

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Envarsus 0,75 mg comprimate cu eliberare prelungită
Envarsus 1 mg comprimate cu eliberare prelungită
Envarsus 4 mg comprimate cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Envarsus 0,75 mg comprimate cu eliberare prelungită

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține tacrolimus 0,75 mg (sub formă de monohidrat).

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 41,7 mg.

Envarsus 1 mg comprimate cu eliberare prelungită

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține tacrolimus 1 mg (sub formă de monohidrat).

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 41,7 mg.

Envarsus 4 mg comprimate cu eliberare prelungită

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține tacrolimus 4 mg (sub formă de monohidrat).

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 104 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită.

Envarsus 0,75 mg comprimate cu eliberare prelungită

Comprimat oval, de culoare albă până la alb-gălbuie, nefilmat, marcat cu "0.75" pe o față și cu "TCS" pe cealaltă față.

Envarsus 1 mg comprimate cu eliberare prelungită

Comprimat oval, de culoare albă până la alb-gălbuie, nefilmat, marcat cu „1” pe o față și cu „TCS” pe cealaltă față.

Envarsus 4 mg comprimate cu eliberare prelungită

Comprimat oval, de culoare albă până la alb-gălbuie, nefilmat, marcat cu „4” pe o față și cu „TCS” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Profilaxia rejetului de transplant la primitorii adulți de alogrefă renală sau hepatică.

Tratamentul rejetului de alogrefă rezistent la tratamentul cu alte medicamente imunosupresoare la pacienții adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Envarsus este un medicament care conține tacrolimus, în formă farmaceutică cu administrare orală, o dată pe zi. Terapia cu tacrolimus necesită monitorizarea atentă din partea personalului calificat și echipat corespunzător. Acest medicament trebuie prescris, iar modificările în terapia imunosupresoare trebuie inițiate, numai de către medici cu experiență în tratamentul imunosupresor și în managementul pacienților cu transplant.

Schimbarea accidentală, neintenționată sau nesupravegheată de formulări de tacrolimus cu eliberare imediată sau prelungită nu prezintă siguranță. Acest lucru poate duce la rejetul grefei sau o incidență crescută a reacțiilor adverse, inclusiv sub- sau supra-imunosupresie, din cauza diferențelor semnificative clinic ale expunerii sistemice la tacrolimus. Pacienții trebuie menținuți la o formulare unică de tacrolimus cu regimul zilnic de dozare corespunzător; modificările în formulare sau regim se pot face numai sub supravegherea atentă a unui specialist în transplant (vezi pct. 4.4 și 4.8). În urma conversiei la orice formulare alternativă, se va efectua monitorizarea terapeutică a medicamentului și se vor face ajustări ale dozei, pentru a asigura menținerea expunerii sistemice la tacrolimus.

Doze

Dozele inițiale recomandate prezentate mai jos au numai o valoare orientativă. Tacrolimusul este administrat de rutină în asociere cu alte imunosupresoare în perioada inițială postoperatorie. Doza poate varia în funcție de regimul imunosupresor ales.

Dozarea de Envarsus se va baza în principal pe evaluarea clinică a rejetului și a tolerabilității la fiecare pacient individual, susținută de monitorizarea concentrației sanguine (vezi mai jos "Monitorizarea terapeutică a medicamentului"). Dacă semnele clinice de rejet sunt evidente, trebuie luată în considerare modificarea regimului imunosupresor.

Deoarece tacrolimus este o substanță cu clearance redus, ajustările schemei de dozaj pot dura câteva zile până la atingerea stării de echilibru.

Pentru a suprima rejetul de greafă, este necesară menținerea imunosupresiei; prin urmare, nu poate fi dată o limită pentru durata tratamentului pe cale orală.

Dozele de Envarsus sunt, de obicei, reduse în perioada post-transplant. Modificările post-transplant ale statusului pacientului pot influența farmacocinetica tacrolimusului și pot necesita noi ajustări ale dozei.

Doză omisă

O doză omisă trebuie luată cât mai curând posibil, în aceeași zi. Nu trebuie luată o doză dublă în ziua următoare.

Profilaxia rejetului de transplant de rinichi

Tratamentul cu Envarsus trebuie început cu o doză de 0,17 mg/kg/zi, administrată o dată pe zi, dimineața. Administrarea trebuie începută în termen de 24 de ore de la încheierea intervenției chirurgicale.

Profilaxia rejetului de transplant de ficat

Tratamentul cu Envarsus trebuie început cu o doză de 0,11-0,13 mg/kg/zi, administrată o dată pe zi, dimineața. Administrarea trebuie începută în termen de 24 de ore de la încheierea intervenției chirurgicale.

Conversia tratamentului la pacienții care utilizează Prograf sau Advagraf la terapia cu Envarsus la pacienții cu transplant de alogrefă

Envarsus **nu** este interschimbabil cu alte medicamente existente care conțin tacrolimus (cu eliberare imediată sau cu eliberare prelungită) într-un raport egal de doze.

La pacienții cu transplant de alogrefă, care urmează terapie de întreținere cu Prograf cu administrare de două ori pe zi (cu eliberare imediată) sau Advagraf (o dată pe zi), care necesită conversia la administrarea de Envarsus o dată pe zi, conversia dozelor se va face într-un raport de 1:0,7 (mg:mg) doză zilnică totală, doza de întreținere de Envarsus urmând să fie astfel cu 30% mai mică decât doza de Prograf sau Advagraf.

La pacienții stabili, la care s-a efectuat conversia de la administrarea de medicamente care conțin tacrolimus în forma farmaceutică cu eliberare imediată (de două ori pe zi) la Envarsus (o dată pe zi) într-un raport de 1:0,7 (mg:mg) doză zilnică totală, expunerea sistemică la tacrolimus (ASC_{0-24}) a fost similară cu cea obținută în cazul utilizării de forme farmaceutice cu eliberare imediată care conțin tacrolimus. Relația dintre concentrațiile minime de tacrolimus (C_{24}) și media expunerii sistemice (ASC_{0-24}) pentru Envarsus este similară cu cea pentru tacrolimus cu eliberare imediată. Nu au fost efectuate studii pentru conversia pacienților de la Advagraf la Envarsus; totuși, datele obținute la voluntari sănătoși, sugerează că se aplică același raport de conversie ca și în cazul conversiei de la Prograf la Envarsus.

Când se face conversia de la forme farmaceutice cu eliberare imediată care conțin tacrolimus (de exemplu Prograf capsule) sau de la Advagraf capsule cu eliberare prelungită la Envarsus, trebuie măsurate concentrațiile minime înaintea conversiei și în termen de două săptămâni după conversie. După conversie trebuie efectuate ajustări ale dozei pentru a asigura că este menținută o expunere sistemică similară. De reținut că pacienții aparținând rasei negre ar putea necesita o doză mai mare pentru a obține concentrațiile minime țintă.

Conversia de la ciclosporină la tacrolimus

Trebuie procedat cu grijă când se face conversia pacienților de la tratamentul pe bază de ciclosporină la cel pe bază de tacrolimus (vezi pct. 4.4 și 4.5). Administrarea asociată de ciclosporină și tacrolimus nu este recomandată. Tratamentul cu tacrolimus trebuie inițiat după determinarea ciclosporinemiei și evaluarea stării clinice a pacientului. Dozarea trebuie amânată în prezența unor niveluri crescute de ciclosporină din sânge. În practică, tratamentul pe bază de tacrolimus a fost inițiat la 12 la 24 de ore după întreruperea ciclosporinei. Monitorizarea nivelurilor sanguine de ciclosporină trebuie continuată și după conversie, întrucât clearance-ul ciclosporinei poate fi afectat.

Tratamentul rejetului de alogrefă

În gestionarea episoadelor de rejet au fost utilizate doze crescute de tacrolimus, tratament suplimentar cu corticosteroizi și introducerea unor cure scurte de anticorpi mono-/policlonali. În cazul în care se observă semne de toxicitate, cum ar fi reacții adverse severe (vezi pct. 4.8), ar putea fi necesară reducerea dozei de Envarsus.

Tratamentul rejetului de alogrefă după transplant de rinichi sau de ficat

Pentru conversia de la alte tratamente imunosupresoare la tacrolimus o dată pe zi, tratamentul trebuie început cu doza inițială orală recomandată în transplantul renal și respectiv hepatic, pentru profilaxia rejetului de transplant.

Monitorizarea terapeutică a medicamentului

Dozarea se va baza în principal pe evaluarea clinică a rejetului și a tolerabilității la fiecare pacient individual, susținută de monitorizarea concentrației minime de tacrolimus în sângele integral.

Ca instrument util pentru optimizarea dozării, sunt disponibile câteva imunoteste pentru determinarea concentrațiilor de tacrolimus în sângele integral. Comparatiile concentrațiilor din literatura publicată și valorile individuale din practica clinică trebuie evaluate cu grijă, cu cunoașterea metodelor de testare utilizate. În practica clinică actuală, concentrațiile în sângele integral sunt monitorizate cu ajutorul imunotestelor. Relația dintre concentrațiile minime de tacrolimus și expunerea sistemică (ASC_{0-24}) este bine corelată și este similară cu cea dintre formularea cu eliberare imediată și Envarsus.

Concentrația sanguină minimă de tacrolimus trebuie monitorizată în timpul perioadei post-transplant. Concentrațiile minime de tacrolimus trebuie determinate la aproximativ 24 ore de la administrarea de Envarsus, chiar înainte de următoarea doză. Concentrațiile sanguine minime de tacrolimus trebuie să fie, de asemenea, monitorizate îndeaproape după conversia de la produse care conțin tacrolimus, ajustări ale dozei, schimbări în tratamentul imunosupresor sau co administrarea concomitentă de substanțe care pot altera concentrațiile tacrolimus în sângele integral (vezi pct. 4.5). Frecvența de monitorizare a concentrațiilor sanguine trebuie să se bazeze pe necesitățile clinice. Deoarece tacrolimus este o substanță cu clearance redus, poate dura câteva zile până la atingerea stării de echilibru după ajustări ale schemei de dozaj cu Envarsus.

Datele din studiile clinice sugerează că majoritatea pacienților pot fi controlați cu succes în cazul în care concentrațiile minime de tacrolimus în sânge sunt menținute sub 20 ng/ml. La interpretarea concentrațiilor în sângele integral trebuie luată în considerare starea clinică a pacientului. În practica clinică, valorile concentrației minime în sângele integral s-au înscris, în general, în intervalul de la 5-20 ng/ml la pacienții cu transplant de rinichi la începutul perioadei post-transplant, și 5-15 ng/ml pe durata tratamentului ulterior de întreținere.

Populații speciale

Vârstnici (> 65 ani)

Nu există dovezi disponibile în prezent care să indice faptul că doza trebuie ajustată la pacienții vârstnici.

Insuficiență hepatică

Reducerea dozei poate fi necesară la pacienții cu insuficiență hepatică severă, în scopul de a menține concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral în intervalul țintă recomandat.

Insuficiență renală

Deoarece farmacocinetica tacrolimus nu este influențată de funcția renală (vezi pct. 5.2), nu este necesară ajustarea dozei. Cu toate acestea, având în vedere potențialul nefrototoxic al tacrolimus, se recomandă monitorizarea atentă a funcției renale (prin determinări repetate ale valorii creatininemiei, clearance-ul creatininei, precum și monitorizarea diurezei).

Rasă

În comparație cu rasa caucaziană, pacienții din rasa neagră pot necesita doze mai mari de tacrolimus pentru a atinge concentrații minime similare. În studiile clinice, pacienții au trecut de la Prograf administrat de două ori pe zi la Envarsus într-un raport de 1:0,85 (mg:mg).

Sex

Nu există dovezi că pacienții necesită doze diferite în funcție de sex pentru a se obține concentrații minime similare.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Envarsus la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Envarsus este un medicament care conține tacrolimus, în forma farmaceutică cu administrare, o dată pe zi. Se recomandă ca doza zilnică orală de Envarsus să fie administrată o dată pe zi, dimineața.

Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu lichid (preferabil cu apă), imediat după scoaterea din blister. În general, Envarsus trebuie, administrat în condiții de repaus alimentar, pentru asigurarea unei absorbții maxime (vezi pct. 5.2). Pacienții trebuie sfătuiți să nu înghită desicantul.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
Hipersensibilitate la alte macrolide.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Au fost observate erori de medicație cu tacrolimus, inclusiv substituția accidentală, neintenționată sau nesupravegheată de formulări de tacrolimus cu eliberare prelungită sau imediată. Acest lucru a dus la reacții adverse grave, inclusiv rejetul de grefă sau alte reacții adverse care ar putea fi o consecință a sub- sau supra-expunerii la tacrolimus. Pacienții trebuie menținuți la o formulare unică de tacrolimus cu regimul zilnic de dozare corespunzător; modificările de formulare sau regim se pot face numai sub supravegherea atentă a unui specialist în transplant (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Nu sunt încă disponibile studii clinice pentru formularea de Envarsus cu eliberare prelungită pentru tratamentul rejetului de alogrefă rezistent la tratamentul cu alte medicamente imunosupresoare la pacienții adulți .

