

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Advagraf 0,5 mg gélules à libération prolongée

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque gélule à libération prolongée contient 0,5 mg de tacrolimus (exprimé en monohydrate).

### Excipients à effet notoire :

Chaque gélule contient 51,09 mg de lactose.

L'encre d'impression utilisée pour marquer la gélule contient des traces de lécithine de soja (0,48 % du total de la composition de l'encre d'impression).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Gélule à libération prolongée.

Gélules de gélatine portant les inscriptions rouges « 0.5 mg » sur la coiffe jaune clair de la gélule et « ★ 647 » sur le corps orange de la gélule, contenant une poudre blanche.

## **4. DONNÉES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Prévention du rejet du greffon chez les adultes transplantés rénaux ou hépatiques.

Traitement du rejet de l'allogreffe résistant à un traitement par d'autres médicaments immunosuppresseurs chez les patients adultes.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Advagraf est une formulation orale en une prise par jour de tacrolimus. Le traitement par Advagraf nécessite une surveillance étroite par un personnel médical disposant des compétences et des équipements nécessaires. Seuls les médecins habitués à manier les médicaments immunosuppresseurs et ayant l'expérience de la prise en charge des patients transplantés sont à même de prescrire ce médicament et d'instaurer les modifications du traitement immunosuppresseur.

La substitution par inadvertance, involontairement ou en l'absence de supervision entre des formulations à libération immédiate ou à libération prolongée contenant du tacrolimus, est risquée. Cela peut entraîner un rejet du greffon ou une augmentation de l'incidence des effets indésirables, y compris sous- immunosuppression ou sur-immunosuppression, en raison de différences cliniquement significatives en terme d'exposition systémique au tacrolimus. Les patients doivent être maintenus sous une même formulation contenant du tacrolimus avec le schéma posologique quotidien correspondant ; la formulation ou le schéma posologique ne doivent être modifiés que sous la supervision étroite d'un spécialiste en transplantation (voir rubriques 4.4 et 4.8). À la suite de la conversion à tout autre formulation, une surveillance thérapeutique médicamenteuse doit être effectuée et des ajustements de posologie instaurés afin d'assurer le maintien de l'exposition systémique au tacrolimus.

### Posologie

Les recommandations posologiques initiales présentées ci-dessous ne sont données qu'à titre indicatif. Advagraf est administré en règle générale en association avec d'autres immunosuppresseurs en période

postopératoire initiale. La dose peut varier en fonction du protocole immunosuppresseur choisi. La posologie d'Advagraf doit essentiellement reposer sur l'évaluation clinique des signes de rejet et de tolérance pour chaque patient, aidée par la surveillance des concentrations sanguines (voir ci-dessous « Surveillance thérapeutique médicamenteuse »). En cas d'apparition de signes cliniques de rejet, une modification du protocole immunosuppresseur doit être envisagée.

Chez les patients transplantés rénaux et hépatiques *de novo*, l'ASC<sub>0-24</sub> du tacrolimus pour Advagraf le 1<sup>er</sup> jour était, respectivement de 30% et de 50% inférieure à celle obtenue pour la gélule à libération immédiate (Prograf) à des doses équivalentes. Le 4<sup>ème</sup> jour, l'exposition systémique mesurée grâce aux concentrations résiduelles est similaire chez les patients transplantés rénaux et chez les patients transplantés hépatiques avec les deux formulations. Une surveillance fréquente et attentive des concentrations résiduelles du tacrolimus est recommandée au cours des deux premières semaines qui suivent la transplantation avec Advagraf afin de s'assurer d'une exposition adéquate au médicament dans la période post-transplantation immédiate. Étant donné la faible clairance du tacrolimus, en cas d'ajustement de posologie, l'état d'équilibre d'Advagraf peut n'apparaître qu'après plusieurs jours.

L'immunosuppression doit être maintenue pour éviter le rejet du greffon ; par conséquent, aucune limitation de la durée du traitement par voie orale ne peut être donnée.

#### Prévention du rejet du greffon rénal

Le traitement par Advagraf débutera à 0,20-0,30 mg/kg/jour, une fois par jour le matin. Le traitement doit débuter au plus tard 24 heures après la transplantation.

En général, la posologie d'Advagraf est réduite pendant la période post-transplantation. Il est possible dans certains cas d'arrêter les autres traitements immunosuppresseurs concomitants et d'utiliser ainsi Advagraf en monothérapie. Les changements de l'état du patient après la transplantation peuvent modifier la pharmacocinétique du tacrolimus et nécessiter des adaptations ultérieures de la posologie.

#### Prévention du rejet du greffon hépatique

Le traitement par Advagraf débutera à 0,10-0,20 mg/kg/jour, une fois par jour le matin. Le traitement doit débuter 12 à 18 heures environ après la transplantation.

En général, la posologie d'Advagraf est réduite pendant la période post-transplantation. Il est possible dans certains cas d'arrêter les autres traitements immunosuppresseurs concomitants et d'utiliser ainsi Advagraf en monothérapie. L'amélioration de l'état du patient après la transplantation peut modifier la pharmacocinétique du tacrolimus et nécessiter des adaptations ultérieures de la posologie.

#### Substitution par Advagraf des patients sous Prograf

La substitution par Advagraf une fois par jour chez les patients transplantés maintenus à la posologie de Prograf gélules deux fois par jour, devra se faire sur la base d'une posologie quotidienne totale de 1:1 (mg : mg). Advagraf doit être administré le matin.

Chez les patients stables convertis de Prograf gélules (deux fois par jour) à Advagraf (une fois par jour) sur la base d'une posologie quotidienne totale de 1:1 (mg : mg), l'exposition systémique au tacrolimus (ASC<sub>0-24</sub>) pour Advagraf était environ 10 % inférieure à celle de Prograf. Le rapport entre les concentrations résiduelles de tacrolimus (C<sub>24</sub>) et l'exposition systémique (ASC<sub>0-24</sub>) pour Advagraf est similaire à celui de Prograf. Lors de la substitution des gélules de Prograf par Advagraf, les concentrations résiduelles de tacrolimus doivent être mesurées avant la substitution et au cours des deux semaines qui suivent la substitution. Après la substitution, les concentrations résiduelles de tacrolimus doivent être surveillées et si nécessaire des ajustements de la posologie doivent être réalisés afin de maintenir une exposition systémique similaire. Des ajustements de la posologie doivent être réalisés afin de s'assurer qu'une exposition systémique similaire est maintenue.

#### Substitution de la ciclosporine par le tacrolimus

Une surveillance accrue est recommandée lors de la substitution d'un protocole à base de ciclosporine par un protocole à base de tacrolimus (voir rubriques 4.4 et 4.5). L'administration concomitante de ciclosporine et de tacrolimus n'est pas recommandée. Le traitement par Advagraf doit être instauré en tenant compte des concentrations sanguines de ciclosporine et de l'état clinique du patient.

L'administration doit être différée en cas de concentrations sanguines élevées de ciclosporine. En pratique, le traitement par tacrolimus doit être instauré 12-24 heures après l'arrêt de la ciclosporine. La surveillance des concentrations sanguines de ciclosporine doit se poursuivre après la substitution car la clairance de la ciclosporine peut être modifiée.

#### Traitement du rejet du greffon allogénique

L'augmentation de la posologie du tacrolimus, l'administration de doses supplémentaires de corticoïdes et l'introduction de cures brèves d'anticorps monoclonaux ou polyclonaux ont été utilisées pour traiter les épisodes de rejet. En cas d'apparition de signes de toxicité tels que des effets indésirables graves (voir rubrique 4.8), il peut être nécessaire de réduire la dose d'Advagraf.

#### *Traitement du rejet du greffon allogénique après transplantation rénale ou hépatique*

En cas de substitution d'un autre immunosuppresseur par Advagraf une fois par jour, le traitement doit débuter à la dose orale initiale recommandée en prévention du rejet du greffon, respectivement en transplantation rénale et hépatique.

#### *Traitement du rejet du greffon allogénique après transplantation cardiaque*

Chez les patients adultes convertis à Advagraf, une dose orale initiale de 0,15 mg/kg/jour doit être administrée une fois par jour, le matin.

#### *Traitement du rejet du greffon allogénique après transplantation d'autres greffons*

Bien qu'il n'y ait pas d'expérience clinique avec Advagraf en transplantation pulmonaire, pancréatique ou intestinale, Prograf a été utilisé aux doses orales initiales de 0,10 – 0,15 mg/kg/jour en transplantation pulmonaire, de 0,2 mg/kg/jour en transplantation pancréatique, et de 0,3 mg/kg/jour en transplantation intestinale.

#### Surveillance thérapeutique médicamenteuse

La posologie doit être basée essentiellement sur l'évaluation clinique des signes de rejet et de la tolérance pour chaque patient à l'aide de la surveillance des concentrations résiduelles du tacrolimus sur sang total.

Afin d'aider à l'optimisation de la posologie, plusieurs techniques d'immunoanalyse sont disponibles pour déterminer les concentrations de tacrolimus dans le sang total. La comparaison des concentrations décrites dans la littérature par rapport aux valeurs individuelles observées en pratique clinique doit être évaluée avec prudence et en tenant compte de la méthode de dosage utilisée. Actuellement, en pratique clinique, le suivi des concentrations sur sang total est effectué par des méthodes d'immunodosage. Le rapport entre les concentrations résiduelles de tacrolimus ( $C_{24}$ ) et l'exposition systémique ( $ASC_{0-24}$ ) est similaire entre les deux formulations Advagraf et Prograf.

