ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Envarsus 0,75 mg comprimidos de libertação prolongada

Cada comprimido de libertação prolongada contém 0,75 mg de tacrolímus (como mono-hidrato).

Excipiente com efeito conhecido
Cada comprimido contém 41,7 mg de lactose mono-hidratada.

Envarsus 1 mg comprimidos de libertação prolongada

Cada comprimido de libertação prolongada contém 1 mg de tacrolímus (como mono-hidrato).

Excipiente com efeito conhecido
Cada comprimido contém 41,7 mg de lactose mono-hidratada.

Envarsus 4 mg comprimidos de libertação prolongada

Cada comprimido de libertação prolongada contém 4 mg de tacrolímus (como mono-hidrato).

Excipiente com efeito conhecido
Cada comprimido contém 104 mg de lactose mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido de libertação prolongada.

Envarsus 0,75 mg comprimidos de libertação prolongada

Comprimido não revestido oval, branco a esbranquiçado, com “0.75” gravado num dos lados e “TCS” no outro.

Envarsus 1 mg comprimidos de libertação prolongada

Comprimido não revestido oval, branco a esbranquiçado, com “1” gravado num dos lados e “TCS” no outro.

Envarsus 4 mg comprimidos de libertação prolongada

Comprimido não revestido oval, branco a esbranquiçado, com “4” gravado num dos lados e “TCS” no outro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Profilaxia da rejeição do transplante em recetores adultos de aloenxertos renais ou hepáticos.

Tratamento da rejeição do aloenxerto resistente às terapêuticas com outros medicamentos imunossupressores em doentes adultos.

4.2 Posologia e modo de administração

Envarsus é uma formulação oral de tacrolímus de toma única diária. A terapêutica com tacrolímus requer uma monitorização cuidadosa por pessoal devidamente qualificado e equipado. Este medicamento apenas deve ser prescrito, e as alterações na terapêutica imunossupressora iniciadas, por médicos com experiência na terapêutica imunossupressora e no controlo de doentes transplantados.

A troca inadvertida, involuntária ou não vigiada das formulações de libertação imediata ou prolongada de tacrolímus não é segura. Isto pode levar à rejeição do enxerto ou ao aumento da incidência de reações adversas, incluindo a sub- ou sobreimunossupressão, devido a diferenças clinicamente relevantes na exposição sistémica ao tacrolímus. Os doentes devem ser mantidos com uma única formulação de tacrolímus com o correspondente regime posológico diário; as alterações na formulação ou no regime só podem ser efetuadas sob a apertada supervisão de um especialista em transplantação (ver secções 4.4 e 4.8). Após a conversão para qualquer formulação alternativa, deve efetuar-se a monitorização terapêutica do fármaco e os ajustes de dose para assegurar que a exposição sistémica ao tacrolímus é mantida.

Posologia

As doses iniciais recomendadas apresentadas a seguir são apenas orientadoras. O tacrolímus é administrado por rotina em conjugação com outros agentes imunossupressores no período pós-operatório inicial. A dose pode variar consoante o regime imunossupressor escolhido.

A dosagem de Envarsus deve basear-se em primeiro lugar na avaliação clínica da rejeição e tolerabilidade de cada doente, auxiliada pela monitorização do nível sanguíneo (ver “Monitorização terapêutica do fármaco”). Se os sinais clínicos de rejeição forem aparentes, deve ser considerada a alteração do regime imunossupressor.

Como o tacrolímus é uma substância com uma depuração baixa, os ajustes no regime posológico podem levar vários dias até que seja atingido o estado estacionário.

De modo a suprimir a rejeição do enxerto, deve ser mantida a imunossupressão; consequentemente, não pode ser estabelecido qualquer limite quanto à duração da terapêutica oral.

Normalmente, no período pós-transplante, as doses de Envarsus são reduzidas. As alterações pós-transplante do estado do doente podem alterar a farmacocinética do tacrolímus, podendo ser necessários ajustes adicionais da dose.

Dose esquecida
Se o doente se esqueceu de tomar uma dose, deve tomá-la assim que possível no mesmo dia. Não deverá ser tomada uma dose dupla no dia seguinte.

Profilaxia da rejeição do transplante renal
A terapêutica com Envarsus deve iniciar-se com uma dose de 0,17 mg/kg/dia, administrada uma vez por dia de manhã. A administração deve ser iniciada dentro das 24 horas após a conclusão da cirurgia.

Profilaxia da rejeição do transplante hepático
A terapêutica com Envarsus deve iniciar-se com uma dose de 0,11-0,13 mg/kg/dia, administrada uma vez por dia de manhã. A administração deve ser iniciada dentro das 24 horas após a conclusão da cirurgia.

Conversão de doentes tratados com Prograf ou Advagraf para Envarsus – doentes com transplante alogénico
Envarsus **não** pode ser trocado com outros medicamentos contendo tacrolímus já existentes (de libertação imediata ou de libertação prolongada) numa base de doses iguais.
Os doentes com transplante alogénico sem ser mantidos com uma dosagem de duas vezes por dia de Prograf (de libertação imediata) ou Advagraf (uma vez por dia), requerendo conversão para Envarsus uma vez por dia, devem ser convertidos numa base de 1:0,7 (mg:mg) da dose diária total e a dose de manutenção de Envarsus deve, por conseguinte, ser 30% inferior à dose de Prograf ou Advagraf.

Em doentes estáveis que fizeram a conversão de medicamentos à base de tacrolímus de libertação imediata (duas vezes por dia) para Envarsus (uma vez por dia) numa base de 1:0,7:1 (mg:mg) da dose diária total, a exposição sistémica média ao tacrolímus (AUC_{0-24}) foi semelhante à do tacrolímus de libertação imediata. A relação entre os níveis mínimos de tacrolímus (C_{24}) e a exposição sistémica (AUC_{0-24}) do Envarsus é semelhante à do tacrolímus de libertação imediata. Não foram realizados estudos sobre a conversão de doentes de Advagraf para Envarsus; no entanto, os dados obtidos a partir de voluntários saudáveis parecem sugerir que a mesma taxa de conversão se pode aplicar que a aplicável em relação à conversão de Prograf para Envarsus.

Quando se faz a conversão a partir de produtos tacrolímus de libertação imediata (por ex. Prograf cápsulas) ou a partir de Advagraf cápsulas de libertação prolongada para Envarsus, devem medir-se os níveis mínimos antes de se proceder à conversão e novamente passado duas semanas de a conversão ter sido efetuada. Devem fazer-se os ajustes da dose que forem necessários para assegurar a manutenção de uma exposição sistémica semelhante após a transição. Convém referir que os doentes negros podem precisar de uma dose mais elevada para conseguir atingir os níveis mínimos propostos.

Conversão de ciclosporina para tacrolímus
Devem ser tomadas precauções quando os doentes submetidos a uma terapêutica à base de ciclosporina são transferidos para uma terapêutica à base de tacrolímus (ver secções 4.4 e 4.5). Não é recomendada a administração combinada de ciclosporina e tacrolímus. A terapêutica com tacrolímus deve ser iniciada após avaliação das concentrações séricas de ciclosporina e do estado clínico do doente. A administração do fármaco deverá ser retardada na presença de níveis sanguíneos elevados de ciclosporina. Na prática, a terapêutica com tacrolímus tem sido iniciada 12 a 24 horas após a descontinuação da ciclosporina. A monitorização dos níveis sanguíneos de ciclosporina deve continuar a ser feita após a conversão, uma vez que a depuração da ciclosporina pode ser afetada.

Tratamento da rejeição do aloenxerto
O aumento das doses de tacrolímus, uma terapêutica suplementar com corticosteroides e a introdução de curtos períodos terapêuticos com anticorpos mono/policlonais são medidas que têm sido utilizadas para controlar os episódios de rejeição. Se se verificarem sinais de toxicidade tais como reações adversas graves (ver secção 4.8), a dose de Envarsus poderá ter de ser reduzida.

Tratamento da rejeição do aloenxerto após transplantação renal ou hepática
Para conversão de outros imunossupressores para tacrolímus uma vez por dia, o tratamento deve iniciar-se com a dose oral inicial recomendada para a transplantação renal e hepática respetivamente, para a profilaxia da rejeição do transplante.

Monitorização terapêutica do fármaco

A dosagem deve basear-se em primeiro lugar na avaliação clínica da rejeição e tolerabilidade de cada doente, auxiliada pela monitorização da concentração mínima de tacrolímus no sangue total.

Como auxílio para otimizar a dosagem, existem vários imunoensaios disponíveis para determinar as concentrações de tacrolímus no sangue total. A comparação entre os valores das concentrações publicadas na literatura e os valores individuais encontrados na prática clínica deve ser feita com cuidado e com conhecimento dos métodos de ensaio utilizados. Na prática clínica corrente, os níveis no sangue total são monitorizados utilizando métodos de imunoensaio. A relação entre os níveis mínimos de tacrolímus e a exposição sistémica (AUC_{0-24}) está bem correlacionada e é semelhante entre a formulação de libertação imediata e Envarsus.

Os níveis sanguíneos mínimos de tacrolímus devem ser monitorizados durante o período pós-transplantação. Os níveis sanguíneos mínimos de tacrolímus devem ser determinados aproximadamente 24 horas após a administração de Envarsus, imediatamente antes da próxima dose. Os níveis sanguíneos mínimos de tacrolímus devem também ser cuidadosamente monitorizados após a conversão de medicamentos à base de tacrolímus, ajustes posológicos, alterações no regime imunossupressor ou coadministração de substâncias que possam alterar as concentrações de tacrolímus no sangue total (ver secção 4.5). A frequência da monitorização dos níveis sanguíneos deve basear-se nas necessidades clínicas. Como o tacrolímus é uma substância com uma depuração baixa, após os ajustes do regime posológico de Envarsus, pode levar vários dias até que seja atingido o estado estacionário desejado.

Os dados dos estudos clínicos sugerem que a maioria dos doentes pode ser controlada com êxito se os níveis sanguíneos mínimos de tacrolímus se mantiverem abaixo dos 20 ng/ml. Na interpretação dos níveis no sangue total, é necessário ter em consideração o estado clínico do doente. Na prática clínica, na fase inicial do período pós-transplante, os níveis mínimos no sangue total têm-se situado em geral entre 5 e 20 ng/ml nos doentes com transplantes renais e entre 5 e 15 ng/ml durante a terapêutica de manutenção subsequente.

Populações especiais

Doentes idosos (>65 anos)
Não há provas atualmente disponíveis que indiquem que a dose deva ser ajustada nos doentes idosos.

Compromisso hepático
Pode ser necessária uma redução da dose em doentes com *Compromisso* hepático grave, de modo a manter os níveis sanguíneos mínimos de tacrolímus dentro do intervalo recomendado.

Compromisso renal
Uma vez que a farmacocinética do tacrolímus não é afetada pela função renal (ver secção 5.2), não é necessário ajuste da dose. No entanto, devido ao potencial nefrotóxico do tacrolímus, recomenda-se a monitorização cuidadosa da função renal (incluindo a avaliação seriada das concentrações de creatinina sérica, a determinação da depuração da creatinina e a monitorização do débito de urina).

Raça
Em comparação com os doentes de raça branca, os doentes de raça negra poderão necessitar de doses mais elevadas de tacrolímus de forma a atingir níveis mínimos semelhantes. Nos estudos clínicos, os doentes convertidos de Prograf duas vezes por dia fizeram a conversão para Envarsus a 1:0,85 (mg: mg).

Género
Não há provas de que os doentes do sexo masculino e feminino necessitem de doses diferentes para atingir níveis mínimos semelhantes.