Nu sunt încă disponibile date clinice pentru Envarsus în profilaxia rejetului de transplant la pacienții adulți primitori de alogrefă de inimă, plămân, pancreas sau intestin.

În timpul perioadei inițiale post-transplant, trebuie efectuată frecvent monitorizarea următorilor parametri: tensiunea arterială, ECG, statut neurologic și vizual, glicemie à jeun, electroliți (în special potasiu), teste ale funcției hepatice și renale, parametrii hematologici , probele de coagulare și proteinele plasmatiche. Dacă sunt observate modificări relevante clinic, trebuie luată în considerare modificarea regimului imunosupresor.

Substanțe cu potențial de interacțiune

Inhibitorii sau inductorii CYP3A4 pot fi administrați concomitent cu tacrolimus doar după consultarea unui medic specialist în transplant, din cauza potențialului de interacțiuni medicamentoase, care pot avea ca rezultat reacții adverse grave, inclusiv rejetul grefei sau toxicitate (vezi pct. 4.5).

Inhibitori CYP3A4

Administrarea concomitentă cu inhibitori ai CYP3A4 poate crește concentrațiile sanguine de tacrolimus, ceea ce poate avea ca rezultat reacții adverse grave, inclusiv nefrotoxicitate, neurotoxicitate și prelungirea intervalului QT. Se recomandă evitarea administrării de inhibitori puternici ai CYP3A4 (cum sunt ritonavir, cobicistat, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicină, claritromicină sau josamicină) concomitent cu tacrolimus. Dacă acest lucru nu poate fi evitat, este necesară monitorizarea frecventă a concentrațiilor sanguine de tacrolimus, începând cu primele zile de administrare concomitentă, sub supravegherea unui medic specialist în transplant pentru ajustarea corespunzătoare a dozei de tacrolimus, dacă este cazul, în vederea menținerii unei expuneri sistemice similare. Funcția renală, ECG inclusiv intervalul QT și starea clinică a pacientului trebuie de asemenea monitorizate îndeaproape.

Ajustarea dozelor trebuie realizată în funcție de situația fiecărui pacient în parte. Poate fi necesară reducerea imediată a dozei la momentul inițierii tratamentului (vezi pct. 4.5).

În mod similar, întreruperea administrării inhibitorilor CYP3A4 poate influența rata de metabolizare a tacrolimusului, având ca rezultat concentrații sanguine de tacrolimus subterapeutice și, de aceea, se recomandă ca pacientul să fie atent monitorizat și supravegheat de un medic specialist în transplant.

Inductori ai CYP3A4

Utilizarea concomitentă cu inductori ai CYP3A4 poate scădea concentrațiile sanguine de tacrolimus, ceea ce poate crește riscul rejetului de alogrefă. Se recomandă evitarea administrării de inductori puternici ai CYP3A4 (cum sunt rifampicină, fenitoină, carbamazepină) concomitent cu tacrolimus. Dacă acest lucru nu poate fi evitat, este necesară monitorizarea frecventă a concentrațiilor sanguine de tacrolimus, începând cu primele zile de administrare concomitentă, sub supravegherea unui medic specialist în transplant, pentru ajustarea corespunzătoare a dozelor de tacrolimus, dacă este cazul, în vederea menținerii unei expunerii sistemice similare. Funcția grefei trebuie, de asemenea, monitorizată îndeaproape (vezi pct. 4.5).

În mod similar, întreruperea administrării inductorilor CYP3A4 poate influența rata de metabolizare a tacrolimusului, având ca rezultat concentrații sanguine de tacrolimus supratherapeutice. De aceea, se recomandă ca pacientul să fie atent monitorizat și supravegheat de un medic specialist în transplant.

Glicoproteina P

Trebuie manifestată precauție la administrarea concomitentă a tacrolimusului cu medicamente care inhibă glicoproteina P, întrucât poate apărea o creștere a concentrațiilor sanguine ale tacrolimusului. Concentrațiile sanguine ale tacrolimusului și starea clinică a pacientului trebuie atent monitorizate. Poate fi necesară o ajustare a dozei de tacrolimus (vezi pct. 4.5).

Preparate din plante

Preparate din plante care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) trebuie evitate la administrarea tacrolimusului din cauza riscului de interacțiuni care conduc la o diminuare atât a concentrațiilor sanguine, cât și a efectului terapeutic al tacrolimus (vezi pct. 4.5).

Alte interacțiuni

Administrarea asociată a ciclosporinei cu tacrolimus trebuie evitată, iar tacrolimus se va administra cu prudență la pacienții care au primit anterior ciclosporină (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Trebuie evitat consumul ridicat de potasiu sau diuretice care economisesc potasiu (vezi pct. 4.5).

Anumite combinații de tacrolimus cu substanțe cunoscute a fi neurotoxice pot crește riscul acestor efecte (vezi pct. 4.5).

Vaccinarea

Imunosupresoarele pot afecta răspunsul la vaccinare, iar vaccinarea în timpul tratamentului cu tacrolimus ar putea fi mai puțin eficientă. Trebuie evitată utilizarea vaccinurilor vii atenuate.

Nefrotoxicitatea

Tacrolimus poate duce la insuficiență a funcției renale la pacienții post-transplant. Insuficiența renală acută fără intervenție activă poate evolua spre insuficiență renală cronică. Pacienții cu insuficiență renală trebuie monitorizați îndeaproape, deoarece poate fi necesară reducerea dozei de tacrolimus. Riscul de nefrotoxicitate poate crește atunci când tacrolimus este administrat concomitent cu medicamente asociate cu nefrotoxicitate (vezi pct. 4.5). Se recomandă evitarea administrării de tacrolimus concomitent cu medicamente cunoscute a avea efect nefrototoxic. Atunci când administrarea concomitentă nu poate fi evitată, concentrația sanguină minimă de tacrolimus și funcția renală trebuie monitorizate îndeaproape și, dacă apare nefrotoxicitate, trebuie avută în vedere reducerea dozelor.

Tulburări gastro-intestinale

Perforația gastro-intestinală a fost raportată la pacienți tratați cu tacrolimus. Deoarece perforația gastro-intestinală este un eveniment medical important care ar putea duce la o afecțiune gravă sau care să pună în pericol viața, trebuie luate în considerare tratamente adecvate imediat după apariția

simptomelor sau semnelor suspecte. Având în vedere că se pot modifica semnificativ concentrațiile de tacrolimus din sânge în timpul episoadelor de diaree, se recomandă monitorizarea suplimentară a concentrațiilor de tacrolimus în timpul episoadelor de diaree.

Tulburări oculare

La pacienții tratați cu tacrolimus s-au raportat tulburări oculare, care au progresat uneori până la pierderea vederii. În unele cazuri s-a raportat remisiunea atunci când s-a trecut la imunosupresie alternativă. Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze modificările de acuitate vizuală, modificările de vizualizare a culorilor, vederea încețoșată sau defectele de câmp vizual, iar în astfel de cazuri se recomandă evaluarea promptă, cu trimitere la un medic oftalmolog, după caz.

Microangiopatie trombotică (MAT) (inclusiv purpură trombotică trombocitopenică (PTT) și sindrom hemolitic uremic (SHU))

La pacienții care prezintă anemie hemolitică, trombocitopenie, fatigabilitate, manifestări neurologice fluctuante, insuficiență renală și febră, trebuie luat în considerare diagnosticul de MAT, inclusiv purpură trombotică trombocitopenică (PTT) și sindrom hemolitic uremic (SHU), care determină uneori insuficiență renală sau evoluție letală. Dacă se stabilește diagnosticul de MAT, este necesar un tratament prompt, iar întreruperea tratamentului cu tacrolimus trebuie luată în considerare, la aprecierea medicului curant.

Administrarea concomitentă de tacrolimus cu un inhibitor țintă al rapamicinei la mamifere (mTOR) (de exemplu sirolimus, everolimus) poate crește riscul de microangiopatie trombotică (inclusiv purpură trombotică trombocitopenică și sindrom hemolitic uremic).

Tulburări cardiace

Hipertrofia ventriculară sau hipertrofia de sept, raportate drept cardiomiopatii, au fost observate la pacienții tratați cu tacrolimus, în cazuri rare. Cele mai multe cazuri au fost reversibile, apărând la concentrații minime de tacrolimus mult peste cele maxime recomandate. Alți factori despre care s-a observat că duc la creșterea riscului acestor afecțiuni clinice au inclus boală de inimă preexistentă, utilizare de corticosteroizi, hipertensiune, disfuncție renală sau hepatică, infecții, supraîncărcare lichidiană și edem. În consecință, pacienții cu risc ridicat care urmează un tratament imunosupresor agresiv trebuie monitorizați, utilizându-se proceduri cum ar fi ecocardiografia sau ECG pre- și post-transplant (de exemplu inițial, la 3 luni și apoi la 9 -12 luni). Dacă apar anomalii, trebuie luată în considerare reducerea dozei de tacrolimus sau schimbarea tratamentului cu un alt agent imunosupresor. Tacrolimus poate prelungi intervalul QT, dar în acest moment nu există dovezi substanțiale privind riscul dezvoltării *torsadei vârfurilor*. Trebuie procedat cu prudență la pacienții cu sindrom de interval QT prelungit congenital, diagnosticat sau suspectat.

Tulburări limfoproliferative și maligne

La pacienții tratați cu tacrolimus s-a raportat apariția de afecțiuni limfoproliferative asociate cu virusul Epstein-Barr (VEB) și alte afecțiuni maligne, inclusiv cancere cutanate și sarcom Kaposi (vezi pct. 4.8). O asociere de imunosupresoare, cum ar fi anticorpi antilinfocitari (de exemplu basiliximab, daclizumab), administrate concomitent, crește riscul de tulburări limfoproliferative asociate cu VEB. La pacienții cu Antigen Capsidic Viral (ACV) VEB-negativi s-a raportat un risc crescut de apariție a afecțiunilor limfoproliferative. Prin urmare, la acest grup de pacienți trebuie determinată serologia VEB-ACV înainte de începerea tratamentului cu Envarsus. În timpul tratamentului se recomandă monitorizarea cu atenție a VEB-PCR. Pozitivarea VEB-PCR (reacția în lanț a polimerazei) poate persista luni de zile și nu este *per se* un indicator al afecțiunii limfoproliferative sau al limfomului. La pacienții tratați cu tacrolimus s-a raportat apariția sarcomului Kaposi, inclusiv cazuri cu forme agresive ale bolii și evoluție letală. În unele cazuri a fost observată remisia sarcomului Kaposi după reducerea intensității imunosupresiei. Ca și în cazul altor imunosupresoare, riscul de cancer secundar este necunoscut.

Ca și în cazul altor medicamente imunosupresoare, din cauza potențialului risc de apariție a unor cancere de piele, expunerea la lumina soarelui și lumina UV trebuie limitată prin purtarea unor haine protectoare și prin utilizarea unei creme de protecție solară cu factor de protecție ridicat.

Infecții, inclusiv infecții oportuniste

Pacienții tratați cu imunosupresoare, inclusiv Envarsus, sunt expuși unui risc ridicat de infecții, inclusiv infecții oportuniste (bacteriene, fungice, virale și cu protozoare) de exemplu infecție cu CMV, nefropatia asociată cu virusul BK și leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP) asociată cu virusul JC. Pacienții au, de asemenea, un risc crescut de infecții de tip hepatite virale (de exemplu, reactivarea hepatitei B și C și infecție *de novo*, precum și hepatită E, care poate deveni cronică). Aceste infecții sunt frecvent asociate cu o încărcătură totală mare de imunosupresoare și pot duce la afecțiuni grave sau letale inclusiv rejetul de grefă pe care medicii trebuie să le ia în considerare în diagnosticul diferențial la pacienții imunosupresați cu deteriorarea funcției hepatice sau renale sau simptome neurologice. Prevenția și abordarea terapeutică trebuie să corespundă ghidurilor clinice adecvate.

Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR)

La pacienții tratați cu tacrolimus s-a raportat apariția sindromului de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR). Dacă pacienții care au primit tacrolimus se prezintă cu simptome care indică SEPR, cum ar fi dureri de cap, alterarea stării mintale, convulsii și tulburări de vedere, trebuie efectuată o procedură radiologică (de exemplu IRM). În cazul diagnosticului de SEPR, se recomandă controlul adecvat al tensiunii arteriale și convulsiilor și întreruperea imediată a tratamentului sistemic cu tacrolimus. Cei mai mulți pacienți se recuperează complet după ce sunt luate măsuri corespunzătoare.

