ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Envarsus 0,75 mg compresse a rilascio prolungato
Envarsus 1 mg compresse a rilascio prolungato
Envarsus 4 mg compresse a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Envarsus 0,75 mg compresse a rilascio prolungato

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 0,75 mg di tacrolimus (come monoidrato).

Eccipiente con effetti noti
Ogni compressa contiene 41,7 mg di lattosio monoidrato.

Envarsus 1 mg compresse a rilascio prolungato

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 1 mg di tacrolimus (come monoidrato).

Eccipiente con effetti noti
Ogni compressa contiene 41,7 mg di lattosio monoidrato.

Envarsus 4 mg compresse a rilascio prolungato

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 4 mg di tacrolimus (come monoidrato).

Eccipiente con effetti noti
Ogni compressa contiene 104 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio prolungato.

Envarsus 0,75 mg compresse a rilascio prolungato

Compressa ovale, non rivestita, di colore da bianco a biancastro, con impresso "0.75" su un lato e "TCS" sull'altro lato.

Envarsus 1 mg compresse a rilascio prolungato

Compressa ovale, non rivestita, di colore da bianco a biancastro, con impresso "1" su un lato e "TCS" sull'altro lato.

Envarsus 4 mg compresse a rilascio prolungato

Compressa ovale, non rivestita, di colore da bianco a biancastro, con impresso "4" su un lato e "TCS" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Profilassi del rigetto del trapianto negli adulti riceventi trapianto allogenico di rene o di fegato.

Trattamento del rigetto allogenico resistente al trattamento con altri immunosoppressori nei pazienti adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Envarsus è una formulazione orale di tacrolimus in dose unica giornaliera. La terapia con tacrolimus richiede un attento monitoraggio da parte di personale adeguatamente qualificato e attrezzato. La prescrizione di questo medicinale e le eventuali modifiche della terapia immunosoppressiva devono essere iniziate unicamente da medici con esperienza nella terapia immunosoppressiva e nella gestione dei pazienti trapiantati.

Lo scambio involontario, non intenzionale o senza supervisione tra le formulazioni di tacrolimus a rilascio immediato o a rilascio prolungato è pericoloso. Ció può portare al rigetto dell'organo o a un aumento dell'incidenza di reazioni avverse, compresa un'immunosoppressione scarsa o eccessiva, effetti dovuti a differenze clinicamente rilevanti nell'esposizione sistemica a tacrolimus. I pazienti devono essere mantenuti in terapia con una singola formulazione di tacrolimus con il regime posologico giornaliero corrispondente; eventuali cambi della formulazione o del regime devono avvenire solo con l'attenta supervisione di uno specialista in trapianti (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). Dopo il passaggio ad una qualsiasi formulazione alternativa, è necessario effettuare un monitoraggio terapeutico del farmaco, con aggiustamenti della dose per assicurare il mantenimento dell'esposizione sistemica a tacrolimus.

<u>Posologia</u>

Le dosi iniziali raccomandate, riportate sotto, devono servire soltanto come indicazione generale. Nella fase iniziale del periodo post-operatorio tacrolimus viene normalmente somministrato in associazione ad altri immunosoppressori. La dose può variare in base al regime immunosoppressivo prescelto.

Il dosaggio di Envarsus deve basarsi principalmente sulle valutazioni dei segni clinici di rigetto e sulla tollerabilità del singolo paziente, coadiuvate dal monitoraggio del livello ematico (vedere di seguito il paragrafo "Monitoraggio terapeutico del farmaco"). Se sono evidenti segni clinici di rigetto, deve essere considerata una modifica del regime immunosoppressivo.

Poiché tacrolimus è una sostanza caratterizzata da bassa clearance, gli aggiustamenti della dose possono richiedere diversi giorni prima che venga raggiunto lo *steady state*.

Per impedire il rigetto del trapianto, è necessario mantenere l'immunosoppressione; di conseguenza, non è possibile indicare alcun limite per la durata della terapia orale.

Solitamente le dosi di Envarsus vengono ridotte nel periodo successivo al trapianto. I cambiamenti clinici del paziente nel periodo post-trapianto possono alterare la farmacocinetica di tacrolimus con la necessità di ulteriori aggiustamenti della dose.

<u>Dose dimenticata</u>
Un'eventuale dose dimenticata deve essere assunta dal paziente non appena possibile, il giorno stesso. Il paziente non deve assumere una dose doppia il giorno successivo.

Profilassi del rigetto del trapianto di rene
La terapia con Envarsus deve iniziare con una dose pari a 0,17 mg/kg/die somministrata una volta al giorno, al mattino. La somministrazione deve cominciare entro 24 ore dal termine dell'intervento chirurgico.

Profilassi del rigetto del trapianto di fegato
La terapia con Envarsus deve iniziare con una dose pari a 0,11-0,13 mg/kg/die somministrata una volta al giorno, al mattino. La somministrazione deve cominciare entro 24 ore dal termine dell'intervento chirurgico.

Trasferimento dei pazienti trattati con Prograf o Advagraf ad Envarsus – trapianto allogenico
Envarsus **non** è intercambiabile, a parità di dose, con altri medicinali esistenti che contengono tacrolimus (a rilascio immediato o a rilascio prolungato).
I pazienti sottoposti a trapianto allogenico, in terapia di mantenimento con Prograf (a rilascio immediato) due volte al giorno, o con Advagraf (una volta al giorno), che richiedono il passaggio ad Envarsus una volta al giorno, devono essere trasferiti su una base di dose giornaliera totale di 1:0,7 (mg:mg); pertanto, la dose di mantenimento di Envarsus deve essere inferiore del 30% alla dose di Prograf o Advagraf.

In pazienti stabilizzati trasferiti da tacrolimus in formulazioni a rilascio immediato (due volte al giorno) ad Envarsus (una volta al giorno) su una base di dose giornaliera totale di 1:0,7 (mg:mg), l'esposizione media sistemica a tacrolimus (AUC_{0-24}) è stata simile a quella di tacrolimus a rilascio immediato. Il rapporto fra i livelli di valle di tacrolimus (C_{24}) e l'esposizione sistemica (AUC_{0-24}) per Envarsus è simile a quello di tacrolimus a rilascio immediato.
Non sono stati condotti studi sul trasferimento dei pazienti da Advagraf ad Envarsus; tuttavia, i dati dai volontari sani fanno pensare che sia applicabile lo stesso tasso di conversione rispetto al trasferimento da Prograf a Envarsus.
Nel trasferimento da formulazioni di tacrolimus a rilascio immediato (per es. Prograf capsule) o da Advagraf capsule a rilascio prolungato ad Envarsus, i livelli di valle di tacrolimus devono essere misurati prima del trasferimento stesso ed entro due settimane dal trasferimento. Devono essere effettuati aggiustamenti della dose per assicurare il mantenimento di un’esposizione sistemica analoga dopo il passaggio. Si ricorda che i pazienti di etnia nera possono richiedere una dose superiore per raggiungere i livelli di valle desiderati.

Conversione da ciclosporina a tacrolimus
È necessario procedere con attenzione nel trasferimento dei pazienti dalla terapia con ciclosporina alla terapia a base di tacrolimus (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). La somministrazione di ciclosporina e tacrolimus in associazione non è consigliata. La terapia con tacrolimus deve essere iniziata dopo avere preso in considerazione le concentrazioni ematiche di ciclosporina e le condizioni cliniche del paziente. La somministrazione deve essere ritardata in presenza di elevati livelli ematici di ciclosporina. Nella pratica, la terapia a base di tacrolimus viene avviata da 12 a 24 ore dopo l'interruzione della ciclosporina. Il monitoraggio dei livelli ematici di ciclosporina deve continuare anche dopo la conversione alla nuova terapia, in quanto la clearance della ciclosporina può esserne influenzata.

Trattamento del rigetto del trapianto allogenico
Per gestire gli episodi di rigetto sono stati utilizzati l’aumento del dosaggio di tacrolimus, l’associazione di terapie supplementari con corticosteroidi e l’introduzione di brevi cicli di trattamento con anticorpi mono/policlonali. Se si riscontrano segni di tossicità quali reazioni avverse gravi (vedere paragrafo 4.8), può essere necessario ridurre la dose di Envarsus.

Trattamento del rigetto del trapianto allogenico in seguito a trapianto di rene o di fegato
Per la conversione da altri immunosoppressori a tacrolimus una volta al giorno, il trattamento deve cominciare con la dose orale iniziale raccomandata per la profilassi del rigetto del trapianto, rispettivamente per il trapianto di rene e di fegato.

Monitoraggio terapeutico del farmaco

La dose deve basarsi principalmente sulle valutazioni cliniche del rigetto e sulla tollerabilità in ogni singolo paziente, coadiuvate dal monitoraggio dei livelli di valle di tacrolimus nel sangue intero.

Quale aiuto per ottimizzare la dose, sono disponibili vari test immunologici al fine di stabilire le concentrazioni di tacrolimus nel sangue intero. Il confronto dei livelli ematici del singolo paziente nella pratica clinica con i valori pubblicati in letteratura deve essere fatto con attenzione e conoscenza del metodo d'analisi usato. Nell'attuale pratica clinica, il monitoraggio dei livelli nel sangue intero avviene con metodiche di immunodosaggio. Il rapporto fra i livelli di valle di tacrolimus e l'esposizione sistemica (AUC_{0-24}) è ben correlato ed è simile tra la formulazione a rilascio immediato ed Envarsus.

I livelli ematici di valle di tacrolimus devono essere monitorati nel periodo successivo al trapianto. È necessario rilevare i livelli ematici di valle di tacrolimus dopo circa 24 ore dalla ultima somministrazione di Envarsus, appena prima della dose successiva. Inoltre, i livelli ematici di valle di tacrolimus devono essere monitorati costantemente dopo il trasferimento da prodotti a base di tacrolimus, aggiustamenti della dose, cambiamenti nel regime immunosoppressivo, oppure in caso di co-somministrazione di sostanze in grado di alterare le concentrazioni di tacrolimus nel sangue intero (vedere paragrafo 4.5). La frequenza del monitoraggio dei livelli ematici deve basarsi sulle esigenze cliniche. Poiché tacrolimus è una sostanza caratterizzata da bassa clearance, prima che gli aggiustamenti della dose di Envarsus portino allo *steady state* desiderato possono essere necessari vari giorni.

I dati derivanti dagli studi clinici suggeriscono che gran parte dei pazienti può essere trattata con successo mantenendo i livelli ematici di valle di tacrolimus al di sotto di 20 ng/mL. È necessario prendere in considerazione le condizioni cliniche del paziente, al momento di interpretare i livelli nel sangue intero. Nella pratica clinica, nel periodo immediatamente successivo al trapianto, i livelli di valle nel sangue intero sono generalmente compresi nell'intervallo tra i 5-20 ng/mL nei pazienti con trapianto di rene, e nell'intervallo tra i 5-15 ng/mL nella successiva terapia di mantenimento.

Popolazioni particolari

Pazienti anziani (> 65 anni)
Attualmente non vi sono evidenze disponibili che indichino la necessità di aggiustare la dose nei pazienti anziani.

Compromissione epatica
Nei pazienti con compromissione epatica severa può essere necessario ridurre la dose per mantenere i livelli ematici di valle di tacrolimus entro i limiti raccomandati.

Compromissione renale
Poiché la farmacocinetica di tacrolimus non è influenzata dalla funzionalità renale (vedere paragrafo 5.2), non sono necessari aggiustamenti della dose. Tuttavia, a causa del potenziale nefrotossico di tacrolimus, si raccomanda un attento monitoraggio della funzionalità renale (incluse le valutazioni periodiche delle concentrazioni della creatinina sierica, il calcolo della clearance della creatinina e il controllo della diuresi).

Etnia
Rispetto ai soggetti caucasici, i pazienti di etnia nera possono richiedere dosi superiori di tacrolimus per raggiungere livelli di valle analoghi. Negli studi clinici i pazienti trasferiti da Prograf due volte al giorno, sono stati trasferiti ad Envarsus a 1:0,85 (mg:mg).