Les concentrations résiduelles sur sang total de tacrolimus doivent être surveillées en période post-transplantation. Les taux sanguins de tacrolimus doivent donc être déterminés 24 heures environ après l'administration de la dernière dose d'Advagraf, et juste avant la dose suivante. Une surveillance fréquente des concentrations résiduelles au cours des deux premières semaines qui suivent la transplantation est recommandée, suivie par une surveillance régulière pendant le traitement d'entretien. Les concentrations résiduelles de tacrolimus doivent également être étroitement surveillées suite à la substitution de Prograf par Advagraf, à toutes adaptations de la posologie, après des modifications du protocole immunosuppresseur ou après l'administration concomitante de substances susceptibles d'affecter les concentrations sur sang total du tacrolimus (voir rubrique 4.5). La périodicité du suivi des concentrations doit être basée sur l'état clinique. Étant donné la faible clairance du tacrolimus, en cas d'ajustement de posologie d'Advagraf, l'état d'équilibre visé peut n'apparaître qu'après plusieurs jours.

Les données des études cliniques suggèrent que, lorsque les concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus sont maintenues en dessous de 20 ng/ml, la majorité des patients peut être traitée efficacement. Il est nécessaire de tenir compte de l'état clinique du patient lors de l'interprétation des concentrations du produit dans le sang total. En pratique clinique, les concentrations résiduelles sur sang total sont généralement comprises entre 5-20 ng/ml chez les transplantés hépatiques et 10-

20 ng/ml chez les transplantés rénaux et cardiaques dans la période post-transplantation immédiate. Au cours du traitement d'entretien, les concentrations sanguines sont généralement comprises entre 5-15 ng/ml chez les transplantés hépatiques, rénaux et cardiaques.

#### Populations particulières de patients

##### *Insuffisance hépatique*

Une diminution de la dose peut être nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère de façon à maintenir les concentrations résiduelles sanguines de tacrolimus dans les limites recommandées.

##### *Insuffisance rénale*

Comme la pharmacocinétique du tacrolimus n'est pas affectée par la fonction rénale (voir rubrique 5.2), aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire. Cependant, en raison du potentiel néphrotoxique du tacrolimus, il est recommandé de surveiller étroitement la fonction rénale (notamment par des dosages de la créatininémie, le calcul de la clairance de la créatinine et la surveillance du débit urinaire).

##### *Ethnie*

En comparaison avec les patients caucasiens, les patients noirs peuvent nécessiter des doses de tacrolimus supérieures pour atteindre des concentrations résiduelles similaires.

##### *Sexe*

Les données actuellement disponibles ne montrent pas que les hommes et les femmes nécessitent des doses différentes pour atteindre des concentrations résiduelles similaires.

##### *Population plus âgée*

Les données actuellement disponibles ne montrent pas la nécessité d'adapter la posologie chez les populations plus âgées.

##### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité d'Advagraf chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Des données limitées sont disponibles mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

#### Mode d'administration

Advagraf est une formulation orale de tacrolimus en prise unique quotidienne. Il est recommandé d'administrer la dose orale quotidienne d'Advagraf une fois par jour, le matin. Advagraf, gélules à libération prolongée doit être pris immédiatement après avoir été sorti de la plaquette thermoformée. Il convient d'avertir les patients de ne pas avaler le dessicant. Les gélules doivent être avalées *entières* avec un liquide (de l'eau de préférence). En général, Advagraf doit être pris à jeun ou au moins 1 heure avant ou 2 à 3 heures après un repas pour permettre une absorption maximale (voir rubrique 5.2). Une dose oubliée le matin doit être prise le plus rapidement possible le même jour. Une dose double ne doit pas être prise le matin suivant.

Pour les patients qui ne peuvent pas prendre de médicaments par voie orale pendant la période post-transplantation immédiate, un traitement par tacrolimus peut être initié par voie intraveineuse (voir le Résumé des caractéristiques du produit de Prograf 5 mg/ml solution à diluer pour perfusion) à la dose d'environ 1/5<sup>ème</sup> de la dose orale recommandée pour l'indication correspondante.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité au tacrolimus ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.  
Hypersensibilité à d'autres macrolides.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Des erreurs médicamenteuses, dont la substitution par inadvertance, involontairement ou en l'absence de supervision entre des formulations à libération immédiate ou à libération prolongée contenant du tacrolimus, ont été observées. Cela a entraîné des effets indésirables graves, incluant le rejet du greffon ou d'autres effets indésirables qui pourraient être la conséquence soit d'une sous-exposition soit d'une surexposition au tacrolimus. Les patients doivent être maintenus sous une même formulation contenant du tacrolimus avec le schéma posologique quotidien correspondant ; la formulation ou le schéma posologique ne doivent être modifiés que sous la supervision étroite d'un spécialiste en transplantation (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Advagraf n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans en raison des données limitées de sécurité et/ou d'efficacité.

Pour le traitement du rejet de greffe résistant à un traitement par d'autres immunosuppresseurs chez les patients adultes, les données cliniques ne sont pas encore disponibles pour la formulation à libération prolongée Advagraf.

Pour la prévention du rejet en transplantation cardiaque les données cliniques ne sont pas encore disponibles pour Advagraf.

Pendant la période post-transplantation immédiate, la surveillance des paramètres suivants doit être effectuée en routine : pression artérielle, ECG, bilan neurologique et visuel, glycémie à jeun, électrolytes (en particulier le potassium), fonctions hépatique et rénale, paramètres hématologiques, hémostase et dosage des protéines plasmatiques. En cas de modifications cliniquement significatives de ces paramètres, des ajustements du traitement immunosuppresseur doivent être envisagés.

Lorsque des substances ayant un potentiel d'interaction (voir rubrique 4.5) – particulièrement les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que télaprèvir, bocéprèvir, ritonavir, kétoconazole, voriconazole, itraconazole, télichromycine ou clarithromycine) ou les inducteurs du CYP3A4 (tels que rifampicine, rifabutine) – sont associés au tacrolimus, les concentrations sanguines du tacrolimus doivent être surveillées afin d'ajuster la posologie du tacrolimus si nécessaire pour maintenir une exposition similaire au tacrolimus.

Les préparations de phytothérapie à base de millepertuis (*Hypericum perforatum*) ou d'autres préparations de phytothérapie doivent être évitées lors de la prise d'Advagraf en raison du risque d'interaction qui conduit soit à une diminution de la concentration sanguine du tacrolimus et à une diminution de son efficacité clinique, soit à une augmentation de la concentration sanguine du tacrolimus et à un risque de toxicité du tacrolimus (voir rubrique 4.5).

L'administration concomitante de ciclosporine et de tacrolimus doit être évitée et il convient d'être prudent lors de l'administration de tacrolimus à des patients qui ont reçu préalablement de la ciclosporine (voir rubriques 4.2 et 4.5).

Les apports élevés de potassium ou les diurétiques hyperkaliémiants doivent être évités (voir rubrique 4.5).

Certaines associations de tacrolimus avec des médicaments connus pour avoir des effets néphrotoxiques ou neurotoxiques peuvent augmenter le risque de ces effets (voir rubrique 4.5).

Les immunosuppresseurs peuvent affecter la réponse à la vaccination et peuvent rendre une vaccination pendant le traitement par tacrolimus moins efficace. L'utilisation de vaccins vivants atténués doit être évitée.

#### Affections gastro-intestinales

Des cas de perforation gastro-intestinale ont été rapportés chez des patients traités par tacrolimus. La perforation gastro-intestinale étant un événement médicalement important pouvant engager le pronostic vital ou être responsable d'un état grave, un traitement adéquat devra être considéré dès l'apparition de signes ou symptômes suspectés.

Les taux sanguins du tacrolimus pouvant changer de façon significative pendant les épisodes de diarrhées, une surveillance accrue des concentrations du tacrolimus est recommandée lors de ces épisodes de diarrhées.

#### Affections cardiaques

Des hypertrophies ventriculaires ou septales, rapportées comme étant des cardiomyopathies, ont été observées en de rares occasions chez les patients traités par Prograf et pourraient être aussi observées avec Advagraf. La plupart de ces cas étaient réversibles, se présentant lors des concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus beaucoup plus élevées que les taux maximum recommandés. Les autres facteurs identifiés comme augmentant le risque d'apparition de ces signes cliniques sont une cardiopathie préexistante, l'utilisation de corticoïdes, l'hypertension, un dysfonctionnement rénal ou hépatique, des infections, une surcharge hydrique et des œdèmes. Par conséquent, les patients à haut risque recevant une immunosuppression importante, doivent être surveillés par des méthodes telles que l'échocardiographie ou ECG avant et après la transplantation (par exemple, le premier examen à 3 mois, puis à 9-12 mois). En cas d'anomalies, une diminution de la posologie d'Advagraf ou un changement du traitement immunosuppresseur doit être envisagé. Le tacrolimus peut allonger l'intervalle QT et peut provoquer la survenue de torsades de pointes. La prudence s'impose chez les patients présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT, y compris les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux d'allongement de l'intervalle QT, d'insuffisance cardiaque congestive, de bradyarythmie et d'anomalies électrolytiques. La prudence s'impose également chez les patients avec un diagnostic établi ou une suspicion de syndrome du QT long congénital ou d'allongement de l'intervalle QT acquis ou chez les patients recevant des traitements concomitants connus pour allonger l'intervalle QT, provoquer des anomalies électrolytiques ou augmenter l'exposition au tacrolimus (voir rubrique 4.5).