Aplazia pură a seriei eritrocitare

La pacienții tratați cu tacrolimus au fost raportate cazuri de aplazie pură a seriei eritrocitare (APSE). Toți pacienții au raportat factori de risc pentru APSE, cum ar fi infecția cu parvovirus B19, boală subiacentă sau medicament administrat concomitent asociat cu APSE.

Populații speciale

Există o experiență limitată la în cazul pacienților non-caucazieni și al pacienților cu risc imunologic crescut (de exemplu cu transplant repetat, dovezi de anticorpi reactivi, PRA). Reducerea dozei poate fi necesară la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2).

Excipienți

Envarsus conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni metabolice

Tacrolimus disponibil sistemic este metabolizat prin citocromul hepatic CYP3A4. Există, de asemenea, dovezi ale metabolizării gastrointestinale de către CYP3A4 în peretele intestinal. Utilizarea concomitentă de medicamente sau preparate din plante cunoscute ca inhibitoare sau inductoare ale CYP3A4, poate afecta metabolizarea tacrolimusului și astfel poate crește sau scădea concentrațiile sanguine de tacrolimus. În mod similar, întreruperea administrării acestor medicamente sau preparate din plante poate influența rata de metabolizare a tacrolimusului și, prin urmare, concentrațiile sanguine de tacrolimus.

Studiile farmacocinetice au arătat că aceste creșteri ale concentrațiilor sanguine de tacrolimus observate în cazul administrării concomitente cu inhibitori ai CYP3A4 sunt în principal rezultatul creșterii biodisponibilității orale a tacrolimusului, pe baza inhibării metabolizării la nivel gastrointestinal. Efectele asupra clearance-ului hepatic sunt mai puțin pronunțate.

Dacă se administrează concomitent substanțe care pot influența metabolizarea prin CYP3A, se recomandă cu insistență monitorizarea atentă a concentrațiilor sanguine de tacrolimus, sub supravegherea unui medic specialist în transplant, precum și monitorizarea funcției grefei, a intervalului QT prelungit (prin ECG), a efectelor la nivel renal și a altor reacții adverse, inclusiv neurotoxicitate, cu ajustarea corespunzătoare sau întreruperea administrării dozei de tacrolimus, pentru menținerea unei expunerii similare (vezi pct. 4.2 și 4.4). În mod similar, pacienții trebuie atent monitorizați atunci când tacrolimus este utilizat concomitent cu mai multe substanțe care pot influența CYP3A4, având în vedere faptul că efectele expunerii la tacrolimus pot fi amplificate sau scăzute.

Medicamentele care influențează tacrolimus sunt prezentate în tabelul de mai jos. Exemplele de interacțiuni cu alte medicamente nu sunt complete sau exhaustive. Prin urmare, este necesară studierea atentă a etichetei fiecărui medicament administrat concomitent cu tacrolimus, pentru informații referitoare la calea de metabolizare și modalitățile de interacțiune, potențialele riscuri și măsurile specifice care trebuie luate în cazul administrării concomitente.

Medicamente care au efect asupra tacrolimus

Medicament/Clasa sau denumirea substanței	Efectul interacțiunii medicamentoase	Recomandări privind administrarea concomitentă
Grepfrut sau suc de grepfrut	Poate crește concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și poate crește riscul de reacții adverse grave (de exemplu, neurotoxicitate, prelungire a intervalului QT) [vezi pct 4.4].	Trebuie evitat consumul de grepfrut sau suc de grepfrut
Ciclosporină	Poate crește concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral. În plus, pot apărea și efecte nefrotoxice sinergice/aditive.	Utilizarea simultană a ciclosporinei și tacrolimusului trebuie evitată [vezi pct. 4.4].
Medicamente cunoscute a fi nefrotoxice sau neurotoxice: aminoglicozide, inhibitori de girază, vancomicină, sulfametoxazol + trimetoprim, AINS, ganciclovir, aciclovir, amfotericină B, ibuprofen, cidofovir, foscarnet	Pot crește efectele nefrotoxice sau neurotoxice ale tacrolimusului	Se recomandă evitarea administrării concomitente de tacrolimus cu medicamente cunoscute a fi nefrotoxice sau neurotoxice. În cazul în care administrarea concomitentă nu poate fi evitată, se monitorizează funcția renală și alte reacții adverse și se ajustează doza de tacrolimus, dacă este necesar.

Medicament/Clasa sau denumirea substanței	Efectul interacțiunii medicamentoase	Recomandări privind administrarea concomitentă
Inhibitori puternici ai CYP3A4: agenți antifungici (de exemplu, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol), antibiotice macrolide (de exemplu, telitromicină, troleandomicină, claritromicină, josamicină), inhibitori de protează HIV (de exemplu, ritonavir, nelfinavir, saquinavir), inhibitori de protează HCV (de exemplu, telaprevir, boceprevir și combinația de ombitasvir și paritaprevir cu ritonavir, atunci când este utilizată cu și fără dasabuvir), nefazodonă, potențatorul farmacocinetic cobicistat și inhibitorii tirozin kinazei idelalisib, ceritinib S-au observat, de asemenea, interacțiuni puternice cu antibioticul macrolid eritromicină	Pot crește concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și crește riscul de reacții adverse grave (de exemplu, nefrotoxicitate, neurotoxicitate, prelungire a intervalului QT), ceea ce implică necesitatea unei monitorizări atente [vezi pct. 4.4]. O creștere rapidă și bruscă a concentrațiilor sanguine de tacrolimus poate apărea chiar și la 1-3 zile de la administrarea concomitentă, în pofida faptului că doza de tacrolimus a fost prompt redusă. Expunerea globală la tacrolimus poate crește > 5 ori. Când sunt administrate concomitent combinații cu ritonavir, expunerea la tacrolimus poate crește > 50 ori. Aproape toți pacienții pot necesita o reducere a dozei de tacrolimus și poate fi necesară, de asemenea, întreruperea temporară a administrării de tacrolimus. Efectul asupra concentrațiilor sanguine de tacrolimus poate persista mai multe zile după încetarea administrării concomitente.	Se recomandă evitarea administrării concomitente. Dacă administrarea concomitentă a unui inhibitor puternic al CYP3A4, nu poate fi evitată, se va lua în considerare omiterea dozei de tacrolimus în ziua în care este inițiată administrarea unui inhibitor puternic al CYP3A4. Se reia administrarea de tacrolimus a doua zi, la o doză redusă, pe baza concentrațiilor sanguine de tacrolimus. Modificările dozei și/sau frecvenței de administrare trebuie realizate individual, pentru fiecare pacient în parte și ajustate după caz, în funcție de concentrațiile sanguine minime de tacrolimus, care trebuie evaluate la începutul tratamentului (începând cu primele zile de administrare concomitentă), monitorizate pe parcursul acestuia și re-evaluate la și după terminarea utilizării de inhibitor CYP3A4. După terminarea administrării, doza și frecvența administrării adecvate de tacrolimus trebuie să fie ghidate de concentrațiile sanguine de tacrolimus. Trebuie monitorizate îndeaproape funcția renală, ECG pentru prelungirea intervalului QT și alte reacții adverse.

Medicament/Clasa sau denumirea substanței	Efectul interacțiunii medicamentoase	Recomandări privind administrarea concomitentă
Inhibitori moderați sau slabi ai CYP3A4: agenți antifungici (de exemplu, fluconazol, isavuconazol, clotrimazol, miconazol), antibiotice macrolide (de exemplu, azitromicină), blocante ale canalelor de calciu (de exemplu, nifedipină, nicardipină, diltiazem, verapamil), amiodaronă, danazol, etinilestradiol, lansoprazol, omeprazol, medicamentele antivirale pentru VHC elbasvir/grazoprevir și glecaprevir/pibrentasvir, medicamentul antiviral pentru CMV letermovir și inhibitorii tirozin kinazei nilotinib, crizotinib, imatinib, precum și preparatele din plante (chinezești) care conțin extracte de <i>Schisandra sphenanthera</i>	Pot crește concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și crește riscul de reacții adverse grave (de exemplu, neurotoxicitate, prelungire a intervalului QT) [vezi pct. 4.4]. Poate apărea o creștere rapidă a concentrației sanguine de tacrolimus.	Se monitorizează frecvent concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral, începând din primele zile de administrare concomitentă. Dacă este necesar, se reduce doza de tacrolimus [vezi pct. 4.2]. Trebuie monitorizate îndeaproape funcția renală, ECG pentru prelungirea intervalului QT și alte reacții adverse.
<i>In vitro</i> s-a demonstrat că următoarele substanțe sunt potențiali inhibitori ai metabolizării tacrolimusului: bromocriptină, cortizon, dapsonă, ergotamină, gestoden, lidocaină, mefenitoină, midazolam, nilvadipină, noretisteronă, chinidină, tamoxifen	Pot crește concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și crește riscul de reacții adverse grave (de exemplu, neurotoxicitate, prelungire a intervalului QT) [vezi pct. 4.4].	Se monitorizează concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și se reduce doza de tacrolimus, dacă este necesar [vezi pct. 4.2]. Trebuie monitorizate îndeaproape funcția renală, ECG pentru prelungirea intervalului QT și alte reacții adverse.

Medicament/Clasa sau denumirea substanței	Efectul interacțiunii medicamentoase	Recomandări privind administrarea concomitentă
Inductori puternici ai CYP3A4: rifampicină, fenitoină, carbamazepină, apalutamidă, enzalutamidă, mitotan sau sunătoare (<i>Hypericum perforatum</i>)	Pot scădea concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și crește riscul de rejet [vezi pct. 4.4]. Efectul maxim asupra concentrațiilor sanguine de tacrolimus poate apărea în decurs de 1-2 săptămâni de la începutul administrării concomitente. Efectul poate persista 1-2 săptămâni după terminarea tratamentului.	Se recomandă evitarea administrării concomitente. Dacă acest lucru nu poate fi evitat, pacienții ar putea necesita o creștere a dozei de tacrolimus. Modificările dozei de tacrolimus trebuie efectuate individual, pentru fiecare pacient în parte și ajustate după cum este necesar, pe baza concentrațiilor sanguine minime de tacrolimus, care trebuie evaluate la începutul tratamentului, monitorizate frecvent pe parcursul acestuia (începând cu primele zile) și re-evaluate la și după terminarea administrării de inductor al CYP3A4. După terminarea administrării inductorului CYP3A4, doza de tacrolimus trebuie ajustată treptat. Se monitorizează îndeaproape funcția grefei.
Inductori moderați ai CYP3A4: metamilzol, fenobarbital, izoniazidă, rifabutină, efavirenz, etravirină, nevirapină Inductori slabi ai CYP3A4: flucloxacilină	Pot scădea concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și crește riscul de rejet [vezi pct. 4.4].	Se monitorizează concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și se crește doza de tacrolimus, dacă este necesar [vezi pct. 4.2]. Se monitorizează îndeaproape funcția grefei.
Caspofungină	Poate scădea concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și crește riscul de rejet. Mecanismul de interacțiune nu a fost confirmat.	Se monitorizează concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și se crește doza de tacrolimus, dacă este necesar [vezi pct. 4.2]. Se monitorizează îndeaproape funcția grefei.
Medicamente cunoscute a avea o afinitate crescută față de proteinele plasmatică, de exemplu: AINS, anticoagulante orale sau antidiabetice orale	Tacrolimus se leagă extensiv de proteinele plasmatică. Trebuie avute în vedere posibilele interacțiuni cu alte substanțe active cunoscute a avea o afinitate crescută față de proteinele plasmatică.	Se monitorizează concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și se ajustează doza de tacrolimus, dacă este necesar [vezi pct. 4.2].

