι γνωστό ότι έχουν νεφροτοξικές ή νευροτοξικές επιδράσεις: αμινογλυκοσίδες, αναστολείς της γυράσης, βανκομυκίνη, σουλφαμεθοξαζόλη + τριμεθοπρίμη, ΜΣΑΦ, γκανσικλοβίρη, ακυκλοβίρη, αμφοτερικίνη Β, ιβουπροφαίνη, σιδοφοβίρη, φוסκαρνέτη | Μπορεί να ενισχύσουν τις νεφροτοξικές ή νευροτοξικές επιδράσεις της tacrolimus.                                                                                                                                    | Η ταυτόχρονη χρήση της tacrolimus με φάρμακα που είναι γνωστό ότι έχουν νεφροτοξικές ή νευροτοξικές επιδράσεις θα πρέπει να αποφεύγεται. Όταν η συγχωρήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί, παρακολουθείτε τη νεφρική λειτουργία και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες και προσαρμόστε τη δόση της tacrolimus, εάν απαιτείται. |
| Ισχυροί αναστολείς του CYP3A4: αντιμυκητιασικοί παράγοντες (π.χ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοναζόλη), τα μακρολιδικά αντιβιοτικά (π.χ. τελιθρομυκίνη, τρολεανδρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, ιοσαμυκίνη),                                 | Μπορεί να αυξήσει τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της tacrolimus στο ολικό αίμα και να αυξήσει τον κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (π.χ. νεφροτοξικότητας, νευροτοξικότητας, παράτασης του διαστήματος QT), που | Συνιστάται να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση. Εάν δεν είναι εφικτό να αποφευχθεί η συγχωρήγηση ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A4, εξετάστε το ενδεχόμενο να παραλείψετε τη δόση της tacrolimus την ημέρα έναρξης του ισχυρού αναστολέα CYP3A4. Ξεκινήστε και πάλι την                                               |

| Κατηγορία ή όνομα<br>φαρμάκου/ουσίας                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Επίδραση αλληλεπιδράσεων<br>μεταξύ φαρμάκων                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Συστάσεις σχετικά με τη<br>συγχορήγηση                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>αναστολείς της HIV πρωτεάσης (π.χ. ριτοναβίρη, νελφίναβίρη, σακουιναβίρη), αναστολείς της HCV πρωτεάσης (π.χ. τελαπρεβίρη, βοσεπρεβίρη και ο συνδυασμός ομπιτασβίρης και παρατιπρεβίρης με ριτοναβίρη, όταν χρησιμοποιείται με και χωρίς ντασαμπουβίρη), νεφραζοδόνη, τον φαρμακοκινητικό ενισχυτή κομπισιστάτη και τους αναστολείς κινάσης ιδελαλίσιμπη, σεριτινίμπη</p> <p>Ισχυρές αλληλεπιδράσεις έχουν επίσης παρατηρηθεί με το μακρολιδικό αντιβιοτικό ερυθρομυκίνη</p>                                                                                                                                                                                      | <p>απαιτεί στενή επιτήρηση [βλ. παράγραφο 4.4]</p> <p>Μπορεί να παρατηρηθούν ταχείες και έντονες αυξήσεις στα επίπεδα της tacrolimus, ακόμη και εντός 1-3 ημερών μετά τη συγχορήγηση, παρά την άμεση μείωση της δόσης της tacrolimus. Η συνολική έκθεση στην tacrolimus μπορεί να αυξηθεί &gt;5 φορές. Όταν συγχορηγούνται συνδυασμοί ριτοναβίρης, η έκθεση στην tacrolimus μπορεί να αυξηθεί &gt;50 φορές. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς μπορεί να χρειαστούν μείωση της δόσης της tacrolimus, ενώ ενδεχομένως να χρειαστεί επίσης προσωρινή διακοπή της χορήγησης της tacrolimus. Η επίδραση στις συγκεντρώσεις της tacrolimus στο αίμα μπορεί να παραμείνει για αρκετές ημέρες μετά την ολοκλήρωση της συγχορήγησης.</p> | <p>tacrolimus την επόμενη ημέρα σε μειωμένη δόση με βάση τις συγκεντρώσεις της tacrolimus στο αίμα. Οι αλλαγές στη δόση ή/και στη συχνότητα χορήγησης των δόσεων της tacrolimus θα πρέπει να εξατομικεύονται και να προσαρμόζονται όπως απαιτείται με βάση τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της tacrolimus, οι οποίες θα πρέπει να αξιολογούνται κατά την έναρξη, να παρακολουθούνται συχνά σε όλη τη διάρκεια (ξεκινώντας εντός των πρώτων λίγων ημερών) και να επαναξιολογούνται κατά την ολοκλήρωση της θεραπείας με τον αναστολέα του CYP3A4 και μετά από αυτήν. Μετά την ολοκλήρωση, η επιλογή της κατάλληλης δόσης και συχνότητας χορήγησης της tacrolimus θα πρέπει να καθορίζονται από τις συγκεντρώσεις της tacrolimus στο αίμα. Παρακολουθείτε στενά τη νεφρική λειτουργία, το ΗΚΓ για παράταση του διαστήματος QT και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες.</p> |
| <p>Μέτριοι ή ασθενείς αναστολείς του CYP3A4:</p> <p>αντιμυκητιασικοί παράγοντες (π.χ. φλουκοναζόλη, ισαβουκοναζόλη, κλοτριμαζόλη, μικοναζόλη), τα μακρολιδικά αντιβιοτικά (π.χ. αζιθρομυκίνη), αναστολείς διαύλων ασβεστίου (π.χ. νιφεδιπίνη, νικαρδιπίνη, διλτιαζέμη, βεραπαμίλη), αμιωδαρόνη, δαναζόλη, αιθυνυλοιστραδιόλη, λανσοπραζόλη, ομεπραζόλη, τα αντικά κατά του HCV ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη και γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη, το αντιικό λετερμοβίρη για τον κυτταρομεγαλοϊό CMV, οι αναστολείς τυροσινικής κινάσης νιλοτινίβη, κριζοτινίβη, ιματινίβη και (κινέζικα) φυτικά σκευάσματα που περιέχουν εκχυλίσματα του <i>Schisandra sphenanthera</i></p> | <p>Μπορεί να αυξήσει τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της tacrolimus στο ολικό αίμα και να αυξήσει τον κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (π.χ. νευροτοξικότητας, παράτασης του διαστήματος QT) [βλ. παράγραφο 4.4]. Μπορεί να προκληθεί ταχεία αύξηση του επιπέδου της tacrolimus.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <p>Παρακολουθείτε συχνά τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της tacrolimus στο ολικό αίμα, ξεκινώντας εντός των πρώτων λίγων ημερών από τη συγχορήγηση. Μειώστε τη δόση της tacrolimus εάν απαιτείται [βλ. παράγραφο 4.2].</p> <p>Παρακολουθείτε στενά τη νεφρική λειτουργία, το ΗΚΓ για παράταση του διαστήματος QT και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

| Κατηγορία ή όνομα<br>φαρμάκου/ουσίας                                                                                                                                                                                                                                   | Επίδραση αλληλεπιδράσεων<br>μεταξύ φαρμάκων                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Συστάσεις σχετικά με τη<br>συγχορήγηση                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>In vitro</i> , οι παρακάτω ουσίες έχουν καταδειχθεί ότι είναι δυνητικοί αναστολείς του μεταβολισμού της tacrolimus: βρωμοκρυπτίνη, κορτιζόνη, δαψόνη, εργοταμίνη, γεστοδένη, λιδοκαΐνη, μεφαιντοΐνη, μιδαζολάμη, νιλβαδιπίνη, νοραιθιστερόνη, κινιδίνη, ταμοξιφαίνη | Μπορεί να αυξήσει τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της tacrolimus στο ολικό αίμα και να αυξήσει τον κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (π.χ. νευροτοξικότητας, παράτασης του διαστήματος QT) [βλ. παράγραφο 4.4].                                                                                                                                | Παρακολουθείτε συχνά τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της tacrolimus στο ολικό αίμα και μειώστε τη δόση της tacrolimus, εάν απαιτείται [βλ. παράγραφο 4.2]. Παρακολουθείτε στενά τη νεφρική λειτουργία, το ΗΚΓ για παράταση του διαστήματος QT και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4:<br>ριφαμπικίνη, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, απαλουταμίδη, ενζαλουταμίδη, μιτοτάνη ή St. John's Wort ( <i>Hypericum perforatum</i> )                                                                                                       | Μπορεί να μειώσει τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της tacrolimus στο ολικό αίμα και να αυξήσει τον κίνδυνο απόρριψης [βλ. παράγραφο 4.4].<br>Η μέγιστη επίδραση στις συγκεντρώσεις της tacrolimus στο αίμα μπορεί να επιτευχθεί 1-2 εβδομάδες μετά τη συγχορήγηση. Η επίδραση μπορεί να παραμείνει 1-2 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. | Συνιστάται να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση. Εάν δεν είναι εφικτό να αποφευχθεί, οι ασθενείς μπορεί να χρειάζονται μια αύξηση στη δόση της tacrolimus. Οι αλλαγές στη δόση της tacrolimus θα πρέπει να εξατομικεύονται και να προσαρμόζονται με βάση τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της tacrolimus, οι οποίες θα πρέπει να αξιολογούνται κατά την έναρξη, να παρακολουθούνται συχνά σε όλη τη διάρκεια (ξεκινώντας εντός των πρώτων λίγων ημερών) και να επαναξιολογούνται κατά την ολοκλήρωση της θεραπείας με τον επαγωγέα του CYP3A4 και μετά από αυτήν. Μετά την ολοκλήρωση της χρήσης του επαγωγέα του CYP3A4, η δόση της tacrolimus μπορεί να χρειαστεί να προσαρμοστεί σταδιακά. Παρακολουθείτε στενά τη λειτουργία του μοσχεύματος. |
| Μέτριοι επαγωγείς του CYP3A4:<br>μεταμιζόλη, φαινοβαρβιτάλη, ισονιαζίδη, ριφαμπουτίνη, εφαιβιρένη, ετραβιρίνη, νεβιραπίνη<br><br>Ασθενείς επαγωγείς του CYP3A4:<br>φλουκλοξακιλλίνη                                                                                    | Μπορεί να μειώσει τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της tacrolimus στο ολικό αίμα και να αυξήσει τον κίνδυνο απόρριψης [βλ. παράγραφο 4.4].                                                                                                                                                                                                           | Παρακολουθείτε συχνά τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της tacrolimus στο ολικό αίμα και αυξήστε τη δόση της tacrolimus, εάν απαιτείται [βλ. παράγραφο 4.2]. Παρακολουθείτε τη λειτουργία του μοσχεύματος.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Κασποφουνγκίνη                                                                                                                                                                                                                                                         | Μπορεί να μειώσει τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της tacrolimus στο ολικό αίμα και να αυξήσει τον κίνδυνο απόρριψης. Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης δεν έχει επιβεβαιωθεί.                                                                                                                                                                            | Παρακολουθείτε συχνά τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της tacrolimus στο ολικό αίμα και αυξήστε τη δόση της tacrolimus, εάν απαιτείται [βλ. παράγραφο 4.2]. Παρακολουθείτε στενά τη λειτουργία του μοσχεύματος.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

| Κατηγορία ή όνομα φαρμάκου/ουσίας                                                                                                                             | Επίδραση αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Συστάσεις σχετικά με τη συγχορήγηση                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Προϊόντα που είναι γνωστό ότι έχουν υψηλή συγγένεια με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, π.χ.: ΜΣΑΦ, από του στόματος αντιπηκτικά ή από του στόματος αντιδιαβητικά | Η tacrolimus δεσμεύεται εκτενώς σε πρωτεΐνες του πλάσματος. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι πιθανές αλληλεπιδράσεις με άλλες δραστικές ουσίες που είναι γνωστό ότι έχουν υψηλή συγγένεια με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.                                                                                                                                                                                      | Παρακολουθείτε συχνά τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της tacrolimus στο ολικό αίμα και προσαρμόστε τη δόση της tacrolimus, εάν απαιτείται [βλ. παράγραφο 4.2].                                                                                                                        |
| Προκινητικοί παράγοντες: μετοκλοπραμίδη, σισαπρίδη, σιμετιδίνη και υδροξείδιο μαγνησίου-αλουμινίου                                                            | Μπορεί να αυξήσει τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της tacrolimus στο ολικό αίμα και να αυξήσει τον κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (π.χ. νευροτοξικότητας, παράτασης του διαστήματος QT).                                                                                                                                                                                                                    | Παρακολουθείτε συχνά τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της tacrolimus στο ολικό αίμα και μειώστε τη δόση της tacrolimus, εάν απαιτείται [βλ. παράγραφο 4.2]. Παρακολουθείτε στενά τη νεφρική λειτουργία, για παράταση του διαστήματος QT μέσω ΗΚΓ και για άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες. |
| Δόσεις συντήρησης των κορτικοστεροειδών                                                                                                                       | Μπορεί να μειώσει τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της tacrolimus στο ολικό αίμα και να αυξήσει τον κίνδυνο απόρριψης [βλ. παράγραφο 4.4].                                                                                                                                                                                                                                                                           | Παρακολουθείτε συχνά τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της tacrolimus στο ολικό αίμα και αυξήστε τη δόση της tacrolimus, εάν απαιτείται [βλ. παράγραφο 4.2]. Παρακολουθείτε στενά τη λειτουργία του μοσχεύματος.                                                                        |
| Υψηλή δόση πρεδνιζολόνης ή μεθυλπρεδνιζολόνης                                                                                                                 | Μπορεί να έχει επίδραση στα επίπεδα της tacrolimus στο αίμα (αύξηση ή μείωση) κατά τη χορήγηση για τη θεραπεία της οξείας απόρριψης.                                                                                                                                                                                                                                                                            | Παρακολουθείτε συχνά τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της tacrolimus στο ολικό αίμα και προσαρμόστε τη δόση της tacrolimus, εάν απαιτείται.                                                                                                                                            |
| Θεραπεία με αντικά άμεσης δράσης (DAA)                                                                                                                        | Μπορεί να έχουν επίδραση στη φαρμακοκινητική της tacrolimus με αλλαγές στην ηπατική λειτουργία κατά τη διάρκεια της θεραπείας DAA, σε σχέση με την κάθαρση του ιού της ηπατίτιδας. Μπορεί να προκληθεί μείωση των επιπέδων της tacrolimus στο αίμα. Ωστόσο, το ενδεχόμενο αναστολής του CYP3A4 ορισμένων DAA μπορεί να αντισταθμίσει αυτήν την επίδραση ή να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα τακρόλιμους στο αίμα. | Παρακολουθείτε συχνά τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της tacrolimus στο ολικό αίμα και προσαρμόστε τη δόση της tacrolimus, εάν απαιτείται για να διασφαλίσετε τη συνεχιζόμενη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια.                                                                        |