Genere
Non è stato evidenziato che pazienti maschi e femmine richiedano dosi diverse per raggiungere livelli di valle simili.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di Envarsus nei bambini di età inferiore ai 18 anni non sono state ancora stabilite.
Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Envarsus è una formulazione orale di tacrolimus da assumere in dose unica giornaliera. Si raccomanda di somministrare una volta al giorno, al mattino, la dose orale giornaliera di Envarsus.
Le compresse devono essere ingerite intere con un liquido (preferibilmente acqua) immediatamente dopo averle estratte dal blister. Per massimizzare l'assorbimento, generalmente Envarsus deve essere assunto a stomaco vuoto (vedere paragrafo 5.2).
I pazienti devono essere avvertiti di non ingerire il disidratante.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Ipersensibilità ad altri macrolidi.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Con tacrolimus sono stati segnalati errori di terapia, compresa la sostituzione involontaria, o non intenzionale o senza supervisione tra le formulazioni di tacrolimus a rilascio immediato o a rilascio prolungato. Questo ha portato a reazioni avverse gravi, compreso il rigetto dell'organo trapiantato, o ad altre reazioni avverse potenzialmente dovuta a un'esposizione insufficiente o eccessiva a tacrolimus. I pazienti devono essere mantenuti in terapia con una singola formulazione di tacrolimus con il regime posologico giornaliero corrispondente; eventuali cambi della formulazione o del regime devono avvenire solo sotto l'attenta supervisione di uno specialista in trapianti (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Per la terapia del rigetto del trapianto allogenico resistente al trattamento con altri immunosoppressori negli adulti, non vi sono ancora disponibili studi clinici per la formulazione a rilascio prolungato di Envarsus.

Per la profilassi del rigetto del trapianto allogenico di cuore, polmone, pancreas o intestino negli adulti, non vi sono ancora dati clinici disponibili per Envarsus.

Durante il periodo iniziale post-trapianto, è richiesto il monitoraggio di routine dei seguenti parametri: pressione arteriosa, ECG, controllo neurologico e oculistico, glicemia a digiuno, elettroliti (in particolare il potassio), test di funzionalità epatica e renale, parametri ematologici, parametri della coagulazione e determinazioni delle proteine plasmatiche. Se si osservano variazioni clinicamente significative, devono essere presi in considerazione opportuni aggiustamenti del regime immunosoppressivo.

Sostanze con potenzialità di interazione

In considerazione della potenzialità di interazioni farmacologiche che determinano reazioni avverse gravi, compresi rigetto o tossicità, gli inibitori o gli induttori del CYP3A4 devono essere co-somministrati con tacrolimus solo previa consultazione con uno specialista in trapianti (vedere paragrafo 4.5).

Inibitori del CYP3A4
L'uso concomitante con inibitori del CYP3A4 può aumentare le concentrazioni ematiche di tacrolimus, con conseguente possibilità di reazioni avverse gravi, tra cui nefrotossicità, neurotossicità e prolungamento dell'intervallo QT. Si raccomanda di evitare l'uso concomitante di forti inibitori del CYP3A4 (quali ritonavir, cobicistat, ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo, telitromicina, claritromicina o josamicina) con tacrolimus. Se l'uso è inevitabile, le concentrazioni ematiche di tacrolimus devono essere monitorate frequentemente, a partire dai primi giorni di co-

somministrazione, sotto la supervisione di uno specialista in trapianti, per aggiustare la dose di tacrolimus se appropriato al fine di mantenere un'esposizione costante a tacrolimus. Devono essere inoltre monitorati attentamente la funzionalità renale, l'ECG incluso l'intervallo QT e le condizioni cliniche del paziente.
L'aggiustamento della dose deve essere basato sulla singola situazione di ciascun paziente. Potrebbe rendersi necessaria una diminuzione immediata della dose all'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.5).

Analogamente, l'interruzione di inibitori del CYP3A4 può influire sulla velocità del metabolismo di tacrolimus, con conseguenti concentrazioni ematiche subterapeutiche di tacrolimus, e pertanto richiede un attento monitoraggio e la supervisione di uno specialista in trapianti.

Induttori del CYP3A4
L'uso concomitante con induttori del CYP3A4 può diminuire le concentrazioni ematiche di tacrolimus, aumentando potenzialmente il rischio di rigetto del trapianto. Si raccomanda di evitare l'uso concomitante di forti induttori del CYP3A4 (quali rifampicina, fenitoina, carbamazepina) con tacrolimus. Se l'uso è inevitabile, le concentrazioni ematiche di tacrolimus devono essere monitorate frequentemente, a partire dai primi giorni di co-somministrazione, sotto la supervisione di uno specialista in trapianti, per aggiustare la dose di tacrolimus se appropriato, al fine di mantenere un'esposizione costante a tacrolimus. Deve essere inoltre monitorata attentamente la funzionalità dell'organo trapiantato (vedere paragrafo 4.5).

Analogamente, l'interruzione di induttori del CYP3A4 può influire sulla velocità del metabolismo di tacrolimus, con conseguenti concentrazioni ematiche sovraterapeutiche di tacrolimus, e pertanto richiede un attento monitoraggio e la supervisione di uno specialista in trapianti.

Glicoproteina-P
Si deve usare cautela quando tacrolimus è somministrato in concomitanza con farmaci che inibiscono la glicoproteina-P, in quanto può verificarsi un aumento dei livelli di tacrolimus. I livelli di tacrolimus nel sangue intero e le condizioni cliniche del paziente devono essere monitorati attentamente. Potrebbe rendersi necessario un aggiustamento della dose di tacrolimus (vedere paragrafo 4.5).

Preparazioni di origine vegetale

L'assunzione di preparati di erboristeria contenenti erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) deve essere evitata durante la somministrazione di tacrolimus, a causa del rischio di interazioni che portano a una riduzione sia delle concentrazioni ematiche che dell'effetto terapeutico di tacrolimus (vedere paragrafo 4.5).

Altre interazioni

La somministrazione concomitante di ciclosporina e tacrolimus deve essere evitata ed è necessario prestare attenzione nel somministrare tacrolimus a pazienti che hanno ricevuto ciclosporina in precedenza (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

È necessario evitare un'assunzione elevata di potassio o di diuretici risparmiatori di potassio (vedere paragrafo 4.5).

L'associazione di tacrolimus con sostanze note per i loro effetti neurotossici possono aumentare il rischio di manifestazione di tali effetti (vedere paragrafo 4.5).

Vaccinazione

Gli immunosoppressori possono influire sulla risposta alle vaccinazioni, e le vaccinazioni effettuate durante il trattamento con tacrolimus possono essere meno efficaci. L'uso dei vaccini vivi attenuati deve essere evitato.

Nefrotossicità

Tacrolimus può causare compromissione della funzionalità renale nei pazienti post-trapianto. La compromissione renale acuta senza intervento attivo può evolvere in compromissione renale cronica. I pazienti con funzionalità renale compromessa devono essere monitorati attentamente perché può rendersi necessaria una riduzione della dose di tacrolimus. Il rischio di nefrotossicità può aumentare quando tacrolimus è somministrato in concomitanza con farmaci associati a nefrotossicità (vedere paragrafo 4.5). L'uso concomitante di tacrolimus con farmaci noti per avere effetti nefrotossici deve essere evitato. Quando la co-somministrazione non può essere evitata, il livello ematico di valle di tacrolimus e la funzionalità renale devono essere monitorati attentamente e la riduzione della dose deve essere presa in considerazione in caso di nefrotossicità.

Patologie gastrointestinali

Vi sono state segnalazioni di perforazione intestinale nei pazienti trattati con tacrolimus. Poiché la perforazione gastrointestinale è un evento clinicamente importante che può sfociare in una condizione potenzialmente letale o grave, devono essere considerate terapie di tipo adeguato immediatamente dopo l'esordio di sintomi o segni sospetti.
Dal momento che i livelli ematici di tacrolimus possono variare in maniera significativa durante episodi di diarrea, sono raccomandati monitoraggi supplementari delle concentrazioni di tacrolimus durante gli episodi di diarrea.

Patologie dell'occhio

In pazienti trattati con tacrolimus sono state riportate patologie dell'occhio, talvolta progredite fino alla perdita della vista. Alcuni casi sono stati risolti con il passaggio ad immunosoppressione alternativa. I pazienti devono essere avvisati di segnalare cambiamenti nell'acuità visiva, cambiamenti nella visione dei colori, visione offuscata o difetti del campo visivo, e in casi di questo genere, è raccomandata una valutazione tempestiva da parte di un oculista, se appropriato.

Microangiopatia trombotica (MAT) (porpora trombotica trombocitopenica (PTT) e sindrome emolitico uremica (SEU) incluse)

La diagnosi di MAT, inclusa porpora trombotica trombocitopenica (PTT) e sindrome emolitico uremica (SEU), che a volte porta a insufficienza renale o ad un esito fatale, deve essere presa in considerazione nei pazienti che presentano anemia emolitica, trombocitopenia, stanchezza, manifestazione neurologica fluttuante, compromissione renale e febbre. Se viene diagnosticata la MAT, è necessario un trattamento tempestivo e, a discrezione del medico curante, deve essere presa in considerazione l'interruzione di tacrolimus.

La somministrazione concomitante di tacrolimus con un inibitore del bersaglio della rapamicina (mTOR) nei mammiferi (ad es. sirolimus, everolimus) può aumentare il rischio di microangiopatia trombotica (inclusa porpora trombotica trombocitopenica e sindrome emolitico uremica).

Patologie cardiache

In rari casi, nei pazienti trattati con tacrolimus, sono state osservate ipertrofia ventricolare o ipertrofia del setto, riportate come cardiomiopatie. Nella maggior parte dei casi esse si sono dimostrate reversibili, poiché si sono manifestate in presenza di livelli ematici di valle di tacrolimus molto più alti dei livelli massimi raccomandati. Altri fattori che in base alle osservazioni aumentano il rischio di queste condizioni cliniche includevano cardiopatie preesistenti, uso di corticosteroidi, ipertensione, disfunzione renale o epatica, infezioni, sovraccarico volemico, edema. Analogamente, i pazienti ad alto rischio che ricevono considerevole immunosoppressione devono essere controllati con esami strumentali come ecocardiogrammi o ECG prima e dopo il trapianto (per es. inizialmente dopo 3 mesi e poi dopo 9-12 mesi). Se insorgono anomalie, è necessario considerare la riduzione delle dosi di tacrolimus, o il passaggio a un altro immunosoppressore. Tacrolimus può causare il prolungamento

dell'intervallo QT ma finora non vi sono evidenze sostanziali che esso causi torsione di punta. Si raccomanda cautela nei pazienti con diagnosi o sospetto di sindrome congenita del QT lungo.

Patologie linfoproliferative e tumori maligni

Vi sono state segnalazioni di pazienti trattati con tacrolimus che hanno sviluppato disordini linfoproliferativi associati al virus di Epstein-Barr (EBV) (vedere paragrafo 4.8). Un'associazione con immunosoppressori, quali gli anticorpi anti-linfociti (per es. basiliximab, daclizumab), somministrati in concomitanza, aumenta il rischio di disordini linfoproliferativi EBV-associati. È stato segnalato che pazienti EBV-antigene capsidico virale (VCA)-negativi sono a maggiore rischio di sviluppare disordini linfoproliferativi. Pertanto, in questo gruppo di pazienti è necessario verificare la sierologia EBV-VCA prima di iniziare il trattamento con Envarsus. Nel corso del trattamento, si raccomanda un attento monitoraggio mediante EBV-PCR (*Polymerase-Chain-Reaction*, reazione a catena della polimerasi). EBV-PCR positive possono persistere per mesi e di per sé ciò non è indicativo di malattia linfoproliferativa o di linfoma.

Come nel caso di altre potenti molecole immunosoppressive, il rischio di neoplasie secondarie non è noto (vedere paragrafo 4.8).

Analogamente ad altri immunosoppressori, per via del rischio potenziale di alterazioni cutanee maligne, l'esposizione al sole e ai raggi UV deve essere limitata, indossando indumenti protettivi e applicando uno schermo solare con elevato fattore di protezione.