Medicament/Clasa sau denumirea substanței	Efectul interacțiunii medicamentoase	Recomandări privind administrarea concomitentă
Agenți prokinetici: metoclopramidă, cisapridă, cimetidină și hidroxid de magneziu-aluminiiu	Pot crește concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și crește riscul de reacții adverse grave (de exemplu, neurotoxicitate, prelungire a intervalului QT).	Se monitorizează concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și se ajustează doza de tacrolimus, dacă este necesar [vezi pct. 4.2]. Trebuie monitorizate îndeaproape funcția renală, ECG pentru prelungirea intervalului QT și alte reacții adverse.
Dozele de întreținere de corticosteroizi	Pot scădea concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și crește riscul de rejet [vezi pct. 4.4].	Se monitorizează concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și se ajustează doza de tacrolimus, dacă este necesar [vezi pct. 4.2]. Se monitorizează îndeaproape funcția grefei.
Doze mari de prednisolon sau metilprednisolon	Pot afecta concentrațiile sanguine de tacrolimus (creștere sau scădere) atunci când sunt administrate în tratamentul rejetului acut.	Se monitorizează concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și se ajustează doza de tacrolimus, dacă este necesar.
Terapie cu medicamente cu acțiune antivirală directă (DAA)	Poate influența farmacocinetica tacrolimusului, din cauza modificărilor funcției hepatice care au loc în timpul terapiei DAA, asociate clearance-ului virusului hepatitic. Poate apărea o scădere a concentrației sanguine de tacrolimus. Cu toate acestea, potențialul de inhibare a CYP3A4 al unor medicamente DAA poate contracara acest efect sau duce la creșterea concentrațiilor sanguine de tacrolimus.	Se monitorizează concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și se ajustează doza de tacrolimus, dacă este necesar, pentru a asigura eficacitate și siguranță continue.
Canabidiol (inhibitor de gp-P)	Au existat raportări ale creșterii concentrațiilor sanguine ale tacrolimusului în timpul utilizării concomitente a tacrolimusului cu canabidiol. Acest lucru poate fi determinat de inhibarea glicoproteinei P la nivel intestinal, ducând la biodisponibilitatea crescută a tacrolimusului.	Tacrolimusul și canabidiolul trebuie administrate concomitent cu precauție, monitorizând cu atenție reacțiile adverse. Se vor monitoriza concentrațiile sanguine minime ale tacrolimusului și se va ajusta doza de tacrolimus, dacă este necesar [vezi pct. 4.2 și 4.4].

Administrarea concomitentă de tacrolimus cu un inhibitor țintă al rapamicinei la mamifere (mTOR) (de exemplu sirolimus, everolimus) poate crește riscul de microangiopatie trombotică (inclusiv purpură trombotică trombocitopenică și sindrom hemolitic uremic) (vezi pct. 4.4).

Deoarece tratamentul cu tacrolimus poate fi asociat cu hiperpotasemie sau poate accentua o hiperpotasemie preexistentă, trebuie evitat aportul crescut de potasiu sau administrarea de diuretice care economisesc potasiu (de exemplu, amilorid, triamteren sau spironolactonă) (vezi pct. 4.4). Se impune prudență atunci când tacrolimus se administrează concomitent cu alte medicamente care cresc valoarea potasemiei, cum sunt trimetoprim și cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), deoarece trimetoprim este cunoscut că acționează ca un diuretic care economisește potasiul, similar cu amilorid. Se recomandă monitorizarea atentă a valorii potasemiei.

Efectul tacrolimus asupra metabolizării altor medicamente

Tacrolimus este un cunoscut inhibitor al CYP3A4; prin urmare, utilizarea concomitentă de tacrolimus cu medicamente despre care se știe că sunt metabolizate de CYP3A4 poate afecta metabolizarea unor astfel de medicamente.

Timpul de înjumătățire plasmatică al ciclosporinei este crescut când se administrează concomitent cu tacrolimus. În plus, pot apărea și efecte sinergice/aditive nefrotoxice. Din aceste motive, administrarea asociată a ciclosporinei cu tacrolimus nu este recomandată, iar tacrolimus se va administra cu prudență la pacienții care au primit anterior ciclosporină (vezi pct. 4.2 și 4.4).

S-a demonstrat că tacrolimus crește concentrația sanguină a fenitoinei.

Întrucât tacrolimus poate reduce clearance-ul anticoncepționalelor steroidiene, crescând expunerea hormonală, decizia privind măsurile contraceptive trebuie luată cu multă grijă.

Interacțiunea dintre tacrolimus și statine este puțin cunoscută. Datele clinice sugerează că farmacocinetica statinelor este, în mare măsură, neinfluențată de administrarea concomitentă de tacrolimus.

Datele obținute la animale au demonstrat că tacrolimus poate reduce clearance-ul și crește timpul de înjumătățire al pentobarbitalului și al antipirinei.

Acid micofenolic

Trebuie manifestată prudență la conversia tratamentului asociat de la ciclosporină, care interferează cu recircularea enterohepatică a acidului micofenolic, la tacrolimus, care nu prezintă acest efect, deoarece acest lucru poate determina modificări ale expunerii la acidul micofenolic. Medicamentele care interferează cu ciclul enterohepatic al acidului micofenolic au potențialul de a determina scăderea concentrației plasmatice și a eficacității acidului micofenolic. Poate fi adecvată monitorizarea terapeutică a medicamentului pentru acidul micofenolic atunci când se efectuează conversia de la ciclosporină la tacrolimus sau invers.

Alte interacțiuni care au condus la efecte clinice nocive

Imunosupresoarele pot afecta răspunsul la vaccinare, iar vaccinarea în timpul tratamentului cu tacrolimus ar putea fi mai puțin eficace. Trebuie evitată utilizarea vaccinurilor vii atenuate (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele obținute la femei arată că tacrolimus traversează placenta. Există un risc de hiperpotasemie la nou-născut (de exemplu, la nou-născut incidența este 7,2%, adică 8 din 111), care are tendință de normalizare spontană. La femeile gravide poate fi luată în considerare administrarea de tacrolimus când nu sunt disponibile alte soluții mai sigure și când beneficiul urmărit justifică potențialele riscuri

asupra fătului. În caz de expunere *in utero*, se recomandă monitorizarea nou-născuților pentru potențialele evenimente adverse ale tacrolimus (în special efecte asupra rinichilor).

Rezultate dintr-un studiu de siguranță non-intervențional post-autorizare [EUPAS37025]

Un studiu de siguranță post-autorizare a analizat 2 905 de sarcini provenind din registrul internațional de transplant în cursul sarcinii (Transplant Pregnancy Registry International, TPRI) pentru a determina evoluția la femeia aflată în tratament cu tacrolimus (383 raportate prospectiv, care au inclus 247 de paciente cu transplant renal și 136 de paciente cu transplant hepatic) și cu alte imunosupresoare. Pe baza datelor limitate (289 de sarcini cu raportare prospectivă cu expunere la tacrolimus în primul trimestru), rezultatele studiului nu au indicat un risc crescut de malformații majore. O prevalență mai mare a avorturilor spontane a fost observată la femeile aflate în tratament cu tacrolimus comparativ cu cele aflate în tratament cu imunosupresoare alternative. La pacientele cu transplant renal a existat de asemenea o prevalență mai mare a preeclampsiei la femeile aflate în tratament cu tacrolimus. Cu toate acestea, per total, dovezile nu au fost suficiente pentru a emite concluzii privind riscul în aceste situații. 45%-55% dintre pacientele cu transplant renal și hepatic cu expunere la tacrolimus au născut prematur copii vii, iar dintre aceștia 75%-85% au avut greutate normală la naștere pentru vârsta gestațională. Rezultate similare au fost observate pentru alte imunosupresoare deși concluziile au fost restrânse de dovezile limitate.

La șobolani și iepuri tacrolimusul a cauzat toxicitate embriofetală, la doze demonstrate a fi toxice pentru mamă (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Datele obținute la om demonstrează că tacrolimus este excretat în laptele matern. Deoarece efecte negative asupra nou-născutului nu pot fi excluse, femeile nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului cu Envarsus.

Fertilitatea

La șobolani a fost observat un efect negativ al tacrolimus asupra fertilității masculine, sub forma numărului și motilității scăzute a spermatozoizilor (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Envarsus poate avea o influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Tacrolimus poate cauza tulburări de vedere și neurologice. Acest efect poate fi accentuat dacă Envarsus este administrat în asociere cu alcool.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvent raportate reacții adverse la tacrolimus (apar la > 10% dintre pacienți) sunt tremor, insuficiență renală, hiperglicemie, diabet zaharat, hiperpotasemie, infecții, hipertensiune arterială și insomnie.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Frecvența reacțiilor adverse este definită după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Infecții și infestări

Pacienții tratați cu tacrolimus au frecvent un risc crescut de infecții (virale, bacteriene, fungice, cu protozoare). Evoluția infecțiilor pre-existente poate fi agravată. Pot apărea atât infecții generalizate, cât și localizate.

Cazuri de infecție cu CMV, nefropatie asociată cu virusul BK, precum și cazuri de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) asociată cu virusul JC, au fost raportate la pacienții tratați cu imunosupresoare, inclusiv tacrolimus.

Tumori benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)

Pacienții care primesc terapie imunosupresoare au un risc crescut de a dezvolta tumori maligne. Tumori benigne, precum și maligne, inclusiv tulburări limfoproliferative asociate cu VEB, tumori maligne cutanate și sarcom Kaposi, au fost raportate în asociere cu tratamentul cu tacrolimus.

Tulburări ale sistemului imunitar

Reacții alergice și anafilactoide au fost observate la pacienții tratați cu tacrolimus (vezi pct. 4.4).

Aparate, sisteme și organe	Frecvența reacțiilor adverse					
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
<u>Tulburări hematologice și limfatice</u>		anemie, trombocitopenie, leucopenie, valori anormale ale numărului celulelor roșii sanguine, leucocitoză	coagulopatii, pancitopenie, neutropenie, valori anormale ale parametrilor de coagulare și sângerare, microangiopatie trombotică	purpură trombotică trombocitopenică, hipoprotrombinemie		aplazie pură a seriei eritrocitare, agranulocitoză, anemie hemolitică, neutropenie febrilă
<u>Tulburări endocrine</u>				hirsutism		
<u>Tulburări metabolice și de nutriție</u>	diabet zaharat, condiții hiperglicemice, hiperpotasemie	anorexie, acidoze metabolice, alte anomalii electrolitice, hiponatremie, supraîncărcare lichidiană, hiperuricemie, hipomagnezie, hipopotasemie, hipocalcemie, scădere a apetitului alimentae, hipercolesterolemie, hiperlipidemie, hipertrigliceridemia, hipofosfatemie	deshidratare, hipoglicemie, hipoproteinemie, hipofosfatemie			
<u>Tulburări psihice</u>	insomnie	confuzie și dezorientare, depresie, anxietate, halucinații, tulburări mintale, dispoziție depresivă, tulburări de dispoziție, coșmar	tulburări psihotice			

Aparate, sisteme și organe	Frecvența reacțiilor adverse					
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
<u>Tulburări ale sistemului nervos</u>	cefalee, tremor	tulburări ale sistemului nervos, convulsii, tulburare a conștiinței, neuropatii periferice, amețeli, parestezii și disestezii, afectare a scrisului	encefalopatie, hemoragii la nivelul sistemului nervos central și accidente vasculare cerebrale, comă, anomalii de vorbitură și limbaj, paralizie și pareză, amnezie	hipertonie	miastenie	sindrom de encefalopatie posteroară reversibilă (SEPR)
<u>Tulburări oculare</u>		vedere încețoșată, fotofobie	cataractă	orbire		neuropatie optică
<u>Tulburări acustice și vestibulare</u>		tinitus	hipoacuzie	surditate neurosenzorială	deficiențe de auz	
<u>Tulburări cardiace</u>		tulburări ischemice coronariene, tahicardie	insuficiență cardiacă, aritmii ventriculare și stop cardiac, aritmii supraventriculare, cardiomiopatii, hipertrofie ventriculară, palpitații	efuziune pericardică	<i>torsada vârfurilor</i>	
<u>Tulburări vasculare</u>	Hipertensiune arterială	evenimente tromboembolice și ischemice, afecțiuni vasculare hipotensive, hemoragie, tulburări vasculare periferice	tromboză venoasă profundă a membrelor, șoc, infarct			
<u>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</u>		boli pulmonare parenchimotoase, dispnee, efuziuni pleurale, tuse, faringită, congestie nazală și inflamații	insuficiență respiratorie, tulburări la nivelul tractului respirator, astm bronșic	sindrom de detresă respiratorie acută		

Aparate, sisteme și organe	Frecvența reacțiilor adverse					
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
<u>Tulburări gastro-intestinale</u>	diaree, greață	semne și simptome gastro-intestinale, vărsături, dureri gastro-intestinale și abdominale, stări inflamatorii gastro-intestinale, hemoragii gastro-intestinale, ulcerații și perforații gastro-intestinale, ascită, stomatită și ulcerații, constipație, semne și simptome dispeptice, flatulență, balonare și distensie, scaune moi	pancreatită acută și cronică, peritonită, ileus paralytic, boală de reflux gastroesofagian, afectare a golirii gastrice	pseudochist pancreatic, subileus		
<u>Tulburări hepatobiliare</u>		tulburări la nivelul ductului biliar, leziuni hepatocelulare și hepatită, coleastă și icter		boală hepatică veno-ocluzivă, tromboză de arteră hepatică	insuficiență hepatică	
<u>Afectiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</u>		erupții cutanate, prurit, alopecie, acnee, hipersudorație	dermatită, foto-sensibilitate	necroliză epidermică toxică (sindromul Lyell)	Sindromul Stevens-Johnson	
<u>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</u>		artralgii, dureri de spate, crampe musculare, dureri la nivelul membrelor	afecțiuni articulare	diminuare a mobilității		
<u>Tulburări renale și ale căilor urinare</u>	insuficiență renală	insuficiență renală, insuficiență renală acută, nefropatie toxică, necroză tubulară renală, tulburări urinare, oligurie, simptome ale vezicii urinare și uretrale	sindrom hemolitic uremic, anurie		nefropatie, cistită hemoragică	
<u>Tulburări ale aparatului genital și sânului</u>			dismenoree și sângerare uterină			

Aparate, sisteme și organe	Frecvența reacțiilor adverse					
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
<u>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</u>		afecțiuni febrile, dureri și disconfort, astenie, edem, tulburări de percepție a temperaturii corpului	simptome asemănătoare gripei, senzație de nervozitate, senzație de stare anormală, insuficiență organică multiplă, senzație de presiune la nivelul toracelui, intoleranță la temperatură	căzături, ulcer, senzație de constricție toracică, sete	creștere a volumului țesutului adipos	
<u>Investigații diagnostice</u>	valori anormale ale testelor funcției hepatice	creștere a valorilor concentrațiilor plasmatice ale fosfatazei alcaline, creștere în greutate	valori crescute ale amilazei, anomalii în investigațiile ECG, modificări ale ritmului cardiac și pulsului, scădere în greutate, creștere a valorilor concentrațiilor plasmatice ale lactat-dehidrogenazei		Ecocardio-grafie anormală	
<u>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</u>		disfuncție primară a grefei				

Au fost observate erori de medicație cu tacrolimus, inclusiv substituția accidentală, neintenționată sau nesupravegheată de formulări cu tacrolimus cu eliberare imediată sau prelungită. Au fost raportate o serie de cazuri asociate de rejet al transplantului.