| Κατηγορία ή όνομα<br>φαρμάκου/ουσίας | Επίδραση αλληλεπιδράσεων<br>μεταξύ φαρμάκων                                                                                                                                                                                                              | Συστάσεις σχετικά με τη<br>συγχορήγηση                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Κανναβιδιόλη (αναστολέας P-gr)       | Έχουν υπάρξει αναφορές για αυξημένα επίπεδα tacrolimus στο αίμα κατά την ταυτόχρονη χρήση tacrolimus και κανναβιδιόλης. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε αναστολή της εντερικής P-γλυκοπρωτεΐνης, η οποία οδηγεί σε αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα της tacrolimus. | Η tacrolimus και η κανναβιδιόλη θα πρέπει να συγχωρηθούν με προσοχή, υπό στενή παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Παρακολούθηση των ελάχιστων συγκεντρώσεων tacrolimus στο ολικό αίμα και προσαρμογή της δόσης της tacrolimus, εφόσον απαιτείται [βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4]. |

Η ταυτόχρονη χορήγηση tacrolimus με έναν θηλαστικό στόχο του αναστολέα ραπαμυκίνης (mTOR) (π.χ. σιρόλιμους, εβερόλιμους) μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας (συμπεριλαμβανομένων της θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας και του αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου) (βλ. παράγραφο 4.4).

Καθώς η θεραπεία με tacrolimus μπορεί να συσχετίζεται με υπερκαλιαιμία ή μπορεί να αυξήσει την προϋπάρχουσα υπερκαλιαιμία, θα πρέπει να αποφεύγονται η υψηλή πρόσληψη καλίου ή τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά (π.χ. αμιλορίδη, τριαμερένη ή σπειρονολακτόνη) (βλ. παράγραφο 4.4). Προσοχή πρέπει να δίνεται όταν η tacrolimus συγχωρηγείται με άλλους παράγοντες που αυξάνουν το κάλιο του ορού, όπως η τριμεθοπρίμη και η κοτριμοξαζόλη (τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη), καθώς η τριμεθοπρίμη είναι γνωστό ότι δρα ως καλιοσυντηρητικό διουρητικό όπως η αμιλορίδη. Συνιστάται στενή παρακολούθηση του καλίου στον ορό.

#### Επίδραση της τακρόλιμους στο μεταβολισμό άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Η τακρόλιμους είναι γνωστός αναστολέας του CYP3A4. Επομένως, η συγχορήγηση της τακρόλιμους με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4 μπορεί να επηρεάσει το μεταβολισμό αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων.

Ο χρόνος ημιζωής της κυκλοσπορίνης παρατείνεται όταν συγχωρηγείται με την τακρόλιμους. Επιπλέον, μπορεί να εμφανιστούν συνεργικές/προσθετικές νεφροτοξικές δράσεις. Για τους λόγους αυτούς, η συνδυαστική χορήγηση κυκλοσπορίνης και τακρόλιμους δεν συνιστάται και απαιτείται προσοχή όταν χορηγείται η τακρόλιμους σε ασθενείς που έχουν προηγουμένως λάβει κυκλοσπορίνη (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Η τακρόλιμους έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει το επίπεδο της φαινοτοΐνης στο αίμα.

Καθώς η τακρόλιμους μπορεί να μειώσει την κάθαρση των στεροειδών αντισυλληπτικών, οδηγώντας σε αυξημένη ορμονική έκθεση, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή όταν αποφασίζεται η λήψη αντισυλληπτικών μέτρων.

Υπάρχουν περιορισμένες γνώσεις σχετικά με τις αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στις στατίνες και την τακρόλιμους. Τα κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η φαρμακοκινητική των στατινών δεν επηρεάζεται κατά τη συγχορήγηση με τακρόλιμους.

Τα δεδομένα από ζώα έχουν δείξει ότι η τακρόλιμους μπορεί δυνητικά να μειώσει την κάθαρση και να αυξήσει το χρόνο ημιζωής της πεντοβαρβιτάλης και της αντιπυρίνης.

#### Μυκοφαινολικό οξύ

Απαιτείται προσοχή κατά την αλλαγή της θεραπείας συνδυασμού από τα σχήματα που περιέχουν κυκλοσπορίνη, η οποία παρεμβαίνει στην εντεροηπατική επανακυκλοφορία του μυκοφαινολικού οξέος, σε τακρόλιμους, η οποία δεν ασκεί τη συγκεκριμένη επίδραση, καθώς αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αλλαγές στην έκθεση του μυκοφαινολικού οξέος. Τα φάρμακα άλλων κατηγοριών που παρεμβαίνουν στον εντεροηπατικό κύκλο του μυκοφαινολικού οξέος μπορεί δυνητικά να μειώσουν τα επίπεδα στο πλάσμα και την αποτελεσματικότητα του μυκοφαινολικού οξέος.

Η παρακολούθηση των φαρμακευτικών επιπέδων του μυκοφαινολικού οξέος μπορεί να ενδείκνυται όταν αλλάζει η συνδυαστική θεραπεία από κυκλοσπορίνη σε τακρόλιμους ή αντίστροφα.

### Λοιπές αλληλεπιδράσεις που οδηγούν σε κλινικά επιβλαβείς επιδράσεις

Τα ανοσοκατασταλτικά μπορεί να επηρεάσουν την απόκριση σε εμβολιασμούς, οι οποίοι μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικοί στη διάρκεια της θεραπείας με τακρόλιμους. Η χρήση εμβολίων από ζώντες εξασθενημένους ιούς πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.4).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Κύηση

Δεδομένα στις γυναίκες δείχνουν ότι η τακρόλιμους διαπερνά τον πλακούντα. Υπάρχει κίνδυνος υπερκαλιαμίας στο νεογέννητο (π.χ. επίπτωση σε νεογνά 7,2%, δηλ. 8 στα 111) που τείνει να ομαλοποιείται αυθόρμητα. Το ενδεχόμενο θεραπείας με τακρόλιμους μπορεί να εξεταστεί σε εγκύους, όταν δεν υπάρχει καμία ασφαλέστερη εναλλακτική θεραπεία και όταν το αναμενόμενο όφελος υπερτερεί του πιθανού κινδύνου για το έμβρυο.

Σε περίπτωση *in utero* έκθεσης, συνιστάται παρακολούθηση του νεογέννητου για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της τακρόλιμους (ειδικά, τις επιδράσεις στους νεφρούς).

#### *Αποτελέσματα από μια μη παρεμβατική μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας [EUPAS37025]*

Μια μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας ανέλυσε 2.905 κυήσεις από το μητρώο Transplant Pregnancy Registry International (TPRI), αξιολογώντας τις εκβάσεις σε γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με tacrolimus (383 αναφέρθηκαν προοπτικά, συμπεριλαμβανομένων 247 ασθενών με μεταμόσχευση νεφρού και 136 ασθενών με μεταμόσχευση ήπατος), καθώς και όσες είχαν λάβει άλλα ανοσοκατασταλτικά. Βάσει περιορισμένων δεδομένων (289 προοπτικά αναφερόμενες κυήσεις που εκτέθηκαν στην tacrolimus το 1ο τρίμηνο), τα αποτελέσματα δεν υπέδειξαν αυξημένο κίνδυνο μείζονων δυσπλασιών. Παρατηρήθηκε υψηλότερος επιπολασμός αυτόματης έκτρωσης μεταξύ των γυναικών που έλαβαν tacrolimus σε σύγκριση με εναλλακτικά ανοσοκατασταλτικά. Μεταξύ των ασθενών με μεταμόσχευση νεφρού υπήρχε επίσης υψηλότερος επιπολασμός προεκλαμψίας σε γυναίκες που έλαβαν tacrolimus. Ωστόσο, συνολικά, δεν υπήρχαν επαρκή στοιχεία για να εξαχθεί συμπέρασμα σχετικά με τον κίνδυνο αυτών των εκβάσεων. Μεταξύ των ασθενών με μεταμόσχευση νεφρού και ήπατος που εκτέθηκαν στην tacrolimus, το 45%-55% των ζώντων γεννήσεων ήταν πρόωρες, ενώ το 75%-85% είχε φυσιολογικό βάρος γέννησης για την ηλικία κύησης. Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια για τη θεραπεία με άλλα ανοσοκατασταλτικά, ωστόσο τα συμπεράσματα είναι ανεπαρκή λόγω περιορισμένων στοιχείων.

Σε αρουραίους και κουνέλια, η τακρόλιμους προκάλεσε εμβρυϊκή τοξικότητα σε δόσεις που αποδεικνύουν μητρική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

### Θηλασμός

Τα δεδομένα από ανθρώπους δείχνουν ότι η τακρόλιμους απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Καθώς δεν μπορούν να αποκλειστούν οι επιβλαβείς επιδράσεις για το νεογέννητο, οι γυναίκες δεν πρέπει να θηλάζουν ενώ λαμβάνουν Envarsus.

### Γονιμότητα

Έχει παρατηρηθεί σε αρουραίους αρνητική επίδραση της τακρόλιμους στην γονιμότητα των αρσενικών υπό τη μορφή μειωμένης ποσότητας και κινητικότητας του σπέρματος (βλ. παράγραφο 5.3).



#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Envarsus ενδέχεται να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Η τακρόλιμους μπορεί να προκαλέσει οπτικές και νευρολογικές διαταραχές. Αυτή η επίδραση μπορεί να ενισχυθεί εάν το Envarsus χορηγηθεί σε συνδυασμό με αλκοόλ.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις για την τακρόλιμους (που εμφανίζονται σε πάνω από 10% των ασθενών) είναι τρόμος, νεφρική δυσλειτουργία, υπεργλυκαιμικές καταστάσεις, σακχαρώδης διαβήτης, υπερκαλιαιμία, λοιμώξεις, υπέρταση και αϋπνία.

##### Κατάλογος ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα

Η συχνότητα ανεπιθύμητων αντιδράσεων ορίζεται ως εξής: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1\ 000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10\ 000$  έως  $< 1/1\ 000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10\ 000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε ομάδα συχνότητας, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις εμφανίζονται κατά σειρά φθίνουσας οξύτητας.

##### Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Οι ασθενείς που λαμβάνουν τακρόλιμους διατρέχουν συχνά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης λοιμώξεων (από ιούς, βακτήρια, μύκητες, πρωτόζωα). Προϋπάρχουσες λοιμώξεις μπορεί να επιδεινωθούν. Μπορεί να εμφανιστούν τόσο γενικευμένες όσο και τοπικές λοιμώξεις. Περιπτώσεις CMV λοίμωξης, νεφροπάθειας σχετιζόμενης με τον ιό BK καθώς και περιπτώσεις προοδευτικής πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML) σχετιζόμενης με τον ιό JC έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικά, όπως η τακρόλιμους.

##### Νεοπλάσματα καλοήγη,κακοήγη και μη καθορισμένα(περιλαμβάνονται κύστες και πολύποδες)

Οι ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης κακοηθειών. Σε σχέση με τη θεραπεία με τακρόλιμους έχουν αναφερθεί καλοήγη και κακοήγη νεοπλάσματα, συμπεριλαμβανομένων των λεμφοϋπερπλαστικών διαταραχών από EBV, κακοηθειών του δέρματος και σάρκωμα Kaposi.

##### Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Αλλεργικές και αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν τακρόλιμους (βλ. παράγραφο 4.4).

| Κατηγορία/<br>Οργανικό<br>σύστημα                               | Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών                                |                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                 |                                                     |              |                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                 | Πολύ συχνές                                                     | Συχνές                                                                                                                                                                                                                                             | Όχι συχνές                                                                                                                                                      | Σπάνιες                                             | Πολύ σπάνιες | Μη γνωστές                                                                                   |
| <u>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</u> |                                                                 | αναιμία, θρομβοκυτταροπενία, λευκοπενία, παθολογικές τιμές ερυθροκυττάρων, λευκοκυττάρωση                                                                                                                                                          | διαταραχές της πηκτικότητας του αίματος, πανκυτταροπενία, ουδετεροπενία, παθολογικές τιμές αναλύσεων πηκτικότητας και αιμορραγίας, θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια | θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα, υποπροθρομβιναιμία |              | αμιγής ερυθροκυτταρική απλασία, ακοκκιοκυττάρωση, αιμολυτική αναιμία, εμπύρετη ουδετεροπενία |
| <u>Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος</u>                   |                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                 | υπερτρίχωση                                         |              |                                                                                              |
| <u>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</u>               | σακχαρώδης διαβήτης, υπεργλυκαιμικές καταστάσεις, υπερκαλιαιμία | ανορεξία, μεταβολική οξέωση, άλλες ανωμαλίες ηλεκτρολυτών, υπονατρίαμία, υπερφόρτωση με υγρά, περουνικαιμία, υπομαγνησιαμία, υποκαλιαιμία, υποασβεστιαμία, μείωση όρεξης, υπερχοληστερολαιμία, υπερλιπιδαιμία, υπερτριγλυκεριδαμία, υποφωσφαταιμία | αφυδάτωση, υπογλυκαιμία, υποπρωτεϊναιμία, υπερφωσφαταιμία                                                                                                       |                                                     |              |                                                                                              |
| <u>Ψυχιατρικές διαταραχές</u>                                   | αϋπνία                                                          | σύγχυση και αποπροσανατολισμός, κατάθλιψη, συμπτώματα άγχους, παραίσθηση, νοητικές διαταραχές, καταθλιπτική διάθεση, διαταραχές της διάθεσης, εφιάλτες                                                                                             | ψυχωτική διαταραχή                                                                                                                                              |                                                     |              |                                                                                              |

| Κατηγορία/<br>Οργανικό<br>σύστημα                                                               | Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών |                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                              |                                                        |                                             |                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                 | Πολύ συχνές                      | Συχνές                                                                                                                                                                                     | Όχι συχνές                                                                                                                                                                                                                   | Σπάνιες                                                | Πολύ σπάνιες                                | Μη γνωστές                                                          |
| <u>Διαταραχές του<br/>νευρικού<br/>συστήματος</u>                                               | κεφαλαλγία,<br>τρόμος            | διαταραχές του<br>νευρικού<br>συστήματος,<br>σπασμοί,<br>διαταραχές της<br>συνείδησης,<br>περιφερικές<br>νευροπάθειες,<br>ζάλη, παραισθησία<br>και δυσαισθησία,<br>διαταραχή της<br>γραφής | εγκεφαλοπά-<br>θεια,<br>αιμορραγίες<br>του κεντρικού<br>νευρικού<br>συστήματος<br>και<br>αγγειοεγκε-<br>φαλικά<br>ατυχήματα,<br>κώμα,<br>ανωμαλίες<br>της ομιλίας<br>και του<br>λόγου,<br>παράλυση και<br>πάρεση,<br>αμνησία | υπέρταση                                               | μυασθένεια                                  | σύνδρομο<br>αναστρέψιμης<br>οπίσθιας<br>εγκεφαλοπάθει-<br>ας (PRES) |
| <u>Οφθαλμικές<br/>διαταραχές</u>                                                                |                                  | θολή όραση,<br>φωτοφοβία                                                                                                                                                                   | καταρράκτης                                                                                                                                                                                                                  | τύφλωση                                                |                                             | οπτική<br>νευροπάθεια                                               |
| <u>Διαταραχές του<br/>ωτός και του<br/>λαβυρίνθου</u>                                           |                                  | εμβοές                                                                                                                                                                                     | υπακουσία                                                                                                                                                                                                                    | νευροαισθη-<br>τήρια<br>βαρηκοΐα                       | μειωμένη<br>ακοή                            |                                                                     |
| <u>Καρδιακές<br/>διαταραχές</u>                                                                 |                                  | ισχαιμικές<br>διαταραχές<br>στεφανιαίας<br>αρτηρίας,<br>ταχυκαρδία                                                                                                                         | καρδιακή<br>ανεπάρκεια,<br>κοιλιακές<br>αρρυθμίες και<br>καρδιακή<br>ανακοπή,<br>υπερκοιλια-<br>κές<br>αρρυθμίες,<br>καρδιομυο-<br>πάθειες,<br>κοιλιακή<br>υπερτροφία,<br>αίσθημα<br>παλμών                                  | περικαρδιακή<br>εξίδρωση                               | κοιλιακή<br>ταχυκαρδία<br>δίκην<br>ριπιδίου |                                                                     |
| <u>Αγγειακές<br/>διαταραχές</u>                                                                 | υπέρταση                         | θρομβοεμβολικά<br>και ισχαιμικά<br>επεισόδια,<br>αγγειακές<br>υποτασικές<br>διαταραχές,<br>αιμορραγία,<br>περιφερικές<br>αγγειακές<br>διαταραχές                                           | εν τω βάθει<br>φλεβική<br>θρόμβωση<br>άκρων,<br>καταπληξία,<br>έμφραγμα                                                                                                                                                      |                                                        |                                             |                                                                     |
| <u>Διαταραχές του<br/>αναπνευστικού<br/>συστήματος, του<br/>θώρακα και του<br/>μεσοθωρακίου</u> |                                  | διαταραχές<br>πνευμονικού<br>παρεγχύματος,<br>δύσπνοια,<br>υπεζωκοτική<br>συλλογή, βήχας,<br>φαρυγγίτιδα,<br>ρινική συμφόρηση<br>και φλεγμονές                                             | αναπνευστι-<br>κές βλάβες,<br>διαταραχές<br>αναπνευστι-<br>κής οδού,<br>άσθμα                                                                                                                                                | σύνδρομο<br>οξείας<br>αναπνευστι-<br>κής<br>δυσχέρειας |                                             |                                                                     |

| Κατηγορία/<br>Οργανικό<br>σύστημα                                                       | Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                            |                                                                               |                                          |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------|
|                                                                                         | Πολύ συχνές                      | Συχνές                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Όχι συχνές                                                                                                                                                                 | Σπάνιες                                                                       | Πολύ σπάνιες                             | Μη γνωστές |
| <u>Διαταραχές του<br/>γαστρεντερικού</u>                                                | διάρροια,<br>ναυτία              | γαστρεντερικά<br>σημεία και<br>συμπτώματα,<br>έμετος,<br>γαστρεντερικό και<br>κοιλιακό άλγος,<br>γαστρεντερικές<br>φλεγμονές,<br>γαστρεντερικές<br>αιμορραγίες,<br>γαστρεντερικό<br>έλκος και<br>διάτρηση, ασκίτης,<br>στοματίτιδα και<br>έλκος,<br>δυσκοιλιότητα,<br>σημεία και<br>συμπτώματα<br>δυσπεψίας,<br>μετεωρισμός,<br>τυμπανισμός και<br>φούσκωμα,<br>χαλαρά κόπρανα | οξεία και<br>χρόνια<br>παγκρεατίτι-<br>δα,<br>περιτονίτιδα,<br>παραλυτικός<br>ειλεός,<br>γαστροοισο-<br>φαγική<br>παλινδρόμη-<br>ση, διαταραχή<br>της γαστρικής<br>κένωσης | παγκρεατική<br>ψευδοκύστη,<br>ατελής ειλεός                                   |                                          |            |
| <u>Διαταραχές του<br/>ήπατος και των<br/>χοληφόρων</u>                                  |                                  | διαταραχές<br>χοληφόρων<br>πόρων,<br>ηπατοκυτταρική<br>βλάβη και<br>ηπατίτιδα,<br>χολόσταση και<br>ίκτερος                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                            | φλεβοαπο-<br>φρακτική<br>ηπατοπάθεια,<br>θρόμβωση<br>της ηπατικής<br>αρτηρίας | ηπατική<br>ανεπάρκεια                    |            |
| <u>Διαταραχές του<br/>δέρματος και του<br/>υποδόριου ιστού</u>                          |                                  | εξάνθημα,<br>κνίδωση,<br>αλωπεκία, ακμή,<br>αυξημένη<br>εφίδρωση                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | δερματίτιδα,<br>φωτοευαι-<br>σθησία                                                                                                                                        | τοξική<br>επιδερμική<br>νεκρόλυση<br>(σύνδρομο<br>Lyell)                      | Σύνδρομο<br>Stevens-<br>Johnson          |            |
| <u>Διαταραχές του<br/>μυοσκελετικού<br/>συστήματος και<br/>του συνδετικού<br/>ιστού</u> |                                  | αρθραλγία,<br>οσφυαλγία, μυϊκές<br>κράμπες, πόνος<br>στα άκρα                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | διαταραχές<br>στις<br>αρθρώσεις                                                                                                                                            | μειωμένη<br>κινητικότητα                                                      |                                          |            |
| <u>Διαταραχές των<br/>νεφρών και των<br/>ουροφόρων οδών</u>                             | νεφρική<br>δυσλειτουργία         | νεφρική<br>ανεπάρκεια, οξεία<br>νεφρική<br>ανεπάρκεια,<br>τοξική<br>νεφροπάθεια,<br>νέκρωση νεφρικών<br>σωληναρίων,<br>ανωμαλίες του<br>ουροποιητικού<br>συστήματος,<br>ολιγουρία,<br>συμπτώματα της<br>κύστης και της<br>ουρήθρας                                                                                                                                             | αιμολυτικό<br>ουραιμικό<br>σύνδρομο,<br>ανουρία                                                                                                                            |                                                                               | νεφροπάθεια,<br>αιμορραγική<br>κυστίτιδα |            |

| Κατηγορία/<br>Οργανικό<br>σύστημα                                   | Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών           |                                                                                                                              |                                                                                                                                                |                                        |                          |            |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------|------------|
|                                                                     | Πολύ συχνές                                | Συχνές                                                                                                                       | Όχι συχνές                                                                                                                                     | Σπάνιες                                | Πολύ σπάνιες             | Μη γνωστές |
| <u>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</u>      |                                            |                                                                                                                              | δυσμηνόρροια και αιμορραγία της μήτρας                                                                                                         |                                        |                          |            |
| <u>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</u>        |                                            | πυρετικές διαταραχές, πόνος και δυσφορία, ασθενικές καταστάσεις, οίδημα, διαταραχή της αίσθησης της θερμοκρασίας του σώματος | γριπώδης συνδρομή, αίσθημα εκνευρισμού, αίσθημα μη φυσιολογικού, πολυοργανική ανεπάρκεια, αίσθημα πίεσης στο θώρακα, δυσανεξία στη θερμοκρασία | πτώση, έλκος, σφίξιμο στο θώρακα, δίψα | αύξηση λιπώδους ιστού    |            |
| <u>Παρακλινικές εξετάσεις</u>                                       | παθολογικές εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας | αυξημένη αλκαλική φωσφατάση στο αίμα, αύξηση βάρους                                                                          | αυξημένη αμυλάση αίματος, ανώμαλες τιμές ΗΚΓ, ανώμαλος καρδιακός ρυθμός και σφυγμός, μείωση βάρους, αυξημένη γαλακτική αφυδρογονάση αίματος    |                                        | ανώμαλο ηχοκαρδιογράφημα |            |
| <u>Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών</u> |                                            | δυσλειτουργία πρωτογενούς μοσχεύματος                                                                                        |                                                                                                                                                |                                        |                          |            |

Έχουν παρατηρηθεί ιατρικά σφάλματα φαρμακευτικής αγωγής, όπως ακούσια, χωρίς πρόθεση ή χωρίς επιτήρηση αντικατάσταση των σκευασμάτων άμεσης ή παρατεταμένης αποδέσμευσης της τακρόλιμους. Έχει αναφερθεί ένας αριθμός σχετικών περιπτώσεων απόρριψης του μοσχεύματος.

Σε κλινικές μελέτες με ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νεφρών και έλαβαν το Envarsus, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (τουλάχιστον στο 2% των ασθενών) ήταν τρόμος, σακχαρώδης διαβήτης, αυξημένη κρεατινίνη αίματος, λοίμωξη της ουροποιητικής οδού, υπέρταση, λοίμωξη από ιό ΒΚ, νεφρική δυσλειτουργία, διάρροια, τοξικότητα σε διάφορους παράγοντες, και τοξική νεφροπάθεια. Όλα τα ανωτέρω είναι γνωστό ότι εμφανίζονται στον αντίστοιχο πληθυσμό ασθενών που λαμβάνει ανοσοκατασταλτική αγωγή. Σε κανέναν ασθενή δεν εμφανίστηκε σημαντική διαφορά ως προς τις ανεπιθύμητες ενέργειες που ενδέχεται να οφείλονται στο υπό μελέτη φάρμακο μεταξύ του Envarsus με χορήγηση μία φορά ημερησίως και των καψακίων άμεσης αποδέσμευσης της τακρόλιμους (Prograf).

