

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Envarsus 0,75 mg comprimidos de liberación prolongada
Envarsus 1 mg comprimidos de liberación prolongada
Envarsus 4 mg comprimidos de liberación prolongada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Envarsus 0,75 mg comprimidos de liberación prolongada

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 0,75 mg de tacrólimus (en forma de monohidrato).

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 41,7 mg de lactosa monohidrato.

Envarsus 1 mg comprimidos de liberación prolongada

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 1 mg de tacrólimus (en forma de monohidrato).

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 41,7 mg de lactosa monohidrato.

Envarsus 4 mg comprimidos de liberación prolongada

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 4 mg de tacrólimus (en forma de monohidrato).

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 104 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada.

Envarsus 0,75 mg comprimidos de liberación prolongada

Comprimido de forma ovalada, no recubierto y de color entre blanco y hueso, grabado con el texto «0.75» en una cara y «TCS» en la otra.

Envarsus 1 mg comprimidos de liberación prolongada

Comprimido de forma ovalada, no recubierto y de color entre blanco y hueso, grabado con el texto «1» en una cara y «TCS» en la otra.

Envarsus 4 mg comprimidos de liberación prolongada

Comprimido de forma ovalada, no recubierto y de color entre blanco y hueso, grabado con el texto «4» en una cara y «TCS» en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Profilaxis del rechazo del trasplante en pacientes adultos receptores de aloinjertos renales o hepáticos.

Tratamiento del rechazo de aloinjertos resistentes al tratamiento con otros medicamentos inmunosupresores en pacientes adultos.

4.2 Posología y forma de administración

Envarsus es una formulación oral de tacrólimus para su administración una vez al día. El tratamiento con tacrólimus requiere un control cuidadoso por parte de personal adecuadamente cualificado y equipado. Un médico con experiencia en el tratamiento inmunosupresor y en el tratamiento de pacientes trasplantados es el único que puede prescribir este medicamento y modificar el tratamiento inmunosupresor.

Un cambio involuntario, no intencionado o sin supervisión de las formulaciones de tacrólimus de liberación inmediata o prolongada no resulta seguro. Esto puede dar lugar al rechazo del injerto o a un aumento de la incidencia de reacciones adversas, incluida la inmunodepresión insuficiente o excesiva, debido a diferencias clínicamente relevantes en la exposición sistémica al tacrólimus. Los pacientes deben mantenerse con una formulación única de tacrólimus con el régimen posológico diario correspondiente; las modificaciones de la formulación o de la posología solamente deben realizarse bajo la estrecha supervisión de un especialista en trasplantes (ver las secciones 4.4 y 4.8). Tras la conversión a una formulación alternativa, deberá realizarse una monitorización del tratamiento así como los ajustes de la dosis que sean necesarios para garantizar el mantenimiento de la exposición sistémica al tacrólimus.

Posología

Las dosis iniciales recomendadas indicadas a continuación se ofrecen únicamente a título orientativo. El tacrólimus se administra habitualmente en combinación con otros inmunosupresores durante el periodo postoperatorio inicial. La dosis puede variar en función del régimen inmunosupresor elegido.

La dosis de Envarsus debe basarse principalmente en las evaluaciones clínicas del rechazo y la tolerabilidad en cada paciente, con la ayuda de la monitorización de los niveles en sangre (ver el apartado «Monitorización terapéutica del fármaco» más adelante). En caso de que se manifiesten signos clínicos de rechazo, debe considerarse la posibilidad de modificar el régimen inmunosupresor.

Dado que el tacrólimus es una sustancia con una tasa de aclaramiento baja, los ajustes del régimen posológico pueden tardar varios días en alcanzar un estado de equilibrio.

Para evitar el rechazo del injerto, debe mantenerse el tratamiento inmunosupresor; por consiguiente, no es posible establecer un límite para la duración del tratamiento oral.

Las dosis de Envarsus se suelen reducir durante el periodo posterior al trasplante. Los cambios en el estado del paciente tras el trasplante pueden alterar el perfil farmacocinético del tacrólimus y hacer necesarios nuevos ajustes de la dosis.

Omisión de una dosis

Si un paciente se olvida de tomar una dosis, debe tomarla tan pronto como sea posible el mismo día. Sin embargo, no debe tomar una dosis doble al día siguiente.

Profilaxis del rechazo en el trasplante renal

El tratamiento con Envarsus se debe iniciar con una dosis de 0,17 mg/kg/día administrada una vez al día por las mañanas. La administración se debe iniciar dentro de las 24 horas siguientes a la finalización de la intervención quirúrgica.

Profilaxis del rechazo en el trasplante hepático

El tratamiento con Envarsus se debe iniciar con una dosis de 0,11-0,13 mg/kg/día administrada una vez al día por las mañanas. La administración deberá iniciarse dentro de las 24 horas siguientes a la finalización de la intervención quirúrgica.

Conversión de pacientes receptores de un alotrasplante tratados con Prograf o Advagraf a Envarsus

Envarsus **no** puede intercambiarse con otros medicamentos que contengan tacrólimus (de liberación inmediata o prolongada) con una dosis equivalente.

Los pacientes que sean receptores de un alotrasplante, mantenidos con dos dosis diarias de Prograf (liberación inmediata) o Advagraf (una vez al día) y que requieran la conversión a una dosis diaria de Envarsus deben pasar a una dosis total diaria con una relación 1:0,7 (mg:mg) y, por consiguiente, la dosis de mantenimiento de Envarsus debe ser un 30 % menor que la dosis de Prograf o Advagraf.

En pacientes estables que pasaron de recibir (dos veces al día) productos a base de tacrólimus de liberación inmediata a recibir (una vez al día) Envarsus con un ratio 1:0,7 (mg:mg) de la dosis diaria total, la exposición sistémica media al tacrólimus (AUC_{0-24}) fue similar a la del tacrólimus de liberación inmediata. La relación entre las concentraciones mínimas (C_{24}) de tacrólimus y la exposición sistémica (AUC_{0-24}) de Envarsus es similar a la del tacrólimus de liberación inmediata. No se han llevado a cabo estudios relativos a la conversión a Envarsus de pacientes tratados con Advagraf; sin embargo, los datos obtenidos a partir de voluntarios sanos sugieren que es aplicable la misma tasa de conversión que en el caso del cambio de Prograf a Envarsus.

Al pasar de productos a base de tacrólimus de liberación inmediata (p. ej., cápsulas de Prograf) o de cápsulas de Advagraf de liberación prolongada a Envarsus, se deben medir las concentraciones mínimas antes de la conversión así como durante las dos semanas posteriores al cambio. Se debe ajustar la dosis para garantizar que se mantenga una exposición sistémica similar tras el cambio. Asimismo, se debe tener en cuenta que los pacientes de raza negra pueden requerir una dosis más alta para lograr las concentraciones mínimas objetivo.

Conversión de ciclosporina a tacrólimus

Se debe tener cuidado al pasar a pacientes de un tratamiento a base de ciclosporina a un tratamiento a base de tacrólimus (ver secciones 4.4 y 4.5). No se recomienda administrar ciclosporina combinada con tacrólimus. El tratamiento con tacrólimus debe iniciarse después de haber evaluado las concentraciones sanguíneas de ciclosporina así como la situación clínica del paciente. Debe demorarse la administración de la dosis en caso de concentración elevada de ciclosporina en la sangre. En la práctica, el tratamiento a base de tacrólimus se ha iniciado entre 12 y 24 horas después de la interrupción del tratamiento con ciclosporina. La monitorización de los niveles sanguíneos de ciclosporina se debe continuar después de la conversión, dado que el aclaramiento de la ciclosporina puede haberse visto afectada.

Tratamiento del rechazo del aloinjerto

Para tratar los episodios de rechazo se han empleado dosis más altas de tacrólimus, tratamiento complementario con corticoesteroides y la introducción de ciclos cortos de anticuerpos mono/policlonales. En caso de que se manifiesten signos de toxicidad, como reacciones adversas graves (ver sección 4.8), puede ser necesario reducir la dosis de Envarsus.

Tratamiento del rechazo del aloinjerto tras un trasplante renal o hepático

Para la conversión de otros inmunosupresores a una dosis diaria de tacrólimus, el tratamiento debe iniciarse con la dosis oral inicial recomendada como profilaxis para el rechazo de un trasplante renal y hepático respectivamente.

Monitorización terapéutica del fármaco

La dosis de Envarsus debe basarse principalmente en las evaluaciones clínicas del rechazo y la tolerabilidad en cada paciente, además de en la monitorización de la concentración mínima de tacrólimus en sangre total.

Están disponibles diversos inmunoensayos para determinar las concentraciones de tacrólimus en sangre total como ayuda para optimizar la administración de la dosis. Las comparaciones de las concentraciones entre la literatura científica y los valores individuales de la práctica clínica deberán evaluarse con cuidado y teniendo en cuenta los métodos de ensayo empleados. En la práctica clínica actual, las concentraciones en sangre total se monitorizan por medio de métodos de inmunoensayo. La relación entre las concentraciones mínimas de tacrólimus y la exposición sistémica (AUC_{0-24}) mantiene una buena correlación y es similar entre la formulación de liberación inmediata y Envarsus.

Se deben monitorizar las concentraciones mínimas de tacrólimus durante el periodo posterior al trasplante. Se deben determinar las concentraciones mínimas de tacrólimus aproximadamente 24 horas después de administrar la dosis de Envarsus, justo antes de la próxima dosis. Asimismo, deben monitorizarse estrechamente las concentraciones mínimas de tacrólimus en sangre tras la conversión de productos a base de tacrólimus, en caso de realizar ajustes de dosis, si se cambia el régimen inmunosupresor o si se administran de forma concomitante sustancias que puedan alterar las concentraciones de tacrólimus en la sangre total (ver sección 4.5). La frecuencia de la monitorización de las concentraciones sanguíneas se basará en las necesidades clínicas. Dado que tacrólimus es una sustancia con un bajo nivel de aclaramiento, los siguientes ajustes en el régimen posológico de Envarsus pueden tardar varios días hasta que se alcance el estado de equilibrio objetivo.

Los datos de los estudios clínicos sugieren que la mayoría de los pacientes pueden ser tratados con éxito si las concentraciones mínimas de tacrólimus se mantienen por debajo de 20 ng/ml. Es necesario tener en cuenta el estado clínico del paciente a la hora de interpretar las concentraciones en sangre total. En la práctica clínica, las concentraciones mínimas en sangre total se han situado por lo general en un intervalo de 5 a 20 ng/ml en pacientes sometidos a trasplante renal durante el primer periodo posterior al trasplante y de 5 a 15 ng/ml durante el tratamiento de mantenimiento posterior.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (> 65 años)

Actualmente no se dispone de datos que indiquen que sea necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática grave puede ser necesaria una reducción de la dosis para mantener las concentraciones mínimas de tacrólimus dentro del intervalo recomendado.

Insuficiencia renal

No se requieren ajustes de dosis dado que la función renal no afecta al perfil farmacocinético de tacrólimus (ver sección 5.2). Sin embargo, debido al potencial nefrotóxico del tacrólimus, se recomienda realizar un seguimiento estrecho del funcionamiento del riñón (incluidas mediciones en serie de la creatinina sérica, el cálculo del aclaramiento de creatinina y la monitorización de la producción de orina).

Raza

En comparación con los pacientes de raza blanca, los pacientes de raza negra pueden necesitar unas dosis más elevadas de tacrólimus para alcanzar unas concentraciones mínimas similares. En estudios clínicos, se convirtió a los pacientes de dos dosis diarias de Prograf a Envarsus con una dosis 1:0,85 (mg: mg).

Sexo

No existe evidencia de que los hombres y las mujeres necesiten dosis diferentes para alcanzar unas concentraciones mínimas similares.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Envarsus en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Envarsus es una formulación oral de tacrólimus para su administración una vez al día. Se recomienda administrar la dosis oral de Envarsus una vez al día por la mañana.

Los comprimidos se deben tragar enteros con líquido (preferiblemente agua) inmediatamente después de retirarlos del blíster. Por lo general, Envarsus debe tomarse con el estómago vacío para lograr la máxima absorción (ver sección 5.2).