În studiile clinice efectuate la pacienți cu transplant de rinichi tratați cu Envarsus, cele mai frecvente reacții adverse (cel puțin la 2% dintre pacienți) au fost tremor, diabet zaharat, creștere a valorilor creatininemiei, infecții ale tractului urinar, hipertensiune arterială, infecții cu virusul BK, insuficiență renală, diaree, toxicitate la diferite substanțe și nefropatie toxică, toate fiind semnalate la populația respectivă de pacienți sub tratament imunosupresor. În total, nu pare să existe nicio diferență semnificativă între profilul reacțiilor adverse suspectate a fi asociate cauzal cu medicamentul de studiu, între Envarsus administrat o dată pe zi și tacrolimus capsule cu eliberare imediată (Prograf). Printre cele mai frecvente reacții adverse (cel puțin la 2% dintre pacienți) întâlnite în studiile clinice efectuate la pacienții cu transplant de ficat tratați cu Envarsus au fost tremor, cefalee, oboseală, hiperkaliemie, hipertensiune arterială, insuficiență renală, creștere a valorilor creatininei serice, amețeli, hepatită C, spasme musculare, infecție de tip *Tinea*, leucopenie, sinuzită și infecții ale tractului respirator superior (ITRU), toate fiind semnalate la populația respectivă de pacienți sub

tratament imunosupresor. Ca și la pacienții cu transplant de rinichi, nu pare să existe nicio diferență semnificativă între profilul reacțiilor adverse suspectate între Envarsus administrat o dată pe zi și de tacrolimus capsule cu eliberare imediată (Prograf).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Experiența privind supradozajul este limitată. Au fost raportate mai multe cazuri de supradozaj accidental cu tacrolimus. Simptomele au inclus tremor, dureri de cap, greață și vărsături, infecții, urticarie, letargie și creșteri ale valorilor ureei, creatininei serice și alanil-aminotransferazei. Nu există un antidot specific la tratamentul cu tacrolimus. În caz de supradozaj, trebuie asigurate măsuri suportive generale și tratament simptomatic.

Din cauza greutatei sale moleculare mari, a hidrosolubilității scăzute și a legării în proporție mare de hematii și proteine plasmatică, se anticipează că tacrolimus nu poate fi dializat. În cazuri izolate, la pacienți care prezentau concentrații plasmatică foarte mari, hemofiltrarea sau diafiltrarea au fost eficiente în reducerea concentrațiilor plasmatică toxice. În cazurile de intoxicație orală, lavajul gastric și/sau utilizarea de absorbant (cum este cărbunele activat) pot fi utile, dacă sunt folosite la scurt timp după ingestie.

Trebuie remarcat totuși că nu a existat nicio experiență directă de supradozaj cu Envarsus.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunosupresoare, inhibitori de calcineurină, codul ATC: L04AD02

Mecanism de acțiune

La nivel molecular, efectele tacrolimus par a fi mediate prin legarea de o proteină citozolică (FKBP12), responsabilă de acumularea intracelulară a compusului. Complexul FKBP12-tacrolimus se leagă specific și competitiv și inhibă calcineurina, ceea ce duce la o inhibare dependentă de calciu a căilor de transducție a semnalului din celulele T, prevenind transcripția unui set discret de gene citokinice.

Efecte farmacodinamice

Tacrolimus este un medicament imunosupresor de potență ridicată, cu activitate dovedită atât în experimente *in vitro*, cât și *in vivo*.

În particular, tacrolimus inhibă formarea limfocitelor citotoxice, principalele responsabile de rejetul grefei. Tacrolimus inhibă activarea celulelor T și proliferarea limfocitelor B dependentă de limfocitele T-helper, precum și formarea de limfokine (precum interleukinele 2, 3 și γ interferon) și expresia receptorului pentru interleukina 2.

Eficacitate și siguranță clinică

Rezultate din studiile clinice efectuate cu tacrolimus o dată pe zi

Transplant de rinichi

Eficacitatea și siguranța Envarsus și Prograf, ambele administrate în asociere cu micofenolat de mofetil (MMF) și corticosteroizi, și un antagonist al receptorului IL-2, în conformitate cu standardul

de abordare terapeutică, au fost comparate într-un studiu randomizat, dublu-orb, cu mascarea formei terapeutice, la 543 de pacienți cu transplant de rinichi de novo.

Procentul de pacienți cu unul sau mai mult de un episod de rejet suspectat clinic și tratat pe durata celor 360 de zile ale studiului a fost de 13,8% în grupul de tratament cu Envarsus (N=268) și de 15,6% în grupul de tratament cu Prograf (N=275). Incidența episoadelor de rejet acut confirmat bioptic (BPAR), interpretat central, pe durata celor 360 de zile ale studiului, a fost de 13,1% în grupul de tratament cu Envarsus (N=268) și de 13,5% în grupul de tratament cu Prograf (N=275). Incidența apariției eșecurilor de eficacitate, măsurată pe baza criteriului final compus din deces, pierdere a grefei, BPAR, interpretat central sau lipsa evaluării prin neprezentarea pacientului a fost de 18,3% în grupul de tratament cu Envarsus și de 19,6% în grupul de tratament cu Prograf. Diferența de tratament (Envarsus-Prograf) a fost de -1,35% (95% interval de încredere [-7,94%, 5,27%]). Evenimentele adverse letale determinate de tratament s-au produs la 1,8% dintre pacienții tratați cu Envarsus și la 2,5% dintre pacienții tratați cu Prograf.

Eficacitatea și siguranța Envarsus și Prograf, ambele administrate în asociere cu micofenolat de mofetil (MMF) sau micofenolat de sodiu (MPS) și corticosteroizi, au fost comparate la 324 de pacienți stabili cu transplant de rinichi. Incidența BPAR interpretat local pe durata celor 360 de zile ale studiului a fost de 1,2% în grupul de tratament cu Envarsus (N=162), ulterior conversiei de la Prograf, la un raport al dozei de 1:0,7 (mg:mg) și de 1,2% în grupul la care s-a menținut terapia cu Prograf (N=162). Incidența apariției eșecurilor de eficacitate, măsurată pe baza criteriului final compus din deces, pierdere a grefei, BPAR interpretat local sau lipsa evaluării prin neprezentarea pacientului a fost de 2,5% atât în grupul de tratament cu Envarsus, cât și în grupul de tratament cu Prograf. Diferența de tratament (Envarsus - Prograf) a fost de 0% (95% interval de încredere [-4,21%, 4,21%]). Incidența apariției eșecurilor terapeutice, folosind același criteriu final compus cu BPAR interpretat central a fost de 1,9% în grupul de tratament cu Envarsus și de 3,7% în grupul de tratament cu Prograf (interval de încredere de 95% [-6,51%, 2,31%]). Evenimentele adverse letale determinate de tratament s-au produs la 1,2% dintre pacienții tratați cu Envarsus și la 0,6% dintre pacienții tratați cu Prograf.

Transplantul de ficat

Farmacocinetica, eficacitatea și siguranța Envarsus și a capsulelor de tacrolimus cu eliberare imediată (Prograf), ambele administrate în asociere cu corticosteroizi, au fost comparate la 117 pacienți cu transplant de ficat, dintre care 88 au utilizat tratament cu Envarsus. În studiul cu transplant de ficat de novo, 29 de subiecți au fost tratați cu Envarsus. Incidența apariției rejetului acut confirmat bioptic pe durata perioadei de studiu de 360 zile nu a fost diferită semnificativ între grupul de tratament cu Envarsus și grupul de tratament cu tacrolimus cu eliberare imediată. Incidența totală a evenimentelor adverse letale determinate de tratament pentru populația combinată formată din pacienții cu transplant de ficat de novo și cei stabili nu a fost diferită semnificativ între grupul de tratament cu Envarsus și cel de tratament cu tacrolimus cu eliberare imediată.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Biodisponibilitatea orală a Envarsus a scăzut când medicamentul a fost administrat după masă; nivelul absorbției a scăzut cu 55%, iar concentrația plasmatică maximă a scăzut cu 22% la administrarea imediat după o masă cu conținut ridicat de grăsimi. De aceea, în general, Envarsus trebuie administrat în condiții de repaus alimentar, pentru asigurarea unei absorbții maxime. La om, tacrolimus s-a dovedit că poate fi absorbit la nivelul tractului gastro-intestinal. Tacrolimus disponibil în forma liberă este, în general, absorbit rapid. Envarsus este o formă farmaceutică cu eliberare prelungită de tacrolimus, cu un profil de absorbție orală extins, cu un timp mediu până la atingerea concentrației plasmatică maxime (C_{max}) de aproximativ 6 ore (t_{max}) la starea de echilibru.

Absorbția este variabilă, iar biodisponibilitatea orală medie a tacrolimusului este în intervalul de la 20% la 25% (cu variații individuale la adulți între 6% și 43%). La pacienții cu transplant de rinichi, biodisponibilitatea orală este cu aproximativ 40% mai mare pentru Envarsus, comparativ cu aceeași doză de tacrolimus sub forma farmaceutică cu eliberare imediată (Prograf).

Au fost înregistrate valori superioare ale C_{avg} (~50%), fluctuații reduse vârf bază (C_{max}/C_{min}) și un T_{max} mai lung pentru Envarsus în comparație atât cu forma farmaceutică de tacrolimus cu eliberare imediată (Prograf), cât și cu o formă farmaceutică de tacrolimus cu administrare o dată pe zi (Advagraf). Valorile medii ale C_{max} , procentul fluctuației și procentul oscilației au fost semnificativ mai mici în cazul administrării de comprimate Envarsus.

Există o strânsă corelație între ASC și valorile concentrației minime în sângele integral la starea de echilibru pentru Envarsus. Prin urmare, monitorizarea concentrației sanguine minime oferă o estimare fiabilă a expunerii sistemice.

Rezultatele testelor *in vitro* indică faptul că nu există niciun risc *in vivo* de descărcare rapidă a dozei, legat de consumul de alcool.

Distribuție

La om, distribuția de tacrolimus după perfuzia intravenoasă poate fi descrisă drept bifazică.

În circulația sistemică, tacrolimus se leagă puternic de eritrocite, într-un raport de distribuție al concentrațiilor în sânge integral/plasmă de aproximativ 20:1. În plasmă, tacrolimus este legat în proporție mare (> 98,8%) de proteinele plasmatică, în principal de albumina serică și de α -1-acid glicoproteina.

Tacrolimus se distribuie pe scară largă în organism. Volumul de distribuție la starea de echilibru bazat pe concentrația plasmatică este de aproximativ 1 300 l (la subiecți sănătoși). Valoarea medie în funcție de concentrația în sângele integral a fost de 47,6 l.