#### Syndromes lymphoprolifératifs et affections malignes

Des syndromes lymphoprolifératifs associés à l'Epstein-Barr-Virus (EBV) ont été rapportés chez des patients traités par tacrolimus (voir rubrique 4.8). L'utilisation d'immunosuppresseurs en association, tels qu'un traitement concomitant avec des anticorps antilymphocytaires (par exemple : basiliximab, daclizumab) augmente le risque de développer des syndromes lymphoprolifératifs associés à l'EBV. Il a été rapporté que les patients séronégatifs à l'antigène de la capsid virale (VCA) de l'EBV ont un risque accru de développer des syndromes lymphoprolifératifs. Une sérologie EBV-VCA doit donc être vérifiée chez ces patients avant d'instaurer le traitement par Advagraf. Une surveillance étroite avec une PCR-EBV est recommandée pendant le traitement. Une PCR-EBV positive peut persister pendant plusieurs mois et n'indique pas en soi une maladie lymphoproliférative ou un lymphome.

Comme avec d'autres agents immunosuppresseurs puissants, le risque de cancer secondaire est inconnu (voir rubrique 4.8).

Comme avec d'autres agents immunosuppresseurs, en raison du risque potentiel de survenue de lésions cutanées malignes, l'exposition au soleil et aux rayons UV doit être limitée par le port de vêtements protecteurs et l'utilisation d'un écran solaire à fort indice de protection.

Les patients traités par des immunosuppresseurs, dont Advagraf, ont un risque accru de développer des infections opportunistes (bactériennes, fongiques, virales et à protozoaires). Parmi ces infections, on retrouve une néphropathie à virus BK et une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) à virus JC. Ces infections, souvent liées à une charge immunosuppressive importante, peuvent entraîner des maladies graves ou fatales, et doivent être prises en compte par les médecins dans les diagnostics différentiels chez les patients immunodéprimés avec une fonction rénale altérée ou des symptômes neurologiques.

Il a été rapporté que des patients traités par tacrolimus ont développé un Syndrome d'Encéphalopathie Postérieure Réversible (SEPR). Si les patients sous tacrolimus consultent pour certains symptômes d'un SEPR tels que céphalées, état mental altéré, convulsions et troubles de la vision, un examen radiologique (par exemple IRM) doit être effectué. Si un SEPR est diagnostiqué, il est recommandé de

contrôler étroitement la pression artérielle ainsi que le statut épileptique et d'interrompre immédiatement le tacrolimus systémique. La plupart des patients se rétablissent complètement après que des mesures adéquates aient été prises.

#### Erythroblastopénie acquise

Des cas d'érythroblastopénie acquise (EA) ont été rapportés chez des patients traités par tacrolimus. Tous ces patients présentaient des facteurs de risque d'EA tels qu'une infection à parvovirus B19, une maladie sous-jacente ou des traitements concomitants en lien avec une EA.

#### Populations particulières

L'expérience est limitée chez les patients non-caucasiens et chez les patients à risque immunologique élevé (par exemple retransplantation, présence d'anticorps anti HLA, PRA).

Une diminution de la dose peut être nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.2).

#### Excipients

Advagraf gélules contient du lactose. Les patients présentant des maladies héréditaires rares telles qu'une intolérance au galactose, une alactasie congénitale (déficit en lactase) ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

L'encre d'impression utilisée pour marquer les gélules d'Advagraf contient de la lécithine de soja. Chez les patients hypersensibles à l'arachide ou au soja, le risque et la gravité de l'hypersensibilité doivent être évalués au regard du bénéfice de l'utilisation d'Advagraf.

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Le tacrolimus disponible dans la circulation générale est métabolisé par le CYP3A4 hépatique. Un métabolisme gastro-intestinal par le CYP3A4 dans la paroi intestinale a également été observé. L'utilisation concomitante de substances connues comme étant des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP3A4 peut modifier le métabolisme du tacrolimus et donc augmenter ou diminuer ses concentrations sanguines.

Il est fortement recommandé de surveiller étroitement les concentrations sanguines de tacrolimus, ainsi que l'allongement de l'espace QT (avec ECG), la fonction rénale et les autres effets indésirables, lors de toute administration concomitante de substances pouvant modifier le métabolisme par le CYP3A4 ou pouvant agir sur les concentrations sanguines du tacrolimus, et d'interrompre la prise ou d'adapter la posologie du tacrolimus de manière à maintenir une exposition constante du tacrolimus (voir rubriques 4.2 et 4.4).

#### *Inhibiteurs du CYP3A4 susceptibles d'augmenter les concentrations sanguines de tacrolimus*

En clinique, il a été montré que les substances suivantes augmentent les concentrations sanguines de tacrolimus :

Des interactions fortes ont été observées avec des antifongiques tels que le kétoconazole, le fluconazole, l'itraconazole et le voriconazole, l'antibiotique macrolide érythromycine, les inhibiteurs de la protéase du VIH (par exemple ritonavir, nelfinavir, saquinavir) ou les inhibiteurs de la protéase du VHC (par exemple télaprévir, bocéprévir). Chez presque tous les patients, il peut être nécessaire de diminuer la posologie du tacrolimus en cas d'administration concomitante de ces substances. Les études pharmacocinétiques ont montré que l'augmentation des concentrations sanguines était principalement due à une augmentation de la biodisponibilité orale du tacrolimus en raison de l'inhibition de son métabolisme gastro-intestinal. L'effet sur la clairance hépatique est moins prononcé.

Des interactions plus faibles ont été observées avec le clotrimazole, la clarithromycine, la josamycine, la nifédipine, la nicardipine, le diltiazem, le vérapamil, l'amiodarone, le danazol, l'éthinylestradiol, l'oméprazole, la néfazodone et des remèdes à base de plantes (chinoises) contenant des extraits de *Schisandra sphenanthera*.



Il a été montré *in vitro* que les substances suivantes sont des inhibiteurs potentiels du métabolisme du tacrolimus : bromocriptine, cortisone, dapsone, ergotamine, gestodène, lidocaïne, méphénytoïne, miconazole, midazolam, nilvadipine, noréthindrone, quinidine, tamoxifène, (triacétyl) oléandomycine. Il a été rapporté que le jus de pamplemousse augmente la concentration sanguine du tacrolimus et il doit donc être évité.

Le lansoprazole et la ciclosporine peuvent potentiellement inhiber le métabolisme du tacrolimus par le cytochrome CYP3A4 et ainsi augmenter les concentrations de tacrolimus sur sang total.

#### *Autres interactions susceptibles d'augmenter les concentrations sanguines de tacrolimus*

Le tacrolimus est fortement lié aux protéines plasmatiques. Des interactions possibles avec d'autres substances actives connues pour avoir une forte affinité pour les protéines plasmatiques (par exemple AINS, anticoagulants oraux ou antidiabétiques oraux) doivent donc être prises en considération. Les autres interactions potentielles pouvant augmenter l'exposition systémique du tacrolimus incluent des agents procinétiques (tels que le métoclopramide et le cisapride), la cimétidine et l'hydroxyde de magnésium - aluminium.

#### *Inducteurs du CYP3A4 susceptibles de diminuer les concentrations sanguines de tacrolimus*

En clinique, il a été montré que les substances suivantes diminuent les concentrations sanguines du tacrolimus :

Des interactions fortes ont été observées avec la rifampicine, la phénytoïne, le millepertuis (*Hypericum perforatum*) ce qui peut nécessiter une augmentation de la posologie du tacrolimus chez presque tous les patients. Des interactions cliniquement significatives ont également été rapportées avec le phénobarbital. Il a été observé que les doses d'entretien de corticoïdes diminuent les concentrations sanguines de tacrolimus.

L'administration de doses élevées de prednisolone ou de méthylprednisolone dans le traitement du rejet aigu est susceptible d'augmenter ou de diminuer les concentrations sanguines de tacrolimus. La carbamazépine, le métamizole et l'isoniazide peuvent diminuer les concentrations de tacrolimus.

#### Effets du tacrolimus sur le métabolisme d'autres médicaments

Le tacrolimus est un inhibiteur connu du CYP3A4 ; par conséquent, l'utilisation concomitante de tacrolimus et de médicaments métabolisés par le CYP3A4 peut modifier le métabolisme de ces derniers.

La demi-vie de la ciclosporine est prolongée en cas d'administration concomitante avec le tacrolimus. En outre, des effets néphrotoxiques synergiques/additifs peuvent se produire. Pour ces raisons, l'administration concomitante de ciclosporine et de tacrolimus n'est pas recommandée et il convient d'être prudent lors de l'administration de tacrolimus à des patients qui ont reçu préalablement de la ciclosporine (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Il a été montré que le tacrolimus augmente la concentration sanguine de la phénytoïne.