Se debe avisar a los pacientes que no ingieran el desecante.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Hipersensibilidad a otros macrólidos.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se han observado errores de medicación, incluida la sustitución involuntaria, no intencionada o sin supervisión de las formulaciones de tacrólimus de liberación inmediata o prolongada. Esto ha dado lugar a reacciones adversas graves, incluido el rechazo del injerto, u otras reacciones que pudieran ser consecuencia de una baja exposición o una sobreexposición al tacrólimus. Los pacientes deben mantenerse con una formulación única de tacrólimus con el régimen posológico diario correspondiente; las modificaciones de la formulación o de la posología solamente deben realizarse bajo la estrecha supervisión de un especialista en trasplantes (ver las secciones 4.2 y 4.8).

Todavía no se dispone de datos de estudios clínicos relativos a la formulación de liberación prolongada de Envarsus para el tratamiento del rechazo de aloinjertos resistentes al tratamiento con otros inmunosupresores en pacientes adultos.

Todavía no se dispone de datos sobre Envarsus para la profilaxis del rechazo del trasplante en pacientes adultos receptores de aloinjertos de corazón, pulmón, páncreas o intestino.

Durante el periodo inicial posterior al trasplante, deberán monitorizarse los siguientes parámetros de forma rutinaria: presión arterial, ECG, estado neurológico y visual, niveles en sangre de glucosa en ayunas, electrolitos (especialmente potasio), pruebas funcionales hepáticas y renales, parámetros hematológicos, valores de coagulación y proteínas plasmáticas. En caso de que se observen cambios clínicamente relevantes, deberá considerarse la posibilidad de realizar ajustes en el régimen inmunosupresor.

Sustancias con potencial de interacción

Los inhibidores o inductores del CYP3A4 solo se deben administrarse de manera simultánea con tacrólimus después de consultar con un especialista en trasplantes, debido a la posibilidad de interacciones medicamentosas que produzcan reacciones adversas graves, incluidos el rechazo o la toxicidad (ver sección 4.5).

Inhibidores del CYP3A4

El uso simultáneo con inhibidores del CYP3A4 puede aumentar los niveles sanguíneos de tacrólimus, lo que podría provocar reacciones adversas graves, incluidas nefrotoxicidad, neurotoxicidad y prolongación del intervalo QT. Se recomienda evitar el uso simultáneo de inhibidores potentes del CYP3A4 (como ritonavir, cobicistat, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicina, claritromicina o josamicina) con tacrólimus. Si no se puede evitar, se debe monitorizar con frecuencia los niveles sanguíneos de tacrólimus desde los primeros días de administración simultánea, bajo la supervisión de un especialista en trasplantes, con el fin de, si procede, ajustar la dosis de tacrólimus, para mantener una exposición similar a tacrólimus. La función renal, el ECG incluido el intervalo QT y la situación clínica del paciente también se deben monitorizar estrechamente.

El ajuste de la dosis se debe basar en la situación individual de cada paciente. Es posible que se requiera una reducción inmediata de la dosis en el momento en que se inicie el tratamiento (ver sección 4.5).

De manera similar, la suspensión de inhibidores del CYP3A4 puede afectar a la tasa de metabolismo de tacrólimus y, en consecuencia, provocar niveles sanguíneos subterapéuticos de este, lo que hace necesarias una monitorización estrecha y la supervisión de un especialista en trasplantes.

Inductores del CYP3A4

El uso simultáneo con inductores del CYP3A4 puede reducir los niveles sanguíneos de tacrólimus, lo que puede aumentar el riesgo de rechazo del trasplante. Se recomienda evitar el uso simultáneo de inductores potentes del CYP3A4 (como rifampicina, fenitoína o carbamazepina), con tacrólimus. Si no se puede evitar, se debe monitorizar con frecuencia los niveles sanguíneos de tacrólimus desde los primeros días de administración simultánea, bajo la supervisión de un especialista en trasplantes, con el fin de, si procede, ajustar la dosis de tacrólimus, para mantener una exposición similar a tacrólimus. La función del injerto también se debe monitorizar estrechamente (ver sección 4.5).

De manera similar, la suspensión de inductores del CYP3A4 puede afectar a la tasa de metabolismo de tacrólimus, en consecuencia, provocar niveles sanguíneos supratrapéuticos de este, lo que hace necesarias una monitorización estrecha y la supervisión de un especialista en trasplantes.

Glicoproteína-P

Se debe tener precaución cuando se administre tacrólimus junto con medicamentos que inhiben la glicoproteína-P, ya que se podría producir un aumento de los niveles de tacrólimus. Se deben monitorizar estrechamente los niveles de tacrólimus en sangre total, así como el estado clínico del paciente. Puede ser necesario ajustar la dosis de tacrólimus (ver sección 4.5).

Medicamentos a base de plantas

Cuando se toma tacrólimus se deben evitar los medicamentos a base de plantas que contengan hipérico (hierba de San Juan) debido al riesgo de interacciones que pueden dar lugar a una disminución tanto de la concentración sanguínea como del efecto terapéutico del tacrólimus (ver sección 4.5).

Otras interacciones

Se debe evitar la administración concomitante de ciclosporina y tacrólimus, y se debe tener cuidado al administrar tacrólimus a pacientes que hayan recibido previamente ciclosporina (ver las secciones 4.2 y 4.5).

Se debe evitar la ingesta de grandes cantidades de potasio o de diuréticos ahorradores de potasio (ver sección 4.5).

Determinadas combinaciones de tacrólimus con sustancias que se sabe que tienen efectos neurotóxicos pueden aumentar el riesgo de que se produzcan estos efectos (ver sección 4.5).

Vacunación

Los inmunosupresores pueden afectar la respuesta a la vacunación, y por ello la vacunación durante el tratamiento con tacrólimus puede ser menos eficaz. Se debe evitar el uso de vacunas vivas atenuadas.

Nefrotoxicidad

Tacrólimus puede producir deterioro de la función renal en pacientes que han recibido un trasplante. La insuficiencia renal aguda sin intervención activa puede progresar a insuficiencia renal crónica. Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes con la función renal alterada, ya que puede ser necesario reducir la dosis de tacrólimus. El riesgo de nefrotoxicidad puede aumentar cuando tacrólimus se administra simultáneamente con medicamentos asociados a nefrotoxicidad (ver sección 4.5). Se debe evitar el uso simultáneo de tacrólimus con medicamentos con efectos conocidos de nefrotoxicidad. Cuando no se pueda evitar la administración simultánea, se deben monitorizar estrechamente la concentración mínima en sangre de tacrólimus y la función renal, y se debe considerar la reducción de la dosis si se produce nefrotoxicidad.

Trastornos gastrointestinales

Se han notificado casos de perforación gastrointestinal en pacientes tratados con tacrólimus. Dado que la perforación gastrointestinal constituye un acontecimiento médico importante que puede dar lugar a trastornos graves o potencialmente mortales, se debe evaluar el tratamiento adecuado inmediatamente después de detectar cualquier posible signo o síntoma.

Dado que los niveles sanguíneos de tacrólimus pueden variar de manera significativa durante los episodios de diarrea, se recomienda una monitorización adicional de los niveles de tacrólimus durante los episodios de diarrea.

Trastornos oculares

Se han notificado trastornos oculares, que en ocasiones progresaron a pérdida de la visión, en pacientes tratados con tacrólimus. En algunos casos se ha notificado su resolución al cambiar a otro tratamiento inmunosupresor. Se debe advertir a los pacientes que notifiquen la aparición de cambios en la agudeza visual, cambios en la visión de los colores, visión borrosa o defectos en el campo visual y, en estos casos, se recomienda una evaluación inmediata, con derivación a un oftalmólogo si procede.

Microangiopatía trombótica (MAT) (incluido púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) y síndrome hemolítico urémico (SHU))

El diagnóstico de MAT, incluida púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) y síndrome hemolítico urémico (SHU), que a veces conduce a fracaso renal o a un desenlace fatal, se debe considerar en pacientes con anemia hemolítica, trombocitopenia, fatiga, manifestaciones neurológicas fluctuantes, insuficiencia renal y fiebre. Si se diagnostica MAT, se requiere un tratamiento rápido, y se debe considerar la interrupción de tacrólimus según el criterio del médico.

La administración concomitante de tacrólimus con un inhibidor de la molécula diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR, por sus siglas en inglés) (por ej., sirólimus, everólimus) puede aumentar el riesgo de microangiopatía trombótica (incluido púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome hemolítico urémico).

Trastornos cardiacos

Se han observado en raras ocasiones casos de hipertrofia ventricular o de hipertrofia del septum, notificados como cardiomiopatías, en pacientes tratados con tacrólimus. La mayoría de los casos han sido reversibles y se han producido con concentraciones mínimas de tacrólimus mucho más elevadas que los niveles máximos recomendados. Otros factores que se ha observado que aumentan el riesgo de que se produzcan estas afecciones clínicas incluyen: cardiopatía preexistente, administración de corticosteroides, hipertensión, disfunción hepática o renal, infecciones, sobrecarga de líquidos y edema. En consecuencia, se debe monitorizar a los pacientes de alto riesgo que reciban una inmunosupresión importante por medio de procedimientos como la ecocardiografía o un ECG antes y después del trasplante (p. ej., inicialmente, a los 3 meses y después a los 9-12 meses). En caso de que

se produzcan alteraciones, se debe evaluar la posibilidad de reducir la dosis de tacrólimus o de cambiar el tratamiento por otro agente inmunosupresor. El tacrólimus puede prolongar el intervalo QT, pero en este momento no hay evidencia suficiente de que cause taquicardia ventricular en *Torsade de pointes*. Debe tenerse precaución en pacientes con diagnóstico o sospecha de síndrome congénito de intervalo QT largo.

Trastornos linfoproliferativos y neoplasias

Se ha notificado que los pacientes tratados con tacrólimus desarrollan alteraciones linfoproliferativas asociadas al virus de Epstein-Barr (EB) y otras neoplasias malignas, incluyendo cánceres de piel y sarcoma de Kaposi (ver sección 4.8). Una combinación de inmunosupresores, como los anticuerpos antilinfocíticos (p. ej., basiliximab, daclizumab), administrados de forma concomitante aumenta el riesgo de sufrir alteraciones linfoproliferativas asociadas al virus EB. En pacientes negativos para el antígeno de la cápside viral (VCA) del virus EB se ha observado un mayor riesgo de desarrollar trastornos linfoproliferativos. Por consiguiente, en este grupo de pacientes debe realizarse un estudio serológico del VCA del virus EB antes de iniciar el tratamiento con Envarsus. Durante el tratamiento se recomienda realizar una monitorización estrecha de la PCR (reacción en cadena de la polimerasa) del virus EB. Un resultado positivo de la PCR del virus EB puede persistir durante meses y esto no es en sí mismo indicativo de enfermedad linfoproliferativa ni de linfoma.

Se ha notificado sarcoma de Kaposi, incluyendo casos con formas agresivas de la enfermedad y desenlaces fatales, en pacientes tratados con tacrólimus. En algunos casos, se ha observado regresión de sarcoma de Kaposi después de reducir la intensidad de la inmunosupresión.

Tal y como sucede con otros compuestos inmunosupresores potentes, se desconoce cuál es el riesgo de cáncer secundario.

Al igual que sucede con otros inmunosupresores, debido al riesgo potencial de alteraciones cutáneas malignas, debe limitarse la exposición a la luz solar y a la radiación UV utilizando ropa protectora y una crema de protección solar con un factor de protección elevado.

Infecciones, incluidas las infecciones oportunistas

Los pacientes tratados con inmunosupresores, incluido Envarsus, corren un mayor riesgo de sufrir infecciones, incluidas infecciones oportunistas (bacterianas, fúngicas, víricas y protozoarias), como la infección por CMV, la nefropatía asociada al virus BK y la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC. Los pacientes también corren un mayor riesgo de contraer infecciones con hepatitis vírica (por ejemplo, la reactivación de la hepatitis B y C y la infección *de novo*, así como la hepatitis E, que puede llegar a ser crónica). Estas infecciones a menudo se asocian a una elevada carga inmunosupresora total y pueden dar lugar a afecciones graves o mortales incluyendo el rechazo del injerto, que los médicos deben tener en cuenta durante el diagnóstico diferencial de pacientes inmunosuprimidos con deterioro de la función hepática o renal o síntomas neurológicos. La prevención y el tratamiento se deben hacer de acuerdo con las guías clínicas apropiadas.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)

Se han notificado casos de pacientes tratados con tacrólimus que han desarrollado un síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES). En caso de que un paciente tratado con tacrólimus manifieste síntomas indicativos de PRES, como cefalea, alteración del estado mental, convulsiones y alteraciones de la visión, deberá someterse a un procedimiento radiológico, como por ejemplo una RM. Si se diagnostica un PRES, se recomienda realizar un control adecuado de la presión arterial y las convulsiones, así como la suspensión inmediata de la administración sistémica de tacrólimus. La mayoría de los pacientes se recuperan completamente una vez tomadas las medidas adecuadas.