Metabolizare

Tacrolimus este metabolizat extensiv în ficat, în principal de citocromul P450-3A4 (CYP3A4) și de citocromul P450-3A5 (CYP3A5). Tacrolimus este, de asemenea, metabolizat în mod considerabil la nivelul peretelui intestinal. Au fost identificați câțiva metaboliți. Numai unul dintre aceștia a fost demonstrat *in vitro* că are activitate imunosupresoare similară cu cea a tacrolimus. Ceilalți metaboliți au o activitate imunosupresoare slabă sau absentă. În circulația sistemică, numai unul dintre metaboliții inactivi este prezent în concentrații scăzute. Prin urmare, metaboliții nu contribuie la activitatea farmacologică a tacrolimus.

Eliminare

Tacrolimus este o substanță cu un clearance scăzut. La subiecții sănătoși, valoarea medie totală a clearance-ului corporal estimată în concentrația în sângele integral a fost de 2,25 l/oră. La pacienții adulți cu transplant de ficat, rinichi și inimă au fost înregistrate valori de 4,1 l/oră, 6,7 l/oră și respectiv 3,9 l/oră. Factori cum ar fi nivelurile scăzute ale hematocritului și proteinelor, ceea ce duce la o creștere a fracțiunii libere de tacrolimus, sau metabolizarea crescută indusă de corticosteroizi, sunt considerați a fi responsabili pentru ratele mai ridicate ale clearance-ului observate după transplant. Timpul de înjumătățire pentru tacrolimus este lung și variabil. La subiecții sănătoși, timpul mediu de înjumătățire în sângele integral este de aproximativ 30 de ore.

După administrarea intravenoasă sau orală de tacrolimus marcat cu ^{14}C , cea mai mare parte din radioactivitate a fost eliminată în materiile fecale. Aproximativ 2% din radioactivitate a fost eliminată în urină. Mai puțin de 1% din tacrolimus nemodificat a fost detectat în urină și fecale, indicând faptul că tacrolimus este metabolizat aproape complet înainte de eliminare: calea biliară este principala cale de eliminare.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile de toxicitate efectuate la șobolani și la babuini, rinichii și pancreasul au fost principalele organe afectate. La șobolani, tacrolimus a determinat efecte toxice la nivelul sistemului nervos și al ochilor. Efecte cardiotoxice reversibile au fost observate la iepuri, după administrarea intravenoasă de tacrolimus.

Toxicitatea embriofetală a fost observată la șobolani și iepuri, fiind limitată la doze care au cauzat toxicitate maternă semnificativă. La șobolani, funcția reproductivă a femelelor, inclusiv nașterea, a fost afectată la doze toxice, iar puii au prezentat o reducere a greutății la naștere, a viabilității și a creșterii.

La șobolani a fost observat un efect negativ al tacrolimus asupra fertilității masculine, sub forma numărului și motilității scăzute a spermatozoizilor.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Hipromeloză
Lactoză monohidrat
Macrogol 6000
Poloxamer 188
Stearat de magneziu
Acid tartric (E334)
Butilhidroxitoluen (E321)
Dimeticonă 350

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

30 luni.

După deschiderea foliei protectoare din aluminiu: 45 zile.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în folia protectoare din aluminiu originală, pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC/aluminiu care conțin 10 comprimate cu eliberare prelungită. 3 blistere sunt ambalate împreună cu un desicant într-o folie protectoare din aluminiu.

Mărimi de ambalaj de 30, 60 și 90 comprimate cu eliberare prelungită.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Envarsus 0,75 mg comprimate cu eliberare prelungită

EU/1/14/935/001

EU/1/14/935/002

EU/1/14/935/003

Envarsus 1 mg comprimate cu eliberare prelungită

EU/1/14/935/004

EU/1/14/935/005

EU/1/14/935/006

Envarsus 4 mg comprimate cu eliberare prelungită

EU/1/14/935/007

EU/1/14/935/008

EU/1/14/935/009

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI/ SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 18 iulie 2014

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 06 iunie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via San Leonardo 96
43122 Parma
Italia

Rottendorf Pharma GmbH

Ostenfelder Strasse 51-61
D-59320 Ennigerloh
Germania

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Austria

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul Caracteristicilor Produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea pe piață în fiecare Stat Membru, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) va adopta conținutul și formatul programului educațional de comun acord cu autoritatea națională competentă. Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să se asigure că, la momentul lansării pe piață, toți profesioniștii în domeniul sănătății care ar fi de așteptat să prescrie sau să elibereze Envarsus primesc un pachet educațional.

Pachetul educațional trebuie să conțină următoarele:

- Rezumatul caracteristicilor produsului și Prospectul cu informații pentru pacient
- Materiale educaționale pentru profesioniștii în domeniul sănătății
- Carduri ale pacienților, care urmează să fie înmânate pacienților odată cu produsul

Materialele educaționale pentru profesioniștii în domeniul sănătății trebuie să includă informații despre următoarele elemente cheie:

- Indicațiile autorizate.
- Necesitatea de prescriere și eliberare având în vedere forma farmaceutică (eliberare prelungită) și frecvența în dozare (administrare o dată pe zi).
- Importanța evitării schimbării nerecomandabile a tratamentului pe alte produse care conțin tacrolimus și riscul asociat subdozajului și supradozajului în condițiile unei monitorizări inadecvate.
- Riscurile clinice asociate cu supradozajul și cu subdozajul.
- Necesitatea supravegherii și monitorizării de către un specialist în cazul unei decizii clinice de a schimba tratamentul unui pacient pe alte produse care conțin tacrolimus.
- Rolul pe care îl are cardul pacientului de a asigura faptul că pacienții cunosc produsul pe care și-l administrează și recomandările privind utilizarea sigură și eficientă, în particular în cazul administrării o dată pe zi, precum și importanța evitării schimbării tratamentului pe alte produse care conțin tacrolimus dacă acest lucru nu se face la recomandarea și sub supravegherea medicului pacientului.

Cardul pacientului trebuie să includă informații despre următoarele elemente cheie:

- Denumirea produsului
- Administrarea zilnică a dozei
- Importanța evitării schimbării tratamentului pe alte produse care conțin tacrolimus, dacă acest lucru nu se face la recomandarea și sub supravegherea unui medic.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PENTRU BLISTERE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Envarsus 0,75 mg comprimate cu eliberare prelungită
tacrolimus

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține tacrolimus 0,75 mg (sub formă de monohidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate cu eliberare prelungită
60 comprimate cu eliberare prelungită
90 comprimate cu eliberare prelungită

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare orală.
O dată pe zi.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se înghiți desicantul.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

Utilizați toate comprimatele cu eliberare prelungită în decurs de 45 de zile de la deschiderea foliei protectoare din aluminiu.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în folia protectoare din aluminiu originală, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Envarsus 0,75 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Envarsus 0,75 mg comprimate cu eliberare prelungită
tacrolimus

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Chiesi

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

O dată pe zi.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FOLIE PROTECTOARE DIN ALUMINIU

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Envarsus 0,75 mg comprimate cu eliberare prelungită
tacrolimus
Pentru administrare orală.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

30 comprimate

6. ALTE INFORMAȚII

Utilizați toate comprimatele cu eliberare prelungită în decurs de 45 de zile de la deschiderea foliei protectoare din aluminiu.

A se păstra în folia protectoare din aluminiu originală, pentru a fi protejat de lumină.

O dată pe zi.

Chiesi

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PENTRU BLISTERE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Envarsus 1 mg comprimate cu eliberare prelungită
tacrolimus

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține tacrolimus 1 mg (sub formă de monohidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate cu eliberare prelungită
60 comprimate cu eliberare prelungită
90 comprimate cu eliberare prelungită

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare orală.
O dată pe zi.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se înghiți desicantul.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP
Utilizați toate comprimatele cu eliberare prelungită în decurs de 45 de zile de la deschiderea foliei protectoare din aluminiu.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în folia protectoare din aluminiu originală, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/935/004

EU/1/14/935/005

EU/1/14/935/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Envarsus 1 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Envarsus 1 mg comprimate cu eliberare prelungită
tacrolimus

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Chiesi

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

O dată pe zi.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FOLIE PROTECTOARE DIN ALUMINIU

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Envarsus 1 mg comprimate cu eliberare prelungită
tacrolimus
Pentru administrare orală.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

30 comprimate

6. ALTE INFORMAȚII

Utilizați toate comprimatele cu eliberare prelungită în decurs de 45 de zile de la deschiderea foliei protectoare din aluminiu.

A se păstra în folia protectoare din aluminiu originală, pentru a fi protejat de lumină.

O dată pe zi.

Chiesi

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PENTRU BLISTERE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Envarsus 4 mg comprimate cu eliberare prelungită
tacrolimus

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține tacrolimus 4 mg (sub formă de monohidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate cu eliberare prelungită
60 comprimate cu eliberare prelungită
90 comprimate cu eliberare prelungită

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare orală.
O dată pe zi.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se înghiți desicantul.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

Utilizați toate comprimatele cu eliberare prelungită în decurs de 45 de zile de la deschiderea foliei protectoare din aluminiu.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în folia protectoare din aluminiu originală, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/935/007

EU/1/14/935/008

EU/1/14/935/009

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Envarsus 4 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Envarsus 4 mg comprimate cu eliberare prelungită
tacrolimus

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Chiesi

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

O dată pe zi.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FOLIE PROTECTOARE DIN ALUMINIU

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Envarsus 4 mg comprimate cu eliberare prelungită
tacrolimus
Pentru administrare orală.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

30 comprimate

6. ALTE INFORMAȚII

Utilizați toate comprimatele cu eliberare prelungită în decurs de 45 de zile de la deschiderea foliei protectoare din aluminiu.

A se păstra în folia protectoare din aluminiu originală, pentru a fi protejat de lumină.

O dată pe zi.

Chiesi

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Envarsus 0,75 mg comprimate cu eliberare prelungită

Envarsus 1 mg comprimate cu eliberare prelungită

Envarsus 4 mg comprimate cu eliberare prelungită

tacrolimus

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Envarsus și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Envarsus
3. Cum să luați Envarsus
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Envarsus
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Envarsus și pentru ce se utilizează

Envarsus conține substanța activă tacrolimus. Acesta este un imunosupresor. Ca urmare a unui transplant de rinichi sau de ficat, sistemul dumneavoastră imunitar va încerca să respingă noul organ.

Envarsus este folosit pentru a controla răspunsul dumneavoastră imunitar, permițând organismului dumneavoastră să accepte organul transplantat.

De asemenea, este posibil să vi se prescrie Envarsus pentru o respingere curentă de transplant de ficat, rinichi, inimă sau alte organe, atunci când tratamentul pe care îl luați mai înainte nu a reușit să pună sub control acest răspuns imunitar după transplant.

Envarsus se utilizează la adulți.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Envarsus

Nu luați Envarsus

- dacă sunteți alergic la tacrolimus sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă sunteți alergic la sirolimus sau la orice alt antibiotic din grupa macrolidelor (de exemplu eritromicină, claritromicină, josamicină).

Atenționări și precauții

Envarsus conține substanța activă tacrolimus prezentată sub forma farmaceutică cu eliberare prelungită. Envarsus se ia o dată pe zi și **nu** este interschimbabil cu alte medicamente existente care conțin tacrolimus (cu eliberare imediată sau cu eliberare prelungită) într-un raport egal de doze.

Înainte să luați Envarsus, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- dacă aveți sau ați avut probleme cu ficatul
 - dacă aveți diaree pentru mai mult de o zi
 - dacă luați orice medicament menționat mai jos la subpunctul „Envarsus împreună cu alte medicamente”
 - dacă există o modificare a activității electrice a inimii, numită „prelungire a intervalului QT”.
 - dacă simțiți durere abdominală puternică însoțită sau nu de alte simptome, cum sunt frisoanele, febra, greața sau vărsăturile
 - o infecție care duce la probleme cu rinichii sau simptome neurologice
 - durere de cap, stare mentală modificată, convulsii și perturbări vizuale
 - slăbiciune, modificarea culorii pielii sau a ochilor, tendință de învinețire, infecție, tuse, anemie
 - dacă aveți sau ați avut o deteriorare a vaselor mici de sânge, cunoscută sub denumirea de microangiopatie trombotică/purpură trombotică trombocitopenică/sindrom hemolitic uremic.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți febră, vânătăi sub piele (care pot apărea sub formă de pete roșii), oboseală inexplicabilă, confuzie, îngălbenire a pielii sau a albului ochilor, scădere a cantității de urină, pierdere a vederii și convulsii (vezi pct. 4). Atunci când tacrolimus este luat împreună cu sirolimus sau everolimus, riscul de apariție a acestor simptome poate crește.

Vă rugăm să evitați folosirea preparatelor din plante, de exemplu a celor care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) sau a oricăror alte preparate din plante, întrucât acestea pot afecta eficacitatea și doza de Envarsus de care aveți nevoie. Dacă nu sunteți sigur(ă), adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua orice produse sau preparate din plante.

Poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă ajusteze doza de Envarsus sau poate decide oprirea tratamentului cu tacrolimus.

Păstrați contactul frecvent cu medicul dumneavoastră. Din când în când, ar putea fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă efectueze teste de sânge, urină, inimă sau de ochi, pentru a stabili doza corectă de Envarsus.

Trebuie să limitați expunerea la soare și UV (ultraviolete) în timp ce luați Envarsus. Acest lucru este determinat de faptul că imunosupresoarele pot crește riscul de cancer de piele. Purtați îmbrăcăminte de protecție adecvată și folosiți o cremă de protecție solară cu un factor ridicat de protecție.

Copii și adolescenți

Utilizarea de Envarsus nu este recomandată la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Envarsus împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală și preparate pe bază de plante.

Nu este recomandat ca Envarsus să fie administrat împreună cu ciclosporina (un alt medicament utilizat pentru prevenirea respingerii de transplant de organe).

În cazul în care trebuie să vă consulte un alt medic, în afara medicului specialist în transplant, spuneți medicului respectiv că luați tacrolimus. Poate fi necesar ca medicul curant să se consulte cu medicul dumneavoastră specialist în transplant, în cazul în care trebuie să luați un alt medicament care poate să crească sau să scadă concentrația de tacrolimus din sânge.

Concentrația de Envarsus în sânge poate fi afectată de alte medicamente pe care le luați, iar concentrațiile sanguine ale altor medicamente pot fi afectate dacă luați Envarsus, ceea ce ar putea necesita întreruperea, creșterea sau scăderea dozei de Envarsus.

La unii pacienți s-a înregistrat creșterea concentrației de tacrolimus din sânge în timpul administrării altor medicamente. Acest lucru poate duce la reacții adverse grave, precum probleme cu rinichii, probleme ale sistemului nervos și tulburări ale ritmului cardiac (vezi pct. 4).

Efectul asupra concentrației de Envarsus din sânge poate apărea foarte repede după începerea utilizării unui alt medicament, prin urmare, este necesară monitorizarea continuă frecventă a concentrației de Envarsus din sânge în primele zile de la începerea tratamentului cu un alt medicament și monitorizarea frecventă pe parcursul tratamentului cu medicamentul respectiv. Alte medicamente pot cauza scăderea concentrațiilor de tacrolimus din sânge, ceea ce ar putea crește riscul de respingere a organului transplantat. În special, trebuie să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă luați sau ați luat recent medicamente cum ar fi:

- medicamente antifungice sau antibiotice, în special așa-numitele antibiotice macrolide, utilizate pentru tratarea infecțiilor (de exemplu ketoconazol, fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, clotrimazol, isavuconazol, miconazol, caspofungină, telitromicină, eritromicină, claritromicină, josamicină, azitromicină, rifabutină, rifampicină, izoniazidă și flucloxacilină)
- letermovir, utilizat pentru a preveni bolile cauzate de CMV (citomegalovirus uman)
- inhibitori ai proteazei HIV (de exemplu ritonavir, nelfinavir, saquinavir), medicamentul potențiator cobicistat și comprimatele administrate în asociere sau inhibitorii nucleozidici de reverstranscriptază (efavirenz, etravirină, nevirapină), utilizați pentru tratamentul infecției cu HIV
- inhibitorii proteazei VHC (de exemplu telaprevir, boceprevir, asocierea ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, cu sau fără dasabuvir, elbasvir/grazoprevir și glecaprevir/pibrentasvir), utilizați pentru a trata hepatita C
- nilotinib și imatinib, idelalisib, ceritinib, crizotinib, apalutamidă, enzalutamidă sau mitotan (utilizate pentru a trata anumite cancere)
- acid micofenolic, utilizat pentru a suprima sistemul imunitar, pentru a preveni respingerea transplantului
- medicamente pentru ulcer gastric și reflux acid (de exemplu omeprazol, lansoprazol sau cimetidină)
- antiemetice utilizate pentru a trata greața și vărsăturile (de exemplu metoclopramid)
- cisapridă sau hidroxid de magneziu-aluminiu, un antiacid utilizat pentru a trata senzația de arsură în capul pieptului
- pilule contraceptive sau alte tratamente hormonale cu etinilestradiol, tratamente hormonale cu danazol
- medicamente utilizate pentru a trata probleme de tensiune arterială sau cardiace (de exemplu nifedipină, nicardipină, diltiazem și verapamil)
- substanțe antiaritmice (de exemplu amiodaronă) utilizate pentru a controla aritmia (bătăi neregulate ale inimii)
- medicamente cunoscute sub denumirea de "statine", utilizate în tratamentul valorilor crescute ale colesterolului și trigliceridelor
- carbamazepină, fenitoină sau fenobarbital, utilizate pentru tratamentul epilepsiei
- metamizol, folosi pentru tratamentul durerii și febrei
- corticosteroizii prednisolon și metilprednisolon, aparținând clasei corticosteroizilor și utilizate pentru tratarea inflamațiilor sau suprimarea sistemului imunitar (de exemplu în respingerea transplantului)
- nefazodona, utilizată pentru tratamentul depresiei
- preparate din plante medicinale care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) sau extracte din *Schisandra sphenanthera*
- canabidiol (utilizările includ, printre altele, tratamentul crizelor convulsive)

Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți tratat pentru hepatita C. Medicamentul folosit pentru hepatita C poate modifica funcția ficatului și poate afecta concentrațiile de tacrolimus din sânge. Concentrația de tacrolimus din sânge poate scădea sau crește în timpul administrării medicamentelor prescrise pentru hepatita C. Poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să monitorizeze îndeaproape concentrația de tacrolimus din sânge și să ajusteze în mod corespunzător doza de Envarsus după începerea tratamentului pentru hepatita C.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați sau trebuie să luați ibuprofen (utilizat pentru a trata febra, inflamația și durerea), antibiotice (cotrimoxazol, vancomicină, antibiotice aminoglicozidice cum ar fi gentamicină), amfotericină B (utilizată pentru a trata infecțiile fungice) sau antivirale (utilizate pentru a trata infecțiile virale, de exemplu aciclovir, ganciclovir, cidofovir, foscarnet). Acestea pot agrava problemele renale sau ale sistemului nervos, atunci când sunt luate împreună cu Envarsus.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați sirolimus sau everolimus. Atunci când tacrolimus este administrat în asociere cu sirolimus sau everolimus, poate crește riscul apariției microangiopatiei trombotice, purperei trombotice trombocitopenice și sindromului hemolitic uremic (vezi pct. 4).

În timp ce luați Envarsus, medicul dumneavoastră trebuie de asemenea să știe dacă luați suplimente de potasiu sau anumite diuretice utilizate pentru insuficiență cardiacă, hipertensiune arterială și boli de rinichi (de exemplu amilorid, triamteren sau spironolactonă) sau antibioticele trimetoprim sau cotrimoxazol care pot crește valorile potasiului din sânge, substanțe antiinflamatoare nesteroidiene (AINS, de exemplu ibuprofen) folosite pentru febră, inflamație și durere, anticoagulante (care subțiază sângele) sau medicamente cu administrare orală pentru diabet zaharat.

Dacă este necesar să fiți vaccinat, vă rugăm să-i spuneți în prealabil medicului dumneavoastră.

Envarsus împreună cu alimente și băuturi

Evitați consumul de grepfrut (inclusiv sub formă de suc) în timpul tratamentului cu Envarsus, deoarece poate modifica concentrația acestuia în sânge.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Un studiu a evaluat sarcina în evoluție la femei aflate în tratament cu tacrolimus și la femei aflate în tratament cu alte imunosupresoare. Deși în acest studiu dovezile nu au fost suficiente pentru a emite concluzii, au fost observate rate mai mari de avort spontan la paciente cu transplant hepatic și renal aflate în tratament cu tacrolimus, precum și rate mai mari de tensiune arterială crescută persistentă, asociată cu pierdere de proteine în urină, care apare în sarcină sau imediat după naștere (o afecțiune numită preeclampsie) la pacientele cu transplant renal. Nu a fost observat un risc crescut de defecte majore la naștere la utilizarea Envarsus.

Tacrolimus trece în laptele matern. Prin urmare, nu alăptați în timpul tratamentului cu Envarsus.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule și nu folosiți unelte sau utilaje dacă aveți amețeli sau manifestați somnolență sau dacă aveți probleme de vedere după ce ați luat Envarsus. Aceste efecte sunt mai frecvente în cazul în care consumați și alcool.

Envarsus conține lactoză

Envarsus conține lactoză (zahărul din lapte).

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

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați Envarsus

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Acest medicament trebuie prescris numai de către un medic cu experiență în tratamentul pacienților cu transplant.

Informații importante

Asigurați-vă ca primiți aceeași formă farmaceutică de tacrolimus de fiecare dată când luați de la farmacie medicamentul prescris pe rețetă, cu excepția cazurilor în care medicul specialist în transplant a acceptat modificarea formei comerciale de tacrolimus recomandate.

Acest medicament trebuie administrat o dată pe zi. În cazul în care medicamentul arată altfel decât de obicei sau în cazul în care instrucțiunile cu privire la doze s-au schimbat, discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul cât mai curând posibil pentru a vă asigura că aveți medicamentul potrivit.

Cât Envarsus trebuie să iau

Doza inițială pentru a preveni respingerea organului care v-a fost transplantat va fi stabilită de către medicul dumneavoastră, fiind calculată în funcție de greutatea dumneavoastră corporală.

Dozele zilnice inițiale luate imediat după transplant se vor înscrie în general în intervalul: 0,11 mg - 0,17 mg per kg corp pe zi, în funcție de organul transplantat. În tratamentul respingerii grefei, se pot utiliza aceleași doze.

Doza depinde de starea dumneavoastră generală și de alte medicamente imunosupresoare pe care le luați. După ce începeți tratamentul cu acest medicament, vi se vor efectua frecvent teste de sânge de către medicul dumneavoastră, pentru a stabili doza corectă. Ulterior vor fi necesare teste periodice de sânge efectuate de medicul dumneavoastră, pentru a stabili doza corectă și pentru a ajusta doza din când în când. De regulă, medicul dumneavoastră va reduce doza de Envarsus, odată ce starea dumneavoastră s-a stabilizat.

Cum trebuie să iau comprimatele de Envarsus

Envarsus se administrează pe cale orală o dată pe zi, în general pe stomacul gol.

Luați comprimatele imediat după scoaterea din blister. Comprimatele trebuie înghițite **întregi**, cu un pahar de apă. Nu înghițiți desicantul conținut în învelișul de aluminiu.

Cât timp trebuie să iau comprimatele Envarsus

Va trebui să luați Envarsus în fiecare zi, cât timp aveți nevoie de imunosupresie pentru prevenirea respingerii organului transplantat. Trebuie să mențineți regulat legătura cu medicul dumneavoastră.

Dacă luați mai mult Envarsus decât trebuie

Dacă ați luat din greșeală prea mult Envarsus, adresați-vă medicului dumneavoastră sau departamentului de urgență de la cel mai apropiat spital.

Dacă uitați să luați Envarsus

Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat. Luați comprimatul cât mai curând posibil în aceeași zi.

Dacă încetați să luați Envarsus

Oprirea tratamentului dumneavoastră cu Envarsus poate crește riscul de respingere a organului transplantat. Nu întrerupeți tratamentul decât dacă medicul dumneavoastră vă spune să faceți acest lucru.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Tacrolimus reduce capacitatea de apărare a organismului dumneavoastră (sistemul imunitar), care nu va fi la fel de eficient în combaterea infecțiilor. Prin urmare, s-ar putea fiți mai predispuș(ă) la infecții în timp ce luați Envarsus. Unele infecții ar putea fi grave sau letale și pot include infecții cauzate de bacterii, virusuri, fungi, paraziți sau alte infecții.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă apar semne ale unei infecții care includ:

- Febră, tuse, dureri în gât, senzație de slăbiciune sau stare generală de rău
- Pierderi de memorie, dificultăți de gândire, dificultăți la mers sau pierdere a vederii - acestea pot fi determinate de o infecție gravă, foarte rară, la nivelul creierului, care poate fi letală (leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP))

Vă rugăm să îl contactați imediat pe medicul dumneavoastră dacă prezentați reacții severe.

Pot să apară reacții adverse severe, inclusiv reacțiile alergice și anafilactice. Ca urmare a tratamentului cu Envarsus au fost raportate tumori benigne și maligne.

Spuneți medicului dumneavoastră imediat dacă aveți sau suspectați că aveți oricare dintre următoarele reacții adverse grave:

Reacții adverse grave frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Perforație gastro-intestinală: dureri abdominale puternice însoțite sau nu de alte simptome, cum ar fi frisoane, febră, greață sau vărsături.
- Insuficiență a organului transplantat.
- Vedere încetoșată.