Infezioni, incluse le infezioni opportunistiche

I pazienti in terapia con immunosoppressori, compreso Envarsus, sono maggiormente a rischio di infezioni, incluse infezioni opportunistiche (batteriche, fungine, virali e da protozoi), quali l’infezione da CMV, la nefropatia associata al virus BK e la leucoencefalopatia multifocale progressiva (LMP) associata al virus JC. I pazienti sono esposti anche a un maggior rischio di infezioni da epatite virale (ad esempio, riattivazione di epatite B e C e infezione *de novo*, oltre a epatite E, che può diventare cronica). Spesso queste infezioni sono correlate ad un alto carico immunosoppressivo totale, e possono portare a condizioni gravi o fatali, compreso il rigetto dell’organo trapiantato, che i medici devono considerare, durante la diagnosi differenziale nei pazienti immunodepressi con funzione epatica o renale in progressivo peggioramento o con sintomi neurologici. La prevenzione e la gestione devono essere conformi alle linee guida cliniche di riferimento.

Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES)

Sono stati segnalati casi di sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES) nei pazienti trattati con tacrolimus. Se i pazienti che assumono tacrolimus presentano sintomi indicativi di PRES, come cefalea, stato mentale alterato, convulsioni e disturbi visivi, deve essere effettuata un'indagine radiologica (per es. una risonanza magnetica). Se viene diagnosticata la PRES, si consiglia un adeguato controllo della pressione sanguigna e delle crisi convulsive e l'immediata interruzione della terapia sistemica con tacrolimus. Dopo aver adottato le opportune misure, gran parte dei pazienti si è completamente ristabilita.

Aplasia pura delle cellule della serie rossa

Nei pazienti in terapia con tacrolimus sono stati segnalati casi di aplasia pura delle cellule della serie rossa (PRCA). Tutti i pazienti presentavano fattori di rischio per la PRCA, quali infezioni da parvovirus B19, malattie latenti o terapie concomitanti in genere associate a PRCA.

Popolazioni speciali

L’esperienza nei pazienti non caucasici e nei pazienti ad alto rischio immunologico (per es. ritrapianto, evidenze di pannello di anticorpi reattivi [PRA]) è limitata.
Può essere necessario ridurre la dose nei pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafo 4.2).

Eccipienti

Envarsus contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d’interazione

Interazioni metaboliche

Il tacrolimus disponibile a livello sistemico viene metabolizzato dal CYP3A4 epatico. Inoltre, vi è evidenza di un metabolismo gastrointestinale da parte del CYP3A4 nella parete intestinale. L'uso concomitante di medicinali o preparazioni di origine vegetale noti per inibire o per indurre il CYP3A4 può influire sul metabolismo di tacrolimus e, quindi, aumentarne o ridurne i livelli ematici. Analogamente, l’interruzione di tali prodotti o di preparazioni di origine vegetale può influire sulla velocità del metabolismo di tacrolimus e di conseguenza sulle concentrazioni ematiche di tacrolimus.

Studi di farmacocinetica hanno indicato che l’aumento nelle concentrazioni ematiche di tacrolimus quando co-somministrato con inibitori del CYP3A4 è principalmente il risultato dell’aumento nella biodisponibilità orale di tacrolimus dovuto all’inibizione del metabolismo gastrointestinale. L’effetto sulla clearance epatica è meno pronunciato.

Si raccomanda vivamente di monitorare da vicino le concentrazioni ematiche di tacrolimus sotto la supervisione di uno specialista in trapianti, nonché di monitorare la funzionalità dell’organo trapiantato, il prolungamento del QT (con ECG), la funzionalità renale e gli altri effetti indesiderati inclusa la neurotossicità, quando sostanze in grado di alterare il metabolismo del CYP3A4 vengano utilizzate simultaneamente e di aggiustare o interrompere la dose di tacrolimus se appropriato per mantenere un'esposizione costante a tacrolimus (vedere paragrafi 4.2 e 4.4) Analogamente, i pazienti devono essere monitorati attentamente quando tacrolimus è usato in concomitanza con più sostanze che influiscono sul CYP3A4 perché gli effetti sull’esposizione a tacrolimus potrebbero essere potenziati o contrastati.

I medicinali che hanno effetti su tacrolimus sono riportati nella tabella che segue. Gli esempi di interazioni farmacologiche non sono esaustivi o onnicomprensivi e pertanto deve essere consultata la documentazione relativa a ciascun farmaco co-somministrato con tacrolimus per informazioni relative alla via di metabolismo, alle vie di interazione, ai rischi potenziali e alle azioni specifiche da intraprendere in caso di co-somministrazione.

Medicinali che hanno effetti su tacrolimus

Classe o nome del farmaco/della sostanza	**Effetto dell'interazione farmacologica**	**Raccomandazioni relative alla co-somministrazione**
Pompelmo o succo di pompelmo	Può aumentare le concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero e il rischio di reazioni avverse gravi (ad es. neurotossicità, prolungamento dell'intervallo QT) *[vedere paragrafo 4.4]*.	Evitare pompelmo o succo di pompelmo
Ciclosporina	Può aumentare le concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero. Inoltre, si possono verificare effetti nefrotossici sinergici/additivi.	Deve essere evitato l'uso contemporaneo di ciclosporina e tacrolimus *[vedere paragrafo 4.4]*.
Prodotti noti per avere effetti nefrotossici o neurotossici: aminoglicosidi, inibitori della girasi, vancomicina, sulfametoxazolo + trimetoprim, FANS, ganciclovir, aciclovir, amfotericina B, ibuprofene, cidofovir, foscarnet	Possono intensificare gli effetti nefrotossici o neurotossici di tacrolimus.	L'uso concomitante di tacrolimus con farmaci noti per avere effetti nefrotossici o neurotossici deve essere evitato. Quando la co-somministrazione non può essere evitata, monitorare la funzionalità renale e altri effetti indesiderati e, se necessario, aggiustare la dose di tacrolimus.

Classe o nome del farmaco/della sostanza	**Effetto dell'interazione farmacologica**	**Raccomandazioni relative alla co-somministrazione**
Forti inibitori del CYP3A4: i farmaci antifungini (ad es. ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo), gli antibiotici macrolidi (ad es. telitromicina, troleandomicina, claritromicina, josamicina), gli inibitori della proteasi dell'HIV (ad es. ritonavir, nelfinavir, saquinavir), gli inibitori della proteasi dell'HCV (ad es. telaprevir, boceprevir e la combinazione di ombitasvir e paritaprevir con ritonavir, quando utilizzata con e senza dasabuvir), nefazodone, il potenziatore farmacocinetico cobicistat e gli inibitori della chinasi idelalisib e ceritinib Sono state osservate forti interazioni anche con l'antibiotico macrolide eritromicina	Possono aumentare le concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero e il rischio di reazioni avverse gravi (ad es. nefrotossicità, neurotossicità, prolungamento dell'intervallo QT), per cui è richiesto un attento monitoraggio *[vedere paragrafo 4.4]*. Possono verificarsi aumenti rapidi e improvvisi delle concentrazioni di tacrolimus, già entro 1-3 giorni dopo la co-somministrazione, nonostante la riduzione immediata della dose di tacrolimus. Complessivamente, l'esposizione a tacrolimus può aumentare di >5 volte. Quando sono co-somministrate combinazioni di ritonavir, l'esposizione a tacrolimus può aumentare di >50 volte. Nella quasi totalità dei pazienti potrebbe rendersi necessaria una riduzione della dose di tacrolimus e potrebbe essere inoltre necessaria l'interruzione temporanea di tacrolimus. L'effetto sulle concentrazioni ematiche di tacrolimus può permanere per diversi giorni dopo la fine della co-somministrazione.	Si raccomanda di evitare l'uso concomitante. Se la co-somministrazione di un forte inibitore del CYP3A4 è inevitabile, considerare l'omissione della dose di tacrolimus il giorno in cui viene iniziato il forte inibitore del CYP3A4. Riprendere la somministrazione di tacrolimus il giorno successivo utilizzando una dose ridotta in base alle concentrazioni ematiche di tacrolimus. Le variazioni della dose e/o della frequenza di somministrazione di tacrolimus devono essere personalizzate e aggiustate al bisogno in base alle concentrazioni di valle di tacrolimus, che devono essere valutate all'inizio del trattamento, monitorate frequentemente durante l'intero trattamento (a partire dai primi giorni) e rivalutate durante e dopo la fine del trattamento con l'inibitore del CYP3A4. Al termine, la dose e la frequenza di somministrazione appropriate di tacrolimus devono essere guidate dalle concentrazioni ematiche di tacrolimus. Monitorare attentamente la funzionalità renale, l'ECG per il prolungamento dell'intervallo QT e altri effetti indesiderati.

Classe o nome del farmaco/della sostanza	**Effetto dell'interazione farmacologica**	**Raccomandazioni relative alla co-somministrazione**
Inibitori moderati o deboli del CYP3A4: i farmaci antifungini (ad es. fluconazolo, isavuconazolo, clotrimazolo, miconazolo), gli antibiotici macrolidi (ad es. azitromicina), i bloccanti dei canali del calcio (ad es. nifedipina, nicardipina, diltiazem, verapamil), amiodarone, danazolo, etinilestradiolo, lansoprazolo, omeprazolo, gli antivirali anti-HCV elbasvir/grazoprevir e glecaprevir/pibrentasvir, l'antivirale anti-CMV letermovir, gli inibitori della tirosina-chinasi nilotinib, crizotinib e imatinib e le preparazioni di origine vegetale (cinesi) contenenti estratti di *Schisandra sphenanthera*	Possono aumentare le concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero e il rischio di reazioni avverse gravi (ad es. neurotossicità, prolungamento dell'intervallo QT) *[vedere paragrafo 4.4]*. Può verificarsi un rapido aumento della concentrazione di tacrolimus.	Monitorare frequentemente le concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero, a partire dai primi giorni di co-somministrazione. Se necessario, ridurre la dose di tacrolimus *[vedere paragrafo 4.2]*. Monitorare attentamente la funzionalità renale, l'ECG per il prolungamento dell'intervallo QT e altri effetti indesiderati.
In vitro le seguenti sostanze hanno dimostrato di essere potenziali inibitori del metabolismo di tacrolimus: bromocriptina, cortisone, dapsone, ergotamina, gestodene, lidocaina, mefenitoina, midazolam, nilvadipina, noretisterone, chinidina, tamoxifene	Possono aumentare le concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero e il rischio di reazioni avverse gravi (ad es. neurotossicità, prolungamento dell'intervallo QT) *[vedere paragrafo 4.4]*.	Monitorare le concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero e, se necessario, ridurre la dose di tacrolimus *[vedere paragrafo 4.2]*. Monitorare attentamente la funzionalità renale, l'ECG per il prolungamento dell'intervallo QT e altri effetti indesiderati.

Classe o nome del farmaco/della sostanza	**Effetto dell'interazione farmacologica**	**Raccomandazioni relative alla co-somministrazione**
Forti induttori del CYP3A4: rifampicina, fenitoina, carbamazepina, apalutamide, enzalutamide, mitotano o erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*)	Possono diminuire le concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero e aumentare il rischio di rigetto *[vedere paragrafo 4.4]*. L'effetto massimo sulle concentrazioni ematiche di tacrolimus può essere raggiunto 1-2 settimane dopo la co-somministrazione. L'effetto può persistere 1-2 settimane dopo la fine del trattamento.	Si raccomanda di evitare l'uso concomitante. Se l'uso è inevitabile, i pazienti potrebbero avere necessità di un aumento della dose di tacrolimus. Le variazioni della dose di tacrolimus devono essere personalizzate e aggiustate al bisogno in base alle concentrazioni di valle di tacrolimus, che devono essere valutate all'inizio del trattamento, monitorate frequentemente durante l'intero trattamento (a partire dai primi giorni) e rivalutate durante e dopo la fine del trattamento con l'induttore del CYP3A4. Alla fine dell'uso dell'induttore del CYP3A4, potrebbe rendersi necessario l'aggiustamento graduale della dose di tacrolimus. Monitorare attentamente la funzionalità dell'organo trapiantato.
Moderati induttori del CYP3A4: metamizolo, fenobarbital, isoniazide, rifabutina, efavirenz, etravirina, nevirapina Deboli induttori del CYP3A4: flucloxacillina	Possono diminuire le concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero e aumentare il rischio di rigetto *[vedere paragrafo 4.4]*.	Monitorare le concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero e, se necessario, aumentare la dose di tacrolimus *[vedere paragrafo 4.2]*. Monitorare attentamente la funzionalità dell'organo trapiantato.
Caspofungina	Può diminuire le concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero e aumentare il rischio di rigetto. Il meccanismo di interazione non è stato confermato.	Monitorare le concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero e aumentare la dose di tacrolimus se necessario [*vedere paragrafo 4.2*]. Monitorare strettamente la funzionalità dell'organo trapiantato.
Prodotti noti per avere una grande affinità con le proteine plasmatiche, ad es.: FANS, anticoagulanti orali, antidiabetici orali	Tacrolimus è ampiamente legato alle proteine plasmatiche. Devono essere considerate le possibili interazioni con altri principi attivi noti per avere una grande affinità con le proteine plasmatiche.	Monitorare le concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero e, se necessario, aggiustare la dose di tacrolimus *[vedere paragrafo 4.2]*.