Aplasia pura de glóbulos rojos

Se han observado casos de aplasia pura de glóbulos rojos (PRCA) en pacientes tratados con tacrólimus. Todos los pacientes manifestaron factores de riesgo de PRCA como infección por el

parvovirus B19, enfermedad subyacente o administración concomitante de un medicamento asociado con la PRCA.

Poblaciones especiales

Se cuenta con una experiencia limitada con pacientes que no sean de raza blanca así como en pacientes que presenten un riesgo inmunológico elevado (p. ej., retrasplante, anticuerpos reactivos a panel linfocitario [PRA]).

Es posible que sea necesario reducir la dosis en el caso de los pacientes con alteración hepática grave (ver sección 4.2).

Excipientes

Envarsus contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones metabólicas

El tacrólimus disponible sistémicamente es metabolizado por el CYP3A4 hepático. También existen datos relativos al metabolismo gastrointestinal por el CYP3A4 de la pared intestinal. El uso concomitante de medicamentos o preparados a base de plantas que se sabe que inhiben o inducen el CYP3A4 puede afectar al metabolismo del tacrólimus y, por lo tanto, aumentar o reducir los niveles sanguíneos de tacrólimus. De manera similar, la suspensión de tales medicamentos o preparados a base de plantas puede afectar a la tasa de metabolismo de tacrólimus y, en consecuencia, a los niveles sanguíneos de tacrólimus.

Los estudios farmacocinéticos han indicado que el aumento de los niveles sanguíneos de tacrólimus cuando se administra de manera simultánea con inhibidores del CYP3A4 es principalmente un resultado del aumento de la biodisponibilidad oral de tacrólimus debida a la inhibición del metabolismo gastrointestinal. El efecto sobre el aclaramiento hepático es menos pronunciado.

Se recomienda encarecidamente monitorizar estrechamente las concentraciones sanguíneas de tacrólimus bajo la supervisión de un especialista en trasplantes, así como monitorizar la función del injerto, la prolongación del intervalo QT (con ECG), la función renal y otras reacciones adversas, incluida la neurotoxicidad, siempre que se utilicen de forma concomitante sustancias con potencial de modificar el metabolismo del CYP3A4 y, si procede, ajustar o interrumpir la dosis de tacrólimus para mantener una exposición similar de tacrólimus (ver las secciones 4.2 y 4.4). De manera similar, se debe monitorizar estrechamente a los pacientes cuando se utilice tacrólimus de manera simultánea con múltiples sustancias que afecten al CYP3A4, dado que los efectos sobre la exposición de tacrólimus se pueden potenciar o contrarrestar.

En la tabla siguiente se muestran medicamentos que tienen efectos sobre tacrólimus. Los ejemplos de interacciones medicamentosas no pretenden ser completos o exhaustivos y, en consecuencia, se debe consultar la ficha de cada medicamento que se administre de manera simultánea con tacrólimus para ver la información relativa a la ruta metabólica, vías de interacción, riesgos potenciales y medidas específicas que tomar respecto a la administración simultánea.

Medicamentos que tienen efectos sobre tacrólimus

Clase o nombre del medicamento/sustancia	Efecto de la interacción medicamentosa	Recomendaciones relativas a la administración simultánea
Pomelo o zumo de pomelo	Puede aumentar las concentraciones mínimas en sangre de tacrólimus y aumentar el riesgo de reacciones adversas graves (p. ej., neurotoxicidad, prolongación del intervalo QT) [ver sección 4.4].	Evitar el pomelo y el zumo de pomelo.
Ciclosporina	Puede aumentar las concentraciones mínimas en sangre de tacrólimus. Además, pueden producirse efectos nefrotóxicos sinérgicos/aditivos.	Se debe evitar el uso simultáneo de ciclosporina y tacrólimus [ver sección 4.4].
Productos con efectos nefrotóxicos o neurotóxicos conocidos: aminoglicósidos, inhibidores de girasa, vancomicina, sulfametoxazol + trimetoprima, AINE, ganciclovir, aciclovir, anfotericina B, ibuprofeno, cidofovir, foscarnet	Pueden potenciar los efectos nefrotóxicos o neurotóxicos de tacrólimus.	Se recomienda evitar el uso simultáneo de tacrólimus con medicamentos con efectos nefrotóxicos o neurotóxicos conocidos. Si no se puede evitar la administración simultánea, monitorizar la función renal y otros efectos adversos y ajustar la dosis de tacrólimus si es necesario.

Clase o nombre del medicamento/sustancia	Efecto de la interacción medicamentosa	Recomendaciones relativas a la administración simultánea
<p>Inhibidores potentes del CYP3A4: agentes antifúngicos (p. ej., ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol), antibióticos macrólidos (p. ej., telitromicina, troleandomicina, claritromicina, josamicina), inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., ritonavir, nelfinavir, saquinavir), inhibidores de la proteasa del VHC (p. ej., telaprevir, boceprevir y la combinación de ombitasvir y paritaprevir con ritonavir, cuando se utiliza con y sin dasabuvir), nefazodona, el potenciador farmacocinético cobicistat y los inhibidores de quinasas idelalisib, ceritinib</p> <p>También se han observado potentes interacciones con el antibiótico macrólido eritromicina</p>	<p>Puede aumentar las concentraciones mínimas en sangre de tacrólimus y aumentar el riesgo de reacciones adversas graves (p. ej., nefrotoxicidad, neurotoxicidad, prolongación del intervalo QT), lo que requiere monitorización estrecha [ver sección 4.4].</p> <p>Se pueden producir aumentos rápidos y pronunciados en los niveles de tacrólimus, en un plazo de tan solo 1-3 días tras la administración simultánea, a pesar de la reducción inmediata de la dosis de tacrólimus. La exposición global de tacrólimus puede aumentar > 5 veces. Cuando se administran simultáneamente combinaciones de ritonavir, la exposición de tacrólimus puede aumentar > 50 veces. Casi todos los pacientes pueden requerir una reducción de la dosis de tacrólimus, y también puede ser necesaria una interrupción temporal de tacrólimus.</p> <p>El efecto sobre las concentraciones sanguíneas de tacrólimus puede permanecer durante varios días una vez que se complete la administración simultánea.</p>	<p>Se recomienda evitar el uso simultáneo. Si no se puede evitar la administración simultánea de un inhibidor potente del CYP3A4, evaluar omitir la dosis de tacrólimus el día en que se inicia el inhibidor potente del CYP3A4. Reiniciar tacrólimus al día siguiente a una dosis reducida, según las concentraciones en sangre de tacrólimus. Los cambios en la dosis y en la frecuencia de administración de tacrólimus se deben individualizar y ajustar, si es necesario, en función de las concentraciones mínimas de tacrólimus, que se deben evaluar al inicio, monitorizar con frecuencia en el transcurso (desde los primeros días) y reevaluar cuando se complete el inhibidor del CYP3A4 y después. Una vez finalizado, la dosis y la frecuencia de administración apropiadas de tacrólimus deben guiarse por las concentraciones en sangre de tacrólimus. Monitorizar estrechamente la función renal, el ECG para detectar prolongación del intervalo QT y otros efectos adversos.</p>

Clase o nombre del medicamento/sustancia	Efecto de la interacción medicamentosa	Recomendaciones relativas a la administración simultánea
<p>Inhibidores del CYP3A4 moderados o débiles: agentes antifúngicos (p. ej., fluconazol, isavuconazol, clotrimazol, miconazol), antibióticos macrólidos (p. ej., azitromicina), bloqueadores de los canales de calcio (p. ej., nifedipino, nicardipino, diltiazem, verapamilo), amiodarona, danazol, etinilestradiol, lansoprazol, omeprazol, los antivirales VHC elbasvir/grazoprevir y glecaprevir/pibrentasvir, el antiviral CMV letermovir y los inhibidores de la tirosina quinasa nilotinib, crizotinib e imatinib y preparados a base de plantas (chinos) que contienen extractos de <i>Schisandra sphenanthera</i></p>	<p>Pueden aumentar las concentraciones mínimas en sangre de tacrólimus y aumentar el riesgo de reacciones adversas graves (p. ej., neurotoxicidad, prolongación del intervalo QT) [ver sección 4.4]. Puede producirse un aumento rápido del nivel de tacrólimus.</p>	<p>Monitorizar frecuentemente las concentraciones mínimas en sangre de tacrólimus, desde los primeros días de administración simultánea. Reducir la dosis de tacrólimus si es necesario [ver sección 4.2]. Monitorizar estrechamente la función renal, el ECG para detectar prolongación del intervalo QT y otros efectos adversos.</p>
<p><i>In vitro</i>, se ha demostrado que las siguientes sustancias son potenciales inhibidores del metabolismo de tacrólimus: bromocriptina, cortisona, dapsona, ergotamina, gestodeno, lidocaína, mefenitoína, midazolam, nilvadipino, noretisterona, quinidina, tamoxifeno</p>	<p>Pueden aumentar las concentraciones mínimas en sangre de tacrólimus y aumentar el riesgo de reacciones adversas graves (p. ej., neurotoxicidad, prolongación del intervalo QT) [ver sección 4.4].</p>	<p>Monitorizar las concentraciones mínimas en sangre de tacrólimus y reducir la dosis de tacrólimus si es necesario [ver sección 4.2]. Monitorizar estrechamente la función renal, el ECG para detectar prolongación del intervalo QT y otros efectos adversos.</p>

Clase o nombre del medicamento/sustancia	Efecto de la interacción medicamentosa	Recomendaciones relativas a la administración simultánea
<p>Inductores potentes del CYP3A4: rifampicina, fenitoína, carbamazepina, apalutamida, enzalutamida, mitotano o hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)</p>	<p>Pueden reducir las concentraciones mínimas en sangre de tacrólimus y aumentar el riesgo de rechazo [ver sección 4.4]. El efecto máximo sobre las concentraciones sanguíneas de tacrólimus puede alcanzarse 1-2 semanas después de la administración simultánea. El efecto puede permanecer 1-2 semanas después de la finalización del tratamiento.</p>	<p>Se recomienda evitar el uso simultáneo. Si no se puede evitar, los pacientes pueden requerir un aumento de la dosis de tacrólimus. Los cambios en la dosis de tacrólimus se deben individualizar y ajustar, si es necesario, en función de las concentraciones mínimas de tacrólimus, que se deben evaluar al inicio, monitorizar con frecuencia en el transcurso (desde los primeros días) y reevaluar cuando se complete el inductor del CYP3A4 y después. Una vez finalizado el uso del inductor del CYP3A4, puede ser necesario ajustar gradualmente la dosis de tacrólimus. Monitorizar estrechamente la función del injerto.</p>
<p>Inductores moderados del CYP3A4: metamizol, fenobarbital, isoniazida, rifabutina, efavirenz, etravirina, nevirapina</p> <p>Inductores débiles del CYP3A4: flucloxacilina</p>	<p>Pueden reducir las concentraciones mínimas en sangre de tacrólimus y aumentar el riesgo de rechazo [ver sección 4.4].</p>	<p>Monitorizar las concentraciones mínimas en sangre de tacrólimus y aumentar la dosis de tacrólimus si es necesario [ver sección 4.2]. Monitorizar estrechamente la función del injerto.</p>
<p>Caspofungina</p>	<p>Puede reducir las concentraciones mínimas en sangre de tacrólimus y aumentar el riesgo de rechazo. No se ha confirmado el mecanismo de interacción.</p>	<p>Monitorizar las concentraciones mínimas en sangre de tacrólimus y aumentar la dosis de tacrólimus si es necesario [ver sección 4.2]. Monitorizar estrechamente la función del injerto.</p>
<p>Productos con alta afinidad conocida por las proteínas plasmáticas, p. ej.: AINE, anticoagulantes orales, antidiabéticos orales</p>	<p>Tacrólimus se une ampliamente a las proteínas plasmáticas. Deben considerarse posibles interacciones con otros principios activos con alta afinidad conocida por las proteínas plasmáticas.</p>	<p>Monitorizar las concentraciones mínimas en sangre de tacrólimus y ajustar la dosis de tacrólimus si es necesario [ver sección 4.2].</p>