População pediátrica
A segurança e eficácia de Envarsus em crianças com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas.
Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Envarsus é uma formulação oral de tacrolímus de toma única diária. Recomenda-se que a dose oral diária de Envarsus seja administrada uma vez por dia de manhã.
Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com um líquido (de preferência água) imediatamente a seguir a serem retirados do blister. Em geral, Envarsus deve ser tomado com o estômago vazio para que seja atingida a absorção máxima (ver secção 5.2).
Os doentes devem ser avisados para não engolirem o exsicante.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
Hipersensibilidade a outros macrólidos.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Foram observados erros de medicação com tacrolímus, incluindo a substituição inadvertida, involuntária ou não vigiada das formulações de libertação imediata ou prolongada de tacrolímus. Isto levou a reações adversas graves, incluindo rejeição do enxerto, ou outras reações adversas que podem ser uma consequência de uma sub ou sobre-exposição ao tacrolímus. Os doentes devem ser mantidos com uma única formulação de tacrolímus com o correspondente regime posológico diário; as alterações na formulação ou no regime só podem ser efetuadas sob a apertada supervisão de um especialista em transplantação (ver secções 4.2 e 4.8).

Para o tratamento da rejeição de aloenxerto resistente ao tratamento com outros medicamentos imunossupressores em doentes adultos, ainda não se encontram disponíveis estudos clínicos relativos à formulação de libertação prolongada de Envarsus.

Para a profilaxia da rejeição do transplante em recetores adultos de aloenxerto de coração, pulmão, pâncreas ou intestino, ainda não se encontram disponíveis dados clínicos para Envarsus.

Durante o período pós-transplante inicial, a monitorização dos parâmetros a seguir referidos deve ser feita por rotina: tensão arterial, ECG, estado neurológico e visual, glicemia em jejum, eletrólitos (particularmente potássio), testes da função hepática e renal, parâmetros hematológicos, valores de coagulação e determinação das proteínas plasmáticas. Caso sejam observadas alterações clinicamente relevantes, deve ser considerado o ajuste do regime imunossupressor.

Substâncias com potencial para interação

Os inibidores ou indutores do CYP3A4 apenas devem ser coadministrados com tacrolímus depois de consultar um especialista em transplantação, devido às potenciais interações medicamentosas que podem resultar em reações adversas graves, incluindo rejeição ou toxicidade (ver secção 4.5).

Inibidores do CYP3A4
A utilização concomitante com inibidores do CYP3A4 pode aumentar os níveis sanguíneos de tacrolímus, que pode levar a reações adversas graves, incluindo nefrotoxicidade, neurotoxicidade e prolongamento do intervalo QT. É recomendado evitar a utilização concomitante de inibidores fortes do CYP3A4 (tais como ritonavir, cobicistate, cetoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicina, claritromicina ou josamicina) com tacrolímus. Se não for possível evitar a utilização concomitante, os níveis sanguíneos de tacrolímus devem ser monitorizados frequentemente, começando nos primeiros dias após a coadministração, sob supervisão de um especialista em transplantação, para ajustar a dose de tacrolímus se apropriado para manter uma exposição semelhante a tacrolímus. Devem também ser monitorizados cuidadosamente. a função renal, o ECG incluindo o intervalo QT, e a condição clínica do doente.
O ajuste da dose necessita de ser baseado na situação individual de cada doente. Pode ser necessário reduzir a dose imediatamente no momento da iniciação do tratamento (ver secção 4.5).

Da mesma forma, a descontinuação dos inibidores do CYP3A4 pode afetar a taxa do metabolismo de tacrolímus, originando níveis sanguíneos subterapêuticos de tacrolímus, e que consequentemente requer monitorização cuidadosa e supervisão de um especialista em transplantação.

Indutores do CYP3A4
A utilização concomitante com indutores do CYP3A4 pode diminuir os níveis sanguíneos de tacrolímus, aumentando potencialmente o risco de rejeição de transplante. É recomendado evitar a utilização concomitante de indutores fortes do CYP3A4 (tais como rifampicina, fenitoína, carbamazepina) com tacrolímus. Se não for possível evitar a utilização concomitante, os níveis sanguíneos de tacrolímus devem ser monitorizados frequentemente, começando nos primeiros dias da coadministração, sob a supervisão de um especialista em transplantação, para ajustar a dose de tacrolímus se apropriado, para manter uma exposição semelhante de tacrolímus. Deve ser também monitorizada cuidadosamente a função do enxerto (ver secção 4.5).

Da mesma forma, a descontinuação dos indutores do CYP3A4 pode afetar a velocidade do metabolismo de tacrolímus, originando níveis sanguíneos supraterapêuticos de tacrolímus, e que consequentemente requer monitorização cuidadosa e supervisão de um especialista em transplantação.

Glicoproteína P
Recomenda-se precaução em caso de coadministração de tacrolímus e fármacos que inibem a glicoproteína P, uma vez que pode ocorrer um aumento dos níveis de tacrolímus. Os níveis de tacrolímus no sangue total e o estado clínico do doente devem ser cuidadosamente monitorizados. Pode ser necessário um ajuste da dose de tacrolímus (ver secção 4.5).

Preparações à base de plantas

Deve ser evitada a toma concomitante com tacrolímus de preparações à base de plantas contendo hipericão (*Hypericum perforatum*), devido ao risco de interações que originam uma diminuição das concentrações sanguíneas e do efeito terapêutico do tacrolímus (ver secção 4.5).

Outras interações

A administração combinada de ciclosporina e tacrolímus deve ser evitada, devendo ser tomadas precauções quando o tacrolímus é administrado a doentes que receberam previamente ciclosporina (ver secções 4.2 e 4.5).

Deve evitar-se a administração de doses elevadas de potássio ou de diuréticos poupadores de potássio (ver secção 4.5).

Certas combinações de tacrolímus com substâncias conhecidas por terem efeitos neurotóxicos podem aumentar o risco desses efeitos (ver secção 4.5).

Vacinação

Os imunossupressores podem afetar a resposta à vacinação e as vacinas poderão ter menor eficácia durante o tratamento com tacrolímus. Deve ser evitado o uso de vacinas de vírus vivos atenuados.

Nefrotoxicidade

Tacrolímus pode originar compromisso da função renal em doentes pós-transplante. O compromisso renal agudo sem intervenção ativa poderá progredir para compromisso renal crónico. Os doentes com compromisso da função renal devem ser monitorizados cuidadosamente, uma vez que a dosagem de tacrolímus poderá ter de ser reduzida. O risco de nefrotoxicidade pode aumentar quando tacrolímus é administrado concomitantemente com fármacos associados a nefrotoxicidade (ver secção 4.5). A utilização concomitante de tacrolímus com fármacos com efeitos nefrotóxicos conhecidos deve ser evitada. Quando não for possível evitar a coadministração, deve ser realizada uma monitorização

cuidadosa dos níveis sanguíneos mínimos de tacrolímus e da função renal e deve ser considerada a redução da dosagem se ocorrer nefrotoxicidade.

Doenças gastrointestinais

Foram referidos casos de perfuração gastrointestinal em doentes tratados com tacrolímus. Uma vez que a perfuração gastrointestinal constitui um evento de importância em termos clínicos que pode conduzir a uma situação grave ou de perigo de vida, devem considerar-se imediatamente tratamentos adequados quando ocorrem sinais ou sintomas suspeitos. Como os níveis de tacrolímus no sangue podem alterar-se significativamente durante as crises de diarreia, recomenda-se uma monitorização adicional das concentrações de tacrolímus durante as crises de diarreia.

Afeções oculares

Foram notificadas afeções oculares, que por vezes progrediram para perda de visão, em doentes tratados com tacrolímus. Notificou-se resolução de alguns casos ao mudar-se para uma imunossupressão alternativa. Os doentes devem ser aconselhados a comunicarem alterações da acuidade visual, alterações da visão cromática, visão turva ou defeitos do campo visual, recomendando-se nestes casos uma avaliação imediata com encaminhamento para um oftalmologista, conforme apropriado.

Microangiopatia trombótica (MAT) (incluindo púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) e síndrome urémica hemolítica (SUH))

O diagnóstico de MAT, incluindo púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) e síndrome urémica hemolítica (SUH), que pode por vezes levar a insuficiência renal ou um resultado fatal, deve ser considerado em doentes com anemia hemolítica, trombocitopenia, fadiga, manifestação neurológica flutuante, compromisso renal e febre. Se MAT for diagnosticada, é necessário tratamento imediato, e a descontinuação de tacrolímus deve ser considerada de acordo com o critério do médico.

A administração concomitante de tacrolímus com um inibidor alvo da ripamicina nos mamíferos (mTOR) (ex. sirolímus, everolímus) pode aumentar o risco de microangiopatia trombótica (incluindo púrpura trombocitopénica trombótica e síndrome urémica hemolítica).

Cardiopatias

Em ocasiões raras, foi observada hipertrofia ventricular ou hipertrofia do septo, notificadas como cardiomiopatias, em doentes tratados com tacrolímus. A maioria dos casos foi reversível, tendo ocorrido com concentrações sanguíneas mínimas de tacrolímus muito superiores aos níveis máximos recomendados. Foi observado que outros fatores aumentam o risco destas situações clínicas, incluindo a existência prévia de doença cardíaca, o uso de corticosteroides, hipertensão, disfunção renal ou hepática, infeções, sobrecarga de líquidos e edema. Consequentemente, os doentes de alto risco submetidos a terapêutica imunossupressora com doses elevadas devem ser monitorizados, utilizando-se métodos como ecocardiografia ou ECG no pré e pós-transplante (por exemplo, inicialmente aos 3 meses e depois aos 9-12 meses). Se se desenvolverem anomalias, deve ser considerada a redução da dose de tacrolímus ou a alteração de tratamento para outro agente imunossupressor. O tacrolímus pode prolongar o intervalo QT, mas neste momento não existem provas substanciais de que provoque *Torsades de pointes*. Devem ser tomadas precauções em doentes diagnosticados ou com suspeita de terem Síndrome do QT Longo Congénito.

Afeções linfoproliferativas e malignidade

Foram notificados casos de doentes tratados com tacrolímus que desenvolveram afeções linfoproliferativas associadas ao vírus de Epstein-Barr (EBV) (ver secção 4.8). Uma combinação de imunossupressores, tais como anticorpos anti-linfócitos (por exemplo, basiliximab, daclizumab), administrados concomitantemente, aumenta o risco de afeções linfoproliferativas associadas ao EBV. Foram notificados casos de doentes com EBV-Antigénio da Cápside Viral (VCA)-negativo como

tendo um risco aumentado de desenvolverem afeções linfoproliferativas. Por conseguinte, nesse grupo de doentes, deve ser verificada a serologia EBV-VCA antes de se iniciar o tratamento com Envarsus. Durante o tratamento, recomenda-se uma monitorização cuidadosa através de EBV-PCR (reação em cadeia da polimerase). O EBV-PCR positivo poderá persistir por vários meses e não é *per se* indicativo de doença linfoproliferativa ou linfoma.

Tal como acontece com outros compostos imunossupressores potentes, o risco de cancro secundário é desconhecido (ver secção 4.8).

Tal como acontece com outros agentes imunossupressores, a exposição à luz solar e luz UV deve ser limitada através do uso de vestuário protetor e de protetor solar com fator de proteção elevado, devido ao risco potencial de alterações cutâneas malignas.

Infeções, incluindo infeções oportunistas

Os doentes tratados com imunossupressores, incluindo Envarsus, apresentam um maior risco de infeções incluindo infeções oportunistas (bacterianas, fúngicas, virais ou por protozoários), tais como infeção por CMV, a nefropatia associada ao vírus BK e a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) associada ao vírus JC. Os doentes apresentam igualmente um risco acrescido para infeções hepáticas virais (por exemplo, reativação da hepatite B e C e infeção *de novo*, bem como hepatite E, que podem tornar-se crónicas). Estas infeções estão frequentemente relacionadas com elevada carga imunossupressora total e podem originar condições graves ou fatais, incluindo rejeição do enxerto, que os médicos devem considerar num diagnóstico diferencial em doentes imunodeprimidos com função hepática ou renal em deterioração ou sintomas neurológicos. A prevenção e a gestão devem ser feitas de acordo com orientações clínicas adequadas.

Síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES)

Foi notificado o desenvolvimento de síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES) em doentes tratados com tacrolímus. Deverá ser realizado um exame radiológico (por exemplo, Ressonância Magnética), se os doentes a tomar tacrolímus apresentarem sintomas indicativos de PRES, tais como cefaleias, estado mental alterado, crises e perturbações visuais. Caso seja diagnosticada PRES, é recomendado um controlo adequado da tensão arterial e das crises, bem como a descontinuação imediata do tacrolímus sistémico. Depois de terem sido tomadas as medidas apropriadas, a maior parte dos doentes recupera completamente.

Aplasia dos glóbulos vermelhos puros

Foram notificados casos de aplasia dos glóbulos vermelhos puros (AGVP) em doentes tratados com tacrolímus. Todos os doentes comunicaram fatores de risco para a AGVP, como a infeção por parvovírus B19, doença subjacente ou medicação concomitante associada à AGVP.

Populações especiais

Existe apenas experiência limitada em doentes de origem não caucasiana bem como em doentes com elevado risco imunológico (por ex. retransplantação, indícios de painel de reatividade de anticorpos, PRA).
Pode ser necessário proceder a uma redução da dose em doentes com insuficiência hepática grave (ver secção 4.2).

Excipientes

Envarsus contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações metabólicas

O tacrolímus disponível sistemicamente é metabolizado por via hepática pelo CYP3A4. Existem também provas de metabolismo gastrointestinal pelo CYP3A4 na parede intestinal. O uso concomitante de medicamentos ou preparações à base de plantas reconhecidos como inibidores ou indutores do CYP3A4 pode afetar o metabolismo do tacrolímus e, consequentemente, aumentar ou diminuir os níveis sanguíneos de tacrolímus. Da mesma forma, a descontinuação destes medicamentos ou preparações à base de plantas pode afetar a velocidade do metabolismo de tacrolímus e, deste modo, os níveis sanguíneos de tacrolímus.

Os estudos farmacocinéticos indicaram que o aumento dos níveis sanguíneos de tacrolímus, quando coadministrado com inibidores do CYP3A4, resulta sobretudo do aumento da biodisponibilidade oral de tacrolímus devido à inibição do metabolismo gastrointestinal. O efeito na depuração hepática é menos pronunciado.

É fortemente recomendada uma monitorização cuidadosa dos níveis sanguíneos de tacrolímus, sob a supervisão de um especialista em transplantação, assim como a monitorização da função do enxerto, do prolongamento do intervalo QT (com ECG), função renal e outros efeitos indesejáveis, sempre que sejam usadas concomitantemente substâncias com potencial para alterar o metabolismo do CYP3A4 e ajustar ou interromper a dose de tacrolímus de modo apropriado para manter uma exposição semelhante de tacrolímus (ver secções 4.2 e 4.4). Da mesma forma, os doentes devem ser monitorizados cuidadosamente ao utilizar tacrolímus concomitantemente com múltiplas substâncias que afetam o CYP3A4, uma vez que os efeitos na exposição de tacrolímus podem ser exacerbados ou inibidos.

Os medicamentos com efeito sobre tacrolímus estão indicados na tabela abaixo. Os exemplos de interações fármaco-fármaco não se destinam a ser inclusivos ou completos, e portanto a informação do medicamento de cada fármaco coadministrado com tacrolímus deve ser consultada para obter informações relacionadas com a via metabólica, as vias de interação, os possíveis riscos e as ações específicas a tomar relativamente à coadministração.

Medicamentos que podem ter efeitos sobre tacrolímus

Nome ou classe do fármaco/substância	**Efeito da interação medicamentosa**	**Recomendações relativas à coadministração**
Toranja ou sumo de toranja	Pode aumentar as concentrações mínimas de tacrolímus no sangue total e aumentar o risco de reações adversas graves (p. ex., neurotoxicidade, prolongamento do intervalo QT) *[ver secção 4.4]*.	Evitar toranja ou sumo de toranja
Ciclosporina	Pode aumentar as concentrações mínimas de tacrolímus no sangue total. Além disso, podem ocorrer efeitos nefrotóxicos sinérgicos/aditivos.	A utilização concomitante de ciclosporina e tacrolímus deve ser evitada *[ver secção 4.4]*.

Nome ou classe do fármaco/substância	Efeito da interação medicamentosa	Recomendações relativas à coadministração
Medicamentos com efeitos nefrotóxicos ou neurotóxicos conhecidos: aminoglicosidos, inibidores da girase, vancomicina, sulfametoxazol + trimetoprim, AINEs, ganciclovir, aciclovir, anfotericina B, ibuprofeno, cidofovir, foscarnet	Pode potenciar os efeitos nefrotóxicos ou neurotóxicos de tacrolímus.	A utilização concomitante de tacrolímus com fármacos com efeitos nefrotóxicos ou neurotóxicos conhecidos deve ser evitada. Quando não for possível evitar a coadministração, monitorize a função renal e outros efeitos indesejáveis e se necessário ajuste a dose de tacrolímus.
Inibidores fortes do CYP3A4: agentes antifúngicos (p. ex., cetoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol), os antibióticos macrólidos (p. ex., telitromicina, troleandomicina, claritromicina, josamicina), inibidores da protease do VIH (p. ex., ritonavir, nelfinavir, saquinavir), inibidores de protease do VHC (p. ex., telaprevir, boceprevir e a combinação de ombitasvir e paritaprevir com ritonavir, com ou sem dasabusvir), nefazodona, o indutor farmacocinético cobicistat e os inibidores de cinase idelalisib, ceritinib Também foram observadas interações fortes com o antibiótico macrólido eritromicina	Podem aumentar as concentrações mínimas de tacrolímus no sangue total e aumentar o risco de reações adversas graves (p. ex., nefrotoxicidade, neurotoxicidade, prolongamento do intervalo QT), requerendo uma monitorização cuidadosa *[ver secção 4.4]*. Pode ocorrer aumento rápido e acentuado dos níveis de tacrolímus, observados a partir de 1 a 3 dias após a coadministração, independentemente de uma redução imediata da dose de tacrolímus. No geral, a exposição de tacrolímus pode aumentar > 5 vezes. Quando são coadministradas combinações de ritonavir, a exposição de tacrolímus pode aumentar > 50 vezes. Quase todos os doentes podem requerer uma redução da dose de tacrolímus, podendo também ser necessário interromper tacrolímus temporariamente. O efeito nas concentrações sanguíneas de tacrolímus pode manter-se durante vários dias após a conclusão da coadministração.	É recomendado evitar a utilização concomitante. Se não for possível evitar a coadministração de um inibidor forte do CYP3A4, pondere omitir a dose de tacrolímus no dia em que o inibidor forte do CYP3A4 é iniciado. Reinicie o tacrolímus no dia seguinte a uma dose reduzida com base nas concentrações sanguíneas de tacrolímus. As alterações na dose e/ou na frequência de dosagem de tacrolímus devem ser individualizadas e ajustadas quando necessário com base nas concentrações mínimas de tacrolímus, as quais devem ser avaliadas ao iniciar a administração, monitorizadas frequentemente (iniciando nos primeiros dias) e reavaliadas ao concluir e após a conclusão do inibidor do CYP3A4. Após a conclusão, a dose e a frequência de dosagem de tacrolímus devem ser ajustadas em função das concentrações sanguíneas de tacrolímus. Monitorize cuidadosamente a função renal, o prolongamento do intervalo QT no ECG e outros efeitos indesejáveis.
Inibidores moderados ou fracos do CYP3A4: agentes antifúngicos (p. ex., fluconazol, isavuconazol, clotrimazol, miconazol), os antibióticos macrólidos (p. ex., azitromicina), bloqueadores do canal de cálcio (p. ex., nifedipina,	Pode aumentar as concentrações mínimas de tacrolímus no sangue total e aumentar o risco de reações adversas graves (p. ex., neurotoxicidade, prolongamento do intervalo QT) *[ver secção 4.4]*. Pode	Monitorize as concentrações mínimas de tacrolímus no sangue total frequentemente, iniciando nos primeiros dias após a coadministração. Se necessário reduza a dose de tacrolímus *[ver secção 4.2]*. Monitorize cuidadosamente a função renal, o

Nome ou classe do fármaco/substância	Efeito da interação medicamentosa	Recomendações relativas à coadministração
nicardipina, diltiazem, verapamilo), amiodarona, danazol, etinilestradiol, lansoprazol, omeprazol, os antivirais para VHC elbasvir/grazoprevir e glecaprevir/pibrentasvir, o antiviral para CMV letermovir e os inibidores da tirosina cinase nilotinib, crizotinib, imatinib e preparações à base de plantas (chinesas) que contém extratos de *Schisandra sphenanthera*	ocorrer um aumento rápido do nível de tacrolímus.	prolongamento do intervalo QT no ECG e outros efeitos indesejáveis.
In vitro, as seguintes substâncias têm demonstrado ser potenciais inibidoras do metabolismo de tacrolímus: bromocriptina, cortisona, dapsona, ergotamina, gestodeno, lidocaína, mefenitoína, midazolam, nilvadipina, noretisterona, quinidina, tamoxifeno	Pode aumentar as concentrações mínimas de tacrolímus no sangue total e aumentar o risco de reações adversas graves (p. ex., neurotoxicidade, prolongamento do intervalo QT) *[ver secção 4.4]*.	Monitorize as concentrações mínimas de tacrolímus no sangue total e se necessário reduza a dose de tacrolímus *[ver secção 4.2]*. Monitorize cuidadosamente a função renal, o prolongamento do intervalo QT no ECG e outros efeitos indesejáveis.
Indutores fortes do CYP3A4: rifampicina, fenitoína, carbamazepina, apalutamida, enzalutamida, mitotano ou hipericão (*Hypericum perforatum*)	Pode diminuir as concentrações mínimas de tacrolímus no sangue total e aumentar o risco de rejeição *[ver secção 4.4]*. O efeito máximo nas concentrações sanguíneas de tacrolímus pode ser alcançado 1 a 2 semanas após a coadministração. O efeito pode manter-se 1 a 2 semanas após a conclusão do tratamento.	É recomendado evitar a utilização concomitante. Se isso não for evitável, os doentes podem requerer um aumento da dose de tacrolímus. As alterações na dose de tacrolímus devem ser individualizadas e ajustadas quando necessário com base nas concentrações mínimas de tacrolímus, as quais devem ser avaliadas ao iniciar a administração, monitorizadas frequentemente (iniciando nos primeiros dias) e reavaliadas ao concluir e após a conclusão do indutor do CYP3A4. Depois de concluir a utilização do indutor do CYP3A4, pode ser necessário ajustar a dose de tacrolímus gradualmente. Monitorize cuidadosamente a função do enxerto.