Comme le tacrolimus peut diminuer la clairance des contraceptifs stéroïdiens, avec pour résultat une augmentation de l'exposition hormonale, la prudence est recommandée lors du choix d'une méthode contraceptive.

Des informations limitées sont disponibles sur les interactions entre le tacrolimus et les statines. Les données cliniques suggèrent que la pharmacocinétique des statines n'est quasiment pas modifiée en cas d'association avec le tacrolimus.

Les études chez l'animal ont montré que le tacrolimus pouvait potentiellement diminuer la clairance et prolonger la demi-vie du pentobarbital et de l'antipyrine.

#### Autres interactions susceptibles de compromettre l'état clinique du patient

L'administration concomitante de tacrolimus avec des médicaments connus pour avoir des effets néphrotoxiques ou neurotoxiques peut augmenter ces effets (par exemple aminosides, inhibiteurs de la gyrase, vancomycine, cotrimoxazole, AINS, ganciclovir ou aciclovir).

Une néphrotoxicité accrue a été observée après l'administration concomitante d'amphotéricine B ou d'ibuprofène avec le tacrolimus.

Comme le traitement par tacrolimus peut provoquer une hyperkaliémie, ou majorer une hyperkaliémie préexistante, les apports élevés de potassium ou les diurétiques hyperkaliémisants (par exemple amiloride, triamterène ou spironolactone) doivent être évités (voir rubrique 4.4).

Les immunosuppresseurs peuvent affecter la réponse à la vaccination et peuvent rendre une vaccination pendant le traitement par tacrolimus moins efficace. L'utilisation de vaccins vivants atténués doit être évitée (voir rubrique 4.4).

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

Les données observées chez l'homme montrent que le tacrolimus traverse le placenta. Des données limitées issues de patients transplantés n'ont pas mis en évidence de risque accru d'effets indésirables sur le déroulement et l'issue de la grossesse pendant le traitement par tacrolimus, comparativement aux autres immunosuppresseurs. Cependant, des cas d'avortement spontané ont été rapportés. À ce jour, il n'existe aucune autre donnée pertinente de nature épidémiologique. Le tacrolimus peut être envisagé chez la femme enceinte s'il n'existe pas d'alternative plus sûre et si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel pour le fœtus. En cas d'exposition *in utero*, la surveillance du nouveau-né est recommandée pour détecter des événements indésirables potentiels du tacrolimus (en particulier, effets sur les reins). Il existe un risque d'accouchement prématuré (< 37 semaines) (incidence de 66 naissances sur 123, soit 53,7 % ; cependant, les données montrent que la majorité des nouveau-nés ont un poids de naissance normal pour leur âge gestationnel). Chez le nouveau né, un risque d'hyperkaliémie se normalisant spontanément a été identifié (incidence de 8 nouveau-nés sur 111, c'est-à-dire 7,2 %).

Chez le rat et le lapin, des effets toxiques sur l'embryon et le fœtus ont été observés à des doses materno-toxiques (voir rubrique 5.3).

##### Allaitement

Les données chez l'Homme montrent que le tacrolimus est excrété dans le lait maternel. Des effets nocifs sur le nouveau-né ne pouvant pas être exclus, les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par Advagraf.

##### Fertilité

La fertilité des rats mâles a été affectée par le tacrolimus au travers d'une diminution du nombre et de la motilité des spermatozoïdes (voir rubrique 5.3).

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Le tacrolimus peut provoquer des troubles visuels et neurologiques. Ces effets peuvent être majorés si le tacrolimus est administré en association avec de l'alcool.

Les effets du tacrolimus (Advagraf) sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

#### **4.8 Effets indésirables**

Le profil des effets indésirables liés aux traitements immunosuppresseurs est souvent difficile à établir en raison de la pathologie sous-jacente et de l'utilisation concomitante de nombreux autres médicaments.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (survenant chez > 10 % des patients) sont tremblements, anomalies de la fonction rénale, hyperglycémie, diabète sucré, hyperkaliémie, infections, hypertension et insomnies.

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ , < 1/10) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ , < 1/100) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ , < 1/1\ 000) ; très rare (< 1/10\ 000),

fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

#### Infections et infestations

Comme avec d'autres immunosuppresseurs puissants, les patients recevant du tacrolimus présentent fréquemment un risque accru d'infections (virales, bactériennes, fongiques, à protozoaires). L'évolution des maladies infectieuses préexistantes peut être aggravée. Des infections généralisées ou localisées peuvent se développer.

Des cas de néphropathie à virus BK, ainsi que des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) à virus JC, ont été rapportés chez des patients traités par des immunosuppresseurs, dont Advagraf.

#### Tumeurs bénignes, malignes et non précisées

Les patients recevant un traitement immunosuppresseur présentent un risque accru de développer des tumeurs malignes. Des tumeurs bénignes mais aussi malignes, incluant des syndromes lymphoprolifératifs associés à l'EBV et des cancers cutanés, ont été décrites en relation avec le traitement par tacrolimus.

#### Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquents : anémie, thrombocytopenie, leucopénie, anomalies érythrocytaires, leucocytose

Peu fréquents : coagulopathies, pancytopenie, neutropénie, anomalies de la coagulation et du temps de saignement

Rares : purpura thrombopénique idiopathique, hypoprothrombinémie

Fréquence indéterminée : érythroblastopénie acquise, agranulocytose, anémie hémolytique

#### Affections du système immunitaire

Des réactions allergiques et anaphylactoïdes ont été observées chez des patients recevant du tacrolimus (voir rubrique 4.4).

#### Affections endocriniennes

Rare : hirsutisme

#### Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très fréquents : diabète sucré, hyperglycémie, hyperkaliémie

Fréquents : acidose métabolique, autres anomalies électrolytiques, hyponatrémie, surcharge hydrique, hyperuricémie, hypomagnésémie, hypokaliémie, hypocalcémie, diminution de l'appétit, hypercholestérolémie, hyperlipidémie, hypertriglycéridémie, hypophosphatémie

Peu fréquents : déshydratation, hypoglycémie, hypoprotéinémie, hyperphosphatémie

#### Affections psychiatriques

Très fréquents : insomnies

Fréquents : confusion et désorientation, dépression, signes d'anxiété, hallucinations, troubles mentaux, humeur dépressive, troubles de l'humeur, cauchemars

Peu fréquents : troubles psychotiques

#### Affections du système nerveux

Très fréquents : céphalées, tremblements

Fréquents : troubles du système nerveux, convulsions, troubles de la conscience, neuropathies périphériques, vertiges, paresthésies et dysesthésies, altération de l'écriture

Peu fréquents : encéphalopathie, hémorragies du système nerveux central et accidents vasculaires cérébraux, coma, troubles de l'élocution et du langage, paralysie et parésie, amnésie

Rare : hypertonie

Très rare : myasthénie

#### Affections oculaires

Fréquents : troubles oculaires, vision trouble, photophobie  
Peu fréquent : cataracte  
Rare : cécité

#### Affections de l'oreille et du labyrinthe

Fréquents : acouphènes  
Peu fréquent : hypoacousie  
Rare : surdité neurosensorielle  
Très rares : troubles de l'audition

#### Affections cardiaques

Fréquents : coronaropathies ischémiques, tachycardie  
Peu fréquents : insuffisance cardiaque, arythmies ventriculaires et arrêt cardiaque, arythmies supraventriculaires, cardiomyopathies, hypertrophie ventriculaire, palpitations  
Rares : épanchements péricardiques  
Très rares : torsades de pointes

#### Affections vasculaires

Très fréquent : hypertension  
Fréquents : accidents thromboemboliques et ischémiques, troubles vasculaires hypotensifs, hémorragies, maladie vasculaire périphérique  
Peu fréquents : thrombose veineuse profonde d'un membre, collapsus, infarctus

#### Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquents : affections du parenchyme pulmonaire, dyspnée, épanchement pleural, toux, pharyngite, congestion et inflammations nasales  
Peu fréquents : insuffisance respiratoire, affection des voies respiratoires, asthme  
Rare : syndrome de détresse respiratoire aiguë

#### Affections gastro-intestinales

Très fréquents : diarrhées, nausées  
Fréquents : signes et symptômes gastro-intestinaux, vomissements, douleurs gastro-intestinales et abdominales, inflammations gastro-intestinales, hémorragies gastro-intestinales, ulcérations et perforation des voies digestives, ascite, stomatite et ulcération, constipation, signes et symptômes dyspeptiques, flatulences, météorisme et ballonnements, selles molles  
Peu fréquents : pancréatite aiguë et chronique, iléus paralytique, reflux gastro-œsophagien, altération de la vidange gastrique  
Rares : pseudokyste pancréatique, subiléus

#### Affections hépatobiliaires

Fréquents : troubles des canaux biliaires, lésions hépatocellulaires et hépatite, cholestase et ictère  
Rares : maladie veino-occlusive hépatique, thrombose de l'artère hépatique  
Très rare : insuffisance hépatique

#### Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquents : rash, prurit, alopecie, acné, hypersudation  
Peu fréquents : dermatite, photosensibilité  
Rare : érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (syndrome de Lyell)  
Très rare : syndrome de Stevens-Johnson

#### Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquents : arthralgies, dorsalgies, spasmes musculaires, douleurs dans les membres  
Peu fréquents : troubles articulaires  
Rare : diminution de la mobilité

#### Affections du rein et des voies urinaires

Très fréquents : anomalies de la fonction rénale  
Fréquents : insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë, néphropathie toxique, nécrose tubulaire rénale, troubles urinaires, oligurie, symptômes vésicaux et urétraux  
Peu fréquents : syndrome hémolytique et urémique, anurie  
Très rares : néphropathie, cystite hémorragique

#### Affections des organes de reproduction et du sein

Peu fréquents : dysménorrhées et saignements utérins

#### Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquents : fièvre, douleur et gêne, asthénie, œdème, altérations de la perception de la température corporelle  
Peu fréquents : état pseudo-grippal, sensation d'énervement, impression de ne pas être dans son état normal, défaillance multiviscérale, sensation d'oppression thoracique, intolérance au chaud et au froid  
Rares : chutes, ulcères, oppression thoracique, soif  
Très rare : augmentation du tissu adipeux.