Clase o nombre del medicamento/sustancia	Efecto de la interacción medicamentosa	Recomendaciones relativas a la administración simultánea
Agentes procinéticos: metoclopramida, cisaprida, cimetidina e hidróxido de magnesio-aluminio	Pueden aumentar las concentraciones mínimas en sangre de tacrólimus y aumentar el riesgo de reacciones adversas graves (p. ej., neurotoxicidad, prolongación del intervalo QT).	Monitorizar las concentraciones mínimas en sangre de tacrólimus y reducir la dosis de tacrólimus si es necesario [ver sección 4.2]. Monitorizar estrechamente la función renal, la prolongación del intervalo QT mediante ECG y otros efectos adversos.
Dosis de mantenimiento de corticosteroides	Pueden reducir las concentraciones mínimas en sangre de tacrólimus y aumentar el riesgo de rechazo [ver sección 4.4].	Monitorizar las concentraciones mínimas en sangre de tacrólimus y aumentar la dosis de tacrólimus si es necesario [ver sección 4.2]. Monitorizar estrechamente la función del injerto.
Dosis elevadas de prednisolona o metilprednisolona	Pueden afectar a los niveles sanguíneos de tacrólimus (aumento o reducción) cuando se administran para el tratamiento del rechazo agudo.	Monitorizar las concentraciones mínimas en sangre de tacrólimus y ajustar la dosis de tacrólimus si es necesario.
Tratamiento antiviral de acción directa (AAD)	Puede tener impacto sobre la farmacocinética de tacrólimus mediante cambios en la función hepática durante el tratamiento AAD, relacionado con el aclaramiento del virus de la hepatitis. Puede producirse una reducción de los niveles sanguíneos de tacrólimus. Sin embargo, el potencial inhibidor del CYP3A4 de algunos AAD puede contrarrestar el efecto o provocar un aumento de los niveles sanguíneos de tacrólimus.	Monitorizar las concentraciones mínimas en sangre de tacrólimus y ajustar la dosis de tacrólimus si es necesario para garantizar la continuidad de la eficacia y la seguridad.
Cannabidiol (inhibidor de la gp-P)	Se han notificado aumentos de los niveles sanguíneos de tacrólimus durante el uso simultáneo de tacrólimus y cannabidiol. Esto puede deberse a la inhibición de la glicoproteína-P intestinal, lo que provoca un aumento de la biodisponibilidad del tacrólimus.	La administración simultánea de tacrólimus y cannabidiol debe realizarse con precaución, vigilando estrechamente al paciente para detectar posibles efectos adversos. Es preciso monitorizar las concentraciones valle de tacrólimus en sangre total y ajustar la dosis de tacrólimus si fuera necesario [ver las secciones 4.2 y 4.4].

La administración concomitante de tacrólimus con un inhibidor de la molécula diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR, por sus siglas en inglés) (por ej., sirólimus, everólimus) puede aumentar el riesgo de microangiopatía trombótica (incluido púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome hemolítico urémico) (ver sección 4.4).

Debido a que el tratamiento con tacrólimus se puede asociar con hipercalcemia o puede aumentar la hipercalcemia preexistente, se debe evitar un alto consumo de potasio o de diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., amilorida, triamtereno o espironolactona) (ver sección 4.4). Se debe tener precaución cuando tacrólimus se administra de manera simultánea con otros agentes que aumentan el potasio sérico, como trimetoprima y cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol), ya que se sabe que trimetoprima actúa como un diurético ahorrador de potasio como amilorida. Se recomienda una monitorización estrecha del potasio sérico.

Efecto del tacrólimus sobre el metabolismo de otros medicamentos

Tacrólimus es un inhibidor conocido del CYP3A4; por consiguiente, el uso concomitante de tacrólimus con medicamentos que se sepa que son metabolizados por el CYP3A4 puede afectar al metabolismo de dichos medicamentos.

La semivida de ciclosporina se alarga cuando el tacrólimus se administra de forma concomitante. Además, pueden producirse efectos nefrotóxicos sinérgicos/por adición. Por estos motivos, no se recomienda administrar ciclosporina junto con tacrólimus y se debe tener cuidado al administrar tacrólimus a pacientes que hayan recibido previamente ciclosporina (ver las secciones 4.2 y 4.4). Se ha observado que el tacrólimus aumenta la concentración sanguínea de la fenitoína.

Dado que tacrólimus puede reducir el aclaramiento de anticonceptivos a base de esteroides, lo que daría lugar a una mayor exposición hormonal, se debe tener un especial cuidado a la hora de seleccionar un método anticonceptivo.

Los conocimientos sobre las interacciones entre tacrólimus y las estatinas son limitados. Los datos clínicos sugieren que el perfil farmacocinético de las estatinas por lo general no se ve alterado por la administración concomitante de tacrólimus.

Los datos de estudios animales indican que tacrólimus puede asociarse a una reducción del aclaramiento y al aumento de la semivida del pentobarbital y la antipirina.

Ácido micofenólico

Se debe tener precaución al cambiar un tratamiento combinado de ciclosporina, que interfiere con la recirculación enterohepática del ácido micofenólico, a tacrólimus que carece de este efecto, ya que ello podría generar cambios en la exposición al ácido micofenólico. Los fármacos que interfieren con el ciclo enterohepático del ácido micofenólico pueden reducir la concentración plasmática y la eficacia del ácido micofenólico. Cuando se cambie de ciclosporina a tacrólimus o viceversa, puede ser necesario realizar una monitorización terapéutica del ácido micofenólico.

Otras interacciones causantes de efectos clínicamente perjudiciales

Los inmunosupresores pueden afectar la respuesta a la vacunación, y la vacunación durante el tratamiento con tacrólimus puede ser menos eficaz. Se debe evitar el uso de vacunas vivas atenuadas (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos en mujeres muestran que tacrólimus atraviesa la placenta. Existe riesgo de hiperpotasemia en el recién nacido (p. ej., incidencia en neonatos del 7,2 %, es decir, 8 de cada 111) que tiende a normalizarse de forma espontánea. Puede considerarse la opción de administrar un tratamiento con tacrólimus a mujeres embarazadas cuando no exista una alternativa más segura y siempre y cuando el beneficio previsto justifique el riesgo potencial para el feto.

En caso de exposición durante el embarazo, se deberá monitorizar al bebé en busca de posibles efectos adversos (en particular, los de tipo renal) del tacrólimus.

Resultados de un estudio de seguridad observacional posterior a la autorización [EUPAS37025]

Un estudio de seguridad poscomercialización analizó 2905 embarazos del registro de trasplante de órganos “Transplant Pregnancy Registry International” (TPRI) para evaluar los resultados en mujeres tratadas con tacrólimus (383 notificados de forma prospectiva, incluyendo 247 pacientes con trasplante de riñón y 136 con trasplante hepático) frente a los resultados en mujeres tratadas con otros inmunosupresores. Sobre la base de los datos limitados (289 embarazos notificados prospectivamente con exposición a tacrólimus durante el primer trimestre), los resultados no indicaron un riesgo mayor de malformaciones graves. Se observó una mayor prevalencia de abortos espontáneos en mujeres tratadas con tacrólimus en comparación con inmunosupresores alternativos. Entre las pacientes con trasplante de riñón tratadas con tacrólimus, también se observó una mayor prevalencia de preeclampsia. Sin embargo, en conjunto, no hubo evidencias suficientes para llegar a conclusiones sobre el riesgo de estos resultados. Entre las pacientes de trasplante de hígado y riñón expuestas a tacrólimus, el 45 %-55 % de nacidos con vida fueron prematuros, con alrededor del 75 %-85 % con un peso normal para su tiempo de gestación. Se observaron resultados similares para otros inmunosupresores, aunque el carácter limitado de la evidencia hace que las conclusiones que se pueden sacar sean limitadas.

En ratas y conejos, tacrólimus causó toxicidad embriofetal en dosis asociadas a toxicidad materna (ver sección 5.3).

Lactancia

Los datos en humanos demuestran que tacrólimus se excreta en la leche materna. Dado que no se puede excluir la posibilidad de que se produzcan efectos perjudiciales para el bebé, las mujeres no deben dar el pecho mientras estén recibiendo un tratamiento con Envarsus.

Fertilidad

Se ha observado en ratas un efecto negativo del tacrólimus sobre la fertilidad masculina, concretamente una reducción del número de espermatozoides y de su movilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Envarsus puede tener una pequeña influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Tacrólimus puede causar alteraciones visuales y neurológicas. Este efecto puede potenciarse si Envarsus es administrado junto con alcohol.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en relación con tacrólimus (observadas en > 10 % de los pacientes) son: temblor, insuficiencia renal, trastornos hiperglucémicos, diabetes mellitus, hiperpotasemia, infecciones, hipertensión e insomnio.

Tabla de reacciones adversas

La frecuencia de las reacciones adversas se define a continuación: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); muy raras ($< 1/10\ 000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). En cada nivel de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de mayor a menor gravedad.

Infecciones e infestaciones

Los pacientes tratados con tacrólimus corren habitualmente un mayor riesgo de sufrir infecciones (víricas, bacterianas, fúngicas, protozoarias). El curso de infecciones preexistentes puede verse agravado. Pueden producirse infecciones generalizadas y localizadas.

Se han observado casos de infección por CMV, nefropatía asociada al virus BK, así como casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC en pacientes tratados con inmunosupresores, incluido el tacrólimus

Neoplasias benignas, malignas y sin especificar (incluidos quistes y pólipos)

Los pacientes tratados con inmunosupresores corren un mayor riesgo de desarrollar neoplasias malignas. Se han observado neoplasias benignas y malignas, incluidos trastornos linfoproliferativos asociados al virus EB, neoplasias cutáneas malignas y sarcoma de Kaposi, asociadas al tratamiento con tacrólimus.

Trastornos del sistema inmunológico

Se han observado reacciones alérgicas y anafilactoides en pacientes tratados con tacrólimus (ver sección 4.4).

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia de las reacciones adversas					
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u>		anemia, trombocitopenia, leucopenia, análisis de glóbulos rojos alterado, leucocitosis	coagulopatías, pancitopenia, neutropenia, pruebas de coagulación y hemorragia alterados, microangiopatía trombótica	púrpura trombocitopénica trombótica, hipoprotrombinemia		aplasia pura de glóbulos rojos, agranulocitosis, anemia hemolítica, neutropenia febril
<u>Trastornos endocrinos</u>				hirsutismo		
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u>	diabetes mellitus, trastornos hiperglucémicos, hiperpotasemia	anorexia, acidosis metabólica, otras alteraciones electrolíticas, hiponatremia, hipervolemia, hiperuricemia, hipomagnesemia, hipopotasemia, hipocalcemia, disminución del apetito, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipofosfatemia	deshidratación, hipoglucemia, hipoproteïnemia, hiperfosfatemia			
<u>Trastornos psiquiátricos</u>	insomnio	confusión y desorientación, depresión, síntomas de ansiedad, alucinaciones, trastornos mentales, ánimo deprimido, alteraciones del humor, pesadillas	trastornos psicóticos			

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia de las reacciones adversas					
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	cefalea, temblor	trastornos del sistema nervioso, convulsiones, alteraciones de la consciencia, neuropatías periféricas, mareo, parestesias y disestesias, alteración de la capacidad de escritura	encefalopatía, hemorragias en el sistema nervioso central y accidentes cerebrovasculares, coma, alteraciones del habla y el lenguaje, parálisis y paresia, amnesia	hipertonía	miastenia	síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)
<u>Trastornos oculares</u>		visión borrosa, fotofobia	cataratas	ceguera		neuropatía óptica
<u>Trastornos del oído y del laberinto</u>		acúfenos	hipoacusia	sordera neurosensorial	trastornos de la audición	
<u>Trastornos cardiacos</u>		trastornos isquémicos coronarios, taquicardia	insuficiencia cardiaca, arritmias ventriculares y parada cardiaca, arritmias supraventriculares, cardiomiopatías, hipertrofia ventricular, palpitaciones	derrame pericárdico	<i>Torsades de pointes</i>	
<u>Trastornos vasculares</u>	hipertensión	episodios tromboembólicos e isquémicos, trastornos hipotensivos vasculares, hemorragia, alteraciones vasculares periféricos	trombosis venosa profunda de las extremidades, shock, infarto			
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>		alteraciones en el parénquima pulmonar, disnea, derrame pleural, tos, faringitis, congestión nasal e inflamación	insuficiencia respiratoria, trastornos de las vías respiratorias, asma	síndrome de dificultad respiratoria aguda		