Μεταξύ των πιο συχνών ανεπιθύμητων αντιδράσεων (τουλάχιστον στο 2% των ασθενών) που εμφανίστηκαν σε κλινικές μελέτες με ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση ήπατος και έλαβαν Envarsus ήταν ο τρόμος, η κεφαλαλγία, η κόπωση, η υπερκαλιαιμία, η υπέρταση, η νεφρική

ανεπάρκεια, η αύξηση της κρεατινίνης αίματος, η ζάλη, η ηπατίτιδα C, οι μυϊκοί σπασμοί, η τριχοφυτία, η λευκοπενία, η κολπίτιδα και η λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού (URTI). Όλα τα ανωτέρω είναι γνωστό ότι εμφανίζονται στον αντίστοιχο πληθυσμό ασθενών που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική αγωγή. Σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος δεν εμφανίζεται καμία αξιοσημείωτη διαφορά ως προς τις ανεπιθύμητες ενέργειες που ενδέχεται να οφείλονται στο φάρμακο μεταξύ του Envarsus μία φορά ημερησίως και των καψακίων άμεσης αποδέσμευσης της τακρόλιμους (Prograf).

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Η εμπειρία από την υπερδοσολογία είναι περιορισμένη. Έχουν αναφερθεί αρκετές περιπτώσεις τυχαίας υπερδοσολογίας με την τακρόλιμους. Τα συμπτώματα συμπεριέλαβαν τρόμο, κεφαλαλγία, ναυτία και έμετο, λοιμώξεις, κνίδωση, λήθαργο και αύξηση των επιπέδων του αζώτου ουρίας αίματος, της κρεατινίνης ορού και της αλανινικής αμινοτρανσφεράσης.

Δεν διατίθεται ειδικό αντίδοτο της θεραπείας με τακρόλιμους. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, πρέπει να ληφθούν γενικά υποστηρικτικά μέτρα και να δοθεί συμπτωματική θεραπεία.

Βάσει του υψηλού μοριακού βάρους της, της χαμηλής υδατοδιαλυτότητας και της εκτεταμένης δέσμευσης με τα ερυθροκύτταρα και τις πρωτεΐνες πλάσματος, αναμένεται ότι η τακρόλιμους δεν θα απομακρύνεται με αιμοκάθαρση. Σε μεμονωμένους ασθενείς με πολύ υψηλά επίπεδα στο πλάσμα, η αιμοδιήθηση ή διαδιήθηση υπήρξε αποτελεσματική για τη μείωση των τοξικών συγκεντρώσεων. Σε περιπτώσεις δηλητηρίασης από το στόμα, η γαστρική πλύση και/ή η χρήση προσροφητικών ουσιών (όπως ο ενεργός άνθρακας) μπορεί να είναι βοηθητική εάν χρησιμοποιηθούν σύντομα μετά τη λήψη. Πρέπει να σημειωθεί ωστόσο ότι δεν υπάρχει άμεση εμπειρία υπερδοσολογίας του Envarsus.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, αναστολείς της καλσινευρίνης, κωδικός ATC: L04AD02

#### Μηχανισμός δράσης

Στο μοριακό επίπεδο, οι δράσεις της τακρόλιμους φαίνεται ότι επιτυγχάνονται μέσω της δέσμευσης σε μια κυτταροσωμική πρωτεΐνη (FKBP12) η οποία ευθύνεται για την ενδοκυτταρική συσσώρευση του φαρμάκου. Το σύμπλεγμα FKBP12-τακρόλιμους συνδέεται ειδικά και ανταγωνιστικά και αναστέλλει την καλσινευρίνη, οδηγώντας σε μια εξαρτώμενη από το ασβέστιο αναστολή των διαδρομών μεταγωγής σημάτων σε T κύτταρα, προλαμβάνοντας έτσι τη μεταγραφική λειτουργία των γονιδίων παραγωγής κυτταροκινών.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η τακρόλιμους είναι ένας εξαιρετικά δραστικός ανοσοκατασταλτικός παράγοντας και έχει αποδεδειγμένη δράση τόσο σε *in vitro* όσο και σε *in vivo* πειράματα.

Ειδικότερα, η τακρόλιμους αναστέλλει το σχηματισμό των κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων, τα οποία είναι κυρίως υπεύθυνα για την απόρριψη του μοσχεύματος. Η τακρόλιμους καταστέλλει τη δράση των T κυττάρων και τον πολλαπλασιασμό των B κυττάρων που εξαρτάται από τα βοηθητικά T κύτταρα, καθώς και το σχηματισμό των λεμφοκυτταροκινών (όπως της ιντερλευκίνης-2, -3 και της γ-ιντερφερόνης) και την έκφραση του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-2.

## Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

### Αποτελέσματα από κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν με τακρόλιμους μία φορά ημερησίως

#### *Μεταμόσχευση νεφρού*

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Envarsus και του Prograf, τόσο σε συνδυασμό με μυκοφαινολική μοφετίλη (MMF) και κορτικοστεροειδή, όσο και με ανταγωνιστή υποδοχέα της IL-2, με βάση το πρότυπο ιατρικής φροντίδας, συγκρίθηκαν σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, με χρήση διπλού εικονικού φαρμάκου μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 543 *de novo* ασθενείς με νεφρικό μόσχευμα.

Το ποσοστό ασθενών με ένα ή περισσότερα επεισόδια κλινικά πιθανολογούμενης και θεραπευμένης απόρριψης κατά τη διάρκεια της μελέτης 360 ημερών ήταν 13,8% για την ομάδα του Envarsus (N=268) και 15,6% για την ομάδα του Prograf (N=275). Το ποσοστό περιστατικών οξείας απόρριψης, επιβεβαιωμένης με κεντρικά ελεγμένη βιοψία (BPAR) στη διάρκεια των 360 ημερών της μελέτης ήταν 13,1% στην ομάδα του Envarsus (N=268) και 13,5% στην ομάδα του Prograf (N=275). Το ποσοστό αποτυχίας της αποτελεσματικότητας, που μετρήθηκε με βάση το σύνθετο καταληκτικό σημείο θανάτου, απώλειας μοσχεύματος, οξείας απόρριψης επιβεβαιωμένης με κεντρικά ελεγμένη βιοψία και αδυναμίας παρακολούθησης ήταν 18,3% στην ομάδα του Envarsus και 19,6% στην ομάδα του Prograf. Η διαφορά της θεραπείας (Envarsus-Prograf) ήταν -1,35% (95% διάστημα εμπιστοσύνης [-7,94%, 5,27%]). Οι θανατηφόρες ανεπιθύμητες ενέργειες εξαιτίας της θεραπείας εμφανίστηκαν στο 1,8% των ασθενών που ελάμβαναν Envarsus και στο 2,5% των ασθενών που ελάμβαναν Prograf.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Envarsus και του Prograf, τόσο σε συνδυασμό με τη μυκοφαινολική μοφετίλη (MMF) ή το μυκοφαινολικό νάτριο (MPS) όσο και με κορτικοστεροειδή, συγκρίθηκαν σε 324 σταθεροποιημένους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Το ποσοστό περιστατικών τοπικά ελεγμένης BPAR στη διάρκεια των 360 ημερών της μελέτης ήταν 1,2% στην ομάδα του Envarsus μετά τη μετάβαση (N=162) από Prograf σε αναλογία δόσης 1:0,7 (mg:mg), και 1,2% στην ομάδα που παρέμεινε στο Prograf (N=162). Το ποσοστό αποτυχίας της αποτελεσματικότητας, που μετρήθηκε με βάση το σύνθετο καταληκτικό σημείο θανάτου, απώλειας μοσχεύματος, οξείας απόρριψης επιβεβαιωμένης με βιοψία και αδυναμίας παρακολούθησης, ήταν 2,5% και στις δύο ομάδες Envarsus και Prograf. Η διαφορά της θεραπείας (Envarsus-Prograf) ήταν 0% (95% διάστημα εμπιστοσύνης [-4,21%, 4,21%]). Το ποσοστό αποτυχίας της θεραπείας με βάση το ίδιο σύνθετο καταληκτικό σημείο με οξεία απόρριψη επιβεβαιωμένη με κεντρικά ελεγμένη βιοψία ήταν 1,9% στην ομάδα του Envarsus και 3,7% στην ομάδα του Prograf (95% διάστημα εμπιστοσύνης [-6,51%, 2,31%]). Οι θανατηφόρες ανεπιθύμητες ενέργειες εξαιτίας της θεραπείας εμφανίστηκαν στο 1,2% των ασθενών που ελάμβαναν Envarsus και στο 0,6% των ασθενών που ελάμβαναν Prograf.

#### *Μεταμόσχευση ήπατος*

Η φαρμακοκινητική, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Envarsus και των καψακίων άμεσης αποδέσμευσης της τακρόλιμους (Prograf), αμφοτέρων σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή, συγκρίθηκαν σε 117 λήπτες ηπατικού μοσχεύματος από τους οποίους 88 έλαβαν θεραπεία με Envarsus. Στη νέα μελέτη μεταμόσχευσης ήπατος, 29 ασθενείς έλαβαν Envarsus. Το ποσοστό περιστατικών οξείας απόρριψης επιβεβαιωμένης με βιοψία στο διάστημα των 360 ημερών της μελέτης δεν ήταν σημαντικά διαφορετικό μεταξύ της ομάδας του Envarsus και της ομάδας άμεσης αποδέσμευσης της τακρόλιμους. Η συνολική πρόσπτωση των θανατηφόρων ανεπιθύμητων ενεργειών εξαιτίας της θεραπείας για τον συνδυασμό νέων και σταθεροποιημένων ασθενών με ηπατικό μόσχευμα δεν ήταν σημαντικά διαφορετική μεταξύ της ομάδας του Envarsus και της ομάδας άμεσης αποδέσμευσης της τακρόλιμους.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Απορρόφηση

Η βιοδιαθεσιμότητα από το στόμα του Envarsus μειώθηκε όταν το φαρμακευτικό προϊόν χορηγήθηκε μετά από γεύμα. Η έκταση της απορρόφησης μειώθηκε κατά 55% και η μέγιστη συγκέντρωση στο

πλάσμα μειώθηκε κατά 22% όταν χορηγήθηκε αμέσως μετά από γεύμα υψηλών λιπαρών. Συνεπώς, το Envarsus πρέπει να λαμβάνεται γενικά με άδειο στομάχι ώστε να επιτευχθεί η μέγιστη απορρόφηση.

Στον άνθρωπο η τακρόλιμους έχει εμφανιστεί ότι μπορεί να απορροφηθεί σε όλη την έκταση της γαστρεντερικής οδού. Η διαθέσιμη τακρόλιμους απορροφάται γενικά ταχέως. Το Envarsus είναι ένα σκεύασμα παρατεταμένης αποδέσμευσης της τακρόλιμους που οδηγεί σε εκτεταμένη απορρόφηση από το στόμα, με μέσο χρόνο έως την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης στο αίμα ( $C_{max}$ ) ίσο με 6 ώρες περίπου ( $t_{max}$ ) σε σταθερή κατάσταση.

Η απορρόφηση ποικίλλει και η μέση βιοδιαθεσιμότητα της τακρόλιμους από το στόμα κυμαίνεται μεταξύ 20%-25% (ατομική διακύμανση σε ενήλικες ασθενείς μεταξύ 6%-43%). Η βιοδιαθεσιμότητα από το στόμα είναι περίπου 40% υψηλότερη για το Envarsus συγκριτικά με την ίδια δόση του σκευάσματος άμεσης αποδέσμευσης της τακρόλιμους (Prograf) σε ασθενείς με νεφρικό μόσχευμα.

Υψηλότερο  $C_{avg}$  (~50%), μειωμένη διακύμανση μέγιστου-ελάχιστου ( $C_{max}/C_{min}$ ) και υψηλότερο  $T_{max}$  εμφανίστηκαν για το Envarsus συγκριτικά με το σκεύασμα τακρόλιμους άμεσης αποδέσμευσης (Prograf) και με το σκεύασμα τακρόλιμους μία φορά ημερησίως (Advagraf). Οι μέσες τιμές για το  $C_{max}$ , τον ποσοστιαίο βαθμό διακύμανσης και τον ποσοστιαίο βαθμό αλλαγής ήταν σημαντικά χαμηλότερες με τη χορήγηση των δισκίων Envarsus.

Υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της AUC και των ελάχιστων επιπέδων του Envarsus στο ολικό αίμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση. Η παρακολούθηση των ελάχιστων επιπέδων στο ολικό αίμα παρέχει επομένως μια καλή εκτίμηση της συστηματικής έκθεσης.

Τα αποτελέσματα της δοκιμασίας *in vitro* υποδεικνύουν ότι δεν υπάρχει κανένας κίνδυνος απόρριψης της δόσης *in vivo* σε σχέση με τη λήψη αλκοόλ.

### Κατανομή

Στον άνθρωπο η κατανομή της τακρόλιμους ύστερα από ενδοφλέβια έγχυση μπορεί να περιγραφεί ως διφασική.