Nome ou classe do fármaco/substância	**Efeito da interação medicamentosa**	**Recomendações relativas à coadministração**
Indutores moderados do CYP3A4: metamizol, fenobarbital, isoniazida, rifabutina, efavirenz, etravirina, nevirapina Indutores fracos do CYP3A4: flucloxacilina	Pode diminuir as concentrações mínimas de tacrolímus no sangue total e aumentar o risco de rejeição *[ver secção 4.4]*.	Monitorize as concentrações mínimas de tacrolímus no sangue total e se necessário aumente a dose de tacrolímus *[ver secção 4.2]*. Monitorize cuidadosamente a função do enxerto.
Caspofungina	Pode diminuir as concentrações mínimas de tacrolímus no sangue total e aumentar o risco de rejeição. O mecanismo de interação não foi confirmado.	Monitorize as concentrações mínimas de tacrolímus no sangue total e se necessário aumente a dose de tacrolímus *[ver secção 4.2]*. Monitorize cuidadosamente a função do enxerto.
Medicamentos com conhecida afinidade elevada para proteínas plasmáticas, p. ex.: AINEs, anticoagulantes orais, antidiabéticos orais	O tacrolímus liga-se extensivamente às proteínas plasmáticas. Devem ser consideradas possíveis interações com outras substâncias ativas conhecidas que têm elevada afinidade para as proteínas plasmáticas.	Monitorize as concentrações mínimas de tacrolímus no sangue total e se necessário ajuste a dose de tacrolímus *[ver secção 4.2]*.
Agentes procinéticos: metoclopramida, cisaprida, cimetidina e hidróxido de alumínio e magnésio	Pode aumentar as concentrações mínimas de tacrolímus no sangue total e aumentar o risco de reações adversas graves (p. ex., neurotoxicidade, prolongamento do intervalo QT).	Monitorize as concentrações mínimas de tacrolímus no sangue total se necessário reduza a dose de tacrolímus *[ver secção 4.2]*. Monitorize cuidadosamente a função renal, o prolongamento do intervalo QT no ECG e outros efeitos indesejáveis.
Doses de manutenção de corticosteroides	Pode diminuir as concentrações mínimas de tacrolímus no sangue total e aumentar o risco de rejeição *[ver secção 4.4]*.	Monitorize as concentrações mínimas de tacrolímus no sangue total e se necessário aumente a dose de tacrolímus *[ver secção 4.2]*. Monitorize cuidadosamente a função do enxerto.
Dose elevada de prednisolona ou metilprednisolona	Pode ter efeito sobre os níveis sanguíneos de tacrolímus (aumento ou diminuição) quando administrada para o tratamento da rejeição aguda.	Monitorize as concentrações mínimas de tacrolímus no sangue total e se necessário ajuste a dose de tacrolímus.

Nome ou classe do fármaco/substância	Efeito da interação medicamentosa	Recomendações relativas à coadministração
Terapêutica antiviral de ação direta (DAA)	Pode ter efeito sobre a farmacocinética de tacrolímus através de alterações na função hepática durante a terapêutica DAA, relacionada com a depuração plasmática do vírus da hepatite. Pode ocorrer uma diminuição dos níveis sanguíneos de tacrolímus. No entanto, o potencial de inibição do CYP3A4 de alguns DAAs pode contrariar esse efeito ou resultar no aumento dos níveis sanguíneos de tacrolímus.	Monitorize as concentrações mínimas de tacrolímus no sangue total e se necessário ajuste a dose de tacrolímus se for necessário para assegurar a manutenção da eficácia e segurança.
Canabidiol (inibidor da gp-P)	Foram notificados aumentos dos níveis sanguíneos de tacrolímus durante a utilização concomitante de tacrolímus e canabidiol. Isto pode dever-se à inibição da glicoproteína P intestinal, levando a um aumento da biodisponibilidade de tacrolímus.	O tacrolímus e o canabidiol devem ser coadministrados com precaução, monitorizando atentamente os efeitos indesejáveis. Monitorize as concentrações mínimas de tacrolímus no sangue total e ajuste a dose de tacrolímus, se necessário *[ver secções 4.2 e 4.4]*.

A administração concomitante de tacrolímus com um inibidor de alvo da ripamicina nos mamíferos (mTOR) (ex. sirolímus, everolímus) pode aumentar o risco de microangiopatia trombótica (incluindo púrpura trombocitopénica trombótica e síndrome urémica hemolítica) (ver secção 4.4).

Como o tratamento com tacrolímus pode estar associado a hipercaliemia ou pode aumentar a hipercaliemia preexistente deve evitar-se a ingestão de doses elevadas de potássio, ou diuréticos poupadores de potássio (p. ex., amilorida, triamtereno, espironolactona) (ver secção 4.4). É necessário cuidado quando tacrolímus é co-administrado com outros agentes que aumentam os níveis séricos de potássio, tais como trimetoprim e cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), pois o trimetoprim é conhecido por atuar como um diurético poupador de potássio, como a amilorida. É recomendada uma monitorização cuidadosa do nível sérico de potássio.

<u>Efeito do tacrolímus no metabolismo de outros medicamentos</u>

O tacrolímus é um conhecido inibidor do CYP3A4; deste modo, o uso concomitante de tacrolímus com medicamentos que sejam metabolizados pelo CYP3A4 pode afetar o metabolismo de tais medicamentos.
A semivida da ciclosporina é prolongada quando administrada concomitantemente com tacrolímus. Além disso, podem ocorrer efeitos nefrotóxicos sinérgicos/aditivos. Por estas razões, não é recomendada a administração combinada de ciclosporina e tacrolímus, devendo ser tomadas precauções quando o tacrolímus é administrado a doentes que receberam previamente ciclosporina (ver secções 4.2 e 4.4).
O tacrolímus demonstrou aumentar o nível sanguíneo da fenitoína.
Como o tacrolímus pode reduzir a depuração de contracetivos à base de esteroides, levando a um aumento da exposição hormonal, devem ser tomadas precauções especiais antes da decisão sobre qualquer medida contracetiva.
O conhecimento disponível sobre a interação entre o tacrolímus e as estatinas é limitado. Os dados clínicos sugerem que a farmacocinética das estatinas não sofre grande alteração pela coadministração de tacrolímus.

Dados em animais demonstraram que o tacrolímus pode potencialmente diminuir a depuração e aumentar a semivida do pentobarbital e da antipirina.

Ácido micofenólico
Devem tomar-se precauções ao mudar-se a terapêutica de associação da ciclosporina, que interfere com a recirculação entero-hepática do ácido micofenólico, para o tacrolímus que é desprovido deste efeito, dado que isto pode resultar em alterações da exposição do ácido micofenólico. Os fármacos que interferem com o ciclo entero-hepático do ácido micofenólico, têm o potencial de reduzir o nível plasmático e a eficácia do ácido micofenólico. A monitorização farmacológica terapêutica do ácido micofenólico pode ser apropriada quando se muda da ciclosporina para o tacrolímus ou *vice versa*.

Outras interações que originam efeitos clínicos prejudiciais

Os imunossupressores podem afetar a resposta à vacinação e as vacinas poderão ter menor eficácia durante o tratamento com tacrolímus. Deve ser evitado o uso de vacinas de vírus vivos atenuados (ver secção 4.4).

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Dados em seres humanos demonstram que o tacrolímus atravessa a placenta. Dados limitados de recetores de transplante de órgãos não revelam provas de aumento do risco de acontecimentos adversos durante e após a gravidez sob tratamento com tacrolímus comparando com outros medicamentos imunossupressores. Foram referidos, no entanto, casos de aborto espontâneo.
Até à data, não se encontram disponíveis quaisquer outros dados epidemiológicos relevantes. O tratamento com tacrolímus pode ser considerado em mulheres grávidas quando não existir uma alternativa mais segura e quando o benefício esperado justifique o potencial risco para o feto. No caso de exposição *in utero*, é recomendada a monitorização do recém-nascido para potenciais acontecimentos adversos do tacrolímus (em particular, efeitos nos rins). Existe risco de parto prematuro (<37 semanas) (incidência de 66 dos 123 nascimentos, isto é 53,7%; no entanto, os dados demonstraram que a maioria dos recém-nascidos tinha um peso normal para a idade gestacional ao nascer) e também em relação à hipercalemia no recém-nascido (incidência de 8 dos 111 recém-nascidos, isto é 7,2%) que, no entanto, normaliza espontaneamente. Em ratos e coelhos, o tacrolímus causou toxicidade embriofetal em doses que demonstraram toxicidade materna (ver secção 5.3).

Amamentação

Dados em seres humanos demonstram que o tacrolímus é excretado no leite materno. Como não é possível excluir os efeitos prejudiciais do fármaco sobre o recém-nascido, as mulheres submetidas a terapêutica com Envarsus não devem amamentar.

Fertilidade

Foi observado um efeito negativo do tacrolímus na fertilidade masculina de ratos sob a forma de redução do número de espermatozoides e da sua mobilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Envarsus sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. O tacrolímus pode causar perturbações visuais e neurológicas. Este efeito poderá ser aumentado se Envarsus for administrado em associação com álcool.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas mais frequentemente para o tacrolímus (ocorrendo em >10% dos doentes) são tremor, compromisso renal, estados hiperglicémicos, diabetes mellitus, hipercaliemia, infeções, hipertensão e insónia.

Lista tabelada de reações adversas

A frequência das reações adversas é definida da seguinte forma: muito frequentes (≥1/10); frequentes (≥1/100, <1/10); pouco frequentes (≥1/1 000, <1/100); raros (≥1/10 000, <1/1 000); muito raros (<1/10 000); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Infeções e infestações
Doentes submetidos a terapêutica com tacrolímus apresentam frequentemente um maior risco de infeções (virais, bacterianas, fúngicas, por protozoários). A evolução de infeções pré-existentes pode ser agravada. Podem ocorrer infeções generalizadas e localizadas.
Foram notificados casos de infeção por CMV, nefropatia associada ao vírus BK, bem como casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) associada ao vírus JC, em doentes tratados com imunossupressores, incluindo tacrolímus.

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)
Os doentes submetidos a terapêutica imunossupressora apresentam um maior risco de desenvolvimento de doenças malignas. Foram notificados casos de neoplasias benignas e malignas, incluindo afeções linfoproliferativas associadas a EBV e doenças malignas da pele, em associação com o tratamento de tacrolímus.

Doenças do sistema imunitário
Foram observadas reações alérgicas e anafilactóides em doentes submetidos a terapêutica com tacrolímus (ver secção 4.4).

Classe de sistemas de órgãos	**Frequência de reações adversas**					
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
Doenças do sangue e do sistema linfático		anemia, trombocitopenia, leucopenia, análises de eritrócitos anormais, leucocitose	coagulopatias, pancitopenia, neutropenia, análises de coagulação e hemorragia anormais, microangiopatia trombótica	púrpura trombocitopénica trombótica, hipoprotrombinemia		aplasia dos glóbulos vermelhos puros, agranulocitose, anemia hemolítica, neutropenia febril
Doenças endócrinas				hirsutismo		

Classe de sistemas de órgãos	**Frequência de reações adversas**					
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
Doenças do metabolismo e da nutrição	diabetes mellitus, estados hiper-glicémicos, hiper-caliemia	anorexia, acidoses metabólicas, outras anomalias eletrolíticas, hiponatremia, sobrecarga de líquidos, hiperuricemia, hipomagnesemia, hipocaliemia, hipocalcemia, apetite diminuído, hipercoleste-rolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceri-demia, hipofos-fatemia	desidratação, hipoglicemia, hipoprotei-nemia, hiperfos-fatemia			
Perturbações do foro psiquiátrico	insónia	confusão e desorientação, depressão, sintomas de ansiedade, alucinações, perturbações mentais, humor depressivo, perturbações e alterações de humor, pesadelos	perturbação psicótica			
Doenças do sistema nervoso	cefaleia, tremor	doenças do sistema nervoso, convulsões, perturbações da consciência, neuropatias periféricas, tonturas, parestesias e disestesias, alteração da escrita	Encefalopatia, hemorragias do sistema nervoso central e acidentes vasculares cerebrais, coma, anomalias da fala e da linguagem, paralisia e paresia, amnésia	hipertonia	miastenia	síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES)
Afeções oculares		afeções oculares, visão turva, fotofobia	cataratas	cegueira		neuropatia ótica
Afeções do ouvido e do labirinto		zumbidos	hipoacusia	surdez neurossenso-rial	deficiência auditiva	

Classe de sistemas de órgãos	**Frequência de reações adversas**					
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
Cardiopatias		arteriopatia coronária isquémica, taquicardia	insuficiências cardíacas, arritmias ventriculares e paragem cardíaca, arritmias supraventri-culares, cardiomio-patias, hipertrofia ventricular, palpitações	derrame pericárdico	*Torsades de pointes*	
Vasculopatias	hipertensão	episódios tromboembólicos e isquémicos, afeções de hipotensão vascular, hemorragia, afeções vasculares periféricas	flebo-trombose profunda dos membros, choque, enfarte			
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		afeções pulmonares parenquimatosas, dispneia, derrame pleural, tosse, faringite, congestão e inflamações nasais	insuficiências respiratórias, afeções das vias respiratórias, asma	síndrome de sofrimento respiratório agudo		
Doenças gastrointestinais	diarreia, náuseas	sinais e sintomas gastrointestinais, vómitos, dores gastrointestinais e abdominais, quadros inflamatórios gastrointestinais, hemorragias gastrointestinais, ulceração e perfuração gastrointestinal, ascite, estomatite e ulceração, obstipação, sinais e sintomas dispépticos, flatulência, entumecimento e distensão, fezes soltas	pancreatite aguda e crónica, peritonite, íleo paralítico, afeção de refluxo gastro-esofágico, alteração da evacuação gástrica	pseudoquisto pancreático, subileus		
Afeções hepatobiliares		afeções do canal biliar, lesão hepatocelular e hepatite, colestase e iterícia		doença hepática veno-oclusiva, trombose da artéria hepática	insuficiência hepática	

Classe de sistemas de órgãos	Frequência de reações adversas					
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		erupção cutânea, prurido, alopecia, acne, sudorese excessiva	dermatite, fotossensi-bilidade	necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell)	síndrome de Stevens-Johnson	
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos		artralgia, dorsalgia, cãibras musculares, dor nos membros	afeções das articulações	diminuição de mobilidade		
Doenças renais e urinárias	compromisso renal	insuficiência renal, insuficiência renal aguda, nefropatia tóxica, necrose tubular renal, anomalias urinárias, oligúria, sintomas vesicais e uretrais	síndrome urémica hemolítica, anúria		nefropatia, cistite hemorrágica	
Doenças dos órgãos genitais e da mama			dismenorreia e hemorragia uterina			
Perturbações gerais e alterações no local de administração		estados febris, dor e mal-estar, estados asténicos, edema, alteração da perceção da temperatura corporal	estado gripal, sensação de nervosismo, sensação anormal, insuficiência multi-orgânica, sensação de opressão torácica, intolerância a temperatura	queda, úlcera, aperto torácico, sede	aumento de tecido adiposo	
Exames complementares de diagnóstico	provas funcionais do fígado anormais	fosfatase alcalina no sangue aumentada, peso aumentado	amilasemia aumentada, exames com ECG anormais, exames da frequência cardíaca e do pulso anormais, peso diminuído, lactato desidrogenase no sangue aumentada		eco-cardiograma anormal	
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		disfunção de enxerto primário				

Foram observados erros de medicação, incluindo a substituição inadvertida, involuntária ou não vigiada das formulações de libertação imediata ou prolongada de tacrolímus. Foram notificados vários casos associados à rejeição do transplante.

Em estudos clínicos de doentes com transplantes renais submetidos a terapêutica com Envarsus, as reações adversas mais frequentes (pelo menos em 2% dos doentes) foram tremor, diabetes mellitus, creatininemia aumentada, infeção das vias urinárias, hipertensão, infeção pelo vírus BK, compromisso renal, diarreia, toxicidade a diversos agentes e nefropatia tóxica, sendo a sua ocorrência conhecida na respetiva população de doentes submetidos a tratamento imunossupressor. Globalmente, não parece existir nenhuma diferença significativa no padrão de acontecimentos adversos suspeitos de estarem relacionados de forma causal com o fármaco do estudo entre o Envarsus uma vez por dia e as cápsulas de libertação imediata de tacrolímus (Prograf).
Entre as reações adversas mais frequentes (pelo menos em 2% dos doentes) nos estudos clínicos de doentes com transplantes de fígado submetidos a terapêutica com Envarsus contam-se o tremor, cefaleia, fadiga, hipercaliemia, hipertensão, insuficiência renal, creatininemia aumentada, tonturas, hepatite C, espasmos musculares, infeção por tinha, leucopenia, sinusite e infeção das vias respiratórias superiores, sendo a sua ocorrência conhecida na respetiva população de doentes submetidos a tratamento imunossupressor. Tal como sucede nos recetores de transplantes renais, não parece existir nenhuma diferença significativa no padrão de suspeitas de reações adversas ao fármaco entre o Envarsus uma vez por dia e as cápsulas de libertação imediata de tacrolímus (Prograf).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

A experiência com casos de sobredosagem é limitada. Foram notificados vários casos de sobredosagem acidental com tacrolímus. Os sintomas incluíram tremor, cefaleia, náuseas e vómitos, infeções, urticária, letargia e aumentos do azoto ureico no sangue, da creatinina sérica e dos níveis da alanina aminotransferase.
Não existe qualquer antídoto específico disponível para a terapêutica com tacrolímus. Caso ocorra sobredosagem, devem ser postas em prática medidas de suporte gerais e seguido o tratamento sintomático.
Com base no seu peso molecular elevado, fraca solubilidade na água e forte ligação aos eritrócitos e às proteínas plasmáticas, pode prever-se que o tacrolímus não será dialisável. Em casos isolados de doentes com níveis plasmáticos muito elevados, a hemofiltração ou a diafiltração foi eficaz na redução de concentrações tóxicas. Nos casos de intoxicação oral, poderá ser útil a lavagem gástrica e/ou o uso de adsorventes (como o carvão ativado), se usados logo após a toma.
É de referir, contudo, que não existe experiência direta de sobredosagem com Envarsus.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossupressores, inibidores da calcineurina, código ATC: L04AD02

Mecanismo de ação

A nível molecular, os efeitos de tacrolímus parecem ser mediados pela ligação a uma proteína citosólica (FKBP12) que é responsável pela acumulação intracelular do composto. O complexo FKBP12-tacrolímus liga-se de forma específica e competitiva à calcineurina, inibindo-a, conduzindo à inibição cálcio-dependente das vias de transdução do sinal das células T, prevenindo desse modo a transcrição de um conjunto distinto de genes de citoquina.

Efeitos farmacodinâmicos

O tacrolímus é um agente imunossupressor altamente potente e demonstrou a sua atividade tanto em experiências *in vitro* como *in vivo*.
Em particular, o tacrolímus inibe a formação de linfócitos citotóxicos, que são principalmente responsáveis pela rejeição de enxertos. O tacrolímus suprime a ativação das células T e a proliferação das células B induzida pelas células T-Helper, assim como a formação de linfoquinas (como as interleuquinas-2, -3 e o interferão γ) e a expressão do recetor da interleuquina-2.

Eficácia e segurança clínicas

Resultados de estudos clínicos realizados com tacrolímus uma vez por dia

Transplantação renal
Foram comparadas a eficácia e segurança de Envarsus e Prograf, tanto em combinação com micofenolato de mofetila (MMF), com corticosteroides, como com antagonista do recetor IL-2 de acordo com a norma de cuidados, num estudo aleatório duplamente cego de duplo placebo, em 543 recipientes de transplante de rim *de novo*.
A percentagem de doentes com um episódio ou mais de rejeições clinicamente suspeitas e tratadas durante o estudo de 360 dias foi de 13,8% no grupo Envarsus (N=268) e 15,6% no grupo Prograf (N=275). A taxa de eventos para a rejeição aguda confirmada por biópsia e de leitura central (BPAR) durante o estudo de 360 dias foi de 13,1% no grupo Envarsus (N=268) e 13,5% no grupo Prograf (N=275). A taxa de ineficácia medida com base no ponto final composto de morte, perda de enxerto, BPAR de leitura central e perda no período de acompanhamento foi de 18,3% no grupo Envarsus e 19,6% no grupo Prograf. A diferença de tratamento (Envarsus-Prograf) foi de -1,35% (intervalo de confiança de 95% [-7,94%, 5,27%]). Ocorreram eventos adversos fatais resultantes do tratamento em 1,8% dos doentes tratados com Envarsus e em 2,5% dos doentes tratados com Prograf.

A eficácia e segurança do Envarsus e do Prograf, ambos em combinação com micofenolato de mofetil (MMF) ou micofenolato de sódio (MPS) e corticosteroides, foram comparadas em 324 recetores de transplante renal estáveis. A taxa de acontecimentos de BPAR lida localmente durante o estudo de 360 dias foi de 1,2% no grupo tratado com Envarsus (N=162) pós-conversão do Prograf a uma relação de dose de 1:0,7 (mg:mg) e 1,2% no grupo mantido com Prograf (N=162). A taxa de falta de eficácia determinada pelo parâmetro de avaliação composto de morte, perda do enxerto, BPAR lida localmente e perda no seguimento foi de 2,5% tanto no grupo tratado com Envarsus como no grupo tratado com Prograf. A diferença no tratamento (Envarsus - Prograf) foi de 0% (intervalo de confiança de 95% [-4,21%, 4,21%]). A taxa de insucesso do tratamento utilizando o mesmo parâmetro de avaliação composto com a BPAR lida centralmente foi de 1,9% no grupo tratado com Envarsus e 3,7% no grupo tratado com Prograf (intervalo de confiança de 95% [-6,51%, 2,31%]). Ocorreram acontecimentos adversos fatais emergentes do tratamento em 1,2% dos doentes tratados com Envarsus e em 0,6% dos doentes tratados com Prograf.

Transplantação hepática
A farmacocinética, eficácia e segurança de Envarsus e tacrolímus cápsulas de libertação imediata (prograf), ambos em combinação com corticosteroides foram comparadas em 117 recipientes de transplante de fígado, dos quais 88 receberam tratamento com Envarsus. No estudo de transplante de fígado *de novo*, 29 indivíduos foram tratados com Envarsus. A taxa de eventos de rejeição aguda confirmada por biópsia no período de estudo de 360 dias não foi significativamente diferente entre o grupo Envarsus e o grupo de libertação imediata tacrolímus. A incidência geral de eventos adversos fatais resultantes do tratamento para a população de transplante combinada de fígado estável e *de novo* não foi significativamente diferente entre o grupo Envarsus e o grupo de libertação imediata tacrolímus.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A biodisponibilidade oral de Envarsus diminuiu quando o medicamento foi administrado após uma refeição; o grau de absorção diminuiu em 55% e a concentração plasmática máxima diminuiu em 22% quando o produto foi administrado diretamente após uma refeição rica em gordura. Deste modo conclui-se que de modo a obter uma absorção máxima, Envarsus deve geralmente ser tomado com o estômago vazio.

No homem, o tacrolímus demonstrou ser capaz de ser absorvido pelo trato gastrointestinal. O tacrolímus disponível é em geral rapidamente absorvido. O Envarsus é uma formulação de libertação prolongada de tacrolímus resultando num perfil de absorção oral prolongado com um tempo médio até à concentração sanguínea máxima (C_{max}) de aproximadamente 6 horas (t_{max}) em estado estacionário.

A absorção é variável e a biodisponibilidade oral média do tacrolímus encontra-se no intervalo de 20%-25% (intervalo individual em doentes adultos 6%-43%). A biodisponibilidade oral é aproximadamente 40% mais elevada para o Envarsus em comparação com a mesma dose da formulação de libertação imediata de tacrolímus (Prograf) em doentes com transplantes renais.

Observou-se uma C_{avg} mais elevada (~50%), uma flutuação mínima de pico reduzida (C_{max}/C_{min}) e um T_{max} mais longo relativamente ao Envarsus quando comparado tanto com a formulação de libertação imediata de tacrolímus (Prograf) como com uma formulação de tacrolímus uma vez por dia (Advagraf). Os valores médios da C_{max}, do grau de percentagem de flutuação e do grau de percentagem de oscilação foram significativamente inferiores com a administração de comprimidos de Envarsus.

Existe uma forte correlação entre a AUC e os níveis mínimos no sangue total no estado estacionário para o Envarsus. A monitorização dos níveis mínimos no sangue total constitui uma boa estimativa da exposição sistémica.

Os resultados dos testes *in vitro* indicam que não existe risco de *dose dumping* (libertação repentina e rápida absorção do medicamento) *in vivo* relacionada com a ingestão de álcool.

Distribuição

No homem, a distribuição de tacrolímus após perfusão intravenosa pode ser descrita como bifásica.

Na circulação sistémica, o tacrolímus liga-se fortemente aos eritrócitos, o que resulta numa taxa de distribuição das concentrações sangue total/plasma de aproximadamente 20:1. No plasma, o tacrolímus liga-se fortemente às proteínas plasmáticas (>98,8%), principalmente à albumina sérica e à glicoproteína ácida α-1.
O tacrolímus é extensamente distribuído no organismo. O volume de distribuição no estado estacionário baseado nas concentrações plasmáticas é de aproximadamente 1 300 l (em indivíduos saudáveis). Dados correspondentes baseados nas concentrações no sangue total foram em média 47,6 l.

Biotransformação

O tacrolímus é amplamente metabolizado no fígado, principalmente pelo citocromo P450-3A4 (CYP3A4) e o citocromo P450-3A5 (CYP3A5).
O tacrolímus é também consideravelmente metabolizado na parede do intestino. Existem vários metabolitos identificados. Apenas um demonstrou ter atividade imunossupressora *in vitro* semelhante ao tacrolímus. Os outros metabolitos têm apenas atividade imunossupressora fraca ou não possuem atividade imunossupressora. Na circulação sistémica está presente apenas um dos metabolitos inativos em baixas concentrações. Por conseguinte, os metabolitos não contribuem para a atividade farmacológica do tacrolímus.

Eliminação

O tacrolímus é uma substância com uma depuração baixa. Nos indivíduos saudáveis, a depuração total média no organismo, calculada a partir das concentrações no sangue total, foi de 2,25 l/h. Nos doentes adultos submetidos a transplantes hepáticos, renais e cardíacos, foram observados valores de 4,1 l/h, 6,7 l/h e 3,9 l/h, respetivamente. Fatores tais como baixos níveis de hematócrito e proteínas, que resultam num aumento da fração não ligada do tacrolímus, ou metabolismo aumentado induzido por corticosteroides, são considerados como sendo responsáveis pelas taxas de depuração superiores observadas após o transplante.
A semivida do tacrolímus é longa e variável. Nos indivíduos saudáveis, a semivida média no sangue total é de aproximadamente 30 horas.
Após a administração intravenosa e oral de tacrolímus marcado com ^{14}C, a maior parte da radioatividade foi eliminada nas fezes. Aproximadamente 2% da radioatividade foi eliminada na urina. Menos de 1% de tacrolímus inalterado foi detetado na urina e nas fezes, indicando que o tacrolímus é quase completamente metabolizado antes da eliminação: sendo a bílis a principal via de eliminação.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos de toxicidade realizados em ratos e babuínos, os rins e o pâncreas foram os principais órgãos afetados. Nos ratos, o tacrolímus causou efeitos tóxicos no sistema nervoso e nos olhos. Foram observados efeitos cardiotóxicos reversíveis em coelhos após a administração intravenosa de tacrolímus.
Foi observada toxicidade embriofetal em ratos e coelhos e esta foi limitada a doses que causaram toxicidade significativa nas progenitoras. Em ratos, verificou-se que a função reprodutora feminina, incluindo o nascimento, se encontrava comprometida com doses tóxicas e a descendência apresentava redução do peso à nascença, da viabilidade e do crescimento.
Foi observado um efeito negativo do tacrolímus na fertilidade masculina de ratos sob a forma de redução do número de espermatozoides e da sua mobilidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Hipromelose
Lactose mono-hidratada
Macrogol 6000
Poloxamer 188
Estearato de magnésio
Ácido tartárico (E334)
Butil hidroxitolueno (E321)
Dimeticona 350

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

30 meses.

Após abertura da bolsa de alumínio: 45 dias.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25ºC.
Conservar na bolsa de alumínio de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PVC/Alu contendo 10 comprimidos de libertação prolongada. Três blisters embalados conjuntamente dentro de uma bolsa de alumínio contendo um exsicante.

Apresentações de 30, 60 e 90 comprimidos de libertação prolongada.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO (S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Envarsus 0,75 mg comprimidos de libertação prolongada

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

Envarsus 1 mg comprimidos de libertação prolongada

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

Envarsus 4 mg comprimidos de libertação prolongada

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/ RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 18 de julho de 2014
Data da última renovação: 06 junho 2019

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

ANNEX II

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

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

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Áustria

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I:Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento em cada Estado-Membro, o titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá chegar a acordo com a autoridade nacional competente sobre o conteúdo e o formato do material educacional. O titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá assegurar-se de que, no momento do lançamento, todos os profissionais de saúde que se esperam venham a prescrever ou dispensar Envarsus têm à sua disposição material educacional que informe acerca da utilização correta e segura do medicamento.
O material educacional deve conter o seguinte:

- Resumo das Características do Medicamento e Folheto Informativo para os Doentes
- Material educacional para os profissionais de saúde
- Cartões dos doentes para fornecer aos doentes com o produto

O material educacional para os Profissionais de Saúde deve incluir informação sobre os seguintes elementos-chave:

- As indicações autorizadas
- A necessidade de prescrever e dispensar com atenção à forma farmacêutica (libertação prolongada) e posologia (administração uma vez ao dia).
- A importância de evitar mudar inadvertidamente para produtos contendo tacrolímus e o risco de dose inferior ou superior à adequada se a monitorização for inadequada.
- Os riscos clínicos associados à administração de uma dose superior e inferior à adequada.
- A necessidade de supervisão e monitorização especializada se for tomada uma decisão clínica de colocar um doente a tomar outros produtos contendo tacrolímus.
- A função do cartão do doente para garantir que os doentes conhecem o produto que estão a tomar e as recomendações para a utilização segura e eficaz, em particular, de uma dose uma vez por dia e a importância de evitar mudar para outros produtos contendo tacrolímus, salvo se aconselhado e supervisionado pelo seu médico.

O cartão do doente deverá conter informações sobre os seguintes elementos-chave:

- O nome do produto
- Que a dose é uma vez ao dia
- A importância de evitar mudar para outros produtos contendo tacrolímus, salvo se aconselhado e supervisionado por médicos.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR PARA BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Envarsus 0,75 mg comprimidos de libertação prolongada
tacrolímus

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido de libertação prolongada contém 0,75 mg de tacrolímus (como mono-hidrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Para mais informações, ler o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos de libertação prolongada
60 comprimidos de libertação prolongada
90 comprimidos de libertação prolongada

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.
Uma vez por dia.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não engolir o exsicante.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.
Utilizar todos os comprimidos de libertação prolongada no prazo de 45 dias após a abertura da bolsa de alumínio.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25ºC.
Conservar na bolsa de alumínio de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO (S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Envarsus 0,75 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Envarsus 0,75 mg comprimidos de libertação prolongada
tacrolímus

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Chiesi

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP: /VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

LOT:/ Lote

5. OUTROS

Uma vez por dia.

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

BOLSA DE ALUMÍNIO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Envarsus 0,75 mg comprimidos de libertação prolongada
tacrolímus
Via oral.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP: /VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

LOT: / Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

30 comprimidos

6. OUTROS

Utilizar todos os comprimidos de libertação prolongada no prazo de 45 dias após a abertura da bolsa de alumínio.
Conservar na bolsa de alumínio de origem para proteger da luz.
Uma vez por dia.

Chiesi

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR PARA BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Envarsus 1 mg comprimidos de libertação prolongada
tacrolímus

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido de libertação prolongada contém 1 mg de tacrolímus (como mono-hidrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Para mais informações, ler o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos de libertação prolongada
60 comprimidos de libertação prolongada
90 comprimidos de libertação prolongada

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.
Uma vez por dia.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não engolir o exsicante.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.
Utilizar todos os comprimidos de libertação prolongada no prazo de 45 dias após a abertura da bolsa de alumínio.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25ºC.
Conservar na bolsa de alumínio de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO (S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Envarsus 1 mg

17 IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Envarsus 1 mg comprimidos de libertação prolongada
tacrolímus

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Chiesi

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP: /VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

LOT:/ Lote

5. OUTROS

Uma vez por dia.

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

BOLSA DE ALUMÍNIO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Envarsus 1 mg comprimidos de libertação prolongada
tacrolímus
Via oral.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP: /VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

LOT: / Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

30 comprimidos

6. OUTROS

Utilizar todos os comprimidos de libertação prolongada no prazo de 45 dias após a abertura da bolsa de alumínio.
Conservar na bolsa de alumínio de origem para proteger da luz.
Uma vez por dia.

Chiesi

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR PARA BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Envarsus 4 mg comprimidos de libertação prolongada
tacrolímus

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido de libertação prolongada contém 4 mg de tacrolímus (como mono-hidrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Para mais informações, ler o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos de libertação prolongada
60 comprimidos de libertação prolongada
90 comprimidos de libertação prolongada

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.
Uma vez por dia.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não engolir o exsicante.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.
Utilizar todos os comprimidos de libertação prolongada no prazo de 45 dias após a abertura da bolsa de alumínio.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25ºC.
Conservar na bolsa de alumínio de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO (S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Envarsus 4 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Envarsus 4 mg comprimidos de libertação prolongada
tacrolímus

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Chiesi

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP: /VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

LOT:/ Lote

5. OUTROS

Uma vez por dia.

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

BOLSA DE ALUMÍNIO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Envarsus 4 mg comprimidos de libertação prolongada
tacrolímus
Via oral.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP: /VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

LOT: / Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

30 comprimidos

6. OUTROS

Utilizar todos os comprimidos de libertação prolongada no prazo de 45 dias após a abertura da bolsa de alumínio.
Conservar na bolsa de alumínio de origem para proteger da luz.
Uma vez por dia.

Chiesi

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

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

tacrolímus

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Envarsus e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Envarsus
3. Como tomar Envarsus
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Envarsus
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Envarsus e para que é utilizado

O Envarsus contém a substância ativa tacrolímus. É um imunossupressor. Após o seu transplante de rim ou de fígado, o seu sistema imunitário irá tentar rejeitar o novo órgão.

O Envarsus é usado para controlar a resposta imunitária do seu organismo, habilitando-o a aceitar o órgão transplantado.

Também lhe pode ser administrado Envarsus quando estiver a ocorrer uma rejeição do fígado, rim, coração ou outro órgão transplantado, nas situações em que o tratamento, que estava a fazer anteriormente, não foi capaz de controlar a sua resposta imunitária após o transplante.

O Envarsus é usado em adultos.

2. O que precisa de saber antes de tomar Envarsus

Não tome Envarsus
- se tem alergia ao tacrolímus ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem alergia ao sirolímus ou a qualquer antibiótico macrólido (por exemplo, eritromicina, claritromicina, josamicina).

Advertências e precauções
O Envarsus contém a substância ativa tacrolímus apresentada numa formulação de libertação prolongada. O Envarsus é tomado uma vez por dia e **não** pode ser trocado com outros medicamentos contendo tacrolímus já existentes (de libertação imediata ou de libertação prolongada) numa base de doses iguais.

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Envarsus
- se tem ou teve problemas de fígado.
- se tem diarreia durante mais de um dia.
- se está a tomar quaisquer medicamentos abaixo mencionados em “Outros medicamentos e Envarsus”.
- se tem uma alteração da atividade elétrica do seu coração chamada “prolongamento do QT”.
- se tem dores abdominais intensas acompanhadas ou não de outros sintomas, como arrepios, febre, náuseas ou vómitos.
- uma infeção que causa problemas nos rins ou sintomas neurológicos.
- dores de cabeça, estado mental alterado, convulsões e perturbações visuais.
- fraqueza, alteração da cor da pele ou olhos, formação fácil de nódoas negras, infeção, tosse, anemia.
- se tem ou teve danos nos pequenos vasos sanguíneos, conhecido como microangiopatia trombótica/púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome urémica hemolítica. Fale com o seu médico se desenvolver febre, nódoas negras debaixo da pele (os quais podem aparecer como minúsculos pontos vermelhos), cansaço extremo, confusão, amarelecimento da pele ou olhos, baixa produção de urina, perda de visão e convulsões (ver secção 4). Quando tacrolímus é tomado em conjunto com sirolímus ou everolímus, o risco de desenvolver estes sintomas pode aumentar.

Evite tomar medicamentos à base de plantas, p. ex., hipericão (*Hypericum perforatum*) ou quaisquer outros produtos à base de plantas, uma vez que podem afetar a eficácia e a dose de Envarsus que necessita de tomar. Em caso de dúvida, consulte o seu médico antes de tomar qualquer produto ou medicamento à base de plantas.

O seu médico pode necessitar de ajustar a sua dose de Envarsus ou tomará a decisão de parar o seu tratamento com tacrolímus.

Deve manter contacto regular com o seu médico. De vez em quando, o seu médico pode precisar de efetuar testes ao sangue, à urina, ao coração ou aos olhos para ajustar a dose correta de Envarsus.

Deve limitar a sua exposição ao sol e à luz UV (ultravioleta) enquanto está a tomar Envarsus. Isto porque os imunossupressores podem aumentar o risco de cancro da pele. Use vestuário protetor adequado e um protetor solar com um fator de proteção elevado.

Crianças e adolescentes
O uso de Envarsus não é recomendado a crianças e adolescentes com menos de 18 anos.

Outros medicamentos e Envarsus
Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica e preparações à base de plantas.

Não se recomenda a toma de Envarsus com ciclosporina (outro medicamento utilizado para a prevenção da rejeição de órgãos transplantados).

Se tiver necessidade de consultar um médico que não seja o seu especialista em transplantação, informe esse médico de que está a tomar tacrolímus. O seu médico poderá precisar de entrar em contacto com o seu especialista em transplantação se tiver necessidade de utilizar outro medicamento que possa aumentar ou diminuir os níveis sanguíneos de tacrolímus.

Os níveis de Envarsus no sangue podem ser afetados pela toma de outros medicamentos e os níveis de outros medicamentos no sangue podem ser afetados pela toma de Envarsus, o que pode requerer a interrupção, o aumento ou a diminuição da dose de Envarsus.

Foram observados aumentos dos níveis sanguíneos de tacrolímus em alguns doentes que também tomam outros medicamentos. Isto pode levar a efeitos indesejáveis graves, tais como problemas nos rins, sistema nervoso e alterações do ritmo cardíaco (ver secção 4).
Pode ocorrer um efeito sobre os níveis sanguíneos de Envarsus pouco tempo depois de começar a utilizar outro medicamento, pelo que uma monitorização frequente e contínua do nível sanguíneo de Envarsus pode ser necessária nos primeiros dias depois de iniciar outro medicamento e regularmente enquanto continuar o tratamento com outro medicamento. Alguns outros medicamentos podem causar uma diminuição dos níveis sanguíneos de tacrolímus, podendo aumentar o risco de rejeição do órgão transplantado. Em especial, deve informar o seu médico se está a tomar ou tomou recentemente medicamentos como:

- medicamentos antifúngicos e antibióticos, especialmente os chamados antibióticos macrólidos, usados no tratamento de infeções (por exemplo, cetoconazol, fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, clotrimazol, isavuconazol, miconazol, caspofungina, telitromicina, eritromicina, claritromicina, josamicina, azitromicina, rifampicina, rifabutina, isoniazida e flucloxacilina)
- letermovir, usado para prevenir a doença causada pelo CMV (citomegalovírus humano)
- inibidores da protease do VIH (por exemplo, ritonavir, nelfinavir, saquinavir), o medicamento potenciador cobicistate, e comprimidos de associação, ou inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa do VIH (efavirenz, etravirina, nevirapina) usados no tratamento da infeção do VIH
- inibidores da protease do VHC (por exemplo, telaprevir, boceprevir, a associação de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir com ou sem dasabuvir, elbasvir/grazoprevir e glecaprevir/pibrentasvir), usados no tratamento da hepatite C
- nilotinib e imatinib, idealisib, ceritinib, crizotinib, apalutamida, enzalutamida ou mitotano (usados para tratar certos cancros)
- ácido micofenólico, usado para suprimir o sistema imunitário, a fim de impedir a rejeição de um transplante
- medicamentos para a úlcera de estômago e refluxo ácido (por exemplo, omeprazol, lansoprazol ou cimetidina)
- antieméticos, usados para tratar náuseas e vómitos (por exemplo, metoclopramida)
- cisaprida ou o antiácido hidróxido de alumínio e magnésio, usado no tratamento da azia
- pílula contracetiva ou outros tratamentos hormonais com etinilestradiol, tratamentos hormonais com danazol
- medicamentos usados no tratamento da tensão arterial elevada ou problemas cardíacos (por exemplo, nifedipina, nicardipina, diltiazem e verapamilo)
- substâncias antiarrítmicas (por exemplo, amiodarona) usadas no controlo de arritmias (batimento irregular do coração)
- medicamentos chamados “estatinas”, usados para o tratamento de colesterol e triglicéridos elevados
- carbamazepina, fenitoína ou fenobarbital, usados no tratamento de epilepsia
- metamizol, usado no tratamento da dor e da febre
- os corticosteroides prednisolona e metilprednisolona, pertencentes à classe dos corticosteroides, usados para tratar inflamações ou para suprimir o sistema imunitário (por exemplo, na rejeição do transplante)
- nefazodona, usado no tratamento da depressão
- preparações à base de plantas contendo hipericão (*Hypericum perforatum*) ou extratos de *Schisandra sphenanthera*
- canabidiol (utilizado, por exemplo, no tratamento de convulsões)

Informe o seu médico se estiver a receber tratamento para a hepatite C. O tratamento farmacológico para a hepatite C pode alterar o funcionamento do fígado e afetar os níveis sanguíneos de tacrolímus. Os níveis sanguíneos de tacrolímus podem diminuir ou aumentar dependendo dos medicamentos prescritos para a hepatite C. O seu médico necessita de monitorizar cuidadosamente os níveis sanguíneos de tacrolímus e efetuar os ajustes necessários da dose de Envarsus depois de começar o tratamento para a hepatite C.

Informe o seu médico se está a tomar ou se necessita de tomar ibuprofeno (usado para tratar a febre, inflamação e dor), antibióticos (cotrimoxazol, vancomicina ou antibióticos aminoglicosidos, tais como a gentamicina), anfotericina B (usada para tratar infeções fúngicas), ou antivirais (usados para tratar infeções virais, por exemplo, aciclovir, ganciclovir, cidofovir, foscarneto). Estes podem piorar os problemas no rim ou no sistema nervoso quando tomados conjuntamente com Envarsus.

Fale com o seu médico se estiver a tomar sirolímus ou everolímus. Quando tacrolímus é tomado em conjunto com sirolímus ou everolímus, o risco de desenvolvimento de microangiopatia trombótica, púrpura trombocitopénica trombótica, e síndrome urémica hemolítica pode aumentar (ver secção 4.4).

Enquanto está a tomar Envarsus, o seu médico também necessita de saber se está a tomar suplementos de potássio ou certos diuréticos usados para a insuficiência cardíaca, hipertensão e doença renal (por exemplo, amilorida, triamtereno ou espironolactona), ou os antibióticos trimetoprim ou cotrimoxazol que podem aumentar os níveis de potássio no sangue, substâncias anti-inflamatórias não esteroides (AINEs, por exemplo, ibuprofeno) usadas para a febre, inflamação e dor, anticoagulantes (para diluir o sangue), ou medicamentos orais para a diabetes.

Se necessita de tomar qualquer vacina, informe antecipadamente o seu médico.

Envarsus com alimentos e bebidas
Evitar comer toranja (e também o sumo) durante o tratamento com Envarsus, pois esta pode afetar os seus níveis no sangue.

Gravidez e amamentação
Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.
O tacrolímus passa para o leite materno. Por conseguinte, não deve amamentar enquanto estiver a tomar Envarsus.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Não conduza nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas se sentir tonturas ou sonolência, ou se tiver problemas de visão após tomar Envarsus. Estes efeitos são mais frequentes se também beber álcool.

Envarsus contém lactose
O Envarsus contém lactose (açúcar do leite).
- Envarsus 0,75 mg comprimidos: 41,7 mg
- Envarsus 1 mg comprimidos: 41,7 mg
- Envarsus 4 mg comprimidos: 104 mg

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar Envarsus

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.
Este medicamento deve apenas ser-lhe prescrito por um médico com experiência no tratamento de doentes transplantados.

Informação importante
Certifique-se de que recebe o mesmo medicamento de tacrolímus sempre que recebe a sua prescrição, a não ser que o seu especialista em transplantação tenha concordado em mudar para um medicamento diferente contendo tacrolímus.
Este medicamento deve ser tomado uma vez por dia. Se a aparência deste medicamento não é a habitual, ou se as instruções relativas à posologia mudaram, fale com o seu médico ou farmacêutico com a maior brevidade possível para ter a certeza que está a tomar o medicamento correto.

Que dose de Envarsus tenho de tomar
A dose inicial para prevenir a rejeição do seu órgão transplantado será determinada pelo seu médico, calculada de acordo com o seu peso corporal.

As doses diárias iniciais logo após a transplantação serão de 0,14 - 0,17 mg por kg de peso corporal por dia, dependendo do órgão transplantado. No tratamento da rejeição, podem ser usadas as mesmas doses.

A sua dose depende do seu estado geral e de outros medicamentos imunossupressores que esteja a tomar. Após o início do seu tratamento com este medicamento, o seu médico irá pedir frequentemente análises ao sangue de forma a estabelecer a dose correta. Em seguida, o seu médico irá pedir análises ao sangue regularmente para estabelecer a dose correta e para a ajustar de vez em quando. Normalmente o seu médico irá reduzir a dose de Envarsus quando o seu estado estabilizar.

Como devo tomar os comprimidos de Envarsus
O Envarsus é tomado oralmente uma vez por dia, geralmente com o estômago vazio.

Tome os comprimidos imediatamente após retirá-los do blister. Os comprimidos devem ser engolidos **inteiros** com um copo de água. Não engolir o exsicante que se encontra dentro da bolsa de alumínio.

Durante quanto tempo deverei tomar Envarsus
Irá necessitar de tomar Envarsus todos os dias enquanto precisar de imunossupressão para prevenir a rejeição do seu órgão transplantado. Deve manter contacto regular com o seu médico.

Se tomar mais Envarsus do que deveria
Se tomar acidentalmente mais Envarsus do que deveria, contacte imediatamente o seu médico ou o serviço de urgência do hospital mais próximo.

Caso se tenha esquecido de tomar Envarsus
Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar. Tome o comprimido assim que possível no mesmo dia.

Se parar de tomar Envarsus
Parar o tratamento com Envarsus poderá aumentar o risco de rejeição do seu órgão transplantado. Não pare o tratamento a não ser que o seu médico lhe tenha dito para o fazer.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

O tacrolímus reduz o mecanismo de defesa do seu organismo (sistema imunitário), que não estará nas condições normais para combater infeções. Assim, enquanto está a tomar Envarsus poderá estar mais propenso a ter infeções. Algumas infeções podem ser graves ou fatais incluindo infeções causadas por bactérias, vírus, fungos, parasitas, ou outras infeções.
Informe imediatamente o seu médico se tiver sinais ou sintomas de infeção incluindo:
- Febre, tosse, dores de garganta, sensação de fraqueza ou sensação de mal-estar
- Perda de memória, dificuldade em pensar, dificuldade em andar ou perda de visão – estas podem ser devidas a uma infeção cerebral grave muito rara, a qual pode ser fatal (Leucoencefalopatia multifocal progressiva [LMP])

Contacte imediatamente o seu médico se sentir efeitos graves.

Podem ocorrer efeitos graves, incluindo reações alérgicas e anafiláticas. Foram notificados tumores benignos e malignos após o tratamento com Envarsus.

Informe imediatamente o seu médico se tiver ou suspeitar que pode ter qualquer um dos seguintes efeitos indesejáveis graves:

Efeitos indesejáveis graves frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):
- Perfuração gastrointestinal: forte dor abdominal acompanhada ou não de outros sintomas, tais como arrepios, febre, náuseas ou vómitos.
- Funcionamento insuficiente do órgão transplantado.
- Visão turva.

Efeitos indesejáveis graves pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):
- Microangiopatia trombótica (danos nos pequenos vasos sanguíneos) incluindo síndrome hemolítica urémica, uma condição com os seguintes sintomas: produção de urina baixa ou ausente (insuficiência renal aguda), cansaço extremo, amarelecimento da pele ou olhos (icterícia) e nódoas negras ou hemorragia anormais e sinais de infeção.

Efeitos indesejáveis graves raros (podem afetar até 1 em 1 000 pessoas):
- Púrpura Trombocitopénica Trombótica: uma condição envolvendo danos nos pequenos vasos sanguíneos e caracterizada por febre e nódoas negras debaixo da pele que podem parecer como minúsculos pontos vermelhos, com ou sem fadiga extrema inexplicável, confusão, amarelecimento da pele ou olhos (icterícia), com sintomas de insuficiência renal aguda (baixa produção de urina ou ausente), perda de visão e convulsões.
- Necrólise epidérmica tóxica: erosão e formação de bolhas na pele ou membranas mucosas, pele inchada vermelha que pode destacar em grandes partes do corpo.
- Cegueira.

Efeitos indesejáveis graves muito raros (podem afetar até 1 em 10 000 pessoas):
- Síndrome de Stevens-Johnson: dor de pele inexplicável generalizada, inchaço facial, doença grave com formação de bolhas na pele, boca, olhos e genitais, urticária, inchaço na língua, erupção na pele vermelha ou roxa disseminada, descamação da pele.
- *Torsades de pointes*: alteração da frequência cardíaca, que pode ou não ser acompanhada de sintomas, como dor no peito (angina), desmaio, vertigem ou náusea, palpitações (sentir o batimento cardíaco) e dificuldade em respirar.

Efeitos indesejáveis graves – frequência desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):
- Infeções oportunistas (bacterianas, fúngicas, virais e protozoárias): diarreia prolongada, febre e dor de garganta.
- Foram notificados tumores benignos e malignos após o tratamento, como resultado de imunossupressão.
- Foram notificados casos de aplasia eritrocitária pura (uma redução muito acentuada do número de glóbulos vermelhos), anemia hemolítica (redução do número de glóbulos vermelhos por destruição anormal dos mesmos, acompanhada de fadiga) e neutropenia febril (uma diminuição no tipo de glóbulos brancos que combatem infeções, acompanhada de febre). Não existem informações exatas sobre a frequência destes efeitos indesejáveis. Pode não ter sintomas ou, dependendo da gravidade da condição, pode sentir: fadiga, apatia, palidez anormal da pele (palidez), falta de ar, tonturas, dor de cabeça, dor no peito e sensação de frio nas mãos e pés.
- Casos de agranulocitose (um número muito reduzido de glóbulos brancos acompanhado de úlceras na boca, febre e infeção(ões)). Pode não ter sintomas ou sentir febre abrupta, arrepios e dor de garganta.
- Reações alérgicas e anafiláticas com os seguintes sintomas: erupção cutânea súbita com comichão (urticária), inchaço das mãos, pés, tornozelos, face, lábios, boca ou garganta (que pode causar dificuldade em engolir ou respirar) e pode sentir que vai desmaiar.
- Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível (PRES): dor de cabeça, confusão mental, alterações de humor, convulsões e problemas na visão. Podem ser sinais de uma condição

chamada síndrome de encefalopatia posterior reversível, a qual foi notificada em alguns doentes tratados com tacrolímus.
- Neuropatia ótica (anormalidades no nervo ótico): problemas na visão tais como visão turva, alteração na visão das cores, dificuldade em focar ou se o seu campo de visão se tornar mais restrito.

Os efeitos indesejáveis listados abaixo também podem ocorrer depois de tomar Envarsus e podem ser graves:

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):
- Aumento de açúcar no sangue, diabetes mellitus, aumento de potássio no sangue
- Dificuldade em dormir
- Tremores, dores de cabeça
- Aumento da tensão arterial
- Testes da função hepática anormais
- Diarreia, náuseas
- Problemas renais

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar 1 em 10 pessoas):
- Redução do número de células do sangue (plaquetas, glóbulos vermelhos ou brancos), aumento do número de glóbulos brancos, alterações no número de glóbulos vermelhos (observados nas análises ao sangue)
- Redução de magnésio, fosfato, potássio, cálcio ou sódio no sangue, sobrecarga de líquidos, aumento do ácido úrico ou de lípidos no sangue, diminuição do apetite, perda de apetite, aumento da acidez do sangue, outras alterações nos sais sanguíneos (observados nas análises ao sangue)
- Sintomas de ansiedade, confusão e desorientação, depressão, alterações de humor, pesadelos, alucinações, perturbações mentais
- Convulsões, perturbações da consciência, formigueiro e adormecimento (por vezes doloroso) nas mãos e pés, tonturas, alteração da escrita, doenças do sistema nervoso
- Aumento da sensibilidade à luz, perturbações oculares
- Zumbidos nos ouvidos
- Diminuição do fluxo sanguíneo nas veias cardíacas, aumento da frequência cardíaca
- Hemorragia, bloqueio parcial ou completo dos vasos sanguíneos, diminuição da tensão arterial
- Falta de ar, alterações dos tecidos do pulmão, acumulação de líquido à volta do pulmão, inflamação da faringe, tosse, sintomas gripais
- Inflamações ou úlceras causando dor abdominal ou diarreia, hemorragia no estômago, inflamação ou úlcera na boca, acumulação de líquidos no abdómen, vómitos, dores abdominais, indigestão, obstipação, flatulência, inchaço, fezes soltas, problemas de estômago
- Afeções do canal biliar, pele amarelada devido a problemas no fígado, danos no tecido hepático e inflamação do fígado
- Comichão, erupção na pele, perda de cabelo, acne, aumento da sudação
- Dor nas articulações, nos membros ou nas costas, cãibras musculares
- Funcionamento insuficiente dos rins, produção de urina reduzida, dor ou dificuldade em urinar
- Fraqueza geral, febre, acumulação de líquidos no corpo, dor e desconforto, aumento da enzima fosfatase alcalina no sangue, aumento de peso, problemas na perceção da temperatura corporal

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar 1 em 100 pessoas):
- Alterações na coagulação sanguínea, redução do número de todos os tipos de células sanguíneas (observados nas análises ao sangue)
- Desidratação
- Comportamento psicótico, como delírio, alucinações e confusão
- Redução das proteínas ou açúcar no sangue, aumento do fosfato no sangue
- Coma, hemorragia no cérebro, acidente vascular cerebral, paralisia, lesões no cérebro, anomalias da fala e da linguagem, problemas de memória
- Opacidade do cristalino, incapacidade parcial ou total de ouvir

- Batimento cardíaco irregular, paragem do batimento cardíaco, redução do desempenho do seu coração, doença no músculo do coração, aumento do músculo do coração, batimento cardíaco mais forte, ECG anormal, frequência cardíaca e pulso anormais
- Coágulo sanguíneo numa veia de um membro, choque
- Dificuldade em respirar, afeções das vias respiratórias, asma
- Inflamação aguda ou crónica do pâncreas, inflamação do revestimento da parede interna do abdómen, obstrução do intestino, aumento do nível sanguíneo da enzima amilase, refluxo do conteúdo do estômago para a garganta, atraso no esvaziamento do estômago
- Inflamação da pele, sensação de queimadura à luz solar
- Afeções das articulações
- Incapacidade de urinar, dor menstrual e hemorragia menstrual anormal
- Insuficiência de múltiplos órgãos, doença de tipo gripal, aumento da sensibilidade ao calor e ao frio, sensação de pressão no peito, sensação de nervosismo ou sensação anormal, aumento da enzima lactato desidrogenase no sangue, perda de peso

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar 1 em 1 000 pessoas):
- Pequenas hemorragias na pele devidas a coágulos sanguíneos
- Aumento da rigidez muscular
- Surdez
- Acumulação de líquido à volta do coração
- Falta de ar aguda
- Formação de quistos no pâncreas, fase que precede um bloqueio do intestino
- Problemas com o fluxo sanguíneo no fígado
- Doença grave com bolhas na pele, boca, olhos e órgãos genitais;
- Aumento de pilosidade
- Sede, queda, sensação de aperto no peito, diminuição da mobilidade, úlcera

Efeitos indesejáveis muito raros (podem afetar 1 em 10 000 pessoas):
- Fraqueza muscular
- Deficiência da audição
- Alteração do ecocardiograma
- Insuficiência do fígado
- Dor ao urinar com sangue na urina
- Aumento do tecido adiposo

Comunicação de efeitos indesejáveis
Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Envarsus

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, no blister e na bolsa, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 25ºC.

Conservar na bolsa de alumínio de origem para proteger da luz.

Utilizar todos os comprimidos de libertação prolongada no prazo de 45 dias após a abertura da bolsa de alumínio.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Envarsus

- A substância ativa é o tacrolímus.

  Envarsus 0,75 mg comprimidos de libertação prolongada
  Cada comprimido de libertação prolongada contém 0,75 mg de tacrolímus (como mono-hidrato).

  Envarsus 1 mg comprimidos de libertação prolongada
  Cada comprimido de libertação prolongada contém 1 mg de tacrolímus (como mono-hidrato).

  Envarsus 4 mg comprimidos de libertação prolongada
  Cada comprimido de libertação prolongada contém 4 mg de tacrolímus (como mono-hidrato).

- Os outros excipientes são hipromelose, lactose mono-hidratada, macrogol 6000, poloxamer 188, estearato de magnésio, ácido tartárico (E334), butil hidroxitolueno (E321), dimeticona 350.

Qual o aspeto de Envarsus e conteúdo da embalagem
Envarsus 0,75 mg comprimidos de libertação prolongada são comprimidos não revestidos ovais, brancos a esbranquiçados, com “0.75” gravado num dos lados e “TCS” no outro.
Envarsus 1 mg comprimidos de libertação prolongada são comprimidos não revestidos ovais, brancos a esbranquiçados, com “1” gravado num dos lados e “TCS” no outro.
Envarsus 4 mg comprimidos de libertação prolongada são comprimidos não revestidos ovais, brancos a esbranquiçados, com “4” gravado num dos lados e “TCS” no outro.

Envarsus é fornecido em blisters de PVC/Alu contendo 10 comprimidos. Três blisters são embalados conjuntamente dentro de uma bolsa protetora de alumínio, incluindo um exsicante. Estão disponíveis embalagens de 30, 60 e 90 comprimidos de libertação prolongada.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo, 26/A
43122 Parma
Itália

Fabricante
Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straβe 51 - 61
59320 Ennigerloh
Alemanha
ou
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via San Leonardo 96
43122 Parma
Itália
ou
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien

Áustria

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Este folheto foi revisto pela última vez em.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.