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia de las reacciones adversas					
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	diarrea, náuseas	signos y síntomas gastrointestinales, vómitos, dolor gastrointestinal y abdominal, trastornos inflamatorios gastrointestinales, hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforación gastrointestinales, ascitis, estomatitis y aftas bucales, estreñimiento, signos y síntomas dispépticos, flatulencia, meteorismo y distensión, heces blandas	pancreatitis aguda y crónica, peritonitis, íleo paralítico, enfermedad por reflujo gastroesofágico, alteración del vaciado gástrico	pseudoquiste pancreático, oclusión intestinal parcial		
<u>Trastornos hepatobiliares</u>		trastornos del conducto biliar, daño hepatocelular y hepatitis, colestasis e ictericia		enfermedad hepática veno-oclusiva, trombosis arterial hepática	insuficiencia hepática	
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>		erupción cutánea, prurito, alopecias, acné, aumento de la sudoración	dermatitis, fotosensibilidad	necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell)	síndrome de Stevens-Johnson	
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>		artralgia, dolor de espalda, calambres musculares, dolor de las extremidades	trastornos articulares	movilidad reducida		
<u>Trastornos renales y urinarios</u>	disfunción renal	insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda, nefropatía tóxica, necrosis tubular renal, alteraciones urinarias, oliguria, síntomas asociados a la vejiga y a la uretra	síndrome hemolítico urémico, anuria		nefropatía, cistitis hemorrágica	
<u>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</u>			dismenorrea y hemorragia uterina			

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia de las reacciones adversas					
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>		trastornos febriles, dolor y malestar, astenia, edema, alteraciones en la percepción de la temperatura corporal	enfermedad pseudogripal, sensación de nerviosismo, sensación rara, fallo multiorgánico, sensación de presión en el pecho, intolerancia a la temperatura	caídas, úlcera, opresión en el pecho, sed	aumento del tejido graso	
<u>Exploraciones complementarias</u>	alteración de las pruebas funcionales hepáticas	aumento en sangre de la fosfatasa alcalínica, aumento de peso	aumento de la amilasa sanguínea, anomalías en el ECG, anomalías de la frecuencia cardíaca y el pulso, pérdida de peso, aumento en sangre de la lactatodeshidrogenasa		anomalías ecocardiográficas	
<u>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</u>		disfunción primaria del injerto				

Se han observado errores en la medicación, incluida la sustitución involuntaria, no intencionada o sin supervisión de las formulaciones de tacrólimus de liberación inmediata o prolongada. Se han notificado varios casos asociados de rechazo del trasplante.

En estudios clínicos con pacientes receptores de un trasplante renal tratados con Envarsus, las reacciones adversas más frecuentes (al menos en el 2 % de los pacientes) fueron temblor, diabetes mellitus, aumento de la creatinina sanguínea, infección de las vías urinarias, hipertensión, infección por el virus BK, insuficiencia renal, diarrea, toxicidad a diversos agentes y nefropatía tóxica, todas ellas se sabe que se producen en la respectiva población de pacientes con tratamiento inmunosupresor. En general, parece que no existe una diferencia significativa en el patrón de reacciones adversas, que se sospecha mantienen una relación causal con el fármaco del estudio, entre la administración de una dosis diaria de Envarsus y el tacrólimus en cápsulas de liberación inmediata (Prograf).

Entre las reacciones adversas más frecuentes (observadas en al menos el 2 % de los pacientes) en estudios clínicos de pacientes receptores de un trasplante hepático y tratados con Envarsus se incluyen: temblor, cefalea, fatiga, hiperpotasemia, hipertensión, insuficiencia renal, aumento de la creatinina en suero, mareo, hepatitis C, espasmos musculares, tiña, leucopenia, sinusitis e infecciones de las vías respiratorias altas, todas las cuales se sabe que se producen en la respectiva población de pacientes con el tratamiento inmunosupresor. Al igual que en los receptores de un trasplante renal, parece no haber diferencias significativas en el patrón de sospecha de reacción farmacológica adversa entre la administración de una dosis diaria de Envarsus y las cápsulas de tacrólimus de liberación inmediata (Prograf).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

La experiencia en relación con la sobredosis es limitada. Se han descrito varios casos de sobredosis accidental con tacrólimus. Entre los síntomas observados están: temblor, cefalea, náuseas y vómitos, infecciones, urticaria, letargo y aumento de las concentraciones sanguíneas de nitrógeno ureico, creatinina y alanina aminotransferasa.

No existe un antídoto específico para el tacrólimus. En caso de que se produzca una sobredosis, se deben poner en marcha las medidas generales de soporte y tratamiento sintomático.

Teniendo en cuenta su elevado peso molecular, su escasa solubilidad en agua y la amplia fijación a los eritrocitos y las proteínas plasmáticas, se prevé que tacrólimus no es dializable. En pacientes aislados con concentraciones plasmáticas muy altas, la hemofiltración o la hemodiafiltración han resultado eficaces para reducir las concentraciones tóxicas. En caso de intoxicación oral, el lavado gástrico y/o el uso de adsorbentes (como el carbón activado) puede resultar útil si se administran poco después de la ingesta.

No obstante, se debe tener en cuenta que no se dispone de experiencia directa en relación con la sobredosis de Envarsus.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inmunosupresores, inhibidores de la calcineurina, código ATC: L04AD02

Mecanismo de acción

A nivel molecular, los efectos del tacrólimus parecen estar mediados por la fijación a una proteína citosólica (FKBP12) responsable de la acumulación intracelular del compuesto. El complejo FKBP12-tacrólimus se fija e inhibe de manera específica y competitiva la calcineurina, lo que da lugar a una inhibición dependiente de calcio de las vías de transducción de señales de los linfocitos T, lo que a su vez impide la transcripción de un conjunto específico de genes de citocina.

Efecto farmacodinámico

El tacrólimus es un inmunosupresor muy potente que ha demostrado su actividad en experimentos *in vitro* e *in vivo*.

En particular, el tacrólimus inhibe la formación de linfocitos citotóxicos, que son principalmente responsables del rechazo del injerto. El tacrólimus suprime la actividad de los linfocitos T y la proliferación de los linfocitos B dependientes de linfocitos T cooperadores, así como la formación de linfoquinas (como las interleucinas 2, 3 y el interferón γ) y la expresión del receptor de la interleucina 2.

Eficacia clínica y seguridad

Resultados de estudios clínicos realizados con una dosis diaria de tacrólimus

Trasplante renal

Se comparó la eficacia y la seguridad de Envarsus y Prograf, tanto en combinación con micofenolato mofetil (MMF) y corticosteroides como con un antagonista del receptor IL-2 según la práctica médica

habitual, en un estudio aleatorizado, doble ciego y con doble enmascaramiento en el que participaron 543 receptores de trasplante renal *de novo*.

La proporción de pacientes con uno o más episodios de sospecha clínica y rechazo tratado durante el estudio de 360 días fue del 13,8 % en el grupo Envarsus (n = 268) y del 15,6 % en el grupo Prograf (n = 275). La tasa de acontecimientos de rechazo agudo confirmado mediante biopsia (BPAR) con lectura central durante el estudio de 360 días fue del 13,1 % en el grupo Envarsus (n = 268) y del 13,5 % en el grupo Prograf (n = 275). La tasa de fracaso en cuanto a la eficacia, determinada mediante el criterio de valoración compuesto por muerte, pérdida del injerto, BPAR con lectura central y pérdida para el seguimiento, fue del 18,3 % en el grupo Envarsus y del 19,6 % en el grupo Prograf. La diferencia entre tratamientos (Envarsus-Prograf) fue del -1,35 % (intervalo de confianza del 95 % [-7,94 %, 5,27 %]). Se notificaron acontecimientos adversos mortales surgidos durante el tratamiento en el 1,8 % de los pacientes tratados con Envarsus y en el 2,5 % de los pacientes tratados con Prograf.

Se compararon en 324 receptores de trasplante renal estables la eficacia y la seguridad de Envarsus y Prograf, en combinación con micofenolato mofetil (MMF) o micofenolato sódico (MPS) y corticoesteroides. La tasa de acontecimientos de BPAR leída localmente durante el período del estudio de 360 días fue del 1,2 % en el grupo Envarsus (n = 162) tras el cambio de Prograf con una relación de dosis de 1:0,7 (mg:mg) y del 1,2 % en el grupo que siguió recibiendo Prograf (n = 162). La tasa de fracasos medida a partir de la variable compuesta de muerte, pérdida del injerto, BPAR leída localmente y pérdida para el seguimiento fue del 2,5 % en los grupos Envarsus y Prograf. La diferencia entre tratamientos (Envarsus-Prograf) fue del 0 % (IC del 95 % [-4,21 %, 4,21 %]). La tasa de fracaso del tratamiento a partir de la misma variable compuesta y de una BPAR leída de forma centralizada fue del 1,9 % en el grupo de tratamiento con Envarsus y del 3,7 % en el grupo de tratamiento con Prograf (intervalo de confianza del 95 % [-6,51 %, 2,31 %]). Se produjeron acontecimientos adversos mortales surgidos durante el tratamiento en el 1,2 % de los pacientes del grupo Envarsus y en el 0,6 % de los pacientes del grupo Prograf.

Trasplante hepático

Se compararon la farmacocinética, la eficacia y la seguridad de las cápsulas de liberación inmediata de tacrólimus (Prograf) y Envarsus, ambos en combinación con corticoesteroides, en 117 receptores de trasplante hepático, de los cuales 88 recibieron tratamiento con Envarsus. En el estudio de trasplante hepático *de novo*, 29 sujetos fueron tratados con Envarsus. La tasa de acontecimientos de rechazo agudo confirmado mediante biopsia durante el periodo del estudio de 360 días no fue clínicamente diferente entre el grupo Envarsus y el grupo tratado con tacrólimus de liberación inmediata. La incidencia global de acontecimientos adversos mortales surgidos durante el tratamiento para la población combinada de pacientes *de novo* y con trasplante hepático estable no fue significativamente diferente entre el grupo Envarsus y el grupo tratado con tacrólimus de liberación inmediata.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La biodisponibilidad oral de Envarsus disminuyó al administrar el medicamento después de una comida. El grado de absorción disminuyó en un 55 % y la concentración plasmática máxima se redujo en un 22 % al realizar la administración inmediatamente después de una comida rica en grasas. Por consiguiente, por lo general, Envarsus se debe tomar con el estómago vacío para lograr la máxima absorción.

En hombres se ha observado que tacrólimus puede absorberse a lo largo de todo el tracto gastrointestinal. El tacrólimus disponible generalmente se absorbe rápido. Envarsus es una formulación de tacrólimus de liberación prolongada que presenta un perfil de absorción oral ampliado con un promedio de tiempo hasta la concentración sanguínea máxima ($C_{m\acute{a}x}$) de aproximadamente 6 horas ($t_{m\acute{a}x}$) en estado estacionario.

La absorción es variable y la biodisponibilidad oral media del tacrólimus se sitúa en el intervalo del 20-25 % (intervalo individual en pacientes adultos: 6-43 %). La biodisponibilidad oral es aproximadamente un 40 % mayor para Envarsus en comparación con la misma dosis de la

formulación de tacrólimus de liberación inmediata (Prograf) en pacientes receptores de trasplante renal.

Envarsus presentó una mayor C_{med} (~ 50 %), una menor fluctuación entre los valores máximo y mínimo ($C_{máx}/C_{mín}$) y un $T_{máx}$ más prolongado en comparación con tacrólimus, tanto en su formulación de liberación inmediata (Prograf) como en su formulación de una administración diaria (Advagraf). Los valores medios de la $C_{máx}$, el grado porcentual de fluctuación y el grado porcentual de cambio fueron significativamente menores con la administración de los comprimidos de Envarsus.

Existe una sólida correlación entre el AUC y los niveles mínimos en sangre total en estado estacionario de Envarsus. Por consiguiente, la monitorización de las concentraciones mínimas en la sangre permite obtener una buena estimación de la exposición sistémica.

Los resultados de una prueba *in vitro* indican que no existe riesgo de caída de la dosis *in vivo* en relación con la ingesta de alcohol.

Distribución

En el hombre, la eliminación del tacrólimus tras una infusión intravenosa puede describirse como bifásica.

Tacrólimus se fija con firmeza a los eritrocitos en la circulación sistémica, lo que da como resultado un cociente aproximado de distribución 20:1 de las concentraciones en sangre total/plasma. En el plasma, tacrólimus se fija en gran medida (> 98,8 %) a las proteínas plasmáticas, especialmente la albúmina sérica y la glicoproteína ácida α -1.

Tacrólimus se distribuye ampliamente en el organismo. El volumen de distribución en situación de equilibrio, basado en las concentraciones plasmáticas, es de aproximadamente 1 300 l (individuos sanos). Los datos correspondientes basados en la sangre total se situaron en un promedio de 47,6 l.

Biotransformación

Tacrólimus se metaboliza ampliamente en el hígado, principalmente por la acción del citocromo P450-3A4 (CYP3A4) y el citocromo P450-3A5 (CYP3A5). Tacrólimus también se metaboliza considerablemente en la pared intestinal. Se han identificado diversos metabolitos. Solo uno de estos ha demostrado *in vitro* tener una actividad inmunosupresora similar a la de tacrólimus. Los demás metabolitos tienen una actividad inmunosupresora baja e incluso nula. Solo uno de los metabolitos inactivos está presente en la circulación sistémica en concentraciones bajas. Por consiguiente, los metabolitos no contribuyen a la actividad farmacológica de tacrólimus.

Eliminación

Tacrólimus es una sustancia con un índice de aclaramiento bajo. En individuos sanos, el promedio de aclaramiento corporal total estimado a partir de las concentraciones en sangre total se situó en 2,25 l/h. En pacientes adultos receptores de un trasplante hepático, renal o cardíaco se han observado respectivamente valores de 4,1 l/h, 6,7 l/h y 3,9 l/h. Factores como valores bajos de hematocrito y proteínas, que dan como resultado un aumento de la fracción no fijada de tacrólimus, o el aumento del metabolismo inducido por corticoesteroides, se consideran responsables de las tasas de aclaramiento más altas que se observan tras un trasplante.

La semivida de tacrólimus es larga y variable. En individuos sanos, la semivida media en la sangre total es de aproximadamente 30 horas.

Tras la administración intravenosa u oral de tacrólimus radiomarcado con C^{14} , la mayor parte de la radioactividad se eliminó a través de las heces. Aproximadamente el 2 % de la radioactividad se eliminó a través de la orina. Menos del 1 % del tacrólimus inalterado se detectó en la orina y las heces, lo que indica que tacrólimus se metaboliza prácticamente por completo antes de la eliminación; la bilis constituye la principal vía de eliminación.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los riñones y el páncreas fueron los principales órganos afectados en los estudios de toxicidad llevados a cabo en ratas y babuinos. En ratas, tacrólimus causó efectos tóxicos sobre el sistema nervioso y los ojos. Se observaron efectos cardiotoxicos reversibles en conejos tras la administración intravenosa de tacrólimus.

Se observó toxicidad embriofetal en ratas y conejos, si bien esto solamente se produjo con dosis que causan una toxicidad significativa en animales preñados. En ratas, la función reproductora femenina, incluido el parto, se vio afectada con dosis tóxicas y las crías presentaron un peso reducido al nacer, así como una menor viabilidad y desarrollo.

Se ha observado en ratas un efecto negativo de tacrólimus sobre la fertilidad masculina, manifestada en forma de reducción del número y de la movilidad de los espermatozoides.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Hipromelosa
Lactosa monohidrato
Macrogol 6000
Poloxámero 188
Estearato magnésico
Ácido tartárico (E334)
Hidroxitolueno butilado (E321)
Dimeticona 350

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

30 meses.

Tras la apertura del envoltorio de aluminio: 45 días.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

Conservar en el envoltorio de aluminio original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísters de PVC/Al con 10 comprimidos de liberación prolongada. Los 3 blísters se han envasado juntos en un envoltorio de aluminio con desecante.

Tamaños de envases de 30, 60 y 90 comprimidos de liberación prolongada.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Envarsus 0,75 mg comprimidos de liberación prolongada

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

Envarsus 1 mg comprimidos de liberación prolongada

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

Envarsus 4 mg comprimidos de liberación prolongada

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 18/julio/2014
Fecha de la última renovación: 06 junio 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via San Leonardo 96
43122 Parma
Italia

Rottendorf Pharma GmbH

Ostenfelder Strasse 51-61
D-59320 Ennigerloh
Alemania

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Austria

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento del producto en cada Estado miembro, el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) deberá acordar el contenido y el formato del programa educativo con las autoridades nacionales competentes. El Titular de la Autorización de Comercialización deberá asegurarse de que, en el lanzamiento, a todos los profesionales sanitarios de quienes se prevea que recetarán o dispensarán Envarsus se les facilite un paquete educativo.

El paquete educativo deberá contener lo siguiente:

- El resumen de las características del producto y el folleto informativo para el paciente
- Material educativo para profesionales sanitarios
- Fichas para el paciente que se les darán a los pacientes con el producto

El material educativo de los profesionales sanitarios deberá incluir información sobre los siguientes elementos clave:

- Las indicaciones autorizadas
- La necesidad de recetar y dispensar con atención a la forma farmacéutica (liberación prolongada) y la posología (administración una vez al día).
- La importancia de evitar un cambio inadvertido entre productos que contenga tacrolimús y el riesgo de administrar una dosis inferior o superior a lo indicado si no se está supervisando al paciente de forma adecuada.
- Los riesgos clínicos asociados a la administración de dosis superiores o inferiores a lo indicado.
- La necesidad de supervisión y monitorización por parte de especialistas si se toma la decisión clínica de cambiar a un paciente a otros productos que contengan tacrolimús.
- La función de la ficha para el paciente de garantizar que los pacientes tengan conciencia de qué producto están recibiendo y las recomendaciones de uso seguro y eficaz, en especial las dosis diarias y la importancia de no cambiar entre otros productos que contengan tacrolimús, salvo que así lo indique su médico y este lo supervise.

La ficha del paciente deberá contener información sobre los siguientes elementos clave:

- La denominación del producto
- Que la frecuencia de la dosis será diaria.
- La importancia de no cambiar entre otros productos que contengan tacrolimús, salvo que los médicos así lo indiquen y lo supervisen.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA CON BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Envarsus 0,75 mg comprimidos de liberación prolongada
tacrólimus

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 0,75 mg de tacrólimus (en forma de monohidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos de liberación prolongada
60 comprimidos de liberación prolongada
90 comprimidos de liberación prolongada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.
Una vez al día.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No ingerir el desecante.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Use todos los comprimidos de liberación prolongada dentro de los 45 días siguientes a la apertura del envoltorio de aluminio.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 °C.
Conservar en el envoltorio de aluminio original para protegerlo de la luz

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Envarsus 0,75 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Envarsus 0,75 mg comprimidos de liberación prolongada
tacrólimus

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Chiesi

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP/CAD

4. NÚMERO DE LOTE

LOT/Lote

5. OTROS

Una vez al día.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ENVOLTORIO DE ALUMINIO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Envarsus 0,75 mg comprimidos de liberación prolongada
tacrólimus
Vía oral.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP/CAD

4. NÚMERO DE LOTE

LOT/Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

30 comprimidos

6. OTROS

Use todos los comprimidos de liberación prolongada dentro de los 45 días siguientes a la apertura del envoltorio de aluminio.

Conservar en el envoltorio de aluminio original para protegerlo de la luz.

Una vez al día.

Chiesi

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA CON BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Envarsus 1 mg comprimidos de liberación prolongada
tacrólimus

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 1 mg de tacrólimus (en forma de monohidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos de liberación prolongada
60 comprimidos de liberación prolongada
90 comprimidos de liberación prolongada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.
Una vez al día.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No ingerir el desecante.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Use todos los comprimidos de liberación prolongada dentro de los 45 días siguientes a la apertura del envoltorio de aluminio.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 °C.
Conservar en el envoltorio de aluminio original para protegerlo de la luz

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Envarsus 1 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Envarsus 1 mg comprimidos de liberación prolongada
tacrólimus

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Chiesi

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP/CAD

4. NÚMERO DE LOTE

LOT/Lote

5. OTROS

Una vez al día.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ENVOLTORIO DE ALUMINIO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Envarsus 1 mg comprimidos de liberación prolongada
tacrólimus
Vía oral.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP/CAD

4. NÚMERO DE LOTE

LOT/Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

30 comprimidos

6. OTROS

Use todos los comprimidos de liberación prolongada dentro de los 45 días siguientes a la apertura del envoltorio de aluminio.

Conservar en el envoltorio de aluminio original para protegerlo de la luz.

Una vez al día.

Chiesi

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA CON BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Envarsus 4 mg comprimidos de liberación prolongada
tacrólimus

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 4 mg de tacrólimus (en forma de monohidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos de liberación prolongada
60 comprimidos de liberación prolongada
90 comprimidos de liberación prolongada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.
Una vez al día.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No ingerir el desecante.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Use todos los comprimidos de liberación prolongada dentro de los 45 días siguientes a la apertura del envoltorio de aluminio.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 °C.
Conservar en el envoltorio de aluminio original para protegerlo de la luz

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Envarsus 4 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Envarsus 4 mg comprimidos de liberación prolongada
tacrólimus

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Chiesi

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP/CAD

4. NÚMERO DE LOTE

LOT/Lote

5. OTROS

Una vez al día.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ENVOLTORIO DE ALUMINIO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Envarsus 4 mg comprimidos de liberación prolongada
tacrólimus
Vía oral.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP/CAD

4. NÚMERO DE LOTE

LOT/Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

30 comprimidos

6. OTROS

Use todos los comprimidos de liberación prolongada dentro de los 45 días siguientes a la apertura del envoltorio de aluminio.

Conservar en el envoltorio de aluminio original para protegerlo de la luz.

Una vez al día.

Chiesi

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Envarsus 0,75 mg comprimidos de liberación prolongada Envarsus 1 mg comprimidos de liberación prolongada Envarsus 4 mg comprimidos de liberación prolongada

tacrólimus

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Envarsus y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Envarsus
3. Cómo tomar Envarsus
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Envarsus
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Envarsus y para qué se utiliza

Envarsus contiene el principio activo tacrólimus. Es un inmunosupresor. Después de someterse a un trasplante de riñón o de hígado, su sistema inmunitario intentará rechazar el órgano nuevo.

Envarsus se utiliza para controlar la respuesta inmunitaria de su organismo para permitir que éste acepte el órgano trasplantado.

También es posible que se le recete Envarsus para tratar un rechazo que se esté produciendo de su hígado, riñón, corazón u otro órgano trasplantado, en caso de que algún tratamiento anterior no haya logrado controlar esta respuesta inmunitaria después de su trasplante.

Envarsus se utiliza para el tratamiento en adultos.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Envarsus

No tome Envarsus

- si es alérgico al tacrólimus o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si es alérgico a sirólimus o a cualquier otro antibiótico macrólido (p. ej., eritromicina, claritromicina, josamicina).

Advertencias y precauciones

Envarsus contiene el principio activo tacrólimus presentado en una formulación de liberación prolongada. Envarsus se toma una vez al día y **no** se puede intercambiar con otros medicamentos que contienen tacrólimus (de liberación inmediata o prolongada) con una dosis equivalente.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Envarsus si:

- sufre o ha sufrido problemas hepáticos;
- ha sufrido diarrea durante más de un día.
- está tomando alguno de los medicamentos que figuran a continuación en el epígrafe «Otros medicamentos y Envarsus»;
- tiene una alteración de la actividad eléctrica del corazón llamada «prolongación del QT».
- un fuerte dolor abdominal acompañado o no de otros síntomas, como escalofríos, fiebre, náuseas o vómitos;
- una infección que dé lugar a problemas renales o síntomas neurológicos;
- dolor de cabeza, alteración del estado mental, convulsiones y alteraciones visuales;
- debilidad, cambio en el color de la piel o los ojos, fácil propensión a los moretones, infección, tos, anemia;
- tiene o ha tenido lesiones en los vasos sanguíneos de menor tamaño, conocidas como microangiopatía trombótica/púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome hemolítico urémico. Informe a su médico si desarrolla fiebre, hematomas debajo de la piel (pueden aparecer como puntos rojos), cansancio inexplicable, confusión, coloración amarillenta de la piel o los ojos, descenso en el volumen de orina, pérdida de visión y convulsiones (ver sección 4). Cuando se toma tacrólimus junto con sirólimus o everólimus, el riesgo de que aparezcan estos síntomas puede aumentar.

Por favor, evite tomar cualquier preparado a base de plantas, p. ej., la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) o cualquier otro producto a base de plantas, ya que esto puede afectar la efectividad y la dosis de Envarsus que necesita recibir. Si tiene alguna duda, por favor, consulte a su médico antes de tomar cualquier producto o preparado a base de plantas.

Es posible que su médico tenga que ajustarle la dosis de Envarsus o decida interrumpir el tratamiento con tacrólimus.

Debe mantener un contacto habitual con su médico. De vez en cuando, su médico podrá tener que realizarle pruebas o análisis de sangre, orina, corazón u oculares para determinar la dosis adecuada de Envarsus.

Debe limitar su exposición a la luz solar y a la radiación ultravioleta (UV) mientras esté tomando Envarsus. Esto se debe a que los inmunosupresores pueden aumentar el riesgo de sufrir cáncer de piel. Utilice ropa protectora adecuada y un protector solar con un factor de protección alto.

Niños y adolescentes

El uso de Envarsus no está recomendado en niños y adolescentes menores de 18 años.

Otros medicamentos y Envarsus

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluidos los de venta sin receta y los medicamentos a base de plantas.

No se recomienda tomar Envarsus con ciclosporina (otro medicamento empleado para la prevención del rechazo de un órgano trasplantado).

Si necesita visitar a un médico diferente de su especialista en trasplantes, diga al médico que está tomando tacrólimus. Es posible que su médico necesite consultar a su especialista en trasplantes si usted debe usar otro medicamento que pudiera aumentar o reducir su nivel sanguíneo de tacrólimus.

Las concentraciones sanguíneas de Envarsus pueden verse afectadas por otros medicamentos que tome y viceversa, las concentraciones sanguíneas de otros medicamentos pueden verse afectadas por la toma de Envarsus, lo que podría requerir la interrupción, el aumento o la disminución de la dosis de Envarsus.

Algunos pacientes han experimentado aumentos en los niveles sanguíneos de tacrólimus mientras tomaban otros medicamentos. Esto podría provocar efectos adversos graves, tales como problemas de riñón, problemas del sistema nervioso y trastornos del ritmo cardíaco (ver sección 4).

El efecto sobre los niveles sanguíneos de Envarsus se puede producir muy pronto tras empezar a usar otro medicamento, así que puede que sea necesario monitorizar el nivel sanguíneo de Envarsus de manera frecuente y continuada durante los primeros días de uso de otro medicamento y con frecuencia mientras continúe su uso. Algunos otros medicamentos pueden provocar que los niveles sanguíneos de tacrólimus se reduzcan, lo que puede aumentar el riesgo de rechazo del órgano trasplantado. En particular, debe informar a su médico si está tomando o ha tomado recientemente medicamentos como:

- antimicóticos y antibióticos, especialmente los conocidos como antibióticos macrólidos, empleados para tratar infecciones (p. ej., quetoconazol, fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, clotrimazol, isavuconazol, miconazol, caspofungina, telitromicina, eritromicina, claritromicina, josamicina, azitromicina, rifampicina, rifabutina, isoniazida y flucloxacilina)
- letermovir, utilizado para prevenir enfermedades causadas por el CMV (citomegalovirus humano)
- inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., ritonavir, nelfinavir, saquinavir), el medicamento potenciador cobicistat y los comprimidos combinados o inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósidos para VIH (efavirenz, etravirina, nevirapina) empleados para tratar la infección por el VIH
- inhibidores de la proteasa del VHC (p. ej., telaprevir, boceprevir, la combinación de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir, elbasvir/grazoprevir y glecaprevir/pibrentasvir), empleados para tratar la hepatitis C
- nilotinib e imatinib, idelalisib, ceritinib, crizotinib, apalutamida, enzalutamida o mitotano (empleados para tratar ciertos cánceres)
- ácido micofenólico, empleado para deprimir el sistema inmunitario con el fin de prevenir el rechazo del trasplante
- medicamentos para tratar la úlcera de estómago y el reflujo ácido (p. ej., omeprazol, lansoprazol o cimetidina)
- antieméticos, empleados para tratar las náuseas y los vómitos (p. ej., metaclopramida)
- cisaprida o el antiácido hidróxido de aluminio y magnesio, empleado para tratar la pirosis
- la píldora anticonceptiva u otros tratamientos hormonales con etinilestradiol, tratamientos hormonales con danazol
- medicamentos empleados para tratar la hipertensión arterial o problemas cardíacos (p. ej., nifedipino, nicardipino, diltiazem y verapamilo)
- antiarrítmicos (p. ej., amiodarona) empleados para controlar la arritmia (latidos irregulares del corazón)
- medicamentos conocidos como «estatinas», empleados para tratar la elevación del colesterol y los triglicéridos
- carbamazepina, fenitoína o fenobarbital, empleados para tratar la epilepsia
- metamizol, empleado para tratar el dolor y la fiebre
- los corticosteroides prednisolona y metilprednisolona, pertenecientes a la clase de los corticoesteroides y empleados para tratar inflamaciones o para deprimir el sistema inmunitario (p. ej., en caso de rechazo del trasplante)
- nefazodona, empleada para tratar la depresión
- medicamentos a base de plantas que contengan hipérico (hierba de San Juan) o extractos de *Schisandra sphenanthera*
- cannabidiol (su uso incluye, entre otros, el tratamiento de las crisis epilépticas)

Informe a su médico si está recibiendo tratamiento para la hepatitis C. El tratamiento farmacológico para la hepatitis C puede hacer que cambie su función hepática y puede afectar a los niveles sanguíneos de tacrólimus. Los niveles sanguíneos de tacrólimus pueden reducirse o aumentar dependiendo de los medicamentos recetados para la hepatitis C. Es posible que su médico necesite monitorizar estrechamente los niveles sanguíneos de tacrólimus y hacer los ajustes necesarios de la dosis de tacrólimus después de iniciar el tratamiento para la hepatitis C.

Informe a su médico en caso de que esté tomando o necesite tomar ibuprofeno (empleado para tratar la fiebre, la inflamación y el dolor), antibióticos (cotrimoxazol, vancomicina o antibióticos aminoglucósidos como gentamicina), anfotericina B (empleada para tratar las infecciones micóticas) o antivirales (empleados para tratar las infecciones víricas, p. ej., aciclovir, ganciclovir, cidofovir, foscarnet). Estos medicamentos pueden agravar los problemas del riñón o del sistema nervioso si se toman junto con Envarsus.

Informe a su médico si está tomando sirólimus o everólimus. Cuando se toma tacrólimus junto con sirólimus o everólimus, el riesgo de que aparezca microangiopatía trombótica, púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome hemolítico urémico puede aumentar (ver sección 4).

Mientras esté tomando Envarsus su médico también necesitará saber si está tomando suplementos de potasio o determinados diuréticos empleados para la insuficiencia cardíaca, la hipertensión y la nefropatía (p. ej., amilorida, triamtereno o espirolactona), o los antibióticos trimetoprima o cotrimoxazol, que pueden aumentar los niveles de potasio en su sangre, antiinflamatorios no esteroideos (AINE, como el ibuprofeno) empleados para tratar la fiebre, la inflamación y el dolor, anticoagulantes o medicamentos orales para la diabetes.

Informe a su médico con antelación en caso de que necesite recibir cualquier vacuna.

Toma de Envarsus con alimentos y bebidas

Evite tomar pomelo (tampoco en zumo) mientras esté recibiendo tratamiento con Envarsus, dado que puede afectar a la concentración de este medicamento en la sangre.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Un estudio evaluó los resultados del embarazo en mujeres tratadas con tacrólimus y con otros inmunosupresores. Aunque en este estudio no hubo suficiente evidencia para sacar conclusiones, se reportaron tasas más altas de aborto espontáneo entre pacientes con trasplante de hígado y riñón tratadas con tacrólimus, así como tasas más altas de hipertensión persistente, asociada con pérdida de proteínas en la orina, entre pacientes de trasplante de riñón que se desarrolla durante el embarazo o el período posparto (una condición llamada preeclampsia). No se encontró un mayor riesgo de defectos congénitos graves asociados con el uso de Envarsus.

Tacrólimus pasa a la leche materna. Por consiguiente, no debe dar el pecho mientras esté tomando Envarsus.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca ni utilice herramientas ni máquinas si se siente mareado o somnoliento, o si tiene problemas para ver con claridad después de tomar Envarsus. Estos efectos son más frecuentes si además toma alcohol.

Envarsus contiene lactosa

Envarsus contiene lactosa (azúcar de la leche).

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

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar Envarsus

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Este medicamento solo debe ser recetado por médicos con experiencia en el tratamiento de pacientes trasplantados.

Información importante

Asegúrese de que se le administre siempre el mismo medicamento a base de tacrólimus cada vez que vaya a recoger su prescripción, salvo que su especialista en trasplantes haya acordado cambiarle dicho medicamento por otro.

Este medicamento solo se debe tomar una vez al día. En caso de que el aspecto de este medicamento no sea el habitual, o hayan cambiado las instrucciones de administración de la dosis, consulte a su médico o farmacéutico lo antes posible para asegurarse de estar tomando el medicamento correcto.

Cuánto Envarsus tengo que tomar

Su médico determinará a partir de su peso corporal la dosis inicial destinada a prevenir el rechazo de su órgano trasplantado.

Las dosis diarias iniciales inmediatamente después del trasplante se situarán por lo general dentro del siguiente intervalo 0,11-0,17 mg diarios por kg de peso corporal en función de cuál haya sido el órgano trasplantado. Es posible que se usen las mismas dosis para tratar el rechazo.

La dosis que reciba dependerá de su estado general y de los demás inmunosupresores que esté tomando. Tras el inicio de su tratamiento con este medicamento, su médico le realizará frecuentemente análisis sanguíneos para definir la dosis correcta. A continuación, se le realizarán análisis de sangre con regularidad para que su médico defina la dosis correcta y la ajuste. Su médico generalmente le reducirá la dosis de Envarsus una vez que su situación se haya estabilizado.

Cómo tengo que tomar los comprimidos de Envarsus

Envarsus se toma por vía oral una vez al día, generalmente con el estómago vacío.

Tome los comprimidos inmediatamente después de haberlos extraído del blíster. Los comprimidos se deben tragar **enteros** con la ayuda de un vaso de agua. No se trague el desecante incluido en el envoltorio de aluminio.

Cuánto tiempo tengo que tomar los comprimidos de Envarsus

Tendrá que tomar Envarsus a diario mientras necesite inmunosupresión para prevenir el rechazo de su órgano trasplantado. Debe mantener un contacto regular con su médico.

Si toma más Envarsus del que debe

Si toma accidentalmente una dosis excesiva de Envarsus, póngase inmediatamente en contacto con su médico o con el servicio de urgencias del hospital más cercano.

Si olvidó tomar Envarsus

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Tome el comprimido tan pronto como sea posible el mismo día.

Si interrumpe el tratamiento con Envarsus

La interrupción del tratamiento con Envarsus puede aumentar el riesgo de rechazo del órgano trasplantado. No interrumpa el tratamiento a no ser que se lo diga su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Tacrólimus reduce la acción del mecanismo de defensa del organismo (el sistema inmunitario), lo que le hará perder facultades para luchar contra las infecciones. Por consiguiente, es posible que sea más propenso a sufrir infecciones mientras esté tomando Envarsus. Algunas infecciones pueden ser graves

o fatales y pueden incluir infecciones provocadas por bacterias, virus, hongos, parásitos u otras infecciones.

Informe a su médico inmediatamente si tiene síntomas de una infección, incluyendo:

- Fiebre, tos, dolor de garganta, sensación de debilidad o malestar general
- Pérdida de memoria, problemas para pensar, dificultad para andar o pérdida de visión – estos síntomas pueden ser debidos a una infección del cerebro muy rara y grave que puede ser fatal (leucoencefalopatía multifocal progresiva [LMP])

Póngase inmediatamente en contacto con su médico en caso de que experimente efectos graves.

Pueden producirse efectos graves, incluidas reacciones alérgicas y anafilácticas. Se han comunicado tumores benignos y malignos tras el tratamiento con Envarsus.

Informe a su médico inmediatamente si tiene sospechas de sufrir alguno de los siguientes efectos adversos graves:

Efectos adversos graves frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Perforación gastrointestinal: fuerte dolor abdominal acompañado o no con otros síntomas como pueden ser escalofríos, fiebre, náuseas o vómitos.
- Función insuficiente de su órgano trasplantado.
- Visión borrosa.

Efectos adversos graves poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Microangiopatía trombótica (lesiones en los vasos sanguíneos de menor tamaño) incluido el síndrome hemolítico urémico con los siguientes síntomas: volumen de orina bajo o nulo (fallo renal agudo), cansancio extremo, coloración amarillenta de la piel o los ojos (ictericia) y hematomas o sangrado anormal y signos de infección.

Efectos adversos graves raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas):

- Púrpura trombocitopénica trombótica: incluye lesiones en los vasos sanguíneos de menor tamaño y se caracteriza por fiebre y hematomas debajo de la piel que pueden aparecer como puntos rojos, con o sin un cansancio extremo inexplicable, confusión, coloración amarillenta de la piel o los ojos (ictericia), con síntomas de fallo renal agudo (volumen de orina bajo o nulo), pérdida de visión y convulsiones.
- Necrólisis epidérmica tóxica: erosión y aparición de ampollas en la piel o en las membranas mucosas, piel enrojecida e hinchada que puede descamarse en amplias partes del cuerpo.
- Ceguera.

Efectos adversos graves muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas):

- Síndrome de Stevens-Johnson: inexplicable dolor de piel generalizado, hinchazón facial, enfermedad grave con formación de ampollas en la piel, boca, ojos y genitales, ronchas, hinchazón de la lengua, erupción cutánea roja o púrpura que se propaga, descamación de la piel.
- *Torsades de pointes*: cambio en la frecuencia cardíaca que puede venir o no acompañado de síntomas como dolor de pecho (angina de pecho), desmayos, vértigos o náuseas, palpitaciones (sintiendo los latidos cardíacos) y dificultad para respirar.

Efectos adversos graves de frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Infecciones oportunistas (bacterianas, fúngicas, víricas y protozoarias): diarrea prolongada, fiebre y dolor de garganta.
- Se han comunicado tumores benignos y malignos tras el tratamiento como resultado de la inmunosupresión, incluyendo cánceres de piel malignos y un tipo de cáncer raro que puede incluir lesiones de la piel conocido como sarcoma de Kaposi. Los síntomas incluyen alteraciones en la piel como nuevas coloraciones o cambios en las existentes, lesiones o bultos.
- Se han comunicado casos de aplasia eritrocitaria pura (una reducción muy considerable del recuento de glóbulos rojos), anemia hemolítica (disminución del número de glóbulos rojos debido a una rotura anormal de éstos acompañado de cansancio) y neutropenia febril (una disminución en el tipo de glóbulos blancos que combaten las infecciones, acompañada de fiebre). No se conoce la frecuencia exacta con la que ocurren estos efectos adversos. Puede no

tener síntomas o dependiendo de las condiciones de gravedad usted puede sentir: fatiga, apatía, palidez anormal de la piel (palidez), dificultad para respirar, mareo, dolor de cabeza, dolor de pecho y sensación de frío en manos y pies.

- Casos de agranulocitosis (una disminución considerable en el número de glóbulos blancos acompañado de llagas en la boca, fiebre e infección[es]). Puede no tener síntomas o puede sentir fiebre, escalofríos y dolor de garganta de forma repentina.
- Reacciones alérgicas y anafilácticas con los síntomas siguientes: erupción cutánea con picazón repentina (ronchas), hinchazón de manos, pies, tobillos, cara, labios, boca o garganta (que pueden causar dificultad para tragar o respirar) y puede sentir que se va a desmayar.
- Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR): dolor de cabeza, confusión, cambios de estado de ánimo, ataques y alteraciones de la visión. Estos podrían ser signos de un trastorno conocido como síndrome de encefalopatía posterior reversible, que se ha comunicado en algunos pacientes tratados con tacrólimus.
- Neuropatía óptica (alteración del nervio óptico): problemas de visión como visión borrosa, cambios en la visión de los colores, dificultad para ver detalles o reducción del campo visual.

Después de recibir Envarsus también se pueden producir los efectos adversos siguientes y pueden ser graves:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Aumento de la concentración de azúcar o de potasio en la sangre, diabetes mellitus
- Dificultad para conciliar el sueño
- Temblores, dolor de cabeza
- Aumento de la presión arterial
- Alteraciones en las pruebas funcionales hepáticas
- Diarrea, náuseas
- Problemas renales

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Reducción del número de ciertas células sanguíneas (plaquetas, glóbulos rojos o glóbulos blancos), aumento del número de glóbulos blancos, cambios en el número de glóbulos rojos (observados en los análisis de sangre)
- Reducción de la concentración de magnesio, fosfato, potasio, calcio o sodio en la sangre, sobrecarga de líquidos (hipervolemia), aumento de la concentración sanguínea de ácido úrico o lípidos, disminución del apetito, pérdida del apetito, aumento de la acidez de la sangre, otros cambios en las sales sanguíneas (observados en los análisis de sangre)
- Síntomas de ansiedad, confusión y desorientación, depresión, cambios del estado de ánimo, pesadillas, alucinaciones, trastornos mentales
- Ataques, alteraciones del estado de consciencia, hormigueo y adormecimiento (en ocasiones doloroso) de las manos y los pies, mareo, trastorno de la capacidad para escribir, alteraciones del sistema nervioso
- Aumento de la sensibilidad a la luz, trastornos oculares
- Pitidos en los oídos
- Reducción del flujo sanguíneo a los vasos sanguíneos del corazón, aceleración de los latidos cardiacos
- Hemorragia, bloqueo parcial o completo de los vasos sanguíneos, disminución de la presión arterial
- Falta de aliento, cambios en el tejido pulmonar, acumulación de líquido en torno al pulmón, inflamación de la faringe, tos, síntomas pseudogripales
- Inflamaciones o úlceras que causan dolor abdominal o diarrea, hemorragia estomacal, inflamaciones o úlceras bucales, acumulación de fluido en el vientre, vómitos, dolores abdominales, indigestión, estreñimiento, flatulencia, meteorismo, heces blandas, problemas de estómago
- Trastornos biliares, coloración amarillenta de la piel debido a problemas hepáticos, daños en el tejido hepático e inflamación del hígado
- Prurito, erupción cutánea, pérdida de cabello, acné, aumento de la sudoración
- Dolor en las articulaciones, las extremidades o la espalda, calambres musculares

- Funcionamiento insuficiente de los riñones, reducción de la producción de orina, alteración de la micción o dolor al orinar
- Debilidad general, fiebre, acumulación de fluido en el organismo, dolor y molestias, aumento de la concentración sanguínea de la enzima fosfatasa alcalina, aumento de peso, sensación de temperatura alterada

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Cambios en la coagulación de la sangre, reducción del número de todos los tipos de células sanguíneas (observada en los análisis de sangre)
- Deshidratación
- Comportamiento psicótico, como ideas delirantes, alucinaciones y confusión
- Reducción de proteínas o azúcar en la sangre, aumento de fosfatos en la sangre
- Coma, hemorragia cerebral, apoplejía, parálisis, trastorno cerebral, alteraciones del habla y del lenguaje, problemas de memoria
- Opacidad del cristalino, incapacidad total o parcial para oír
- Latidos cardiacos irregulares, parada del latido del corazón, reducción del funcionamiento del corazón, trastorno de miocardio, aumento del tamaño del miocardio, latidos cardiacos más fuertes, alteraciones en el electrocardiograma, alteraciones en la frecuencia cardiaca y en el pulso
- Coágulo sanguíneo en una vena de una extremidad, shock
- Dificultad para respirar, trastornos de las vías respiratorias, asma
- Inflamación aguda o crónica del páncreas, inflamación del revestimiento de la pared interna del abdomen, obstrucción intestinal, aumento de la concentración sanguínea de la enzima amilasa, reflujo del contenido del estómago en la garganta, retraso en la defecación
- Inflamación de la piel, sensación de escozor ante la luz solar
- Trastornos en las articulaciones
- Incapacidad para orinar, menstruación dolorosa y sangrado menstrual anómalo
- Fallo multiorgánico, enfermedad pseudogripal, aumento de la sensibilidad al calor y al frío, sensación de presión en el pecho, nervios o sensación rara, aumento de la enzima lactato deshidrogenasa en la sangre, pérdida de peso

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas):

- Pequeñas hemorragias cutáneas debido a coágulos sanguíneos
- Aumento de la rigidez muscular
- Sordera
- Acumulación de líquido alrededor del corazón
- Dificultad aguda para respirar
- Formación de quistes en el páncreas, estado previo a una obstrucción intestinal
- Problemas con el flujo sanguíneo del hígado
- Enfermedad grave con formación de ampollas en la piel, la boca, los ojos y los genitales
- Aumento de la producción de pelo
- Sed, caídas, sensación de tirantez en el pecho, pérdida de movilidad, úlcera

Efectos adversos muy raros (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 000 personas):

- Debilidad muscular
- Trastornos auditivos
- Alteraciones en las exploraciones cardiacas
- Insuficiencia hepática
- Dolor al orinar, con presencia de sangre en la orina
- Aumento del tejido graso

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Envarsus

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja, el blíster y el envoltorio después de «EXP». La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 25 °C

Conservar dentro del envoltorio de aluminio original para protegerlo de la luz.

Use todos los comprimidos de liberación prolongada dentro de los 45 días siguientes a la apertura del envoltorio de aluminio.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Envarsus

- El principio activo es tacrólimus.

Envarsus 0,75 mg comprimidos de liberación prolongada

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 0,75 mg de tacrólimus (en forma de monohidrato).

Envarsus 1 mg comprimidos de liberación prolongada

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 1 mg de tacrólimus (en forma de monohidrato).

Envarsus 4 mg comprimidos de liberación prolongada

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 4 mg de tacrólimus (en forma de monohidrato).

- Los demás componentes son hipromelosa, lactosa monohidrato, macrogol 6000, poloxámero 188, estearato de magnesio, ácido tartárico (E334), hidroxitolueno butilado (E321) y dimeticona 350.

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos de liberación prolongada de Envarsus 0,75 mg son de forma ovalada, de color entre blanco y hueso, y están grabados con el texto «0.75» en una cara y «TCS» en la otra.

Los comprimidos de liberación prolongada de Envarsus 1 mg son de forma ovalada, de color entre blanco y hueso, y están grabados con el texto «1» en una cara y «TCS» en la otra.

Los comprimidos de liberación prolongada de Envarsus 4 mg son de forma ovalada, de color entre blanco y hueso, y están grabados con el texto «4» en una cara y «TCS» en la otra.

Envarsus se suministra en blísters de PVC/Al que contienen 10 comprimidos. Se incluyen 3 blísters envasados juntos en un envoltorio protector de aluminio con desecante. Se comercializan envases de 30, 60 y 90 comprimidos de liberación prolongada.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Alemania

o bien

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

o bien

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Austria

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

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

France

Chiesi S.A.S
Tél: +33 1 47688899

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

Ireland

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

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO IV

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS
CONDICIONES DE LA(S) AUTORIZACIÓN(ES) DE COMERCIALIZACIÓN**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para tacrólimus (formulaciones sistémicas), las conclusiones científicas del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) son las siguientes:

A la vista de los datos disponibles sobre casos de sarcoma de Kaposi procedentes de datos de ensayos clínicos, la literatura y notificaciones espontáneas, incluyendo casos con una relación temporal estrecha y una serie de casos con un desenlace mortal, y en vista de un mecanismo de acción plausible, el ponente del PRAC considera que la existencia de una relación causal entre tacrólimus sistémico y sarcoma de Kaposi es, al menos, una posibilidad razonable. El PRAC ha concluido que la información del producto de medicamentos que contienen tacrólimus sistémico se debe modificar en consecuencia.

El CHMP está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para tacrólimus (formulaciones sistémicas), el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen tacrólimus (formulaciones sistémicas) no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de las autorizaciones de comercialización.