Classe o nome del farmaco/della sostanza	Effetto dell'interazione farmacologica	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione
Agenti procinetici: metoclopramide, cisapride, cimetidina e magnesio-alluminio idrossido	Possono aumentare le concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero e il rischio di reazioni avverse gravi (ad es. neurotossicità, prolungamento dell'intervallo QT).	Monitorare le concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero e, se necessario, ridurre la dose di tacrolimus *[vedere paragrafo 4.2]*. Monitorare attentamente la funzionalità renale, il prolungamento dell'intervallo QT con l'ECG e altri effetti indesiderati.
Dosi di mantenimento di corticosteroidi	Possono diminuire le concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero e aumentare il rischio di rigetto *[vedere paragrafo 4.4]*.	Monitorare le concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero e, se necessario, aumentare la dose di tacrolimus *[vedere paragrafo 4.2]*. Monitorare attentamente la funzionalità dell'organo trapiantato.
Prednisolone o metilprednisolone ad alte dosi	Può influire sulle concentrazioni ematiche di tacrolimus (aumento o diminuzione) quando somministrato per il trattamento del rigetto acuto.	Monitorare le concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero e, se necessario, aggiustare la dose di tacrolimus.
Terapia con antivirali ad azione diretta (DAA)	Può influire sulla farmacocinetica di tacrolimus con variazioni della funzionalità epatica durante la terapia con DAA, correlate alla clearance del virus dell'epatite. Può verificarsi una diminuzione delle concentrazioni ematiche di tacrolimus. Tuttavia, il potenziale di inibizione del CYP3A4 di alcuni DAA può contrastare tale effetto o determinare un aumento delle concentrazioni ematiche di tacrolimus.	Monitorare le concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero e, se necessario, aggiustare la dose di tacrolimus al fine di assicurare efficacia e sicurezza continue.
Cannabidiolo (inibitore della P-gp)	Sono stati segnalati aumenti dei livelli ematici di tacrolimus in caso di uso concomitante di tacrolimus con cannabidiolo. Ciò può essere dovuto all'inibizione della glicoproteina-P intestinale, con conseguente aumento della biodisponibilità di tacrolimus.	Tacrolimus e cannabidiolo devono essere co-somministrati con cautela, monitorando attentamente gli effetti indesiderati. Monitorare le concentrazionidi tacrolimus nel sangue intero e, se necessario, aggiustarne la dose *[vedere paragrafi 4.2 e 4.4]*.

La somministrazione concomitante di tacrolimus con un inibitore del bersaglio della rapamicina nei mammiferi (*mammalian target of rapamycin*) (mTOR) (ad es. sirolimus, everolimus) può aumentare il rischio di microangiopatia trombotica (inclusa porpora trombotica trombocitopenica e sindrome emolitico uremica) (vedere paragrafo 4.4).

Un elevato apporto di potassio o diuretici risparmiatori di potassio (ad es. amiloride, triamterene o spironolattone) deve essere evitato, poiché il trattamento con tacrolimus può essere associato a iperkaliemia o può aumentare l'iperkaliemia preesistente (vedere paragrafo 4.4). Si deve prestare attenzione quando tacrolimus è co-somministrato con altri agenti che aumentano il potassio sierico, come trimetoprim e cotrimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo), in quanto è noto che trimetoprim agisce come un diuretico risparmiatore di potassio, come l'amiloride. Si raccomanda un attento monitoraggio del potassio sierico.

Effetto di tacrolimus sul metabolismo di altri medicinali

Tacrolimus è un noto inibitore del CYP3A4, pertanto il suo uso concomitante con altri medicinali noti per essere metabolizzati dal CYP3A4 può influire sul metabolismo di tali medicinali.
L'emivita della ciclosporina viene prolungata in caso di somministrazione concomitante di tacrolimus. Inoltre, sono possibili effetti nefrotossici sinergici/additivi. Per questi motivi, la somministrazione concomitante di ciclosporina e tacrolimus non è raccomandata, ed è necessario prestare attenzione nel somministrare tacrolimus a pazienti che hanno ricevuto ciclosporina in precedenza (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).
È stato dimostrato che tacrolimus accresce i livelli ematici della fenitoina.
Poiché tacrolimus può ridurre la clearance dei contraccettivi a base di steroidi, con conseguente aumentata esposizione ormonale, è necessario prestare molta attenzione al momento di decidere le misure contraccettive da adottare.
Le conoscenze disponibili sulle interazioni fra tacrolimus e le statine sono limitate. I dati clinici suggeriscono che la farmacocinetica delle statine è in gran parte invariata con la somministrazione concomitante di tacrolimus.
I dati derivanti dagli studi nell’animale hanno mostrato che tacrolimus può potenzialmente ridurre la clearance e aumentare l'emivita di pentobarbital e di antipirina.

Acido micofenolico
Si deve usare cautela quando nella terapia combinata si passa da ciclosporina, che interferisce con il ricircolo enteroepatico dell’acido micofenolico, a tacrolimus, che è privo di questo effetto, poiché ciò potrebbe causare cambiamenti nell’esposizione all’acido micofenolico. I medicinali che interferiscono con il circolo enteroepatico dell’acido micofenolico hanno il potenziale di ridurre i livelli plasmatici e l’efficacia dell’acido micofenolico. Il monitoraggio terapeutico dell’acido micofenolico può essere appropriato quando si passa dalla ciclosporina a tacrolimus o viceversa.

Altre interazioni che possono portare ad effetti clinicamente negativi

Gli immunosoppressori possono influire sulla risposta alle vaccinazioni, e le vaccinazioni effettuate durante il trattamento con tacrolimus possono essere meno efficaci. L'uso dei vaccini vivi attenuati deve essere evitato (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d’interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Sulla base dei dati nell'uomo, tacrolimus attraversa la placenta. I dati limitati nelle donne sottoposte a trapianto d'organo non evidenziano un aumentato rischio di eventi avversi sul decorso e sull'esito della gravidanza, durante il trattamento con tacrolimus, rispetto ad altri immunosoppressori. Tuttavia, sono stati riferiti casi di aborto spontaneo. Ad oggi non sono disponibili ulteriori dati epidemiologici pertinenti. La terapia con tacrolimus nelle donne in gravidanza può essere considerata se non esistono alternative più sicure, e se il beneficio percepito giustifica il rischio potenziale per il feto. Nell'eventualità di esposizione *in utero*, si raccomanda il monitoraggio del neonato per controllare l'esordio dei potenziali eventi avversi di tacrolimus (in particolare, gli effetti renali). Vi è il rischio di parto prematuro (< 37 settimane), (incidenza di 66 su 123 nascite, ossia 53,7%; tuttavia, i dati hanno mostrato che gran parte dei neonati presentava un peso alla nascita normale per la loro età gestazionale), e inoltre di iperkaliemia nel neonato (incidenza di 8 neonati su 111, ossia 7,2%), che tuttavia si normalizza spontaneamente. Nel ratto e nel coniglio, tacrolimus ha causato tossicità embriofetale a dosi che dimostravano tossicità materna (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Sulla base dei dati nell'uomo, tacrolimus è escreto nel latte materno. Poiché non è possibile escludere effetti negativi sul neonato, le donne in terapia con Envarsus non devono allattare con latte materno.

Fertilità

Nel ratto è stato osservato un effetto negativo di tacrolimus sulla fertilità maschile, sotto forma di riduzione della conta e della motilità spermatiche (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull’uso di macchinari

Envarsus può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tacrolimus può causare disturbi visivi e neurologici. Tale effetto può essere potenziato con l'assunzione concomitante di Envarsus con alcol.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse riportate più comunemente per tacrolimus (verificatesi in > 10% dei pazienti) sono tremore, compromissione renale, stato di iperglicemia, diabete mellito, iperkaliemia, infezioni, ipertensione e insonnia.

Tabella delle reazioni avverse

La frequenza delle reazioni avverse è definita come segue: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1 000, <1/100), raro (≥1/10 000, <1/1 000), molto raro (<1/10 000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All’interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Infezioni ed infestazioni
Spesso i pazienti che ricevono tacrolimus sono maggiormente a rischio di infezioni (virali, batteriche, fungine, da protozoi). Il decorso di malattie infettive preesistenti può risultare aggravato. Le infezioni possono verificarsi in forma sia generalizzata che localizzata.
Casi di infezione da CMV, di nefropatia associata al virus BK, così come casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva (LMP) associata al virus JC, sono stati riportati in pazienti trattati con immunosoppressori, compreso tacrolimus.

Tumori benigni, maligni e non specificati (inclusi cisti e polipi)
I pazienti trattati con terapie immunosoppressive sono a maggior rischio di comparsa di neoplasie maligne. In associazione al trattamento con tacrolimus, sono stati segnalati tumori benigni e maligni, compresi disordini linfoproliferativi associati a infezioni da EBV e tumori cutanei.

Disturbi del sistema immunitario
In pazienti in terapia con tacrolimus sono state osservate reazioni allergiche e anafilattoidi (vedere paragrafo 4.4).

Classificazione per sistemi e organi	**Frequenza delle reazioni avverse**					
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie del sistema emolinfo-poietico		anemia, trombocitopenia, leucopenia, anomalie nell'ematocrito, leucocitosi	coagulopatie, pancitopenia, neutropenia, anomalie nelle prove di coagulazione e sanguinamento, microangio-patia trombotica	porpora trombotica trombocito-penica, ipoprotrom binemia		aplasia specifica della serie rossa, agranulocitos i, anemia emolitica, neutropenia febbrile
Patologie endocrine				irsutismo		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	diabete mellito, condizioni iperglicemi-che, iperkaliemia	anoressia, acidosi metabolica, altre alterazioni degli elettroliti, iponatriemia, sovraccarico di liquidi, iperuricemia, ipomagnesemia, ipokaliemia, ipocalcemia,appetito ridotto, ipercolesterolemia, iperlipidemia, ipertrigliceridemia, ipofosfatemia	disidratazione, ipoglicemia, ipoproteinemia, iperfosfatemia			
Disturbi psichiatrici	insonnia	stato confusionale e disorientamento, depressione, sintomi di ansia, allucinazione, disturbi mentali, umore depresso, alterazioni e turbe dell'umore, incubo	disturbo psicotico			
Patologie del sistema nervoso	cefalea, tremore	disturbi del sistema nervoso, convulsioni, alterazioni della coscienza, neuropatie periferiche, capogiro, parestesia e disestesia, deficit di scrittura	encefalopatia, emorragie e accidenti cerebrovasco-lari nel sistema nervoso centrale, coma, alterazioni della parola e del linguaggio, paralisi e paresi, amnesia	ipertono	miastenia	sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES)

Classificazione per sistemi e organi	**Frequenza delle reazioni avverse**					
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie dell'occhio		disturbi oculari, visione offuscata, fotofobia	cataratta	cecità		neuropatia ottica
Patologie dell'orecchio e del labirinto		tinnito	ipoacusia	sordità neurosenso-riale	udito compromesso	
Patologie cardiache		coronaropatia ischemica, tachicardia	insufficienza cardiaca, aritmie ventricolari e arresto cardiaco, aritmie sopraventri-colari, cardiomiopa-tie, ipertrofia ventricolare, palpitazioni	versamento pericardico	Torsioni di punta	
Patologie vascolari	ipertensione	eventi tromboembolici e ischemici, disturbi ipotensivi vascolari, emorragia, disturbi vascolari periferici	trombosi venosa profonda di un arto, shock, infarto			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		disturbi del parenchima polmonare, dispnea, versamento pleurico, tosse, faringite, congestione nasale e infiammazione	insufficienza respiratoria, disturbi dell'apparato respiratorio, asma	sindrome da distress respiratorio acuto		
Patologie gastrointestinali	diarrea, nausea	segni e sintomi gastrointestinali, vomito, dolori gastrointestinali e addominali, condizioni di infiammazione del tratto gastrointestinale, emorragie gastrointestinali, ulcerazione e perforazione del tratto gastrointestinale, ascite, stomatite e ulcera, stipsi, segni e sintomi di dispepsia, flatulenza, gonfiore e distensione, feci liquide	pancreatite acuta e cronica, peritonite, ileo paralitico, reflusso gastro-esofageo, svuotamento gastrico compromesso	pseudocisti pancreatica, ileo sub-occlusivo		

Classificazione per sistemi e organi	**Frequenza delle reazioni avverse**					
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie epatobiliari		disordini delle vie biliari, danno epatocellulare ed epatite, colestasi e ittero		malattia veno-occlusiva epatica, trombosi dell'arteria epatica	insufficienza epatica	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		rash, prurito, alopecia, acne, sudorazione aumentata	dermatite, fotosensibilità	necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell)	sindrome di Stevens-Johnson	
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo		artralgia, lombalgia, crampi muscolari, dolore agli arti	artropatie	mobilità diminuita		
Patologie renali e urinarie	danno renale	Insufficienza renale, insufficienza renale acuta, nefropatia tossica, necrosi tubulorenale, anomalie urinarie, oliguria, sintomi uretrali e vescicali	sindrome emolitica uremica, anuria		nefropatia, cistite emorragica	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			dismenorrea e sanguinamento dell'utero			
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministra-zione		disturbi febbrili, dolore e fastidio, stati di astenia, edema, alterazione della percezione della temperatura	sindrome simil-influenzale, sensazione di agitazione, sensazione di anormalità, insufficienza multi-organo, sensazione di oppressione toracica, intolleranza alla temperatura	caduta, ulcera, costrizione toracica, sete	tessuto adiposo aumentato	
Esami diagnostici	prove della funzionalità epatica anormali	fosfatasi alcalina ematica aumentata, peso aumentato	amilasi aumentata, ECG anormale, esami del polso e della frequenza cardiaca alterati, peso diminuito, latticodeidrogenasi ematica aumentata		ecocardiogram-ma anormale	

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza delle reazioni avverse					
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		disfunzione primaria dell'innesto				

Sono stati osservati errori di terapia, compresa la sostituzione involontaria non intenzionale o senza supervisione di formulazioni di tacrolimus a rilascio immediato o a rilascio prolungato. Sono stati segnalati alcuni casi associati di rigetto del trapianto.

Negli studi clinici fra pazienti sottoposti a trapianto di rene in terapia con Envarsus, le reazioni avverse più frequenti (insorte il almeno il 2% dei pazienti) sono state: tremori, diabete mellito, aumento della creatinina ematica, infezione alle vie urinarie, ipertensione, infezione da virus BK, compromissione renale, diarrea, tossicità a vari agenti e tossicità nefrotossica. È noto il verificarsi di tutte queste reazioni nella rispettiva popolazione di pazienti in terapia immunosoppressiva. Nel complesso, non sembrano esservi differenze significative nell'andamento degli eventi avversi con sospetto rapporto causale con il farmaco in studio, fra Envarsus in monosomministrazione giornaliera e tacrolimus capsule a rilascio immediato (Prograf).
Tra le reazioni avverse insorte con maggior frequenza (in almeno il 2% dei pazienti) negli studi clinici su pazienti sottoposti a trapianto epatico in terapia con Envarsus vi sono state: tremori, cefalea, spossatezza, ipekaliemia, ipertensione, insufficienza renale, aumento della creatinina ematica, capogiro, epatite C, spasmi muscolari, infezione da tigne, leucopenia, sinusite e infezione delle vie respiratorie superiori (*upper respiratory tract infections*, URTI). È noto il verificarsi di tutte queste reazioni nella rispettiva popolazione di pazienti in terapia immunosoppressiva. Come nel caso dei pazienti sottoposti a trapianto di rene, non sembrano esservi differenze di rilievo nell'andamento delle reazioni avverse sospette, fra Envarsus in monosomministrazione giornaliera e tacrolimus capsule a rilascio immediato (Prograf).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza nel sovradosaggio è limitata. Sono stati riportati diversi casi di sovradosaggio accidentale con tacrolimus. La sintomatologia includeva tremori, cefalea, nausea e vomito, infezioni, orticaria, letargia e incremento dei livelli ematici di azoto ureico, della creatinina e dei livelli di alanina aminotransferasi.
Non è disponibile alcun antidoto specifico per la terapia con tacrolimus. In caso di sovradosaggio, è necessario istituire generali misure di sostegno e il trattamento sintomatico.
A causa dell'alto peso molecolare, della scarsa solubilità in acqua e dell'elevato legame alle proteine plasmatiche, è prevedibile che tacrolimus non sia dializzabile. In pazienti isolati con livelli plasmatici molto elevati, l'emofiltrazione o la diafiltrazione sono state efficaci nel ridurre le concentrazioni tossiche. In caso di intossicazione conseguente a somministrazione orale, possono essere di aiuto la lavanda gastrica e/o l'uso di adsorbenti (come carbone attivato), se assunti immediatamente dopo l'ingestione.
Si ricorda tuttavia che non vi è alcuna esperienza diretta ad oggi con il sovradosaggio di Envarsus.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, inibitori della calcineurina, codice ATC: L04AD02

Meccanismo d'azione

A livello molecolare, gli effetti di tacrolimus sembrano mediati dal legame a una proteina citosolica (FKBP12) che è responsabile dell'accumulo intracellulare della molecola. Il complesso FKBP12-tacrolimus si lega specificamente e competitivamente alla calcioneurina, provocandone l'inibizione; ciò comporta un'inibizione calcio-dipendente delle vie di trasduzione del segnale alle cellule T, impedendo la trascrizione di un discreto set di geni per le citochine.

Effetti farmacodinamici

Tacrolimus è un immunosoppressore molto potente e ha dimostrato attività negli esperimenti sia *in vitro* che *in vivo*.
In particolare, tacrolimus inibisce la formazione dei linfociti citotossici, ossia i principali responsabili del rigetto del trapianto. Tacrolimus inibisce l'attivazione dei linfociti T e la proliferazione dei linfociti B dipendenti dalle cellule T-helper, come pure la formazione delle linfochine (quali interleuchine-2, -3 e γ-interferone), oltre all'espressione del recettore dell'interleuchina-2.

Efficacia e sicurezza clinica

Risultati degli studi clinici effettuati con tacrolimus in monosomministrazione giornaliera

Trapianto di rene
L'efficacia e la sicurezza di Envarsus e Prograf, entrambi in associazione a micofenolato mofetile (MMF), corticosteroidi e all'antagonista del recettore dell'IL-2 in base allo standard di cura, sono state confrontate in uno studio randomizzato, in doppio cieco, double-dummy in 543 pazienti riceventi un trapianto renale *de novo*.
La percentuale di pazienti con uno o più episodi di rigetti clinicamente sospetti e trattati nel corso dei 360 giorni dello studio è stata del 13,8% per il gruppo Envarsus (N=268) e del 15,6% per il gruppo Prograf (N=275). Il tasso di eventi per il rigetto acuto confermato da biopsia (BPAR) con lettura centrale, nel corso dei 360 giorni dello studio, è stata del 13,1% nel gruppo Envarsus (N=268) e del 13,5% nel gruppo Prograf (N=275). La percentuale di insuccesso per l'efficacia, misurata in base all'endpoint composito di decesso, perdita del trapianto, BPAR con lettura centrale e perdita al follow-up, è stata del 18,3% nel gruppo Envarsus e del 19,6% nel gruppo Prograf. La differenza fra i trattamenti (Envarsus-Prograf) è stata pari a -1,35% (intervallo di confidenza al 95% [-7,94%, 5,27%]). Sono insorti eventi avversi letali emergenti dal trattamento nell'1,8% dei pazienti Envarsus e nel 2,5% dei pazienti Prograf.

L'efficacia e la sicurezza di Envarsus e Prograf, entrambi in associazione a micofenolato mofetile (MMF) o a micofenolato sodico (MPS), sono state confrontate in 324 pazienti riceventi un trapianto di rene stabilizzati. Il tasso di eventi di BPAR con lettura locale, nel corso dei 360 giorni dello studio, è stato del 1,2% nel gruppo Envarsus (N=162) successivamente al trasferimento da Prograf a un rapporto posologico di 1:0,7 (mg:mg), e dell'1,2% nel gruppo mantenuto in terapia con Prograf (N=162). La percentuale di insuccesso per l'efficacia, misurata in base all'endpoint composito di decesso, perdita del trapianto, BPAR con lettura locale e perdita al follow-up, è stata del 2,5% sia nel gruppo Envarsus che nel gruppo Prograf. La differenza fra i trattamenti (Envarsus-Prograf) è stata pari a 0% (intervallo di confidenza al 95% [-4,21%, 4,21%]). La percentuale di insuccesso del trattamento, utilizzando lo stesso endpoint composito con BPAR letta a livello centrale, è stata dell'1,9% nel gruppo Envarsus e del 3,7% nel gruppo Prograf (intervallo di confidenza al 95% [-6,51%, 2,31%]). Sono insorti eventi avversi letali emergenti dal trattamento nell'1,2% dei pazienti Envarsus, rispetto allo 0,6% dei pazienti Prograf.

Trapianto di fegato
La farmacocinetica, l'efficacia e la sicurezza di Envarsus e tacrolimus capsule a rilascio immediato, entrambi in associazione a corticosteroidi, sono state confrontate in 117 pazienti sottoposti a trapianto di fegato, 88 dei quali hanno ricevuto terapia con Envarsus. Nello studio sul trapianto di fegato *de novo*, 29 soggetti sono stati trattati con Envarsus. Il tasso di eventi di rigetto acuto confermati da biopsia, nell'arco dei 360 giorni dello studio, non è variata in misura significativa tra il gruppo Envarsus e il gruppo tacrolimus a rilascio immediato. L'incidenza globale di eventi avversi letali emergenti dal trattamento per la popolazione combinata di pazienti *de novo* e stabilizzati dopo trapianto di fegato non differiva significativamente tra il gruppo Envarsus e il gruppo tacrolimus a rilascio immediato.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La biodisponibilità orale di Envarsus è diminuita con la somministrazione del medicinale dopo i pasti; l'entità dell'assorbimento è diminuita del 55% e la massima concentrazione plasmatica del 22% con l'assunzione direttamente dopo un pasto a elevato apporto di grassi. Pertanto, per massimizzare l'assorbimento, generalmente Envarsus deve essere assunto a stomaco vuoto.
Nell'uomo, è stato dimostrato l'assorbimento di tacrolimus attraverso l'intero tratto gastrointestinale. In generale, il tacrolimus disponibile è rapidamente assorbito. Envarsus è una formulazione di tacrolimus a rilascio prolungato, che porta a un profilo di assorbimento orale protratto, con un tempo medio di raggiungimento della concentrazione ematica di picco (C_{max}) pari a circa 6 ore (t_{max}) allo *steady state*.

L'assorbimento è variabile e la biodisponibilità orale media di tacrolimus rientra nell'intervallo fra 20% e 25% (intervallo individuale nei pazienti adulti 6%-43%). La biodisponibilità orale di Envarsus supera di circa il 40% quella della stessa dose della formulazione di tacrolimus a rilascio immediato (Prograf) nei pazienti sottoposti a trapianto di rene.

Con Envarsus sono stati riscontrati livelli maggiori di C_{avg} (~50%), ridotte fluttuazioni di valle-picco (C_{max}/C_{min}) e un T_{max} più lungo, in confronto sia con la formulazione di tacrolimus a rilascio immediato (Prograf) che con una formulazione di tacrolimus una volta al giorno (Advagraf). I valori medi del grado percentuale di fluttuazione e di spostamento della C_{max} sono risultati significativamente minori con la somministrazione di Envarsus compresse.

Vi è una forte correlazione per Envarsus, tra la AUC ed i livelli di valle nel sangue intero allo *steady state*. Pertanto, il monitoraggio dei livelli di valle nel sangue intero fornisce una buona stima dell'esposizione sistemica.

In vitro, i risultati dei test non indicano rischi di "dose-dumping" *in vivo* correlati all'assunzione di alcol.

Distribuzione

Nell'uomo, la distribuzione di tacrolimus a seguito di infusione endovenosa può essere descritta come bifasica.

Nella circolazione sistemica, tacrolimus si lega fortemente agli eritrociti, determinando un rapporto di distribuzione delle concentrazioni di sangue intero/plasma pari approssimativamente a 20:1. Nel plasma, tacrolimus è altamente legato (> 98,8%) alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina sierica e alla glicoproteina acida α-1.
Tacrolimus è ampiamente distribuito nell'organismo. Il volume di distribuzione allo *steady state*, basato sulle concentrazioni nel plasma, è di circa 1 300 L (soggetti sani). I dati corrispondenti, su sangue intero, sono in media di 47,6 L.

Biotrasformazione

Tacrolimus è ampiamente metabolizzato dal fegato, principalmente dal citocromo P450-3A4 (CYP3A4) e dal citocromo P450-3A5 (CYP3A5). Tacrolimus è anche metabolizzato in maniera considerevole dalle pareti intestinali. Sono stati identificati numerosi metaboliti. Solo uno di essi ha dimostrato *in vitro* un'attività immunosoppressiva simile a quella di tacrolimus. Gli altri metaboliti hanno un'attività immunosoppressiva debole o nulla. Nella circolazione sistemica, solo uno dei metaboliti inattivi è presente a basse concentrazioni. Pertanto, i metaboliti non contribuiscono all'attività farmacologica di tacrolimus.

Eliminazione

Tacrolimus è una sostanza caratterizzata da bassa clearance. In soggetti sani, la clearance totale media, stimata in base alle concentrazioni nel sangue intero, è stata 2,25 L/ora. Nei pazienti adulti sottoposti a trapianto di fegato, rene e cuore, sono stati osservati rispettivamente valori di 4,1 L/ora, di 6,7 L/ora e di 3,9 L/ora. Fattori quali bassi livelli di ematocrito e di proteine, che determinano un incremento della frazione non legata di tacrolimus, oppure l'incremento del metabolismo indotto dai corticosteroidi, sono considerati responsabili delle maggiori velocità di clearance osservate dopo il trapianto.
L'emivita di tacrolimus è protratta e variabile. Nei soggetti sani, l'emivita media nel sangue intero è di circa 30 ore.
Dopo somministrazione endovenosa e orale di tacrolimus ^{14}C-marcato, gran parte della radioattività è stata eliminata nelle feci. Circa il 2% della radioattività è stata eliminata nelle urine. Meno dell'1% di tacrolimus immodificato è stato rilevato nelle urine e nelle feci. Questo indica che tacrolimus viene metabolizzato in misura pressoché completa prima dell'eliminazione: la bile risulta essere la via principale di eliminazione.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il rene e il pancreas sono stati gli organi primari interessati, negli studi di tossicità effettuati nel ratto e nel babbuino. Nel ratto, sono stati osservati effetti tossici causati da tacrolimus, a carico del sistema nervoso e degli occhi. Sono stati osservati effetti cardiotossici reversibili nel coniglio, in seguito a somministrazione per via endovenosa di tacrolimus.
È stata osservata tossicità embrionale e fetale nel ratto e nel coniglio, limitata a dosi che causavano tossicità significativa nelle madri. Nel ratto, la funzione riproduttiva femminile, compreso il parto, è stata compromessa a dosi tossiche e la prole ha mostrato peso ridotto alla nascita, così come vitalità e crescita ridotte.
Nel ratto è stato osservato un effetto negativo di tacrolimus sulla fertilità maschile, in termini di conta e motilità spermatiche ridotte.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ipromellosa
Lattosio monoidrato
Macrogol 6000
Poloxamer 188
Magnesio stearato
Acido tartarico (E334)
Idrossitoluene butilato (E321)
Dimeticone 350

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi.

Dopo apertura dell'involucro in alluminio: 45 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25 ºC.
Conservare nell'involucro di alluminio originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC/alu contenenti 10 compresse a rilascio prolungato. 3 blister sono confezionati insieme all'interno di un involucro protettivo di alluminio, che include un disidratante.

Confezioni da 30, 60 e 90 compresse a rilascio prolungato.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Envarsus 0,75 mg compresse a rilascio prolungato

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

Envarsus 1 mg compresse a rilascio prolungato

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

Envarsus 4 mg compresse a rilascio prolungato

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 luglio 2014
Data del rinnovo più recente: 06 giugno 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, http://www.ema.europa.eu.

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51-61
D-59320 Ennigerloh
Germania

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Austria

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio in ogni Stato Membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà concordare il contenuto e il formato del materiale informativo con l'Autorità competente nazionale.
Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà assicurarsi che tutti gli operatori sanitari coinvolti nella prescrizione o dispensazione di Envarsus siano in possesso del materiale informativo al momento del lancio.
Il materiale informativo dovrà contenere quanto segue:

- riassunto delle caratteristiche del prodotto e foglietto illustrativo
- materiale informativo per gli operatori sanitari
- schede paziente da consegnare ai pazienti con il medicinale

Il materiale informativo per gli operatori sanitari dovrà contenere i seguenti elementi essenziali:

- le indicazioni autorizzate
- la necessità della prescrizione e dispensazione prestando attenzione alla forma farmaceutica (rilascio prolungato) e alla posologia (somministrazione una volta al giorno)
- l'importanza di evitare scambi accidentali tra medicinali contenenti tacrolimus e il rischio di sottodosaggio e sovradosaggio se il monitoraggio è inadeguato
- i rischi clinici associati al sovradosaggio e al sottodosaggio
- l'esigenza di supervisione e monitoraggio da parte di uno specialista in caso di decisione clinica di passare un paziente ad altri medicinali contenenti tacrolimus
- il ruolo della scheda paziente per garantire che i pazienti siano consapevoli del medicinale che stanno assumendo e delle raccomandazioni per l'uso sicuro ed efficace in particolare della dose una volta al giorno e dell'importanza di evitare passaggi ad altri medicinali contenenti tacrolimus salvo dietro consiglio e sotto la supervisione del proprio medico

La scheda paziente deve contenere informazioni sui seguenti elementi essenziali:

- il nome del medicinale
- che la dose è una volta al giorno
- l'importanza di evitare il passaggio ad altri medicinali contenenti tacrolimus salvo dietro consiglio e sotto la supervisione del proprio medico.

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA PER I BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Envarsus 0,75 mg compresse a rilascio prolungato
tacrolimus

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 0,75 mg di tacrolimus (come monoidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per maggiori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse a rilascio prolungato
60 compresse a rilascio prolungato
90 compresse a rilascio prolungato

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell’uso.
Uso orale.
Una volta al giorno.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non ingerire il disidratante.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Usare tutte le compresse a rilascio prolungato entro 45 giorni dall'apertura dell'involucro di alluminio.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25 ºC.
Conservare nell'involucro di alluminio originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Envarsus 0,75 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Envarsus 0,75 mg compresse a rilascio prolungato
tacrolimus

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Chiesi

3. DATA DI SCADENZA

EXP: / Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot. /Lotto

5. ALTRO

Una volta al giorno.

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

INVOLUCRO DI ALLUMINIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Envarsus 0,75 mg compresse a rilascio prolungato
tacrolimus
Per uso orale.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

EXP: / Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot. / Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

30 compresse

6. ALTRO

Usare tutte le compresse a rilascio prolungato entro 45 giorni dall'apertura dell'involucro di alluminio.
Conservare nell'involucro di alluminio originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Una volta al giorno.

Chiesi

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA PER I BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Envarsus 1 mg compresse a rilascio prolungato
tacrolimus

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 1 mg di tacrolimus (come monoidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per maggiori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse a rilascio prolungato
60 compresse a rilascio prolungato
90 compresse a rilascio prolungato

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell’uso.
Uso orale.
Una volta al giorno.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non ingerire il disidratante.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Usare tutte le compresse a rilascio prolungato entro 45 giorni dall'apertura dell'involucro di alluminio.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25 ºC.
Conservare nell'involucro di alluminio originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Envarsus 1 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Envarsus 1 mg compresse a rilascio prolungato
tacrolimus

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Chiesi

3. DATA DI SCADENZA

EXP: / Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot. /Lotto

5. ALTRO

Una volta al giorno.

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

INVOLUCRO DI ALLUMINIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Envarsus 1 mg compresse a rilascio prolungato
tacrolimus
Per uso orale.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

EXP: / Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot. / Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

30 compresse

6. ALTRO

Usare tutte le compresse a rilascio prolungato entro 45 giorni dall'apertura dell'involucro di alluminio.
Conservare nell'involucro di alluminio originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Una volta al giorno.

Chiesi

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA PER I BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Envarsus 4 mg compresse a rilascio prolungato
tacrolimus

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 4 mg di tacrolimus (come monoidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per maggiori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse a rilascio prolungato
60 compresse a rilascio prolungato
90 compresse a rilascio prolungato

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell’uso.
Uso orale.
Una volta al giorno.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non ingerire il disidratante.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Usare tutte le compresse a rilascio prolungato entro 45 giorni dall'apertura dell'involucro di alluminio.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25 ºC.
Conservare nell'involucro di alluminio originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Envarsus 4 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Envarsus 4 mg compresse a rilascio prolungato
tacrolimus

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Chiesi

3. DATA DI SCADENZA

EXP: / Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot. /Lotto

5. ALTRO

Una volta al giorno.

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

INVOLUCRO DI ALLUMINIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Envarsus 4 mg compresse a rilascio prolungato
tacrolimus
Per uso orale.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

EXP: / Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot. / Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

30 compresse

6. ALTRO

Usare tutte le compresse a rilascio prolungato entro 45 giorni dall'apertura dell'involucro di alluminio.
Conservare nell'involucro di alluminio originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Una volta al giorno.

Chiesi

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Envarsus 0,75 mg compresse a rilascio prolungato
Envarsus 1 mg compresse a rilascio prolungato
Envarsus 4 mg compresse a rilascio prolungato

tacrolimus

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Envarsus e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Envarsus
3. Come prendere Envarsus
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Envarsus
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Envarsus e a cosa serve

Envarsus contiene il principio attivo tacrolimus. È un farmaco immunosoppressore. In seguito al trapianto di rene o di fegato, il sistema immunitario del corpo cercherà di rigettare il nuovo organo.

Envarsus è usato per controllare la risposta immunitaria del corpo, consentendogli di accettare l'organo trapiantato.

Lei può anche ricevere Envarsus se è in corso un rigetto del fegato, rene, cuore o altro organo trapiantato, se uno dei trattamenti che assumeva in precedenza non si è dimostrato in grado di controllare questa risposta immunitaria dopo il trapianto.

Envarsus è utilizzato negli adulti.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Envarsus

Non prenda Envarsus
- se è allergico a tacrolimus o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se è allergico a sirolimus o a qualsiasi antibiotico macrolide (per es. eritromicina, claritromicina, josamicina).

Avvertenze e precauzioni
Envarsus contiene il principio attivo tacrolimus presentato in una formulazione a rilascio prolungato. Envarsus viene assunto una volta al giorno e **non** è intercambiabile con altri medicinali esistenti che contengono tacrolimus (a rilascio immediato o a rilascio prolungato) a parità di dose.

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Envarsus:
- se ha, oppure ha avuto, problemi di fegato.
- se ha diarrea da più di un giorno.
- se sta assumendo un qualsiasi medicinale menzionato alla voce “Altri medicinali e Envarsus”.
- se ha un’alterazione dell’attività elettrica del cuore denominata “prolungamento QT”.
- se ha forti dolori addominali accompagnati o meno da altri sintomi quali brividi, febbre, nausea o vomito.
- se ha un’infezione che causa problemi ai reni o sintomi neurologici.
- se ha mal di testa, alterazione dello stato mentale, convulsioni e disturbi della vista.
- se ha debolezza, alterazione del colore della pelle o degli occhi, facile comparsa di lividi, infezione, tosse, anemia.
- se ha o ha avuto danni ai vasi sanguigni più piccoli, noti come microangiopatia trombotica/porpora trombotica trombocitopenica/sindrome emolitica uremica. Informi il medico se insorgono febbre, lividi sotto la pelle (che possono apparire come puntini rossi), stanchezza inspiegabile, confusione, ingiallimento della pelle o degli occhi, ridotta produzione di urina, perdita della vista e crisi convulsive (vedere paragrafo 4). Quando tacrolimus viene assunto insieme a sirolimus o everolimus, il rischio di sviluppare questi sintomi può aumentare.

Per favore eviti di assumere qualunque rimedio di origine vegetale, per es. l’erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) o qualsiasi altro prodotti o di origine vegetale dal momento che esso può modificare l’efficacia e la dose di Envarsus che lei necessita di ricevere. Se ha dei dubbi consulti per favore il medico prima di assumere qualsiasi prodotto o rimedio di origine vegetale.

Il medico può dover aggiustare la sua dose di Envarsus o deciderà di interrompere il trattamento con tacrolimus.

Si deve tenere regolarmente in contatto con il medico. Di tanto in tanto, il medico può ritenere necessario sottoporla ad esami del sangue, delle urine, controlli del cuore o degli occhi, per stabilire la dose corretta di Envarsus.

Deve limitare la sua esposizione al sole e alla luce ultravioletta (UV) mentre sta assumendo Envarsus. Ciò è necessario in quanto gli immunosoppressori possono accrescere il rischio di tumori della pelle. Indossi indumenti protettivi idonei e applichi uno schermo solare con alto fattore di protezione.

Bambini e adolescenti
L'uso di Envarsus non è raccomandato nei bambini e adolescenti al di sotto di 18 anni.

Altri medicinali e Envarsus
Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione e i preparati di erboristeria.

Non si raccomanda l'assunzione di Envarsus con la ciclosporina (un altro medicinale utilizzato per la prevenzione del rigetto nei trapianti d'organo).

In caso di visita da un medico diverso dallo specialista in trapianti, riferisca che sta prendendo tacrolimus. Il medico potrebbe doversi consultare con lo specialista in trapianti nel caso in cui lei debba usare un altro medicinale che può aumentare o diminuire le concentrazioni di tacrolimus nel sangue.

I livelli di Envarsus nel sangue possono essere influenzati da altri medicinali che lei sta prendendo e viceversa i livelli nel sangue dei medicinali che sta prendendo possono essere influenzati dall'assunzione di Envarsus, cosa che può richiedere l'interruzione, un aumento o una diminuzione della dose di Envarsus.

Alcuni pazienti hanno manifestato aumenti delle concentrazioni di tacrolimus nel sangue mentre prendevano altri medicinali. Ciò può causare gravi effetti indesiderati, quali problemi renali, problemi del sistema nervoso e disturbi del ritmo cardiaco (vedere paragrafo 4).

Un effetto sulle concentrazioni di Envarsus nel sangue può verificarsi molto presto dopo l'inizio dell'uso di un altro medicinale, pertanto può essere necessario un monitoraggio frequente e continuato della concentrazione di Envarsus nel sangue nei primi giorni dopo aver iniziato l'altro medicinale e frequentemente durante il trattamento con l'altro medicinale. Alcuni altri medicinali possono causare una diminuzione delle concentrazioni di tacrolimus nel sangue, che può aumentare il rischio di rigetto dell'organo trapiantato. In particolare, deve informare il medico se lei sta assumendo o ha recentemente assunto medicinali come:

- medicinali antifungini e antibiotici, in particolare i cosiddetti antibiotici macrolidi, usati per trattare le infezioni (per es. ketoconazolo, fluconazolo, itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo, clotrimazolo, isavuconazolo, miconazolo, caspofungina, telitromicina, eritromicina, claritromicina, josamicina, azitromicina, rifampicina, rifabutina, isoniazide e flucloxacillina)
- letermovir, usato per prevenire una malattia causata dal CMV (citomegalovirus umano)
- inibitori della proteasi HIV (per es. ritonavir, nelfinavir, saquinavir), il medicinale potenziatore cobicistat e le combinazioni in compresse o gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa dell'HIV (efavirenz, etravirina, nevirapina) usati per il trattamento dell'infezione da HIV
- inibitori delle proteasi HCV (per es. telaprevir, boceprevir, la combinazione ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o senza dasabuvir, elbasvir/grazoprevir e glecaprevir/pibrentasvir) usati per il trattamento dell'epatite C
- nilotinib e imatinib, idelalisib, ceritinib, crizotinib, apalutamide, enzalutamide o mitotano (usati per il trattamento di determinati tipi di cancro)
- acido micofenolico, utilizzato per inibire il sistema immunitario e prevenire il rigetto del trapianto
- medicinali per l'ulcera dello stomaco e per il reflusso acido (per es. omeprazolo, lanzoprazolo o cimetidina)
- antiemetici, usati per trattare la nausea e il vomito (per es. metoclopramide)
- cisapride o l'antiacido magnesio-alluminio-idrossido, usati per trattare l'acidità di stomaco (pirosi)
- pillole contraccettive o altri trattamenti ormonali che contengono etinilestradiolo, trattamenti ormonali con danazolo
- medicinali usati per il trattamento della pressione alta (ipertensione) o per problemi di cuore (per es. nifedipina, nicardipina, diltiazem e verapamil)
- medicinali anti-aritmici (per es. amiodarone) usati per controllare l'aritmia (le irregolarità del battito cardiaco)
- i medicinali chiamati "statine", usati per il trattamento dei livelli elevati di colesterolo e trigliceridi
- carbamazepina, fenitoina o fenobarbital, per il trattamento dell'epilessia
- metamizolo, utilizzato per il trattamento del dolore e della febbre
- i corticosteroidi prednisolone e metilprednisolone, appartenenti alla classe dei corticosteroidi e usati per trattare le infiammazioni o per sopprimere il sistema immunitario (per es. nel rigetto del trapianto d'organo)
- nefazodone, usato per il trattamento della depressione
- preparazioni di origine vegetale contenenti erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) o estratti di *Schisandra sphenanthera*
- cannabidiolo (gli usi includono, anche, il trattamento delle crisi convulsive)

Informi il medico se sta ricevendo un trattamento per l'epatite C. Il trattamento farmacologico per l'epatite C può modificare la funzionalità del fegato e influire sulle concentrazioni di tacrolimus nel sangue. Le concentrazioni di tacrolimus nel sangue possono diminuire o aumentare a seconda dei medicinali prescritti per l'epatite C. Il medico potrebbe dover monitorare attentamente le concentrazioni di tacrolimus nel sangue e apportare i necessari aggiustamenti della dose dopo l'inizio del trattamento per l'epatite C.

Informi il medico se sta assumendo o deve assumere ibuprofene (per il trattamento di febbre, infiammazione e dolore), antibiotici (cotrimoxazolo, vancomicina o antibiotici aminoglicosidici, ad esempio gentamicina), amfotericina B (per il trattamento delle infezioni fungine) o farmaci antivirali

(per il trattamento delle infezioni virali, per es. aciclovir, ganciclovir, cidofovir, foscarnet). Questi medicinali possono aggravare i problemi renali o del sistema nervoso, se assunti insieme ad Envarsus.

Informi il medico se sta assumendo sirolimus o everolimus. Quando tacrolimus viene assunto insieme a sirolimus o everolimus, il rischio di sviluppare microangiopatia trombotica, porpora trombotica trombocitopenica e sindrome emolitica uremica può aumentare (vedere paragrafo 4).

Il medico ha anche bisogno di sapere se lei, mentre sta assumendo Envarsus, prende integratori di potassio oppure taluni diuretici usati per l'insufficienza cardiaca, l'ipertensione e le malattie renali (per es. amiloride, triamterene o spironolattone), o gli antibiotici trimetoprim o cotrimossazolo che possono aumentare i livelli di potassio nel sangue, farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS, per es. ibuprofene), usati contro la febbre, per trattare gli stati infiammatori e il dolore, anticoagulanti (fluidificanti del sangue), o farmaci per il diabete assunti per via orale.

Se deve sottoporsi a delle vaccinazioni, ne parli prima con il suo medico.

Envarsus con cibi e bevande
Eviti il pompelmo (anche il succo) durante il trattamento con Envarsus, in quanto può influire sui livelli del medicinale nel sangue.

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.
Tacrolimus è escreto nel latte materno. Pertanto, non deve allattare con latte materno mentre assume Envarsus.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Non guidi veicoli né utilizzi strumenti o macchinari se avverte capogiri o sonnolenza, oppure se non riesce a vedere in modo chiaro dopo aver preso Envarsus. Questi effetti sono più frequenti se lei assume anche alcol.

Envarsus contiene lattosio
Envarsus contiene lattosio (lo zucchero del latte).
- Envarsus 0,75 mg compresse: 41,7 mg
- Envarsus 1 mg compresse: 41,7 mg
- Envarsus 4 mg compresse: 104 mg

Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

3. Come prendere Envarsus

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.
Questo medicinale deve esserle prescritto esclusivamente da un medico con esperienza nel trattamento dei pazienti trapiantati.

Informazioni importanti
Si assicuri di ricevere sempre lo stesso medicinale contenente tacrolimus ogni volta che ritira la sua prescrizione, a meno che lo specialista di trapianti che la segue non abbia concordato di passare a un medicinale diverso che contiene tacrolimus.
Questo medicinale deve essere assunto una volta al giorno. Se l'aspetto di questo medicinale non è lo stesso di sempre, o se le istruzioni sulla dose sono cambiate, si rivolga al più presto al medico o al farmacista, per accertarsi che abbia ricevuto il medicinale corretto.

Che dose di Envarsus devo prendere
La dose iniziale per prevenire il rigetto dell'organo trapiantato sarà stabilita dal suo medico e calcolata in base al suo peso corporeo.

Le dosi iniziali giornaliere, subito dopo il trapianto, rientreranno generalmente nell'intervallo di: 0,11 e 0,17 mg per ogni kg di peso corporeo per giorno, a seconda dell'organo trapiantato. Per trattare il rigetto possono essere utilizzate le stesse dosi.

La sua dose dipende dalle sue condizioni generali e da quale altro medicinale immunosoppressore sta assumendo. Dopo l'inizio del trattamento con questo medicinale, il suo medico la sottoporrà a frequenti esami del sangue per definire la dose corretta. Successivamente, saranno necessari esami del sangue periodici da parte del medico, per definire la dose corretta e aggiustarla di volta in volta. Solitamente il medico ridurrà la sua dose di Envarsus quando le sue condizioni si saranno stabilizzate.

Come devo prendere le compresse di Envarsus
Envarsus è assunto per via orale una volta al giorno, generalmente a stomaco vuoto.

Prenda le compresse immediatamente dopo averle estratte dalla confezione blister. Le compresse devono essere ingerite **intere** con un bicchiere d'acqua. Non ingerire il disidratante contenuto nell'involucro di alluminio.

Per quanto tempo devo prendere le compresse di Envarsus
Lei dovrà assumere Envarsus ogni giorno, finché avrà bisogno di immunosoppressione per prevenire il rigetto dell'organo trapiantato. Deve tenersi regolarmente in contatto con il medico.

Se prende più Envarsus di quanto deve
Se ha assunto accidentalmente troppo Envarsus, si rivolga immediatamente al medico o al pronto soccorso dell'ospedale più vicino.

Se dimentica di prendere Envarsus
Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della compressa. Prenda la compressa non appena possibile lo stesso giorno.

Se interrompe il trattamento con Envarsus
L'interruzione del trattamento con Envarsus può accrescere il rischio di rigetto del suo organo trapiantato. Non sospenda il trattamento, a meno che non sia il medico a dirle di farlo.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Tacrolimus riduce il meccanismo di difesa del suo corpo (il sistema immunitario), che non sarà efficace come prima nel combattere le infezioni. Quindi, lei può essere più suscettibile alle infezioni mentre sta assumendo Envarsus. Alcune infezioni potrebbero essere gravi o fatali e possono includere infezioni causate da batteri, virus, funghi, parassiti o altre infezioni.
Informi immediatamente il medico se manifesta segni di una infezione, tra cui:
- Febbre, tosse, mal di gola, sensazione di debolezza o di malessere generale
- Perdita di memoria, difficoltà a di pensiero, difficoltà a camminare o perdita della vista – questi possono essere dovuti ad un'infezione cerebrale molto rara e grave, che può essere fatale (Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva (LMP))

Se presenta effetti gravi, si rivolga immediatamente al medico.
Possono verificarsi effetti gravi, comprese reazioni allergiche e anafilattiche. È stata segnalata la comparsa di tumori benigni e maligni dopo il trattamento con Envarsus.

Informi immediatamente il medico se ha o sospetta di poter avere uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati gravi:

Effetti indesiderati comuni gravi (possono colpire fino a 1 persona su 10)
- Perforazione gastrointestinale: forte dolore addominale accompagnato o no da altri sintomi, come brividi, febbre, nausea o vomito.
- Insufficiente funzionalità dell'organo trapiantato.
- Visione annebbiata.

Effetti indesiderati non comuni gravi (possono colpire fino a 1 persona su 100)
- Microangiopatia trombotica (danno ai vasi sanguigni più piccoli), inclusa sindrome uremica emolitica, una condizione con i seguenti sintomi: escrezione urinaria ridotta o nulla (insufficienza renale acuta), estremo affaticamento, ingiallimento della pelle o degli occhi (ittero) e comparsa di lividi (ecchimosi) o sanguinamento anomali e segni di infezione.

Effetti indesiderati rari gravi (possono colpire fino a 1 persona su 1 000)
- Porpora trombotica trombocitopenica: una condizione che comprende il danno dei vasi sanguigni più piccoli ed è caratterizzata da febbre ed ecchimosi sottocutanee che possono presentarsi come punti rossi, con o senza estrema stanchezza non giustificata, confusione, ingiallimento della pelle o degli occhi (ittero), con sintomi di insufficienza renale acuta (escrezione urinaria ridotta o assente), perdita della vista e crisi convulsive.
- Necrolisi epidermica tossica: erosione e formazione di vesciche sulla cute o sulle membrane mucose, pelle arrossata e gonfia che può staccarsi da ampie parti del corpo.
- Cecità.

Effetti indesiderati molto rari gravi (possono colpire fino a 1 persona su 10 000)
- Sindrome di Stevens-Johnson: dolore diffuso cutaneo inspiegabile, rigonfiamento della faccia, malattia grave con formazione di vesciche sulla pelle, sulla bocca, sugli occhi e sui genitali, orticaria, rigonfiamento della lingua, arrossamento cutaneo rosso o violaceo che si diffonde, desquamazione cutanea.
- Torsioni di punta: cambio della frequenza cardiaca che può essere o no accompagnato da sintomi quali dolore toracico (angina), mancamento, vertigini o nausea, palpitazioni (forte percezione del proprio battito cardiaco) e difficoltà di respiro.

Effetti indesiderati gravi – frequenza non nota (la frequenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili)
- Infezioni opportunistiche (batteriche, fungine, virali e da protozoi): diarrea prolungata, febbre e mal di gola.
- In seguito al trattamento é stata segnalata la comparsa di tumori benigni e maligni, conseguenti all'immunosoppressione.
- Sono stati riportati casi di aplasia pura delle cellule della serie rossa (una riduzione molto grave della conta dei globuli rossi), anemia emolitica (ridotta quantità di globuli rossi dovuta a una loro anomala distruzione accompagnata da stanchezza) e neutropenia febbrile (una diminuzione del tipo di globuli bianchi che combattono le infezioni, accompagnata da febbre). Non è noto con esattezza quanto spesso si verifichino questi effetti indesiderati. Può non avere sintomi, o in base alla gravità della condizione, può provare: stanchezza, apatia, pallore anomalo della pelle, respiro affannoso, capogiri, mal di testa, dolore toracico e raffreddamento delle mani e dei piedi.
- Sono stati riportati casi di agranulocitosi (una quantità fortemente ridotta di globuli bianchi accompagnata da ulcere in bocca, febbre e infezione(i)). Può non presentare sintomi o può avere febbri improvvise, brividi febbrili e mal di gola.
- Reazioni allergiche e anafilattiche con i seguenti sintomi: improvvisa eruzione cutanea con prurito (orticaria), rigonfiamento delle mani, piedi, caviglie, viso, labbra, bocca o gola (che può causare difficoltà di ingestione o respiro) e può sentirsi diventare debole.
- Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES): mal di testa, confusione, sbalzi d'umore, convulsioni e disturbi della vista. Questi possono essere segni di un disturbo detto

sindrome da encefalopatia posteriore reversibile, che è stato riportato in alcuni pazienti trattati con tacrolimus.
- Neuropatia ottica (anomalia del nervo ottico): problemi alla vista, come visione annebbiata, cambiamenti nella visione dei colori, difficoltà nel vedere i dettagli o restrizione del campo visivo.

Anche i seguenti effetti indesiderati possono verificarsi dopo aver assunto Envarsus e potrebbero essere gravi:

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):
- Aumento degli zuccheri nel sangue (glucosio), diabete mellito, aumento del potassio nel sangue
- Difficoltà a dormire
- Tremore, mal di testa
- Aumento della pressione del sangue
- Risultati anomali degli esami di funzionalità epatica
- Diarrea, nausea
- Problemi ai reni

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):
- Riduzione del numero delle cellule del sangue (piastrine, globuli rossi o globuli bianchi), aumento dei livelli di globuli bianchi, variazioni nei livelli dei globuli rossi (emersi dagli esami del sangue)
- Riduzione del magnesio, del fosfato, del potassio, del calcio o del sodio nel sangue, sovraccarico di fluidi, aumento dell'acido urico o dei lipidi nel sangue, calo dell'appetito, perdita dell’appetito, aumento dell'acidità nel sangue, altri cambiamenti nell'equilibrio salino del sangue (emersi dagli esami del sangue)
- Sintomi di ansia, confusione e disorientamento, depressione, sbalzi di umore, incubi, allucinazioni, disturbi mentali
- Convulsioni, alterazioni dello stato di coscienza, formicolio e intorpidimento (talvolta con dolore) delle mani e dei piedi, capogiri, compromissione della capacità di scrivere, disturbi del sistema nervoso
- Aumento della sensibilità alla luce, disturbi agli occhi
- Ronzio alle orecchie
- Riduzione del flusso di sangue nei vasi cardiaci, aumento della frequenza del battito cardiaco
- Sanguinamento, occlusione parziale o totale dei vasi sanguigni, riduzione della pressione del sangue
- Affanno respiratorio, alterazioni del tessuto polmonare, accumulo di liquido attorno ai polmoni, infiammazione della faringe, tosse, sintomi simil-influenzali
- Infiammazioni o ulcere con conseguente dolore addominale o diarrea, sanguinamento nello stomaco, infiammazioni o ulcere nella bocca, accumulo di liquidi nell'addome, vomito, dolore addominale, indigestione, costipazione, flatulenza, gonfiore, feci molli, problemi gastrici
- Disordini delle vie biliari, ingiallimento della pelle per via di problemi di fegato, danno del tessuto epatico e infiammazione epatica
- Prurito, eruzione cutanea (rash), perdita dei capelli, acne, aumento della sudorazione
- Dolore alle articolazioni, agli arti o alla schiena, crampi muscolari
- Insufficiente funzionalità renale, ridotta produzione delle urine, minzione compromessa o dolorosa
- Debolezza generalizzata, febbre, accumulo di liquidi nel corpo, dolore e fastidio, aumento dell'enzima fosfatasi alcalina nel sangue, aumento di peso, sensazione di alterazione della temperatura

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):
- Alterazioni della coagulazione del sangue, calo del numero di tutti i tipi di cellule del sangue (emersi dagli esami del sangue)
- Disidratazione
- Comportamento psicotico come deliri, allucinazioni e confusione
- Riduzione delle proteine o dello zucchero nel sangue, aumento del fosfato nel sangue

- Coma, emorragia cerebrale, ictus, paralisi, disordini cerebrali, anomalie dell'espressione verbale e del linguaggio, problemi di memoria
- Opacità del cristallino dell'occhio, parziale o totale incapacità a udire
- Battito cardiaco irregolare, cessazione del battito cardiaco, ridotte prestazioni del cuore, disturbi del muscolo cardiaco, ingrossamento del muscolo cardiaco, battito cardiaco più forte, anomalie nell'elettrocardiogramma (ECG), anomalie della frequenza cardiaca e del polso
- Coagulo di sangue nella vena di un arto, shock
- Difficoltà respiratorie, disordini dell'apparato respiratorio, asma
- Infiammazione acuta o cronica del pancreas, infiammazione del rivestimento della parete addominale interna, blocco intestinale, aumento dei livelli dell'enzima amilasi nel sangue, reflusso del contenuto dello stomaco in gola, svuotamento gastrico ritardato
- Infiammazione della pelle, sensazione di bruciore con l'esposizione al sole
- Disordini alle articolazioni
- Incapacità ad urinare, mestruazioni dolorose e perdite mestruali anomale
- Insufficienza multiorgano, sindrome simil-influenzale, aumento della sensibilità al caldo e al freddo, senso di oppressione al torace, sensazione di irrequietezza o disagio, aumento dell'enzima lattato-deidrogenasi nel sangue, perdita di peso

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 persona su 1 000):
- Lievi emorragie della pelle, causate da coaguli di sangue
- Aumento della rigidità muscolare
- Sordità
- Raccolta di liquido attorno al cuore
- Insufficienza respiratoria acuta
- Formazione di cisti nel pancreas, blocco intestinale in fase iniziale
- Problemi di circolazione del sangue nel fegato
- Grave malattia con comparsa di vesciche sulla pelle, nella bocca, negli occhi e genitali
- aumento della presenza di peli
- Sete, cadute, sensazione di costrizione al torace, diminuzione della mobilità, ulcera

Effetti indesiderati molto rari (possono interessare fino a 1 persona su 10 000):
- Debolezza muscolare
- Compromissione dell'udito
- Anomalie dell'ecocardiogramma
- Insufficienza epatica
- Minzione dolorosa, con presenza di sangue nelle urine
- Aumento del tessuto adiposo

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Envarsus

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola, sul blister e sull'involucro dopo 'Scad.' o 'EXP'. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore a 25 ºC.

Conservare nell'involucro di alluminio originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Usare tutte le compresse a rilascio prolungato entro 45 giorni dall'apertura dell'involucro di alluminio.

Non getti alcun medicinale nell’'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Envarsus

- Il principio attivo è tacrolimus.

  Envarsus 0,75 mg compresse a rilascio prolungato
  Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 0,75 mg di tacrolimus (come monoidrato).

  Envarsus 1 mg compresse a rilascio prolungato
  Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 1,0 mg di tacrolimus (come monoidrato).

  Envarsus 4 mg compresse a rilascio prolungato
  Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 4,0 mg di tacrolimus (come monoidrato).

- Gli altri eccipienti sono ipromellosa, lattosio monoidrato, macrogol 6000, poloxamer 188, magnesio stearato, acido tartarico (E334), idrossitoluene butilato (E321), dimeticone 350.

Descrizione dell’aspetto di Envarsus e contenuto della confezione
Envarsus 0,75 mg compresse a rilascio prolungato sono compresse ovali, non rivestite, di colore da bianco a biancastro, con impresso “0.75” su un lato e “TCS” sull'altro lato.
Envarsus 1 mg compresse a rilascio prolungato sono compresse ovali, non rivestite, di colore da bianco a biancastro, con impresso “1” su un lato e “TCS” sull'altro lato.
Envarsus 4 mg compresse a rilascio prolungato sono compresse ovali, non rivestite, di colore da bianco a biancastro, con impresso “4” su un lato e “TCS” sull'altro lato.

Envarsus è fornito in confezioni blister di PVC/alu, contenenti 10 compresse. 3 blister sono confezionati insieme all'interno di un involucro protettivo di alluminio, che include un disidratante. Sono disponibili confezioni da 30, 60 e 90 compresse a rilascio prolungato.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo, 26/A
43122 Parma
Italia

Produttore
Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straβe 51 - 61
59320 Ennigerloh
Germania
oppure
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via San Leonardo 96
43122 Parma
Italia
Oppure
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Austria

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

България
Chiesi Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29201205

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

Danmark
Chiesi Pharma AB
Tlf: +46 8 753 35 20

Deutschland
Chiesi GmbH
Tel: +49 40 89724-0

Eesti
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

Ελλάδα
Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: +30 210 6179763

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

France
Chiesi S.A.S
Tél: +33 1 47688899

Hrvatska
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

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

Ísland
Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

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

Lietuva
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

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

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

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

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

Norge
Chiesi Pharma AB
Tlf: +46 8 753 35 20

Österreich
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

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

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

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

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

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

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

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

Latvija
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

Sverige
Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

United Kingdom (Northern Ireland)
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: +39 0521 2791

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, http://www.ema.europa.eu.