Reacții adverse grave mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

- Microangiopatie trombotică (deteriorare a vaselor mici de sânge) incluzând sindrom hemolitic uremic, o afecțiune cu următoarele simptome: scădere a cantității de urină eliminate sau lipsa eliminării urinei (insuficiență renală acută), oboseală extremă, îngălbenire a pielii sau a albului ochilor (icter) și vânătăi sau sângerări anormale și semne de infecție.

Reacții adverse grave rare (pot afecta până la 1 din 1 000 de persoane):

- Purpură trombotică trombocitopenică: o afecțiune care implică o deteriorare a vaselor mici de sânge și este caracterizată prin febră și vânătăi sub piele, care pot apărea sub forma unor puncte roșii, cu sau fără senzație inexplicabilă de oboseală extremă, confuzie, îngălbenire a pielii sau a albului ochilor (icter), cu simptome de insuficiență renală acută (urinare redusă sau absentă), pierdere a vederii și convulsii.
- Necroză epidermică toxică: eroziuni și vezicule la nivelul pielii sau mucoaselor, umflături roșii pe piele, care se pot desprinde de pe părți mari de corp.
- Orbire.

Reacții adverse grave foarte rare (pot afecta până la 1 din 10 000 de persoane):

- Sindrom Stevens-Johnson: senzație dureroasă la nivelul pielii pe tot corpul, care nu poate fi explicată, umflare a feței, afectare severă cu apariția de vezicule (bășici) pe piele, în gură, la nivelul ochilor, organelor genitale, urticarie, umflare a limbii, erupție pe piele de culoare roșie sau violacee, care se răspândește, exfoliere a pielii.
- *Torsada vârfulor*: modificare a frecvenței bătăilor inimii, însoțită sau nu de simptome, cum sunt durere în piept (angină), leșin, vertij sau greață, palpitații (senzație de bătăi neregulate ale inimii) și dificultăți la respirație.

Reacții adverse grave - cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Infecții oportuniste (bacteriene, fungice, virale și protozoarice): diaree prelungită, febră și dureri în gât.
- Au fost raportate tumori benigne și maligne în urma tratamentului, ca urmare a imunosupresiei, inclusiv cancere de piele maligne și un tip rar de cancer care poate include leziuni la nivelul pielii, cunoscut sub denumirea de sarcom Kaposi. Simptomele includ modificări la nivelul pielii, cum sunt o zonă nouă decolorată sau modificată, leziuni sau umflături.
- Au fost raportate cazuri de aplazie eritocitară pură (scăderea foarte marcată a numărului de celule roșii în sânge), anemie hemolitică (scădere a numărului de celule roșii în sânge, din cauza faptului că sunt distruse mai repede decât în mod normal, însoțită de senzație de oboseală) și

neutropenie febrilă (scădere a numărului unui anumit tip de globule albe din sânge care combat infecția, însoțită de febră). Nu este cunoscută frecvența de apariție a acestor reacții adverse. Este posibil să nu aveți niciun simptom sau, în funcție de severitatea afecțiunii, puteți prezenta: oboseală, apatie, paloare anormală a pielii, greutate la respirație, amețeli, durere de cap, durere în piept și senzație de rece la nivelul mâinilor și picioarelor.

- Cazuri de agranulocitoză (scădere importantă a numărului de celule albe în sânge, însoțită de apariția de ulcerații în gură, febră și infecții). Este posibil să nu aveți niciun simptom, dar puteți prezenta febră apărută brusc, frisoane și durere în gât.
- Reacții alergice și anafilactice cu următoarele simptome: erupție și prurit (mâncărimi) apărute brusc (urticarie), umflare a mâinilor, picioarelor, gleznelor, feței, buzelor, gurii sau gâtului (ceea ce ar putea cauza dificultăți la înghițire sau respirație) și puteți avea o senzație de leșin.
- Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR): durere de cap, confuzie, tulburări de dispoziție, convulsii și tulburări de vedere. Acestea ar putea fi simptome ale unei boli cunoscute sub denumirea de sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă, care a fost raportată la unii dintre pacienții tratați cu tacrolimus.
- Neuropatie optică (anomalie a nervului optic): probleme cu vederea, cum ar fi vederea încețoșată, modificări ale percepției culorilor, dificultăți în a vedea detaliile sau restricționarea câmpului vizual.

De asemenea, după administrarea Envarsus, pot să apară următoarele reacții adverse și pot fi grave:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Creștere a concentrației de zahăr din sânge, diabet zaharat, creștere a concentrației de potasiu în sânge
- Tulburări de somn
- Tremurături, dureri de cap
- Creștere a tensiunii arteriale
- Valori anormale ale analizelor funcției hepatice
- Diaree, greață
- Probleme cu rinichii

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Reducere a numărului de celule din sânge (trombocite, celule roșii sau celule albe), creștere a numărului de celule albe din sânge, modificări ale numărului de globule roșii (observate la analizele de sânge)
- Scădere a concentrației de magneziu, fosfat, potasiu, calciu sau sodiu din sânge, retenție de lichide, valori crescute ale acidului uric sau lipidelor în sânge, scădere a poftei de mâncare, pierdere a poftei de mâncare, aciditate crescută a sângelui, alte modificări ale sărurilor din sânge (observate la analizele de sânge)
- Simptome de anxietate, confuzie și dezorientare, depresie, modificări ale dispoziției, coșmar, halucinații, tulburări mintale
- Convulsii, tulburări ale stării de conștiință, furnicături și amorțeli (uneori dureroase) la nivelul mâinilor și picioarelor, amețeli, tulburări de scris, tulburări ale sistemului nervos
- Sensibilitate crescută la lumină, afecțiuni oculare
- Sunete în urechi
- Flux de sânge redus în vasele inimii, bătăi rapide ale inimii
- Sângerare, blocare parțială sau completă a vaselor de sânge, reducere a tensiunii arteriale
- Dificultăți la respirație, modificări ale țesuturilor din plămâni, acumulare de lichid în jurul plămânilor, inflamare a faringelui, tuse, simptome asemănătoare gripei
- Inflamații sau ulcer, care determină dureri abdominale sau diaree, sângerări la nivelul stomacului, inflamație sau ulcer la nivelul gurii, acumulare de lichid în abdomen, vărsături, dureri abdominale, indigestie, constipație, flatulență, balonare, scaune moi, probleme la nivelul stomacului
- Tulburări de duct biliar, îngălbenire a pielii din cauza problemelor ficatului, leziuni ale țesutului ficatului și inflamare a ficatului
- Mâncărimi, erupții de piele, cădere a părului, acnee, transpirație abundentă

- Dureri la nivelul articulațiilor, membrelor sau spatelui, crampe musculare
- Funcționare insuficientă a rinichilor, scădere a producției de urină, urinare dificilă sau dureroasă
- Slăbiciune generală, febră, acumulare de lichid în organismul dumneavoastră, durere și disconfort, creștere a concentrației enzimei fosfataza alcalină din sânge, creștere în greutate, afectare a percepției temperaturii

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- Modificări în coagularea sângelui, reducere a numărului tuturor tipurilor de celule din sânge (observate la analizele de sânge)
- Deshidratare
- Comportament psihotic, cum sunt ideile delirante, halucinațiile și confuzia
- Scădere a concentrației proteinelor sau zahărului în sânge, creștere a concentrației de fosfat în sânge
- Comă, hemoragii la nivelul creierului, accident vascular cerebral, paralizie, afecțiuni la nivelul creierului, anomalii de vorbire și limbaj, probleme de memorie
- Opacizare a cristalinului ochiului, incapacitate parțială sau totală de a auzi
- Bătăi neregulate ale inimii, oprire a bătăilor inimii, scădere a performanței inimii, afectare a mușchiului inimii, mărire a mușchiului inimii, bătăi mai puternice ale inimii, ECG anormal, frecvență a bătăilor inimii și puls anormale
- Cheag de sânge într-o venă dintr-un membru, șoc
- Dificultăți la respirație, tulburări ale tractului respirator, astm bronșic
- Inflamație acută sau cronică a pancreasului, inflamație a mucoasei peretelui interior al abdomenului, obstrucție a intestinului, creștere a concentrației enzimei amilază din sânge, reflux al conținutului stomacului la nivelul gâtului, golire întârziată a stomacului
- Inflamații ale pielii, senzație de arsură la lumina soarelui
- Afecțiuni articulare
- Imposibilitatea de a urina, menstruație dureroasă și sângerare menstruală anormală
- Insuficiență multiplă de organe, simptome asemănătoare gripei, sensibilitate crescută la căldură și frig, senzație de presiune în piept, senzație de nervozitate sau de stare anormală, creșterea concentrației enzimei lactat dehidrogenază în sângele dumneavoastră, scădere în greutate

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- Sângerări mici la nivelul pielii, din cauza formării de cheaguri de sânge
- Rigiditate musculară crescută
- Surditate
- Acumulare de lichid în jurul inimii
- Dificultăți apărute brusc la respirație
- Formare de chisturi în pancreasul dumneavoastră, stadiul anterior al blocajului intestinal
- Probleme cu fluxul de sânge la nivelul ficatului
- Afecțiune gravă cu apariția de vezicule la nivelul pielii, gurii, ochilor și organelor genitale;
- Creștere a pilozității
- Sete, căzături, senzație de apăsare în piept, scădere a mobilității, ulcer

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane):

- Slăbiciune musculară
- Deficiențe de auz
- Anomalii la testarea inimii prin metoda scanării
- Insuficiență hepatică
- Urinare dureroasă, cu sânge în urină
- Creșterea țesutului adipos

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Envarsus

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie, blister sau ambalaj, după "EXP.". Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în folia protectoare din aluminiu originală, pentru a fi protejat de lumină.

Utilizați toate comprimatele cu eliberare prelungită în decurs de 45 de zile de la deschiderea foliei protectoare din aluminiu.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Envarsus

- Substanța activă este tacrolimus.

Envarsus 0,75 mg comprimate cu eliberare prelungită

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține tacrolimus 0,75 mg (sub formă de monohidrat).

Envarsus 1 mg comprimate cu eliberare prelungită

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține tacrolimus 1 mg (sub formă de monohidrat).

Envarsus 4 mg comprimate cu eliberare prelungită

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține tacrolimus 4 mg (sub formă de monohidrat).

- Ceilalți excipienți sunt hipromeloză, lactoză monohidrat, macrogol 6000, poloxamer 188, stearat de magneziu, acid tartric (E334), hidroxitoluen butilat (E321), dimeticon 350.

Cum arată Envarsus și conținutul ambalajului

Envarsus 0,75 mg comprimate cu eliberare prelungită sunt comprimate ovale, de culoare albă până la alb-gălbui, nefilmate, marcate cu "0.75" pe o față și cu "TCS" pe cealaltă față.

Envarsus 1 mg comprimate cu eliberare prelungită sunt comprimate ovale, de culoare albă până la alb-gălbui, nefilmate, marcate cu "1" pe o față și cu "TCS" pe cealaltă față.

Envarsus 4 mg comprimate cu eliberare prelungită sunt comprimate ovale, de culoare albă până la alb-gălbui, nefilmate, marcate cu "4" pe o față și cu "TCS" pe cealaltă față.

Envarsus este furnizat în blistere din PVC/aluminiu care conțin 10 comprimate. 3 blistere sunt ambalate împreună cu un desicant într-o folie protectoare din aluminiu. Sunt disponibile cutii care conțin 30, 60 și 90 comprimate cu eliberare prelungită.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo, 26/A

43122 Parma

Italia

Fabricantul

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51 - 61
59320 Ennigerloh
Germania

sau

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

sau

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Austria

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

България

Chiesi Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29201205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: +49 40 89724-0

Nederland

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

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: +46 8 753 35 20

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: +30 210 6179763

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

España

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

Polska

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

France

Chiesi S.A.S
Tél: +33 1 47688899

Portugal

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

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

Ireland

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

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA IV

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru tacrolimus (formele farmaceutice sistemice), concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile referitoare la sarcomul Kaposi provenite din date din studii clinice, literatura de specialitate și rapoarte spontane, incluzând în unele cazuri o strânsă relație temporală și un număr de cazuri cu evoluție letală, și având în vedere un mecanism plauzibil, raportorul PRAC consideră că o relație cauzală între tratamentul sistemic cu tacrolimus și sarcomul Kaposi este cel puțin o posibilitate plauzibilă. Raportorul PRAC a concluzionat că informațiile despre produs pentru medicamentele care conțin tacrolimus disponibil pe cale sistemică trebuie să fie modificate în consecință.

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru tacrolimus (formulările farmaceutice sistemice), CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin tacrolimus (formulările farmaceutice sistemice) este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață.