

**ALLEGATO I**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Envarsus 0,75 mg compresse a rilascio prolungato

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

#### Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa contiene 41,7 mg di lattosio monoidrato.

### Envarsus 1 mg compresse a rilascio prolungato

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

#### Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa contiene 41,7 mg di lattosio monoidrato.

### Envarsus 4 mg compresse a rilascio prolungato

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

#### Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa contiene 104 mg di lattosio monoidrato.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa a rilascio prolungato.

### Envarsus 0,75 mg compresse a rilascio prolungato

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

### Envarsus 1 mg compresse a rilascio prolungato

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

### Envarsus 4 mg compresse a rilascio prolungato

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

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

#### Posologia

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

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

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

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

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

#### Dose dimenticata

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

#### Profilassi del rigetto del trapianto di rene

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

#### Profilassi del rigetto del trapianto di fegato

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

#### Trasferimento dei pazienti trattati con Prograf o Advagraf ad Envarsus – trapianto allogenico

Envarsus **non** è intercambiabile, a parità di dose, con altri medicinali esistenti che contengono tacrolimus (a rilascio immediato o a rilascio prolungato).

I pazienti sottoposti a trapianto allogenico, in terapia di mantenimento con Prograf (a rilascio immediato) due volte al giorno, o con Advagraf (una volta al giorno), che richiedono il passaggio ad Envarsus una volta al giorno, devono essere trasferiti su una base di dose giornaliera totale di 1:0,7 (mg:mg); pertanto, la dose di mantenimento di Envarsus deve essere inferiore del 30% alla dose di Prograf o Advagraf.

In pazienti stabilizzati trasferiti da tacrolimus in formulazioni a rilascio immediato (due volte al giorno) ad Envarsus (una volta al giorno) su una base di dose giornaliera totale di 1:0,7 (mg:mg), l'esposizione media sistemica a tacrolimus ( $AUC_{0-24}$ ) è stata simile a quella di tacrolimus a rilascio immediato. Il rapporto fra i livelli di valle di tacrolimus ( $C_{24}$ ) e l'esposizione sistemica ( $AUC_{0-24}$ ) per Envarsus è simile a quello di tacrolimus a rilascio immediato.

Non sono stati condotti studi sul trasferimento dei pazienti da Advagraf ad Envarsus; tuttavia, i dati dai volontari sani fanno pensare che sia applicabile lo stesso tasso di conversione rispetto al trasferimento da Prograf a Envarsus.

Nel trasferimento da formulazioni di tacrolimus a rilascio immediato (per es. Prograf capsule) o da Advagraf capsule a rilascio prolungato ad Envarsus, i livelli di valle di tacrolimus devono essere misurati prima del trasferimento stesso ed entro due settimane dal trasferimento. Devono essere effettuati aggiustamenti della dose per assicurare il mantenimento di un'esposizione sistemica analoga dopo il passaggio. Si ricorda che i pazienti di etnia nera possono richiedere una dose superiore per raggiungere i livelli di valle desiderati.

#### Conversione da ciclosporina a tacrolimus

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

#### Trattamento del rigetto del trapianto allogenico

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

#### Trattamento del rigetto del trapianto allogenico in seguito a trapianto di rene o di fegato

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

## Monitoraggio terapeutico del farmaco

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

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

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

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

### Popolazioni particolari

#### *Pazienti anziani (> 65 anni)*

Attualmente non vi sono evidenze disponibili che indichino la necessità di aggiustare la dose nei pazienti anziani.

#### *Compromissione epatica*

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

#### *Compromissione renale*

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

#### *Etnia*

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

#### *Genere*

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

### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Envarsus nei bambini di età inferiore ai 18 anni non sono state ancora stabilite.

Non ci sono dati disponibili.

### Modo di somministrazione

Envarsus è una formulazione orale di tacrolimus da assumere in dose unica giornaliera. Si raccomanda di somministrare una volta al giorno, al mattino, la dose orale giornaliera di Envarsus.

Le compresse devono essere ingerite intere con un liquido (preferibilmente acqua) immediatamente dopo averle estratte dal blister. Per massimizzare l'assorbimento, generalmente Envarsus deve essere assunto a stomaco vuoto (vedere paragrafo 5.2).