Στη συστηματική κυκλοφορία, η τακρόλιμους δεσμεύεται ισχυρά στα ερυθροκύτταρα με αποτέλεσμα έναν λόγο κατανομής περίπου 20:1 των συγκεντρώσεων στο ολικό αίμα/πλάσμα. Στο πλάσμα, η τακρόλιμους δεσμεύεται εκτεταμένα (> 98,8%) στις πρωτεΐνες πλάσματος, κυρίως στη λευκωματίνη ορού και στην α-1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη.

Η τακρόλιμους κατανέμεται ευρέως στο σώμα. Ο όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση με βάση τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα είναι περίπου 1 300 l (υγιά άτομα). Τα αντίστοιχα δεδομένα με βάση το ολικό αίμα κυμάνθηκαν κατά μέσο όρο στα 47,6 l.

### Βιομετασχηματισμός

Η τακρόλιμους μεταβολίζεται ευρέως στο ήπαρ, κυρίως μέσω του κυτοχρώματος P450-3A4 (CYP3A4) και του κυτοχρώματος P450-3A5 (CYP3A5). Η τακρόλιμους μεταβολίζεται επίσης σε σημαντικό βαθμό στο εντερικό τοίχωμα. Υπάρχουν διάφοροι μεταβολίτες που έχουν προσδιοριστεί. Μόνο ένας από αυτούς έχει εμφανιστεί *in vitro* ότι έχει ανοσοκατασταλτική δράση παρόμοια με εκείνη της τακρόλιμους. Οι άλλοι μεταβολίτες έχουν μόνο ασθενή ή καμία ανοσοκατασταλτική δράση. Στη συστηματική κυκλοφορία μόνο ένας από τους αδρανείς μεταβολίτες ανευρίσκεται σε χαμηλές συγκεντρώσεις. Επομένως, οι μεταβολίτες δεν συνεισφέρουν στη φαρμακολογική δράση της τακρόλιμους.

### Αποβολή

Η τακρόλιμους είναι μια ουσία με χαμηλό ποσοστό κάθαρσης. Σε υγιά άτομα, ο μέσος όρος της ολικής κάθαρσης του οργανισμού που εκτιμάται από τις συγκεντρώσεις ολικού αίματος ήταν 2,25 l/h. Σε ενήλικους ασθενείς με νεφρικό, ηπατικό και καρδιακό μόσχευμα, παρατηρήθηκαν οι τιμές 4,1 l/h, 6,7 l/h και 3,9 l/h, αντίστοιχα. Παράγοντες, όπως τα χαμηλά επίπεδα αιματοκρίτη και πρωτεϊνών, τα



οποία έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση του ασύνδετου κλάσματος της τακρόλιμους, ή ο αυξημένος μεταβολισμός λόγω των κορτικοστεροειδών, θεωρούνται υπεύθυνοι για τα υψηλότερα ποσοστά κάθαρσης που παρατηρούνται μετά τη μεταμόσχευση.

Ο χρόνος ημιζωής της τακρόλιμους είναι μεγάλος και ποικίλλει. Σε υγιή άτομα, ο μέσος χρόνος ημιζωής στο ολικό αίμα είναι περίπου 30 ώρες.

Μετά την ενδοφλέβια και από του στόματος χορήγηση της σημασμένης με  $^{14}\text{C}$  τακρόλιμους, το μεγαλύτερο μέρος της ραδιενέργειας απεκκρίθηκε στα κόπρανα. Περίπου το 2% της ραδιενέργειας απεκκρίθηκε στα ούρα. Λιγότερο από το 1% της αμετάβλητης τακρόλιμους ανιχνεύτηκε στα ούρα και τα κόπρανα, υποδεικνύοντας έτσι ότι η τακρόλιμους μεταβολίζεται σχεδόν ολοκληρωτικά πριν από την απέκκριση: η χολή αποτελεί την κύρια οδό απέκκρισης.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Οι νεφροί και το πάγκρεας ήταν τα κύρια όργανα που επηρεάστηκαν σε μελέτες τοξικότητας που πραγματοποιήθηκαν σε αρουραίους και μπαμπούνους. Σε αρουραίους, η τακρόλιμους προκάλεσε τοξικές επιδράσεις στο νευρικό σύστημα και στα μάτια. Αναστρέψιμες καρδιοτοξικές επιδράσεις παρατηρήθηκαν σε κουνέλια στα οποία είχε χορηγηθεί ενδοφλέβια τακρόλιμους.

Εμβρυϊκή τοξικότητα παρατηρήθηκε σε αρουραίους και κουνέλια και περιορίστηκε σε δόσεις που προκάλεσαν σημαντική τοξικότητα στις μητέρες. Στους αρουραίους, η αναπαραγωγική λειτουργία των θηλυκών, συμπεριλαμβανομένου του τοκετού, επηρεάστηκε σε τοξικές δόσεις, ενώ παρατηρήθηκε μείωση του βάρους γέννησης, της βιωσιμότητας και της ανάπτυξης των απογόνων. Έχει παρατηρηθεί σε αρουραίους αρνητική επίδραση της τακρόλιμους στην γονιμότητα των αρσενικών υπό τη μορφή μειωμένης ποσότητας και κινητικότητας του σπέρματος.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Υπρομελλόζη  
Μονοϋδρική λακτόζη  
Μακρογόλη 6000  
Πολοξαμέρη 188  
Στεατικό μαγνήσιο  
Τρυγικό οξύ (E334)  
Βουτυλιωμένο υδροξυτολουένιο (E321)  
Διμεθικόνη 350

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

30 μήνες.

Μετά το άνοιγμα της συσκευασίας αλουμινίου: 45 ημέρες.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία αλουμινίου για να προστατεύεται από το φως.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Η συσκευασία τύπου κυψέλης από PVC/αλουμίνιο περιέχει 10 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης. Τρεις κυψέλες είναι τοποθετημένες μαζί σε συσκευασία αλουμινίου που περιέχει αφυγραντικό.

Μεγέθη συσκευασίας των 30, 60 και 90 δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Καμία ειδική υποχρέωση.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Envarsus 0,75 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

EU/1/14/935/001

EU/1/14/935/002

EU/1/14/935/003

Envarsus 1 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

EU/1/14/935/004

EU/1/14/935/005

EU/1/14/935/006

Envarsus 4 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

EU/1/14/935/007

EU/1/14/935/008

EU/1/14/935/009

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης : 18 Ιουλίου 2014

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 06 Ιουνίου 2019

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

Via San Leonardo 96  
43122 Parma  
Ιταλία

### **Rottendorf Pharma GmbH**

Ostenfelder Strasse 51-61  
D-59320 Ennigerloh  
Γερμανία

### **Chiesi Pharmaceuticals GmbH**

Gonzagagasse 16/16  
1010 Wien  
Αυστρία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2. της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν την έναρξη κυκλοφορίας σε κάθε κράτος μέλος, ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας θα συμφωνεί το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος με την αρμόδια εθνική αρχή. Ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας θα διασφαλίζει ότι, κατά την έναρξη κυκλοφορίας, όλοι οι επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης που πρόκειται να συνταγογραφούν ή να διαθέτουν το Envarsus, έχουν εφοδιαστεί με εκπαιδευτικό υλικό.

Το εκπαιδευτικό υλικό πρέπει να περιλαμβάνει τα ακόλουθα:

- Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και Φύλλο Οδηγιών Χρήσης για τον Ασθενή
- Εκπαιδευτικό υλικό για τους επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης
- Κάρτες ασθενών που πρέπει να δίδονται στους ασθενείς μαζί με το προϊόν

Το εκπαιδευτικό υλικό για τους επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης πρέπει να περιλαμβάνει πληροφορίες για τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- Τις εγκεκριμένες ενδείξεις
- Την ανάγκη να δοθεί προσοχή κατά τη συνταγογράφηση και τη διάθεση στην φαρμακοτεχνική μορφή (παρατεταμένη αποδέσμευση) και τη δοσολογία (χορήγηση μία φορά ημερησίως).
- Τη σημασία της αποφυγής ακούσιας εναλλαγής μεταξύ προϊόντων που περιέχουν τακρόλιμους και τον κίνδυνο χαμηλότερης ή υψηλότερης δοσολογίας εάν δεν υπάρχει επαρκής παρακολούθηση.
- Τους κλινικούς κινδύνους που σχετίζονται με χαμηλότερη ή υψηλότερη δοσολογία.
- Την ανάγκη για επιτήρηση και παρακολούθηση από ειδικό εάν ληφθεί κλινική απόφαση για μετάβαση του ασθενούς σε άλλα προϊόντα που περιέχουν τακρόλιμους.
- Τον ρόλο της κάρτας ασθενούς ώστε να διασφαλίζεται ότι οι ασθενείς είναι ενήμεροι για το προϊόν που λαμβάνουν και για τις συστάσεις ασφαλούς και αποτελεσματικής χρήσης, συγκεκριμένα για την άπαξ ημερησίως δόση, και τη σημασία της αποφυγής εναλλαγής μεταξύ άλλων προϊόντων που περιέχουν τακρόλιμους εκτός εάν αυτή πραγματοποιείται με τη συμβουλή και την επιτήρηση του γιατρού σας.

Η κάρτα ασθενούς πρέπει να περιλαμβάνει πληροφορίες σχετικά με τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- Την ονομασία του προϊόντος
- Την άπαξ ημερησίως δόση
- Τη σημασία της αποφυγής εναλλαγής μεταξύ άλλων προϊόντων που περιέχουν τακρόλιμους εκτός εάν αυτή πραγματοποιείται με τη συμβουλή και την επιτήρηση γιατρού.

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Envarsus 0,75 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης  
τακρόλιμους

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 0,75 mg τακρόλιμους (ως μονοϋδρική).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

30 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης  
60 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης  
90 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.  
Μία φορά ημερησίως.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Μην καταπίνετε το αφυγραντικό.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

Χρησιμοποιείτε όλα τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης εντός 45 ημερών από το άνοιγμα του αλουμινένιου περιτυλίγματος.



**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία αλουμινίου για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Envarsus 0,75 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Envarsus 0,75 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης  
tacrolimus

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Chiesi

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP/ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

LOT/Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Μία φορά ημερησίως.

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΑΛΟΥΜΙΝΙΟΥ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Envarsus 0,75 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης  
tacrolimus  
Από στόματος χρήση.

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP/ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

LOT/Παρτίδα

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

30 δισκία

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Χρησιμοποιείτε όλα τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης εντός 45 ημερών από το άνοιγμα του αλουμινένιου περιτυλίγματος.  
Φυλάσσετε τις συσκευασίες κυψέλης στην αρχική συσκευασία αλουμινένιου περιτυλίγματος για να προστατεύονται από το φως.  
Μία φορά ημερησίως.

Chiesi

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Envarsus 1 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης  
τακρόλιμους

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 1 mg τακρόλιμους (ως μονοϋδρική).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

30 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης  
60 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης  
90 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.  
Μία φορά ημερησίως.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Μην καταπίνετε το αφυγραντικό.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

Χρησιμοποιείτε όλα τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης εντός 45 ημερών από το άνοιγμα του αλουμινένιου περιτυλίγματος.

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία αλουμινίου για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Envarsus 1 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Envarsus 1 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης  
tacrolimus

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Chiesi

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP/ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

LOT/Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Μία φορά ημερησίως.

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΑΛΟΥΜΙΝΙΟΥ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Envarsus 1 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης  
tacrolimus  
Από στόματος χρήση.

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP/ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

LOT/Παρτίδα

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

30 δισκία

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Χρησιμοποιείτε όλα τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης εντός 45 ημερών από το άνοιγμα του αλουμινένιου περιτυλίγματος.  
Φυλάσσετε τις συσκευασίες κυψέλης στην αρχική συσκευασία αλουμινένιου περιτυλίγματος για να προστατεύονται από το φως.  
Μία φορά ημερησίως.

Chiesi

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Envarsus 4 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης  
τακρόλιμους

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 4 mg τακρόλιμους (ως μονοϋδρική).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

30 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης  
60 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης  
90 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.  
Μία φορά ημερησίως.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Μην καταπίνετε το αφυγραντικό.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

Χρησιμοποιείτε όλα τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης εντός 45 ημερών από το άνοιγμα του αλουμινένιου περιτυλίγματος.



**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία αλουμινίου για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Envarsus 4 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Envarsus 4 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης  
tacrolimus

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Chiesi

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP/ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

LOT/Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Μία φορά ημερησίως.

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΑΛΟΥΜΙΝΙΟΥ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Envarsus 4 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης  
tacrolimus  
Από στόματος χρήση.

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP/ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

LOT/Παρτίδα

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

30 δισκία

**6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Χρησιμοποιείτε όλα τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης εντός 45 ημερών από το άνοιγμα του αλουμινένιου περιτυλίγματος.  
Φυλάσσετε τις συσκευασίες κυψέλης στην αρχική συσκευασία αλουμινένιου περιτυλίγματος για να προστατεύονται από το φως.  
Μία φορά ημερησίως.

Chiesi

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή**

**Envarsus 0,75 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης**  
**Envarsus 1 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης**  
**Envarsus 4 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης**

τακρόλιμους

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.

### **Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών**

1. Τι είναι το Envarsus και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Envarsus
3. Πώς να πάρετε το Envarsus
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Envarsus
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. Τι είναι το Envarsus και ποια είναι η χρήση του**

Το Envarsus περιέχει τη δραστική ουσία τακρόλιμους. Είναι ανοσοκατασταλτικό. Ύστερα από μεταμόσχευση νεφρού ή ήπατος, το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού σας θα προσπαθήσει να απορρίψει το νέο όργανο.

Το Envarsus χρησιμοποιείται για να ελέγξει αυτήν την αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος, βοηθώντας τον οργανισμό σας να δεχθεί το όργανο που μεταμοσχεύθηκε.

Ενδέχεται επίσης να σας δοθεί Envarsus σε περίπτωση απόρριψης σε εξέλιξη του μεταμοσχευθέντος ήπατος, νεφρού, καρδιάς ή άλλου οργάνου ή όταν οποιαδήποτε προηγούμενη θεραπεία που παίρνατε δεν κατόρθωσε να ελέγξει τη συγκεκριμένη αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος μετά τη μεταμόσχευσή σας.

Το Envarsus χρησιμοποιείται σε ενήλικες.

#### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Envarsus**

##### **Μην πάρετε το Envarsus**

- σε περίπτωση αλλεργίας στην τακρόλιμους ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση αλλεργίας στη σιρόλιμους ή σε οποιοδήποτε μακρολιδικό αντιβιοτικό (π.χ. ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, γιοσαμυκίνη).

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Το Envarsus περιέχει τη δραστική ουσία τακρόλιμους που παρουσιάζεται σε σκεύασμα παρατεταμένης αποδέσμευσης. Το Envarsus λαμβάνεται μία φορά ημερησίως και **δεν** μπορεί να εναλλάσσεται με άλλα φάρμακα που περιέχουν τακρόλιμους (άμεσης ή παρατεταμένης αποδέσμευσης) σε ισοδύναμη δοσολογική βάση.

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Envarsus:

- εάν έχετε ή είχατε προβλήματα στους νεφρούς.
- εάν έχετε διάρροια για περισσότερο από μία ημέρα.
- εάν παίρνετε άλλα φάρμακα που αναφέρονται στη παράγραφο «Άλλα φάρμακα και Envarsus».
- εάν έχετε μια διαταραχή της ηλεκτρικής δραστηριότητας της καρδιάς σας που ονομάζεται «επιμήκυνση του διαστήματος QT».
- εάν αισθανθείτε δυνατό κοιλιακό πόνο που συνοδεύεται ή όχι από άλλα συμπτώματα, όπως ρίγη, πυρετό, ναυτία ή έμετο.
- μια λοίμωξη, που οδηγεί σε προβλήματα με τους νεφρούς σας ή νευρολογικά συμπτώματα.
- κεφαλαλγία, μεταβολή της διανοητικής κατάστασης, επιληπτικές κρίσεις και οφθαλμικές διαταραχές.
- αδυναμία, αλλαγή στο χρώμα του δέρματος ή των οφθαλμών, εύκολους μώλωπες, λοίμωξη, βήχα, αναιμία.
- εάν έχετε ή είχατε βλάβη στα μικρότερα αιμοφόρα αγγεία, γνωστή ως θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια/θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα/αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε πυρετό, μώλωπες κάτω από το δέρμα (που μπορεί να εμφανίζονται ως κόκκινες κουκκίδες), ανεξήγητη κούραση, σύγχυση, κιτρίνισμα του δέρματος ή των ματιών, μειωμένη παραγωγή ούρων, απώλεια όρασης και επιληπτικές κρίσεις (βλ. παράγραφο 4). Όταν η tacrolimus λαμβάνεται μαζί με σιρόλιμους ή εβερόλιμους, ο κίνδυνος εμφάνισης αυτών των συμπτωμάτων μπορεί να αυξηθεί.

Αποφύγετε τη λήψη οποιωνδήποτε φαρμάκων φυτικής προέλευσης, π.χ. St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) ή οποιουδήποτε άλλου φυτικού προϊόντος, καθώς αυτό μπορεί να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα και τη δόση του Envarsus που χρειάζεται να πάρετε. Εάν έχετε αμφιβολία, συμβουλευτείτε το γιατρό σας πριν πάρετε οποιοδήποτε φυτικό προϊόν ή φάρμακο φυτικής προέλευσης.

Ο γιατρός σας μπορεί να πρέπει να προσαρμόσει τη δόση Envarsus που λαμβάνετε ή θα αποφασίσει τη διακοπή της θεραπείας με τακρόλιμους.

Θα πρέπει να είστε σε τακτική επικοινωνία με τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να σας ζητήσει να κάνετε τακτικά εξετάσεις αίματος, ούρων, καρδιάς ή ματιών ώστε να καθορίσει την κατάλληλη δόση του Envarsus.

Πρέπει να περιορίσετε την έκθεσή σας στον ήλιο και στην υπεριώδη ακτινοβολία (UV) ενώ παίρνετε το Envarsus. Αυτό πρέπει να γίνει επειδή τα ανοσοκατασταλτικά μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο καρκίνου του δέρματος. Να φοράτε κατάλληλο προστατευτικό ρουχισμό και να χρησιμοποιείτε αντηλιακό με υψηλό δείκτη προστασίας.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Η χρήση του Envarsus δεν συνιστάται για παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών.

### **Άλλα φάρμακα και Envarsus**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων φαρμάκων που χορηγούνται χωρίς ιατρική συνταγή και φυτικών παρασκευασμάτων.

Δεν συνιστάται η λήψη του Envarsus με κυκλοσπορίνη (ένα άλλο φάρμακο που χρησιμοποιείται για την πρόληψη της απόρριψης μεταμοσχευθέντων οργάνων).

**Εάν χρειαστεί να επισκεφθείτε έναν γιατρό εκτός από τον ειδικό γιατρό στις μεταμοσχεύσεις, ενημερώστε το γιατρό ότι λαμβάνετε tacrolimus. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να συμβουλευτεί τον ειδικό γιατρό στις μεταμοσχεύσεις που σας παρακολουθεί εάν θα πρέπει να χρησιμοποιήσετε ένα άλλο φάρμακο που θα μπορούσε να αυξήσει ή να μειώσει το επίπεδο της tacrolimus στο αίμα σας.**

Τα επίπεδα του Envarsus στο αίμα μπορεί να επηρεαστούν από άλλα φάρμακα που παίρνετε και τα επίπεδα άλλων φαρμάκων στο αίμα μπορούν να επηρεαστούν από τη λήψη του Envarsus, γι' αυτό μπορεί να χρειαστεί διακοπή, αύξηση ή μείωση της δόσης του Envarsus.

Ορισμένοι ασθενείς έχουν παρουσιάσει αυξήσεις στα επίπεδα της tacrolimus στο αίμα ενόσω λαμβάνουν άλλα φάρμακα. Αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει σε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως προβλήματα με τους νεφρούς, προβλήματα με το νευρικό σύστημα και διαταραχές του καρδιακού ρυθμού (βλ. παράγραφο 4).

Μπορεί να παρουσιαστεί μια επίδραση στα επίπεδα του Envarsus πολύ σύντομα μετά τη έναρξη της χρήσης κάποιου άλλου φαρμάκου, συνεπώς μπορεί να χρειαστεί συχνή, τακτική παρακολούθηση του επιπέδου του Envarsus στο αίμα σας εντός των πρώτων λίγων ημερών από την έναρξη κάποιου άλλου φαρμάκου και τακτικά για όσο διάστημα συνεχίζεται η θεραπεία με τα άλλα φάρμακα. Ορισμένα άλλα φάρμακα ενδέχεται να προκαλέσουν μείωση των επιπέδων της tacrolimus στο αίμα, κάτι που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο απόρριψης του μεταμοσχευμένου οργάνου. Ειδικότερα, πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα φάρμακα, όπως:

- αντιμυκητιασικά φάρμακα και αντιβιοτικά, ειδικότερα τα αντιβιοτικά που ονομάζονται μακρολίδες, τα οποία χορηγούνται για λοιμώξεις (π.χ. κετοконаζόλη, φλουконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοναζόλη, κλοτριμαζόλη, ισαβουκοναζόλη, μικοναζόλη, κασποφουνγκίνη, τελιοθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, γιοσαμυκίνη, αζιθρομυκίνη, ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, ισονιαζίδη και φλουκλοξακιλλίνη)
- λετερβοβίρη, που χρησιμοποιείται για την πρόληψη νόσων που προκαλούνται από CMV (ανθρώπινος κυτταρομεγαλοϊός)
- αναστολείς πρωτεάσης HIV (π.χ. ριτοναβίρη, νελφινάβιρη, σακουιναβίρη), τον ενισχυτικό παράγοντα κομπισιστάτη και δισκία συνδυασμού ή μη νουκλεοσιδικού αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης του HIV (εφαβιρένζη, ετραβιρίνη, νεβιραπίνη), που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της λοίμωξης από HIV
- αναστολείς πρωτεάσης HCV (π.χ. τελαπρεβίρη, μποσεπρεβίρη ο συνδυασμός ομπιτασβίρης/παριταπρεβίρης/ριτοναβίρης με ή χωρίς ντασαμπουβίρη, ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη και γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη) που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C
- νιλοτινίμη και ιματινίμη, ιδεαλισίμη, σεριτινίμη, κριζοτινίβη, απαλουταμίδη, ενζαλουταμίδη ή μιτοτάνη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ορισμένων καρκίνων)
- μυκοφαινολικό οξύ, που χρησιμοποιείται για την καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος για την πρόληψη της απόρριψης του μοσχεύματος
- φάρμακα για το έλκος στομάχου και την παλινδρόμηση οξέων (π.χ. ομεπραζόλη, λανσοπραζόλη ή σιμετιδίνη)
- αντιεμετικά, που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ναυτίας και του έμετου (π.χ. μετοκλοπραμίδη)
- σισαπρίδη ή το αντιόξινο υδροξείδιο μαγνησίου-αλουμινίου, που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του αισθήματος καύσου
- το αντισυλληπτικό χάπι ή άλλες ορμονικές θεραπείες με αιθινυλοιστραδιόλη, ορμονικές θεραπείες με δαναζόλη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής πίεσης του αίματος ή των καρδιολογικών προβλημάτων (π.χ. νιφεδιπίνη, νικαρδιπίνη, διλτιαζέμη και βεραπαμίλη)
- αντιαρρυθμικά φάρμακα (π.χ. αμιοδαρόνη) που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο της αρρυθμίας (ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός)
- φάρμακα γνωστά ως «στατίνες» που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της αυξημένης χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων
- καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη ή φαινοβαρβιτάλη, που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της επιληψίας
- μεταμιζόλη, η οποία χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του πόνου και του πυρετού

- πρεδνισολόνη και μεθυλπρεδνισολόνη, που ανήκουν στην κατηγορία των κορτικοστεροειδών και που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των φλεγμονών ή καταστέλλουν το ανοσοποιητικό σύστημα (π.χ. για την απόρριψη μοσχεύματος)
- νεφαζοδόνη, που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης
- φυτικά παρασκευάσματα που περιέχουν το βότανο St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) ή εκχυλίσματα από *Schisandra sphenanthera*
- κανναβιδιόλη (στις χρήσεις περιλαμβάνεται, μεταξύ άλλων, η θεραπεία των επιληπτικών κρίσεων)

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν λαμβάνετε θεραπεία για ηπατίτιδα C. Η φαρμακευτική θεραπεία για την ηπατίτιδα C μπορεί να αλλάξει την ηπατική λειτουργία και να επηρεάσει τα επίπεδα της tacrolimus στο αίμα. Τα επίπεδα της tacrolimus στο αίμα μπορεί να μειωθούν ή να αυξηθούν, ανάλογα με τα φάρμακα που έχουν συνταγογραφηθεί για την ηπατίτιδα C. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να παρακολουθεί στενά τα επίπεδα της τακρόλιμους στο αίμα και να κάνει τις απαραίτητες προσαρμογές στη δόση μετά την έναρξη της θεραπείας για ηπατίτιδα C.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε ή χρειάζεται να πάρετε ιβουπροφένη (για την αντιμετώπιση πυρετού, φλεγμονής και πόνου), αντιβιοτικά (κοτριμοξαζόλη, βανκομυκίνη ή αντιβιοτικά αμινογλυκοσίδης όπως γενταμυκίνη), αμφοτερικίνη B (που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση μυκητιασικών λοιμώξεων), ή αντι-υικά (που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση ιικών λοιμώξεων, π.χ. ακυκλοβίρη, γκανσυκλοβίρη, σιδοφοβίρη, φוסκαρνέτη). Αυτά ενδέχεται να επιδεινώσουν προβλήματα των νεφρών ή του νευρικού συστήματος όταν λαμβάνονται μαζί με το Envarsus.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε σιρόλιμους ή εβερόλιμους. Όταν η tacrolimus λαμβάνεται μαζί με σιρόλιμους ή εβερόλιμους, μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας, θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας και αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου (βλ. παράγραφο 4).

Όταν παίρνετε Envarsus, ο γιατρός σας πρέπει επίσης να γνωρίζει εάν παίρνετε συμπληρώματα καλίου ή ορισμένα διουρητικά που χρησιμοποιούνται για την καρδιακή ανεπάρκεια, την υπέρταση και τη νεφροπάθεια (π.χ. αμιλορίδη, τριαμετερένη ή σπιρονολακτόνη), ή τα αντιβιοτικά τριμεθοπρίμη ή κοτριμοξαζόλη που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα καλίου στο αίμα σας, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAID, π.χ. ιβουπροφένη) που χρησιμοποιούνται για πυρετό, φλεγμονή και άλγος, αντιπηκτικά (αραιωτικά αίματος) ή αντιδιαβητικά φάρμακα από το στόμα.

Εάν πρέπει να κάνετε οποιοδήποτε εμβόλιο, ενημερώστε προηγουμένως τον γιατρό σας.

### **Το Envarsus με τροφή και ποτό**

Αποφύγετε το γκρέιπφρουτ (και ως χυμό) στη διάρκεια της θεραπείας με Envarsus, καθώς μπορεί να επηρεάσει τα επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα.

### **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Μία μελέτη αξιολόγησε τις εκβάσεις της κύησης σε γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με tacrolimus και σε γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με άλλα ανοσοκατασταλτικά. Αν και υπήρχαν ανεπαρκή στοιχεία σε αυτή τη μελέτη για να εξαχθούν συμπεράσματα, αναφέρθηκαν υψηλότερα ποσοστά αποβολής στις ασθενείς με μεταμόσχευση ήπατος και νεφρού που έλαβαν θεραπεία με tacrolimus, καθώς και υψηλότερα ποσοστά επίμονης υπέρτασης στις ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, η οποία συσχετίζεται με απώλεια πρωτεΐνης στα ούρα που αναπτύσσεται κατά την κύηση ή την περίοδο μετά τον τοκετό (μια πάθηση που ονομάζεται προεκλαμψία). Δεν βρέθηκε αυξημένος κίνδυνος μείζονων γενετικών ανωμαλιών που να συσχετίζονται με τη χρήση του Envarsus.

Η τακρόλιμους απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Επομένως, δεν πρέπει να θηλάζετε ενώ παίρνετε Envarsus.



### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Μην οδηγείτε και μη χρησιμοποιείτε οποιοδήποτε εργαλείο ή μηχανήμα εάν νιώσετε ζάλη ή υπνηλία ή εάν δεν βλέπετε καθαρά μετά τη λήψη του Envarsus. Αυτές οι επιδράσεις είναι συχνότερες εάν επίσης πίνετε αλκοόλ.

### **Το Envarsus περιέχει λακτόζη**

Το Envarsus περιέχει λακτόζη (σάκχαρο του γάλακτος).

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

Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

## **3. Πώς να πάρετε το Envarsus**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Αυτό το φάρμακο πρέπει να συνταγογραφείται μόνο για εσάς από γιατρό με εμπειρία στη θεραπεία ασθενών που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση.

### Σημαντικές πληροφορίες

Βεβαιωθείτε ότι λαμβάνετε το ίδιο φάρμακο με τακρόλιμους κάθε φορά που σας χορηγείται η ιατρική συνταγή σας, εκτός εάν ο ειδικός στη μεταμόσχευση γιατρός σας έχει συμφωνήσει να αλλάξετε σε άλλο φάρμακο με τακρόλιμους.

Αυτό το φάρμακο πρέπει να λαμβάνεται μία φορά την ημέρα. Εάν η εμφάνιση αυτού του φαρμάκου δεν είναι η συνήθης ή εάν οι οδηγίες δόσης έχουν αλλάξει, μιλήστε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας το συντομότερο δυνατόν για να βεβαιωθείτε ότι έχετε το σωστό φάρμακο.

### Πόσο Envarsus πρέπει να παίρνω

Η δόση έναρξης για την πρόληψη της απόρριψης του μεταμοσχευθέντος οργάνου θα προσδιοριστεί από τον γιατρό σας και θα υπολογιστεί με βάση το σωματικό βάρος σας.

Οι αρχικές ημερήσιες δόσεις αμέσως μετά τη μεταμόσχευση θα κυμαίνονται σε γενικές γραμμές ως εξής: 0,11 – 0,17 mg ανά κίλο σωματικού βάρους ημερησίως, ανάλογα με το μεταμοσχευθέν όργανο. Όταν αντιμετωπίζεται απόρριψη μοσχεύματος, μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι ίδιες δόσεις.

Η δόση σας εξαρτάται από τη γενική σας κατάσταση και από τα υπόλοιπα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα που μπορεί να παίρνετε. Μετά την έναρξη της θεραπείας σας με αυτό το φάρμακο, θα πραγματοποιούνται συχνές αιματολογικές εξετάσεις από τον γιατρό σας για τον καθορισμό της σωστής δόσης. Στη συνέχεια, ο γιατρός σας θα σας ζητάει να κάνετε τακτικές αιματολογικές εξετάσεις για να καθοριστεί η σωστή δόση και να προσαρμοστεί η δόση ανά τακτά διαστήματα. Ο γιατρός σας θα μειώσει τη δόση του Envarsus μόλις η κατάστασή σας σταθεροποιηθεί.

### Πώς πρέπει να παίρνω τα δισκία Envarsus

Το Envarsus λαμβάνεται από το στόμα μία φορά ημερησίως, γενικά με άδειο στομάχι.

Παίρνετε τα δισκία αμέσως αφού τα βγάλετε από τη συσκευασία κυψέλης. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται **ολόκληρα** με ένα ποτήρι νερό. Μην καταπιείτε το αφυγραντικό που περιέχεται στο περιτύλιγμα αλουμινίου.

### Για πόσο διάστημα θα πρέπει να παίρνω τα δισκία Envarsus

Θα πρέπει να παίρνετε το Envarsus κάθε μέρα, εφόσον απαιτείται ανοσοκαταστολή για να προληφθεί η απόρριψη του μεταμοσχευθέντος οργάνου σας. Θα πρέπει να είστε σε τακτική επικοινωνία με τον γιατρό σας.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Envarsus από την κανονική**

Εάν πάρετε κατά λάθος μεγαλύτερη δόση του Envarsus, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας ή με το τμήμα επειγόντων περιστατικών του πλησιέστερου νοσοκομείου.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Envarsus**

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Πάρτε το δισκίο το συντομότερο δυνατό την ίδια ημέρα.

### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Envarsus**

Η διακοπή της θεραπείας σας με Envarsus μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο απόρριψης του μεταμοσχευθέντος οργάνου σας. Μην διακόπτετε τη θεραπεία σας εκτός εάν σας το υποδείξει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Η τακρόλιμους υποβαθμίζει τον μηχανισμό άμυνας (ανοσοποιητικό σύστημα) του οργανισμού, έτσι ώστε να μην ανταποκρίνεται επαρκώς στην καταπολέμηση λοιμώξεων. Επομένως, μπορεί να είστε πιο ευπαθείς σε λοιμώξεις ενώ παίρνετε το Envarsus. Ορισμένες λοιμώξεις μπορεί να είναι σοβαρές ή θανατηφόρες και μπορεί να περιλαμβάνουν λοιμώξεις που προκαλούνται από βακτήρια, ιούς, μύκητες, παράσιτα ή άλλες λοιμώξεις.

Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν εμφανίσετε σημεία λοίμωξης, όπως:

- Πυρετό, βήχα, πονόλαιμο, αίσθημα αδυναμίας ή γενικά αδιαθεσία
- Απώλεια μνήμης, δυσκολία στη σκέψη, δυσκολία στο περπάτημα ή απώλεια όρασης - αυτά μπορεί να οφείλονται σε μια πολύ σπάνια, σοβαρή λοίμωξη του εγκεφάλου, η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρα (Προϊούσα Πολυεστιακή Λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML)).

Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας αμέσως, εάν εμφανίσετε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Μπορεί να εμφανιστούν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως αλλεργικές και αναφυλακτικές αντιδράσεις. Καλοήθειες και κακοήθειες όγκοι έχουν αναφερθεί μετά τη θεραπεία με Envarsus.

**Ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως εάν έχετε ή υποψιάζεστε ότι μπορεί να έχετε κάποια από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:**

**Συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες** (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- Διάρρηση του γαστρεντερικού σωλήνα: έντονο κοιλιακό άλγος που συνοδεύεται ή όχι από άλλα συμπτώματα, όπως ρίγη, πυρετό, ναυτία ή έμετο.
- Ανεπαρκής λειτουργία του μεταμοσχευμένου οργάνου σας.
- Θόλωση της όρασης.

**Όχι συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες** (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (βλάβη στα μικρότερα αιμοφόρα αγγεία) συμπεριλαμβανομένου του αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου, μια κατάσταση με τα ακόλουθα συμπτώματα: χαμηλή ή μη παραγωγή ούρων (οξεία νεφρική ανεπάρκεια), υπερβολική κούραση, κιτρίνισμα του δέρματος ή των ματιών (ίκτερος) και μη φυσιολογικές εκχυμώσεις (μελανιές) ή αιμορραγία και συμπτώματα λοίμωξης.

**Σπάνιες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες** (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα):

- Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα μια κατάσταση που περιλαμβάνει βλάβη στα μικρότερα αιμοφόρα αγγεία και χαρακτηρίζεται από πυρετό και εκχυμώσεις (μελανιές) κάτω από το δέρμα, οι οποίες μπορεί να εμφανιστούν ως ερυθρές κηλίδες, με ή χωρίς ανεξήγητη υπερβολική κόπωση, σύγχυση, κίτρινη απόχρωση του δέρματος ή των ματιών (ίκτερος), με συμπτώματα

οξείας νεφρικής ανεπάρκειας (χαμηλή ή καθόλου παραγωγή ούρων), απώλεια όρασης και επιληπτικές κρίσεις.

- Τοξική επιδερμική νεκρόλυση: διάβρωση και φλύκταινες του δέρματος ή των βλεννογόνων, ερυθρό οιδηματώδες δέρμα που μπορεί να αποκολληθεί σε μεγάλα τμήματα του σώματος.
- Τύφλωση.

**Πολύ σπάνιες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες** (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10.000 άτομα):

- Σύνδρομο Stevens-Johnson: ανεξήγητος διάχυτος πόνος στο δέρμα, οίδημα στο πρόσωπο, σοβαρή νόσος με φουσκάλες στο δέρμα, το στόμα, τα μάτια και τα γεννητικά όργανα, κνίδωση, οίδημα της γλώσσας, ερυθρό ή πορφυρό δερματικό εξάνθημα που εξαπλώνεται, απολέπιση του δέρματος.
- Κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsades de pointes): αλλαγή στην καρδιακή συχνότητα που μπορεί να συνοδεύεται ή όχι από συμπτώματα, όπως πόνος στο στήθος (στηθάγχη), λιποθυμία, ίλιγγο ή ναυτία, αίσθημα παλμών (αισθητός καρδιακός παλμός) και δυσκολία στην αναπνοή.

**Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες — μη γνωστή συχνότητα** (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Ευκαιριακές λοιμώξεις (βακτηριακές, μυκητιασικές, ιογενείς και πρωτοζωικές): παρατεταμένη διάρροια, πυρετός και πονόλαιμος.
- Έχουν αναφερθεί καλοήθεις και κακοήθεις όγκοι μετά τη θεραπεία ως αποτέλεσμα της ανοσοκαταστολής, συμπεριλαμβανομένων κακοήθων καρκίνων του δέρματος και ενός σπάνιου τύπου καρκίνου που μπορεί να περιλαμβάνει δερματικές βλάβες γνωστές ως σάρκωμα Kaposi. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν μεταβολές στο δέρμα, όπως νέες ή μεταβαλλόμενες δυσχρωμίες, βλάβες ή εξογκώματα.
- Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αμιγούς ερυθροκυτταρικής απλασίας (πολύ σημαντική μείωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων), αιμολυτικής αναιμίας (μειωμένος αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων του αίματος λόγω μη φυσιολογικής διάσπασης που συνοδεύεται από κούραση) και εμπύρετη ουδετεροπενία (μείωση του τύπου των λευκών αιμοσφαιρίων που καταπολεμούν τη λοίμωξη, συνοδευόμενη από πυρετό). Δεν είναι γνωστό ακριβώς πόσο συχνά εκδηλώνονται αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες. Μπορεί να μην εμφανίσετε κάποιο σύμπτωμα ή ανάλογα με τη σοβαρότητα της κατάστασης, μπορεί να νιώσετε: κόπωση, απάθεια, μη φυσιολογική ωχρότητα του δέρματος (ωχρότητα), δύσπνοια, ζάλη, πονοκέφαλο, πόνο στο στήθος και ψυχρότητα στα χέρια και τα πόδια.
- Περιπτώσεις ακοκκιοκυττάρωσης [σημαντικά μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων που συνοδεύεται από έλκη στο στόμα, πυρετό και λοίμωξη(λοιμώξεις)]. Μπορεί να μην εμφανίσετε κάποιο σύμπτωμα ή μπορεί να παρουσιάσετε αιφνίδιο πυρετό, ρίγη και πόνο στο λαιμό.
- Αλλεργικές και αναφυλακτικές αντιδράσεις με τα ακόλουθα συμπτώματα: αιφνίδιο κνησμόδες εξάνθημα (κνίδωση), οίδημα των χεριών, των ποδιών, των αστραγάλων, του προσώπου, των χειλιών, του στόματος ή του λαιμού (που μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή) και μπορεί να αισθάνεστε ότι πρόκειται να λιποθυμήσετε.
- Σύνδρομο Αναστρέψιμης Οπίσθιας Εγκεφαλοπάθειας (PRES): πονοκέφαλο, σύγχυση, αλλαγές στη διάθεση, επιληπτικές κρίσεις και διαταραχές της όρασής σας. Αυτές θα μπορούσαν να είναι ενδείξεις μιας διαταραχής που είναι γνωστή ως σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας εγκεφαλοπάθειας, η οποία έχει αναφερθεί σε ορισμένους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με tacrolimus.
- Οπτική νευροπάθεια (μη φυσιολογική λειτουργία του οπτικού νεύρου): προβλήματα με την όρασή σας, όπως θολή όραση, αλλαγές στην αντίληψη των χρωμάτων, δυσκολία να βλέπετε με λεπτομέρεια ή περιορισμός του οπτικού σας πεδίου.

**Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται παρακάτω ενδέχεται επίσης να προκύψουν μετά τη λήψη του Envarsus και θα μπορούσαν να είναι σοβαρές:**

**Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες** (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- Αύξηση σακχάρου στο αίμα, σακχαρώδης διαβήτης, αύξηση καλίου στο αίμα
- Δυσκολία στον ύπνο
- Τρόμος, κεφαλαλγία

- Αυξημένη πίεση αίματος
- Παθολογικές εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας
- Διάρροια, ναυτία
- Νεφρικά προβλήματα

**Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):**

- Μείωση του αριθμού των κυττάρων του αίματος (αιμοπεταλίων, ερυθροκυττάρων ή λευκοκυττάρων), αύξηση του αριθμού των λευκοκυττάρων, αλλαγές του αριθμού των ερυθροκυττάρων (όπως εμφανίζονται σε αιματολογικές εξετάσεις)
- Μειωμένη τιμή μαγνησίου, φωσφόρου, καλίου, ασβεστίου ή νατρίου αίματος, υπερφόρτωση με υγρά, αύξηση ουρικού οξέος ή λιπιδίων στο αίμα, μειωμένη όρεξη, απώλεια όρεξης, αυξημένη οξύτητα αίματος, άλλες αλλαγές των αλάτων του αίματος (όπως εμφανίζονται σε αιματολογικές εξετάσεις)
- Συμπτώματα άγχους, σύγχυση και αποπροσανατολισμός, κατάθλιψη, αλλαγές διάθεσης, εφιάλτες, παραισθήσεις, νοητικές διαταραχές
- Σπασμοί, διαταραχές της συνείδησης, μυρμηκίαση και αιμωδία (μερικές φορές επώδυνη) στα χέρια και τα πόδια, ζάλη, μειωμένη ικανότητα γραφής, διαταραχές του νευρικού συστήματος
- Αυξημένη ευαισθησία στο φως, οφθαλμικές διαταραχές
- Εμβοές στα αφτιά
- Μειωμένη ροή αίματος στα αγγεία της καρδιάς, ταχύτερος καρδιακός παλμός
- Αιμορραγία, μερική ή ολική απόφραξη των αιμοφόρων αγγείων, μειωμένη πίεση του αίματος
- Δυσκολία στην αναπνοή, αλλαγές στον ιστό του πνεύμονα, συλλογή υγρού γύρω από τον πνεύμονα, φλεγμονή του φάρυγγα, βήχας, γριπώδη συμπτώματα
- Φλεγμονές ή έλκη που προκαλούν κοιλιακό άλγος ή διάρροια, αιμορραγία στο στομάχι, φλεγμονές ή έλκη στο στόμα, συλλογή υγρού στην κοιλιά, έμετος, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός, φούσκωμα, χαλαρά κόπρανα, στομαχικά προβλήματα
- Διαταραχές χοληφόρων πόρων, ωχρότητα δέρματος λόγω ηπατικών προβλημάτων, βλάβη ηπατικού ιστού και φλεγμονή του ήπατος
- Κνησμός, εξάνθημα, τριχόπτωση, ακμή, αυξημένη εφίδρωση
- Πόνος στις αρθρώσεις, τα άκρα ή την πλάτη, μυϊκές κράμπες
- Ανεπαρκής λειτουργία των νεφρών, μειωμένη παραγωγή ούρων, διαταραγμένη ή επώδυνη ούρηση
- Γενική αδυναμία, πυρετός, συλλογή υγρού στον οργανισμό, πόνος και δυσφορία, αύξηση του ενζύμου της αλκαλικής φωσφατάσης στο αίμα, αύξηση βάρους, διαταραχή αίσθησης της θερμοκρασίας

**Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):**

- Αλλαγές της πήκτικότητας του αίματος, μείωση του αριθμού όλων των τύπων κυττάρων του αίματος (όπως εμφανίζονται σε αιματολογικές εξετάσεις)
- Αφυδάτωση
- Ψυχωσική συμπεριφορά, όπως παραλήρημα, παραισθήσεις και σύγχυση
- Μειωμένα επίπεδα πρωτεϊνών ή σακχάρου στο αίμα, αυξημένα επίπεδα φωσφορικών στο αίμα
- Κώμα, εγκεφαλική αιμορραγία, εγκεφαλικό, παράλυση, εγκεφαλική διαταραχή, ανωμαλίες του λόγου και της ομιλίας, προβλήματα μνήμης
- Θόλωση των οφθαλμικών φακών, μερική ή ολική αδυναμία ακρόασης
- Ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός, καρδιακή ανακοπή, μειωμένη λειτουργία της καρδιάς, διαταραχή του μυοκαρδίου, υπερτροφία του μυοκαρδίου, ισχυρότερος καρδιακός ρυθμός, ανώμαλο ΗΚΓ, ανώμαλος καρδιακός ρυθμός και σφυγμός
- Θρόμβος αίματος σε φλέβα άκρου, καταπληξία (σοκ)
- Δυσκολίες στην αναπνοή, διαταραχές της αναπνευστικής οδού, άσθμα
- Οξεία ή χρόνια φλεγμονή του παγκρέατος, φλεγμονή της επένδυσης του εσωτερικού τοιχώματος της κοιλιάς, απόφραξη του εντέρου, αυξημένο επίπεδο του ενζύμου της αμυλάσης στο αίμα, παλινδρόμηση των περιεχομένων του στομάχου στο φάρυγγα, καθυστερημένη κένωση του στομάχου
- Φλεγμονή του δέρματος, αίσθημα καύσου στο ηλιακό φως
- Διαταραχές στις αρθρώσεις
- Αδυναμία ούρησης, επώδυνη εμμηνορρυσία και ανώμαλη αιμορραγία κατά την έμμηνο ρύση

- Πολυοργανική ανεπάρκεια, γριπώδης συνδρομή, αυξημένη ευαισθησία στη θερμότητα και στο ψύχος, αίσθημα πίεσης στο θώρακα, αίσθημα εκνευρισμού ή μη φυσιολογικού, αύξηση του ενζύμου γαλακτική αφυδρογονάση στο αίμα σας, απώλεια βάρους

**Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες** (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1 000 άτομα):

- Μικρές αιμορραγίες στο δέρμα λόγω θρόμβων του αίματος
- Αυξημένη μυϊκή ακαμψία
- Κώφωση
- Συλλογή υγρού γύρω από την καρδιά
- Οξεία αναπνευστική δυσφορία
- Σχηματισμός κύστης στο πάγκρεας, προ-στάδιο απόφραξης στο έντερο
- Προβλήματα με τη ροή του αίματος στο ήπαρ
- Σοβαρή νόσος με σχηματισμό φυσαλίδων στο δέρμα, το στόμα, τα μάτια και τα γεννητικά όργανα
- Αυξημένη τριχοφυΐα
- Δίψα, πτώση, αίσθημα σφιξίματος στο θώρακα, μειωμένη κινητικότητα, έλκος

**Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες** (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 000 άτομα):

- Μυϊκή αδυναμία
- Μειωμένη ακοή
- Μη φυσιολογικό καρδιογράφημα
- Ηπατική ανεπάρκεια
- Επώδυνη ούρηση με αίμα στα ούρα
- Αυξημένα επίπεδα λίπους στους ιστούς

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Envarsus**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί, στην κυψέλη και στη συσκευασία αλουμινίου μετά την ένδειξη LOT/ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία αλουμινίου για να προστατεύεται από το φως.

Χρησιμοποιείτε όλα τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης εντός 45 ημερών από το άνοιγμα του αλουμινένιου περιτυλίγματος.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το Envarsus

- Η δραστική ουσία είναι η τακρόλιμους.

#### Envarsus 0,75 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 0,75 mg τακρόλιμους (ως μονοϋδρική).

#### Envarsus 1 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 1,0 mg τακρόλιμους (ως μονοϋδρική).

#### Envarsus 4 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 4,0 mg τακρόλιμους (ως μονοϋδρική).

- Τα άλλα έκδοχα είναι η υπρομελλόζη, η μονοϋδρική λακτόζη, η μακρογόλη 6000, η πολοξαμέρη 188, το στεατικό μαγνήσιο, το τρυγικό οξύ (E334), το βουτυλιωμένο υδροξυτολουένιο (E321), η διμεθικόνη 350.

### Εμφάνιση του Envarsus και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Envarsus 0,75 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης είναι ένα οβάλ, λευκό έως υπόλευκο μη επικαλυμμένο δισκίο, με χαραγμένη την ένδειξη "0.75" στη μία πλευρά και την ένδειξη "TCS" στην άλλη πλευρά.

Το Envarsus 1 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης είναι ένα οβάλ, λευκό έως υπόλευκο μη επικαλυμμένο δισκίο, με χαραγμένη την ένδειξη "1" στη μία πλευρά και την ένδειξη "TCS" στην άλλη πλευρά.

Το Envarsus 4 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης είναι ένα οβάλ, λευκό έως υπόλευκο μη επικαλυμμένο δισκίο, με χαραγμένη την ένδειξη "4" στη μία πλευρά και την ένδειξη "TCS" στην άλλη πλευρά.

Το Envarsus παρέχεται σε συσκευασία κυψέλης από PVC/αλουμίνιο που περιέχει 10 δισκία. Τρεις κυψέλες είναι τοποθετημένες μαζί σε προστατευτική συσκευασία αλουμινίου που περιέχει αφυγραντικό. Διατίθενται συσκευασίες των 30, 60 και 90 δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo, 26/A

43122 Parma

Ιταλία

### Παρασκευαστής

Rottendorf Pharma GmbH

Ostenfelder Straße 51 - 61

59320 Ennigerloh

Γερμανία

ή

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via San Leonardo 96

43122 Parma

Ιταλία

ή

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Gonzagagasse 16/16

1010 Wien

Αυστρία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: +32 (0)2 788 42 00

**България**

Chiesi Bulgaria EOOD

Тел.: +359 29201205

**Česká republika**

Chiesi CZ s.r.o.

Tel: +420 261221745

**Danmark**

Chiesi Pharma AB

Tlf.: +46 8 753 35 20

**Deutschland**

Chiesi GmbH

Tel: +49 40 89724-0

**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

**Lietuva**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: +43 1 4073919

**Luxembourg/Luxemburg**

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: +32 (0)2 788 42 00

**Magyarország**

Chiesi Hungary Kft.

Tel.: +36-1-429 1060

**Malta**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Tel: +39 0521 2791

**Nederland**

Chiesi Pharmaceuticals B.V.

Tel: +31 0 88 5016400

**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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Chiesi Pharma AB  
Tel: +46 8 753 35 20

**Latvija**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +43 1 4073919

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις.**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.



#### **Παράρτημα IV**

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας**

## **Επιστημονικά πορίσματα**

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την tacrolimus (συστημικά σκευάσματα), τα επιστημονικά πορίσματα της CHMP είναι τα εξής:

Ενόψει των διαθέσιμων δεδομένων για τα περιστατικά σαρκώματος Karosi από δεδομένα κλινικών δοκιμών, τη βιβλιογραφία και αυθόρμητες αναφορές, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών με στενή χρονική σχέση και ορισμένων περιστατικών με θανατηφόρο έκβαση, και ενόψει ενός ευλογοφανούς μηχανισμού, ο εισηγητής της PRAC θεωρεί η ύπαρξη αιτιολογικής σχέσης μεταξύ του συστημικού tacrolimus και του σαρκώματος Karosi είναι τουλάχιστον μια λογική πιθανότητα. Ο εισηγητής της PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος για τα προϊόντα που περιέχουν συστηματικό tacrolimus θα πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Η CHMP, αφού εξέτασε τη σύσταση της PRAC, συμφώνησε με τα γενικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους διατύπωσης της σύστασης.

### **Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας**

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την tacrolimus (συστημικά σκευάσματα), η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν tacrolimus (συστημικά σκευάσματα) παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις συνταγογραφικές πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.