I pazienti devono essere avvertiti di non ingerire il disidratante.

### **4.3 Controindicazioni**

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

Ipersensibilità ad altri macrolidi.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

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

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

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

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

### Sostanze con potenzialità di interazione

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

#### *Inibitori del CYP3A4*

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

somministrazione, sotto la supervisione di uno specialista in trapianti, per aggiustare la dose di tacrolimus se appropriato al fine di mantenere un'esposizione costante a tacrolimus. Devono essere inoltre monitorati attentamente la funzionalità renale, l'ECG incluso l'intervallo QT e le condizioni cliniche del paziente.

L'aggiustamento della dose deve essere basato sulla singola situazione di ciascun paziente. Potrebbe rendersi necessaria una diminuzione immediata della dose all'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.5).

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

#### *Induttori del CYP3A4*

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

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

#### *Glicoproteina-P*

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

#### Preparazioni di origine vegetale

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

#### Altre interazioni

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

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

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

#### Vaccinazione

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

## Nefrotossicità

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

## Patologie gastrointestinali

Vi sono state segnalazioni di perforazione intestinale nei pazienti trattati con tacrolimus. Poiché la perforazione gastrointestinale è un evento clinicamente importante che può sfociare in una condizione potenzialmente letale o grave, devono essere considerate terapie di tipo adeguato immediatamente dopo l'esordio di sintomi o segni sospetti.

Dal momento che i livelli ematici di tacrolimus possono variare in maniera significativa durante episodi di diarrea, sono raccomandati monitoraggi supplementari delle concentrazioni di tacrolimus durante gli episodi di diarrea.

## Patologie dell'occhio

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

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

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

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

## Patologie cardiache

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

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

### Patologie linfoproliferative e tumori maligni

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

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

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

### Infezioni, incluse le infezioni opportunistiche

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

### Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES)

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

### Aplasia pura delle cellule della serie rossa

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

## Popolazioni speciali

L'esperienza nei pazienti non caucasici e nei pazienti ad alto rischio immunologico (per es. ritrapianto, evidenze di pannello di anticorpi reattivi [PRA]) è limitata.

Può essere necessario ridurre la dose nei pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafo 4.2).

## Eccipienti

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

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

### Interazioni metaboliche

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

Analogamente, l'interruzione di tali prodotti o di preparazioni di origine vegetale può influire sulla velocità del metabolismo di tacrolimus e di conseguenza sulle concentrazioni ematiche di tacrolimus.

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

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

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

Medicinali che hanno effetti su tacrolimus

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

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

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

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

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

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

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

#### Effetto di tacrolimus sul metabolismo di altri medicinali

Tacrolimus è un noto inibitore del CYP3A4, pertanto il suo uso concomitante con altri medicinali noti per essere metabolizzati dal CYP3A4 può influire sul metabolismo di tali medicinali.

L'emivita della ciclosporina viene prolungata in caso di somministrazione concomitante di tacrolimus. Inoltre, sono possibili effetti nefrotossici sinergici/additivi. Per questi motivi, la somministrazione concomitante di ciclosporina e tacrolimus non è raccomandata, ed è necessario prestare attenzione nel somministrare tacrolimus a pazienti che hanno ricevuto ciclosporina in precedenza (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

È stato dimostrato che tacrolimus accresce i livelli ematici della fenitoina.

Poiché tacrolimus può ridurre la clearance dei contraccettivi a base di steroidi, con conseguente aumentata esposizione ormonale, è necessario prestare molta attenzione al momento di decidere le misure contraccettive da adottare.

Le conoscenze disponibili sulle interazioni fra tacrolimus e le statine sono limitate. I dati clinici suggeriscono che la farmacocinetica delle statine è in gran parte invariata con la somministrazione concomitante di tacrolimus.

I dati derivanti dagli studi nell'animale hanno mostrato che tacrolimus può potenzialmente ridurre la clearance e aumentare l'emivita di pentobarbital e di antipirina.

#### Acido micofenolico

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

#### Altre interazioni che possono portare ad effetti clinicamente negativi

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

#### Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Gravidanza

Sulla base dei dati nell'uomo, tacrolimus attraversa la placenta. I dati limitati nelle donne sottoposte a trapianto d'organo non evidenziano un aumentato rischio di eventi avversi sul decorso e sull'esito della gravidanza, durante il trattamento con tacrolimus, rispetto ad altri immunosoppressori. Tuttavia, sono stati riferiti casi di aborto spontaneo. Ad oggi non sono disponibili ulteriori dati epidemiologici pertinenti. La terapia con tacrolimus nelle donne in gravidanza può essere considerata se non esistono alternative più sicure, e se il beneficio percepito giustifica il rischio potenziale per il feto.

Nell'eventualità di esposizione *in utero*, si raccomanda il monitoraggio del neonato per controllare l'esordio dei potenziali eventi avversi di tacrolimus (in particolare, gli effetti renali). Vi è il rischio di parto prematuro (< 37 settimane), (incidenza di 66 su 123 nascite, ossia 53,7%; tuttavia, i dati hanno mostrato che gran parte dei neonati presentava un peso alla nascita normale per la loro età gestazionale), e inoltre di iperkaliemia nel neonato (incidenza di 8 neonati su 111, ossia 7,2%), che tuttavia si normalizza spontaneamente. Nel ratto e nel coniglio, tacrolimus ha causato tossicità embriofetale a dosi che dimostravano tossicità materna (vedere paragrafo 5.3).

### Allattamento

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

### Fertilità

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

## 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

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

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

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

### Tabella delle reazioni avverse

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

### Infezioni ed infestazioni

Spesso i pazienti che ricevono tacrolimus sono maggiormente a rischio di infezioni (virali, batteriche, fungine, da protozoi). Il decorso di malattie infettive preesistenti può risultare aggravato. Le infezioni possono verificarsi in forma sia generalizzata che localizzata.

Casi di infezione da CMV, di nefropatia associata al virus BK, così come casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva (LMP) associata al virus JC, sono stati riportati in pazienti trattati con immunosoppressori, compreso tacrolimus.

Tumori benigni, maligni e non specificati (inclusi cisti e polipi)

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

Disturbi del sistema immunitario

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

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

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

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

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

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

Negli studi clinici fra pazienti sottoposti a trapianto di rene in terapia con Envarsus, le reazioni avverse più frequenti (insorte il almeno il 2% dei pazienti) sono state: tremori, diabete mellito, aumento della creatinina ematica, infezione alle vie urinarie, ipertensione, infezione da virus BK, compromissione renale, diarrea, tossicità a vari agenti e tossicità nefrotossica. È noto il verificarsi di tutte queste reazioni nella rispettiva popolazione di pazienti in terapia immunosoppressiva. Nel complesso, non sembrano esservi differenze significative nell'andamento degli eventi avversi con sospetto rapporto causale con il farmaco in studio, fra Envarsus in monosomministrazione giornaliera e tacrolimus capsule a rilascio immediato (Prograf).

Tra le reazioni avverse insorte con maggior frequenza (in almeno il 2% dei pazienti) negli studi clinici su pazienti sottoposti a trapianto epatico in terapia con Envarsus vi sono state: tremori, cefalea, spossatezza, ipekaliemia, ipertensione, insufficienza renale, aumento della creatinina ematica, capogiro, epatite C, spasmi muscolari, infezione da tigne, leucopenia, sinusite e infezione delle vie respiratorie superiori (*upper respiratory tract infections*, URTI). È noto il verificarsi di tutte queste reazioni nella rispettiva popolazione di pazienti in terapia immunosoppressiva. Come nel caso dei pazienti sottoposti a trapianto di rene, non sembrano esservi differenze di rilievo nell'andamento delle reazioni avverse sospette, fra Envarsus in monosomministrazione giornaliera e tacrolimus capsule a rilascio immediato (Prograf).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

#### **4.9 Sovradosaggio**

L'esperienza nel sovradosaggio è limitata. Sono stati riportati diversi casi di sovradosaggio accidentale con tacrolimus. La sintomatologia includeva tremori, cefalea, nausea e vomito, infezioni, orticaria, letargia e incremento dei livelli ematici di azoto ureico, della creatinina e dei livelli di alanina aminotransferasi.

Non è disponibile alcun antidoto specifico per la terapia con tacrolimus. In caso di sovradosaggio, è necessario istituire generali misure di sostegno e il trattamento sintomatico.

A causa dell'alto peso molecolare, della scarsa solubilità in acqua e dell'elevato legame alle proteine plasmatiche, è prevedibile che tacrolimus non sia dializzabile. In pazienti isolati con livelli plasmatici molto elevati, l'emofiltrazione o la diafiltrazione sono state efficaci nel ridurre le concentrazioni tossiche. In caso di intossicazione conseguente a somministrazione orale, possono essere di aiuto la lavanda gastrica e/o l'uso di adsorbenti (come carbone attivato), se assunti immediatamente dopo l'ingestione.

Si ricorda tuttavia che non vi è alcuna esperienza diretta ad oggi con il sovradosaggio di Envarsus.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

#### Meccanismo d'azione

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

#### Effetti farmacodinamici

Tacrolimus è un immunosoppressore molto potente e ha dimostrato attività negli esperimenti sia *in vitro* che *in vivo*.

In particolare, tacrolimus inibisce la formazione dei linfociti citotossici, ossia i principali responsabili del rigetto del trapianto. Tacrolimus inibisce l'attivazione dei linfociti T e la proliferazione dei linfociti B dipendenti dalle cellule T-helper, come pure la formazione delle linfocine (quali interleuchine-2, -3 e  $\gamma$ -interferone), oltre all'espressione del recettore dell'interleuchina-2.

#### Efficacia e sicurezza clinica

##### Risultati degli studi clinici effettuati con tacrolimus in monosomministrazione giornaliera

###### *Trapianto di rene*

L'efficacia e la sicurezza di Envarsus e Prograf, entrambi in associazione a micofenolato mofetile (MMF), corticosteroidi e all'antagonista del recettore dell'IL-2 in base allo standard di cura, sono state confrontate in uno studio randomizzato, in doppio cieco, double-dummy in 543 pazienti riceventi un trapianto renale *de novo*.

La percentuale di pazienti con uno o più episodi di rigetti clinicamente sospetti e trattati nel corso dei 360 giorni dello studio è stata del 13,8% per il gruppo Envarsus (N=268) e del 15,6% per il gruppo Prograf (N=275). Il tasso di eventi per il rigetto acuto confermato da biopsia (BPAP) con lettura centrale, nel corso dei 360 giorni dello studio, è stata del 13,1% nel gruppo Envarsus (N=268) e del 13,5% nel gruppo Prograf (N=275). La percentuale di insuccesso per l'efficacia, misurata in base all'endpoint composito di decesso, perdita del trapianto, BPAP con lettura centrale e perdita al follow-up, è stata del 18,3% nel gruppo Envarsus e del 19,6% nel gruppo Prograf. La differenza fra i trattamenti (Envarsus-Prograf) è stata pari a -1,35% (intervallo di confidenza al 95% [-7,94%, 5,27%]). Sono insorti eventi avversi letali emergenti dal trattamento nell'1,8% dei pazienti Envarsus e nel 2,5% dei pazienti Prograf.

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

### *Trapianto di fegato*

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

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

La biodisponibilità orale di Envarsus è diminuita con la somministrazione del medicinale dopo i pasti; l'entità dell'assorbimento è diminuita del 55% e la massima concentrazione plasmatica del 22% con l'assunzione direttamente dopo un pasto a elevato apporto di grassi. Pertanto, per massimizzare l'assorbimento, generalmente Envarsus deve essere assunto a stomaco vuoto.

Nell'uomo, è stato dimostrato l'assorbimento di tacrolimus attraverso l'intero tratto gastrointestinale. In generale, il tacrolimus disponibile è rapidamente assorbito. Envarsus è una formulazione di tacrolimus a rilascio prolungato, che porta a un profilo di assorbimento orale protratto, con un tempo medio di raggiungimento della concentrazione ematica di picco ( $C_{max}$ ) pari a circa 6 ore ( $t_{max}$ ) allo *steady state*.

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

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

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

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

### Distribuzione

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

Nella circolazione sistemica, tacrolimus si lega fortemente agli eritrociti, determinando un rapporto di distribuzione delle concentrazioni di sangue intero/plasma pari approssimativamente a 20:1. Nel plasma, tacrolimus è altamente legato (> 98,8%) alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina sierica e alla glicoproteina acida  $\alpha$ -1.

Tacrolimus è ampiamente distribuito nell'organismo. Il volume di distribuzione allo *steady state*, basato sulle concentrazioni nel plasma, è di circa 1 300 L (soggetti sani). I dati corrispondenti, su sangue intero, sono in media di 47,6 L.

## Biotrasformazione

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

## Eliminazione

Tacrolimus è una sostanza caratterizzata da bassa clearance. In soggetti sani, la clearance totale media, stimata in base alle concentrazioni nel sangue intero, è stata 2,25 L/ora. Nei pazienti adulti sottoposti a trapianto di fegato, rene e cuore, sono stati osservati rispettivamente valori di 4,1 L/ora, di 6,7 L/ora e di 3,9 L/ora. Fattori quali bassi livelli di ematocrito e di proteine, che determinano un incremento della frazione non legata di tacrolimus, oppure l'incremento del metabolismo indotto dai corticosteroidi, sono considerati responsabili delle maggiori velocità di clearance osservate dopo il trapianto. L'emivita di tacrolimus è protratta e variabile. Nei soggetti sani, l'emivita media nel sangue intero è di circa 30 ore.

Dopo somministrazione endovenosa e orale di tacrolimus <sup>14</sup>C-marcato, gran parte della radioattività è stata eliminata nelle feci. Circa il 2% della radioattività è stata eliminata nelle urine. Meno dell'1% di tacrolimus immodificato è stato rilevato nelle urine e nelle feci. Questo indica che tacrolimus viene metabolizzato in misura pressoché completa prima dell'eliminazione: la bile risulta essere la via principale di eliminazione.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Il rene e il pancreas sono stati gli organi primari interessati, negli studi di tossicità effettuati nel ratto e nel babbuino. Nel ratto, sono stati osservati effetti tossici causati da tacrolimus, a carico del sistema nervoso e degli occhi. Sono stati osservati effetti cardi tossici reversibili nel coniglio, in seguito a somministrazione per via endovenosa di tacrolimus.

È stata osservata tossicità embrionale e fetale nel ratto e nel coniglio, limitata a dosi che causavano tossicità significativa nelle madri. Nel ratto, la funzione riproduttiva femminile, compreso il parto, è stata compromessa a dosi tossiche e la prole ha mostrato peso ridotto alla nascita, così come vitalità e crescita ridotte.

Nel ratto è stato osservato un effetto negativo di tacrolimus sulla fertilità maschile, in termini di conta e motilità spermatiche ridotte.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

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

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

30 mesi.

Dopo apertura dell'involucro in alluminio: 45 giorni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C.

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

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

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

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo, 26/A

43122 Parma

Italia

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

### Envarsus 0,75 mg compresse a rilascio prolungato

EU/1/14/935/001

EU/1/14/935/002

EU/1/14/935/003

### Envarsus 1 mg compresse a rilascio prolungato

EU/1/14/935/004

EU/1/14/935/005

EU/1/14/935/006

### Envarsus 4 mg compresse a rilascio prolungato

EU/1/14/935/007

EU/1/14/935/008

EU/1/14/935/009

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 18 luglio 2014

Data del rinnovo più recente: 06 giugno 2019

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

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

Agenzia Italiana del Farmaco

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

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

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

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

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

**Chiesi Pharmaceuticals GmbH**  
Gonzagagasse 16/16  
1010 Wien  
Austria

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

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

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

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

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

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

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

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio in ogni Stato Membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà concordare il contenuto e il formato del materiale informativo con l'Autorità competente nazionale.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà assicurarsi che tutti gli operatori sanitari coinvolti nella prescrizione o dispensazione di Envarsus siano in possesso del materiale informativo al momento del lancio.

Il materiale informativo dovrà contenere quanto segue:

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

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

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

La scheda paziente deve contenere informazioni sui seguenti elementi essenziali:

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