#### Investigations

Très fréquents : anomalies des tests de la fonction hépatique  
Fréquents : augmentation des phosphatases alcalines sanguines, prise de poids  
Peu fréquents : augmentation de l'amylase, anomalies de l'ECG, anomalies du pouls et de la fréquence cardiaque, perte de poids, augmentation de la lactate déshydrogénase sanguine  
Très rares : anomalies de l'échocardiogramme, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme

#### Lésions, intoxications et complications liées aux procédures

Fréquent : dysfonction primaire du greffon  
Des erreurs médicamenteuses, dont la substitution par inadvertance, involontairement ou en l'absence de supervision entre des formulations à libération immédiate ou à libération prolongée contenant du tacrolimus, ont été observées. Un nombre de cas de rejet de l'organe transplanté associés ont été rapportés (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

### **4.9 Surdosage**

L'expérience en matière de surdosage est limitée. Plusieurs cas de surdosage accidentel ont été rapportés avec le tacrolimus, et les symptômes suivants ont été observés : tremblements, céphalées, nausées et vomissements, infections, urticaire, léthargie, hyperurémie, hyperazotémie et hypercréatininémie, et augmentation des alanine-aminotransférases.

Aucun antidote spécifique du tacrolimus n'est disponible. En cas de surdosage, maintenir les fonctions vitales et assurer un traitement symptomatique.

Étant donné son poids moléculaire élevé, sa faible solubilité aqueuse et sa forte liaison aux érythrocytes et aux protéines plasmatiques, on suppose que le tacrolimus n'est pas dialysable. Chez certains patients présentant des concentrations sanguines très élevées, l'hémodiafiltration ou l'hémofiltration ont permis de diminuer les concentrations toxiques. En cas d'intoxication par voie orale, un lavage gastrique et/ou l'utilisation de produits adsorbants (tels que le charbon actif) peuvent être efficaces s'ils sont administrés rapidement après l'ingestion du médicament.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

## 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, inhibiteurs de la calcineurine, Code ATC : L04AD02

### Mécanisme d'action

Au niveau moléculaire, les effets du tacrolimus semblent être induits par la liaison à une protéine cytosolique (FKBP12) responsable de l'accumulation intracellulaire du produit. De manière spécifique et compétitive, le complexe FKBP12-tacrolimus se lie à, et inhibe la calcineurine, conduisant à une inhibition calcium-dépendante du signal de transduction des lymphocytes T, en empêchant ainsi la transcription d'une partie des gènes des cytokines.

Le tacrolimus est un immunosuppresseur très puissant dont l'activité a été démontrée *in vitro* et *in vivo*.

Le tacrolimus inhibe notamment la formation des lymphocytes cytotoxiques qui sont principalement responsables du rejet du greffon. Le tacrolimus supprime l'activation des lymphocytes T et la prolifération T-dépendante des lymphocytes B, ainsi que la production de lymphokines (telles que les interleukines-2 et -3 et l'interféron- $\gamma$ ) et l'expression du récepteur de l'interleukine-2.

### Résultats des essais cliniques réalisés avec Advagraf, tacrolimus une fois par jour

#### Transplantation hépatique

L'efficacité et la sécurité d'Advagraf et de Prograf, tous 2 en association avec des corticoïdes, ont été comparées chez 471 receveurs d'une transplantation hépatique *de novo*. Le taux de rejets aigus confirmés par biopsie au cours des 24 premières semaines suivant la transplantation était de 32,6 % dans le groupe Advagraf (n = 237) et de 29,3 % dans le groupe Prograf (n = 234). La différence entre les traitements (Advagraf – Prograf) était de 3,3 % (intervalle de confiance à 95 % [- 5,7 %, 12,3 %]). Les taux de survie patient à 12 mois étaient de 89,2 % pour Advagraf et de 90,8 % pour Prograf ; dans le bras Advagraf, 25 patients sont décédés (14 femmes, 11 hommes) et dans le bras Prograf, 24 patients sont décédés (5 femmes, 19 hommes). La survie du greffon à 12 mois était de 85,3 % pour Advagraf et de 85,6 % pour Prograf.

#### Transplantation rénale

L'efficacité et la sécurité d'Advagraf et de Prograf, tous 2 en association avec le mycophénolate mofétil (MMF) et des corticoïdes, ont été comparées chez 667 receveurs d'une transplantation rénale *de novo*. Le taux de rejets aigus confirmés par biopsie au cours des 24 premières semaines après la transplantation était de 18,6 % dans le groupe Advagraf (n = 331) et de 14,9 % dans le groupe Prograf (n = 336). La différence entre les traitements (Advagraf – Prograf) était de 3,8 % (intervalle de confiance à 95 % [- 2,1 %, 9,6 %]). Les taux de survie patient à 12 mois étaient de 96,9 % pour Advagraf et de 97,5 % pour Prograf ; dans le bras Advagraf, 10 patients sont décédés (3 femmes, 7 hommes) et dans le bras Prograf, 8 patients sont décédés (3 femmes, 5 hommes). La survie du greffon à 12 mois était de 91,5 % pour Advagraf et de 92,8 % pour Prograf.

L'efficacité et la sécurité de Prograf, de la ciclosporine et d'Advagraf, tous 3 en association avec un traitement d'induction par basiliximab, MMF et corticoïdes, ont été comparées chez 638 receveurs d'une transplantation rénale *de novo*. L'incidence de l'échec du traitement à 12 mois (défini comme le décès, la perte du greffon, le rejet aigu confirmé par biopsie, ou les patients perdus de vue) était de 14,0 % dans le groupe Advagraf (n = 214), de 15,1 % dans le groupe Prograf (n = 212) et de 17,0 % dans le groupe ciclosporine (n = 212). La différence entre les traitements était de - 3,0 % (Advagraf – ciclosporine) (intervalle de confiance à 95,2 % [-9,9 %, 4,0 %]) pour Advagraf versus ciclosporine et - 1,9 % (Prograf – ciclosporine) (intervalle de confiance à 95,2 % [- 8,9 %, 5,2 %]) pour Prograf versus ciclosporine. Les taux de survie patient à 12 mois ont été de 98,6 % pour Advagraf, de 95,7 % pour Prograf et de 97,6 % pour la ciclosporine ; dans le bras Advagraf, 3 patients sont décédés (3 hommes), dans le bras Prograf, 10 patients sont décédés (3 femmes, 7 hommes) et dans le bras ciclosporine, 6 patients sont décédés (3 femmes, 3 hommes). La survie du greffon à 12 mois était de 96,7 % pour Advagraf, de 92,9 % pour Prograf et de 95,7 % pour la ciclosporine.

## Efficacité clinique et tolérance de Prograf gélules deux fois par jour en transplantation d'organes de novo

Dans des études prospectives, Prograf par voie orale a été étudié en immunosuppression primaire chez près de 175 patients transplantés pulmonaires, 475 patients transplantés pancréatiques et 630 patients transplantés intestinaux. Dans l'ensemble, le profil de tolérance du Prograf par voie orale dans ces études publiées apparaît similaire à celui qui a été rapporté dans les grandes études où le Prograf était utilisé comme immunosuppresseur primaire en transplantation hépatique, rénale et cardiaque. Les résultats d'efficacité des plus grandes études dans chaque indication sont récapitulés ci-dessous.

### *Transplantation pulmonaire*

L'analyse intermédiaire d'une étude multicentrique récente utilisant Prograf par voie orale a porté sur 110 patients randomisés (1 :1) dans le groupe tacrolimus ou ciclosporine. Le traitement par tacrolimus a été initié en perfusion intraveineuse continue à une dose de 0,01 à 0,03 mg/kg/jour, puis par voie orale à une dose de 0,05 à 0,3 mg/kg/jour. Pendant la première année post-transplantation, l'incidence des épisodes de rejets aigus a été plus faible chez les patients traités par tacrolimus que chez ceux recevant de la ciclosporine (11,5 % *versus* 22,6 %), tout comme l'incidence des rejets chroniques (syndrome de bronchiolite oblitérante) (2,86 % *versus* 8,57 %). Le taux de survie des patients à un an a été de 80,8 % dans le groupe tacrolimus et de 83 % dans le groupe ciclosporine.

Une autre étude randomisée a été menée sur 66 patients traités par tacrolimus *versus* 67 patients traités par ciclosporine. Le traitement par tacrolimus a été initié en perfusion intraveineuse continue à une dose de 0,025 mg/kg/jour et le tacrolimus par voie orale a été administré à la dose de 0,15 mg/kg/jour avec ensuite des adaptations de la posologie pour obtenir des concentrations résiduelles cibles comprises entre 10 et 20 ng/ml. Le taux de survie des patients à un an a été de 83 % dans le groupe tacrolimus et de 71 % dans le groupe ciclosporine, et respectivement de 76 % et 66 % à deux ans. Les épisodes de rejet aigu pour 100 patients-jours ont été moins nombreux (0,85 épisode) sous tacrolimus que sous ciclosporine (1,09 épisode). 21,7 % des patients sous tacrolimus ont développé une bronchiolite oblitérante *versus* 38,0 % sous ciclosporine ( $p = 0,025$ ). Significativement plus de patients sous ciclosporine ( $n = 13$ ) ont dû être convertis au tacrolimus, que de patients sous tacrolimus convertis à la ciclosporine ( $n = 2$ ) ( $p = 0,02$ ) (Keenan et al., *Ann Thoracic Surg* 1995;60:580).

Dans une autre étude bicentrique, 26 patients ont été randomisés dans le groupe tacrolimus *versus* 24 patients dans le groupe ciclosporine. Le traitement par tacrolimus a été initié en perfusion intraveineuse continue à la dose de 0,05 mg/kg/jour, puis par voie orale à une dose de 0,1 à 0,3 mg/kg/jour avec ensuite des adaptations de la posologie pour obtenir des concentrations résiduelles cibles comprises entre 12 et 15 ng/ml. Les taux de survie à un an ont été de 73,1 % dans le groupe tacrolimus *versus* 79,2 % dans le groupe ciclosporine. Après transplantation pulmonaire, les patients ne présentant pas de rejet aigu ont été plus nombreux dans le groupe tacrolimus à 6 mois (57,7 % *versus* 45,8 %) et à 1 an (50 % *versus* 33,3 %).

Ces trois études ont montré des taux de survie similaires. Les incidences de rejets aigus ont été numériquement plus faibles avec le tacrolimus dans ces trois études, et dans l'une d'entre elles, l'incidence du syndrome de bronchiolite oblitérante a été significativement plus faible avec le tacrolimus.

### *Transplantation pancréatique*

Une étude multicentrique utilisant du Prograf par voie orale a inclus 205 receveurs d'une double transplantation rein-pancréas, randomisés dans le groupe tacrolimus ( $n = 103$ ) ou dans le groupe ciclosporine ( $n = 102$ ). La dose initiale orale de tacrolimus *per protocol* était de 0,2 mg/kg/jour, avec ensuite des adaptations de la posologie pour obtenir des concentrations résiduelles cibles comprises entre 8 et 15 ng/ml au 5<sup>ème</sup> jour et entre 5 et 10 ng/ml après le 6<sup>ème</sup> mois. La survie à un an du pancréas a été significativement supérieure avec le tacrolimus : 91,3 % *versus* 74,5 % avec la ciclosporine ( $p < 0,0005$ ), alors que la survie du greffon rénal a été similaire dans les deux groupes. Au total, chez 34 patients la ciclosporine a été substituée par le tacrolimus, alors que 6 patients seulement traités par tacrolimus ont dû recevoir un autre traitement.

### *Transplantation intestinale*

L'expérience clinique monocentrique publiée, sur l'utilisation par voie orale de Prograf en immunosuppression primaire après transplantation intestinale, a montré que les taux de survie actuariels de 155 patients (65 recevant l'intestin seul ; 75 recevant le foie et l'intestin et 25 recevant

une transplantation multiviscérale) recevant du tacrolimus et de la prednisone, étaient de 75 % à un an, de 54 % à cinq ans et de 42 % à dix ans. Pendant les premières années, la dose initiale orale de tacrolimus était de 0,3 mg/kg/jour. Les résultats se sont continuellement améliorés au fur et à mesure de l'expérience accumulée pendant 11 ans. On considère que différentes innovations, telles que les techniques permettant la détection précoce d'infections à Epstein Barr (EBV) et à CMV, l'augmentation de la moelle osseuse, l'utilisation en traitement adjuvant de daclizumab (antagoniste du récepteur de l'interleukine-2), la diminution des doses initiales de tacrolimus avec des concentrations résiduelles cibles comprises entre 10 et 15 ng/ml, et plus récemment l'irradiation du greffon dans l'allogreffe, ont contribué à améliorer les résultats obtenus dans cette indication.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Les études chez l'homme ont montré que le tacrolimus peut être absorbé à tous les niveaux du tractus gastro-intestinal.

Le tacrolimus disponible est généralement rapidement absorbé. Advagraf est une forme à libération prolongée de tacrolimus entraînant un profil d'absorption oral prolongé avec une concentration maximale sanguine ( $C_{max}$ ) atteinte en moyenne en environ 2 heures ( $t_{max}$ ).

L'absorption est variable et la biodisponibilité orale moyenne du tacrolimus (établie avec la formulation Prograf) est comprise entre 20 % et 25 % (valeurs individuelles allant de 6 % à 43 % chez les patients adultes). La biodisponibilité orale d'Advagraf est réduite lorsqu'il est administré après un repas. La vitesse et le taux d'absorption d'Advagraf sont diminués en présence d'aliments.

La bile ne modifie pas l'absorption du tacrolimus et par conséquent le traitement par Advagraf peut débuter par voie orale.

Il existe une forte corrélation entre l'ASC et les concentrations résiduelles sur sang total à l'état d'équilibre pour Advagraf. Le suivi thérapeutique des concentrations résiduelles sur sang total permet donc une bonne estimation de l'exposition systémique.

### Distribution

Chez l'homme, la cinétique du tacrolimus après perfusion intraveineuse peut être décrite par un modèle bicompartimental.

Dans la circulation systémique, le tacrolimus est fortement lié aux érythrocytes, avec pour résultat un rapport de distribution des concentrations sang total/plasma d'environ 20 pour 1. Dans le plasma, le tacrolimus est fortement lié (> 98,8 %) aux protéines plasmatiques, essentiellement à l'albumine sérique et à la  $\alpha$ -1-glycoprotéine acide.

Le tacrolimus est largement distribué dans l'organisme. À l'état d'équilibre, le volume de distribution déterminé à partir des concentrations plasmatiques est d'environ 1 300 l (sujets sains). La valeur correspondante à partir des concentrations dans le sang total est de 47,6 l en moyenne.

### Métabolisme

Le tacrolimus est largement métabolisé dans le foie (principalement par le cytochrome P450-3A4) et dans la paroi intestinale. Plusieurs métabolites ont été identifiés mais un seul présente *in vitro* une activité immunosuppressive similaire à celle du tacrolimus, les autres métabolites ne présentant qu'une activité immunosuppressive faible voire nulle. Dans la circulation systémique, un seul des métabolites inactifs est présent à faible concentration. Par conséquent, les métabolites ne contribuent pas à l'activité pharmacologique du tacrolimus.

### Excrétion

La clairance du tacrolimus est faible. Chez des sujets sains, une clairance corporelle totale moyenne de 2,25 l/h a été observée, (déterminée à partir des concentrations dans le sang total). Chez des patients adultes ayant reçu une transplantation hépatique, rénale ou cardiaque, des valeurs de 4,1 l/h, 6,7 l/h et 3,9 l/h, ont été respectivement observées. Des facteurs tels que de faibles taux d'hématocrite et de protéines, entraînant une augmentation de la fraction libre du tacrolimus, ainsi qu'une induction du métabolisme par les corticoïdes, sont considérés comme responsables de l'augmentation des taux de clairance observés après transplantation.

La demi-vie du tacrolimus est longue et variable. Chez des sujets sains, la demi-vie moyenne dans le sang total est d'environ 43 heures.



Après administration intraveineuse et orale de tacrolimus marqué au <sup>14</sup>C, la plupart de la radioactivité est éliminée dans les fèces. Environ 2 % de la radioactivité est éliminée dans les urines. Moins de 1 % du tacrolimus est retrouvé sous forme inchangée dans les urines et les fèces, indiquant que le tacrolimus est presque totalement métabolisé avant d'être éliminé principalement par voie biliaire.

### 5.3 Données de sécurité préclinique

Le rein et le pancréas ont été les principaux organes affectés au cours des études de toxicité menées chez le rat et le babouin. Chez le rat, le tacrolimus a également provoqué des effets toxiques sur le système nerveux et l'œil. Des effets cardiotoxiques réversibles ont été observés chez le lapin après administration intraveineuse de tacrolimus.

Lorsque le tacrolimus est administré par voie intraveineuse sous forme de perfusion rapide/bolus à la dose de 0,1 à 1,0 mg/kg, un allongement de l'intervalle QTc a été observé chez certaines espèces animales. Le pic de concentration sanguine atteint avec ces doses était supérieur à 150ng/ml, ce qui est plus que 6 fois supérieur au pic moyen de concentration observé avec Advagraf en transplantation clinique.

Chez le rat et le lapin, une toxicité embryofœtale a été observée et était limitée à des doses maternotoxiques. Chez le rat femelle, les fonctions de la reproduction, y compris la parturition ont été altérées aux doses toxiques. Il a été observé une diminution de la viabilité, de la croissance et du poids de naissance de la progéniture.

La fertilité des rats mâles a été affectée par le tacrolimus au travers d'une diminution du nombre et de la motilité des spermatozoïdes.

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

#### Composition de la gélule :

Hypromellose  
Ethylcellulose  
Lactose monohydraté  
Stéarate de magnésium.

#### Enveloppe de la gélule :

Dioxyde de titane (E 171)  
Oxyde de fer jaune (E 172)  
Oxyde de fer rouge (E 172)  
Laurylsulfate de sodium  
Gélatine.

#### Encre d'impression (Opacode S-1-15083) :

Gomme laque  
Lécithine (de soja)  
Siméticone  
Oxyde de fer rouge (E 172)  
Hydroxypropylcellulose.

### 6.2 Incompatibilités

Le tacrolimus n'est pas compatible avec le PVC (polychlorure de vinyle). Les tubulures, seringues et autres équipements utilisés pour préparer une suspension à partir du contenu de la gélule d'Advagraf ne doivent pas contenir de PVC.

### 6.3 Durée de conservation

3 ans

Après ouverture du suremballage en aluminium : 1 an

#### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

#### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquette thermoformée transparente en PVC/PVDC et aluminium ou plaquette thermoformée PVC/PVDC et aluminium pour délivrance à l'unité sureballée dans un sachet en aluminium et contenant un dessicant, contenant 10 gélules par plaquette thermoformée.

Présentations : 30, 50 ou 100 gélules à libération prolongée en plaquettes thermoformées ou 30 x 1, 50 x 1 et 100 x 1 gélules à libération prolongée en plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Astellas Pharma Europe B.V.  
Sylviusweg 62  
2333 BE Leiden  
Pays-Bas

### **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/07/387/001  
EU/1/07/387/002  
EU/1/07/387/009  
EU/1/07/387/014  
EU/1/07/387/015  
EU/1/07/387/016

### **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 23 avril 2007  
Date de dernier renouvellement : 13 avril 2012

### **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

### Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Astellas Ireland Co. Ltd  
Killorglin  
Co. Kerry  
Irlande

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfique/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

## **MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**ÉTUI CARTON Advagraf 0,5 mg gélules à libération prolongée**

### **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Advagraf 0,5 mg gélules à libération prolongée  
Tacrolimus

### **2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient 0,5 mg de tacrolimus (exprimé en monohydrate).

### **3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient également du lactose et des traces de lécithine de soja. Voir la notice pour plus d'information.

### **4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 gélules à libération prolongée  
30 x 1 gélules à libération prolongée  
50 gélules à libération prolongée  
50 x 1 gélules à libération prolongée  
100 gélules à libération prolongée  
100 x 1 gélules à libération prolongée

### **5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Une fois par jour.  
Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

### **6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

### **7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

Ne pas avaler le dessicant.

### **8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP  
Utiliser toutes les gélules dans l'année qui suit l'ouverture du suremballage en aluminium et avant la date de péremption.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Astellas Pharma Europe B.V.  
Sylviusweg 62  
2333 BE Leiden  
Pays-Bas

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/07/387/001 30 gélules  
EU/1/07/387/002 50 gélules  
EU/1/07/387/009 100 gélules  
EU/1/07/387/014 30 x 1 gélules  
EU/1/07/387/015 50 x 1 gélules  
EU/1/07/387/016 100 x 1 gélules

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Advagraf 0,5 mg



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTE THERMOFORMÉE Advagraf 0,5 mg gélules à libération prolongée**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Advagraf 0,5 mg gélules à libération prolongée  
Tacrolimus

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Astellas Pharma Europe B.V.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

Une fois par jour.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES SACHETS DES PLAQUETTES THERMOFORMÉES**

**SACHET EN ALUMINIUM Advagraf 0,5 mg gélules à libération prolongée (Sachet en aluminium 30, 50, 100)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Advagraf 0,5 mg gélules à libération prolongée  
Tacrolimus  
Voie orale.

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP  
Utiliser toutes les gélules dans l'année qui suit l'ouverture du suremballage en aluminium et avant la date de péremption.

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

30 gélules à libération prolongée  
30 x 1 gélules à libération prolongée  
50 gélules à libération prolongée  
50 x 1 gélules à libération prolongée  
100 gélules à libération prolongée  
100 x 1 gélules à libération prolongée

**6. AUTRES**

Une fois par jour.

**B. NOTICE**

## Notice : Information du patient

**Advagraf 0,5 mg gélules à libération prolongée**

**Advagraf 1 mg gélules à libération prolongée**

**Advagraf 3 mg gélules à libération prolongée**

**Advagraf 5 mg gélules à libération prolongée**

Tacrolimus

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est ce qu'Advagraf et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Advagraf
3. Comment prendre Advagraf
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Advagraf
6. Contenu de l'emballage et autres informations

### **1. Qu'est-ce qu'Advagraf et dans quel cas est-il utilisé ?**

Advagraf contient la substance active tacrolimus. C'est un immunosuppresseur. Après votre transplantation d'organe (foie, rein), votre système immunitaire va essayer de rejeter le nouvel organe. Advagraf est utilisé pour contrôler la réponse immunitaire de votre organisme, en permettant à votre corps d'accepter l'organe transplanté.

Vous pouvez également recevoir Advagraf pour traiter le rejet de votre foie, rein, cœur ou autre organe transplanté lorsque le traitement que vous preniez précédemment n'a pas pu contrôler cette réponse immunitaire après votre transplantation.

Advagraf est utilisé chez l'adulte.

### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Advagraf ?**

#### **Ne prenez jamais Advagraf**

- si vous êtes allergique (hypersensible) au tacrolimus ou à l'un des autres composants contenus dans Advagraf (voir rubrique 6).
- si vous êtes allergique au sirolimus ou à tout autre antibiotique macrolide (par exemple érythromycine, clarithromycine, josamycine).

#### **Avertissements et précautions**

Prograf et Advagraf contiennent tous deux la substance active, tacrolimus. Cependant, Advagraf est pris une fois par jour, alors que Prograf est pris deux fois par jour. En effet Advagraf gélules permet une libération prolongée (libération plus lente sur une plus longue période) du tacrolimus. Advagraf et Prograf ne sont pas interchangeables.

Prévenez votre médecin si l'une des situations suivantes vous concerne :

- si vous prenez l'un des médicaments mentionnés dans la rubrique « Autres médicaments et Advagraf »
- si vous avez ou avez eu des problèmes de foie
- si vous avez des diarrhées depuis plus d'un jour
- si vous ressentez de fortes douleurs abdominales associées ou non à d'autres symptômes, tels que frissons, fièvre, nausées ou vomissements
- si vous présentez une altération de l'activité électrique de votre cœur appelée « allongement de l'intervalle QT »

Votre médecin peut avoir besoin d'adapter votre posologie d'Advagraf.

Vous devez rester en contact régulier avec votre médecin. De temps en temps, votre médecin peut avoir besoin de pratiquer des analyses de sang, d'urine, des examens cardiaques, des bilans visuels afin de déterminer la posologie appropriée d'Advagraf.

Vous devez limiter votre exposition au soleil et aux rayons U.V. (ultra-violet) pendant que vous prenez Advagraf. Ceci est dû au fait que les immunosuppresseurs peuvent augmenter le risque de cancer cutané. Portez des vêtements protecteurs appropriés et utilisez un écran solaire à fort indice de protection.

### **Enfants et adolescents**

L'utilisation d'Advagraf n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

### **Autres médicaments et Advagraf**

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance ou un produit de phytothérapie (à base de plantes), parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Il n'est pas recommandé de prendre Advagraf avec de la ciclosporine (un autre médicament utilisé dans la prévention du rejet d'organes transplantés).

Les concentrations sanguines d'Advagraf peuvent être modifiées par les autres médicaments que vous prenez et Advagraf peut modifier les concentrations sanguines de ces autres médicaments, ce qui peut nécessiter une interruption de prise, une augmentation ou une diminution de la posologie d'Advagraf. Vous devez notamment informer votre médecin si vous prenez ou si vous avez récemment pris des médicaments ci-dessous :

- médicaments antifongiques et antibiotiques, en particulier les antibiotiques appelés macrolides, utilisés pour traiter des infections, par exemple kétoconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole, clotrimazole, érythromycine, clarithromycine, josamycine et rifampicine
- des inhibiteurs de la protéase du VIH (par exemple ritonavir, nelfinavir, saquinavir), utilisés pour traiter les infections à VIH
- des inhibiteurs de la protéase du VHC (par exemple télaprévir, bocéprévir), utilisés pour traiter les infections à hépatite C
- les médicaments utilisés pour traiter les ulcères d'estomac et les reflux acides (par exemple oméprazole, lansoprazole ou cimétidine)
- les antiémétiques utilisés pour traiter les nausées et les vomissements (par exemple métoclopramide)
- le cisapride ou l'anti-acide hydroxyde de magnésium - aluminium, utilisés pour traiter les brûlures d'estomac
- la pilule contraceptive ou d'autres traitements hormonaux avec de l'éthinylestradiol, des traitements hormonaux avec du danazol
- les médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle ou les troubles cardiaques (par exemple nifédipine, nicardipine, diltiazem et vérapamil)
- les anti-arythmiques (amiodarone) utilisés pour contrôler l'arythmie (battements irréguliers du cœur)

- les médicaments appelés « statines » utilisés pour traiter les taux élevés de cholestérol et de triglycérides
- la phénytoïne ou le phénobarbital, utilisés pour traiter l'épilepsie
- les corticoïdes prednisolone et méthylprednisolone, appartenant à la classe des corticoïdes utilisés pour traiter les inflammations ou pour affaiblir le système immunitaire (par exemple dans le rejet du greffon)
- la néfazodone, utilisée pour traiter la dépression
- des préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) ou des extraits de *Schisandra sphenanthera*.

Prévenez votre médecin si vous prenez ou si vous avez besoin de prendre de l'ibuprofène (utilisé pour traiter la fièvre, l'inflammation et la douleur), de l'amphotéricine B (utilisée pour traiter des infections bactériennes) ou des antiviraux (utilisés pour traiter des infections virales, par exemple l'aciclovir). Ils peuvent aggraver des problèmes rénaux ou du système nerveux lorsqu'ils sont pris avec Advagraf.

Votre médecin doit également savoir si, vous prenez des suppléments de potassium ou certains diurétiques utilisés dans l'insuffisance cardiaque, l'hypertension et les maladies rénales (par exemple amiloride, triamtèrene ou spironolactone), des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS, par exemple l'ibuprofène) utilisés pour traiter la fièvre, la douleur et l'inflammation, des anticoagulants (fluidifiants sanguins) ou des médicaments oraux pour le diabète, pendant votre traitement avec Advagraf.

Si vous devez recevoir une vaccination, veuillez prévenir auparavant votre médecin.

#### **Advagraf avec des aliments et boissons**

Évitez de consommer des pamplemousses (ainsi que le jus de pamplemousse) pendant le traitement avec Advagraf, sa concentration dans le sang pouvant en être affectée.

#### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou si vous planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant d'utiliser Advagraf.

Advagraf passe dans le lait maternel. Vous ne devez donc pas allaiter pendant que vous utilisez Advagraf.

#### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Il est déconseillé de conduire ou d'utiliser certains outils ou machines si vous avez des vertiges ou si vous vous sentez somnolent(e), ou si vous avez des difficultés à bien voir après avoir pris Advagraf. Ces effets sont plus fréquents si vous buvez également de l'alcool.

#### **Advagraf contient du lactose et de la lécithine (soja)**

Advagraf contient du lactose (le sucre du lait). Si vous avez été informé par votre médecin que vous êtes intolérant à certains sucres, veuillez contacter votre médecin avant de prendre ce médicament. L'encre d'impression utilisée sur les gélules d'Advagraf contient de la lécithine de soja. Si vous êtes allergique à l'arachide ou au soja, parlez-en à votre médecin afin qu'il décide si vous pouvez utiliser ce médicament.

### **3. Comment prendre Advagraf ?**

Veillez à toujours prendre Advagraf en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou votre pharmacien en cas de doute. Ce médicament doit vous être prescrit uniquement par un médecin ayant l'expérience du traitement des patients transplantés.

Assurez-vous d'obtenir le même médicament à base de tacrolimus chaque fois que vous recevez votre ordonnance, sauf si votre spécialiste en transplantation a accepté de changer pour un autre médicament à base de tacrolimus. Ce médicament doit être pris une fois par jour. Si l'aspect de ce médicament n'est pas le même que d'habitude, ou si les instructions posologiques ont changé, parlez-en dès que

possible à votre médecin ou à votre pharmacien afin de vous assurer que vous avez le bon médicament.

La dose d'attaque pour prévenir le rejet de votre organe transplanté sera déterminée par votre médecin et calculée en fonction de votre poids corporel. Les premières doses journalières immédiatement après la transplantation sont généralement de :

0,10 - 0,30 mg par kg de poids corporel par jour

en fonction de l'organe transplanté. Les mêmes doses peuvent être utilisées dans le traitement du rejet.

Votre posologie dépend de votre état général et des autres médicaments immunosuppresseurs que vous prenez.

Suite à l'initiation de votre traitement avec Advagraf, des analyses de sang seront effectuées fréquemment par votre médecin afin de définir la dose correcte. Ensuite, votre médecin demandera des analyses de sang régulières pour déterminer la dose correcte et adapter la posologie périodiquement. En général, votre médecin diminuera la dose d'Advagraf lorsque votre état sera stabilisé. Il vous expliquera avec précision combien de gélules vous devez prendre.

Vous devrez prendre Advagraf tous les jours aussi longtemps que vous aurez besoin d'une immunosuppression pour prévenir le rejet de votre organe transplanté. Vous devez rester en contact régulier avec votre médecin.

Advagraf doit être pris par voie orale une fois par jour le matin. Prenez Advagraf l'estomac vide ou 2 à 3 heures après un repas. Attendez au moins 1 heure avant le prochain repas. Prendre les gélules immédiatement après les avoir sorties de la plaquette thermoformée. Les gélules doivent être avalées **entières** avec un verre d'eau. Ne pas avaler le dessiccant contenu dans le suremballage en aluminium.

#### **Si vous avez pris plus d'Advagraf que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris accidentellement trop d'Advagraf, contactez votre médecin ou le service d'urgences de l'hôpital le plus proche, immédiatement.

#### **Si vous oubliez de prendre Advagraf**

Si vous avez oublié de prendre vos gélules d'Advagraf le matin, prenez les le plus tôt possible le même jour. Ne prenez pas de dose double le matin suivant.

#### **Si vous arrêtez de prendre Advagraf**

L'arrêt du traitement par Advagraf peut augmenter le risque de rejet de votre organe transplanté. N'arrêtez pas le traitement, sauf si votre médecin vous le dit.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, Advagraf peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Advagraf diminue les mécanismes de défense de votre organisme (système immunitaire) qui ne seront pas aussi efficaces pour combattre les infections. Ainsi, vous êtes susceptible de développer davantage d'infections pendant que vous prenez Advagraf.

Des effets sévères peuvent apparaître, y compris des réactions allergiques et anaphylactiques. Des tumeurs bénignes et malignes ont été observées après le traitement par Advagraf.

Des cas d'érythroblastopénie acquise (réduction très importante du nombre de globules rouges), d'agranulocytose (diminution très importante du nombre de globules blancs) et d'anémie hémolytique (diminution du nombre de globules rouges du fait de leur dégradation anormale) ont été rapportés.

Effets indésirables très fréquents (pouvant toucher plus d'1 personne sur 10) :

- Augmentation du taux de sucre dans le sang, diabète sucré, augmentation du taux de potassium dans le sang
- Insomnies
- Tremblements, maux de tête
- Hypertension
- Anomalies des tests de la fonction hépatique
- Diarrhées, nausées
- Troubles rénaux

Effets indésirables fréquents (pouvant toucher 1 personne sur 10 au maximum) :

- Diminution du nombre de cellules sanguines (plaquettes, globules rouges ou globules blancs), augmentation du nombre de globules blancs, modification du nombre de globules rouges (vues dans les analyses sanguines)
- Diminution du taux sanguin de magnésium, phosphate, potassium, calcium ou sodium, surcharge hydrique, augmentation du taux d'acide urique ou des lipides dans le sang, diminution de l'appétit, augmentation de l'acidité dans le sang, autres modifications des sels minéraux dans le sang (vues dans les analyses sanguines)
- Signes d'anxiété, confusion et désorientation, dépression, modifications de l'humeur, cauchemars, hallucinations, troubles mentaux
- Convulsions, troubles de la conscience, fourmillements et engourdissement (parfois douloureux) dans les mains et les pieds, vertiges, difficultés à écrire, troubles du système nerveux
- Vision trouble, augmentation de la sensibilité à la lumière, troubles oculaires
- Bourdonnements dans les oreilles
- Diminution du flux sanguin dans les vaisseaux du cœur, augmentation de la fréquence cardiaque
- Saignements, obstruction partielle ou complète des vaisseaux sanguins, hypotension
- Essoufflement, affections du tissu pulmonaire, accumulation de liquide autour des poumons, inflammation du pharynx, toux, état pseudo-grippal
- Troubles gastriques tels qu'inflammation ou ulcère provoquant des douleurs abdominales ou des diarrhées, saignement dans l'estomac, inflammation ou ulcère dans la bouche, accumulation de liquide dans l'abdomen, vomissements, douleur abdominale, indigestion, constipation, flatulences (« gaz »), ballonnements, selles molles
- Troubles des canaux biliaires, coloration jaune de la peau due à des troubles hépatiques, atteinte du tissu hépatique et inflammation du foie
- Démangeaisons, éruptions, perte de cheveux, acné, transpiration excessive
- Douleurs dans les articulations, les membres ou le dos, spasmes musculaires
- Insuffisance du fonctionnement des reins, diminution de la production d'urine, gêne ou douleur à la miction
- Faiblesse générale, fièvre, accumulation de liquide dans le corps, douleur et gêne, augmentation de l'enzyme phosphatase alcaline dans le sang, prise de poids, altération de la perception de la température
- Fonctionnement insuffisant de l'organe transplanté

Effets indésirables peu fréquents (pouvant toucher 1 personne sur 100 au maximum) :

- Anomalies de la coagulation, diminution du nombre de tous les types de cellules sanguines (vues dans les analyses sanguines)
- Déshydratation, impossibilité d'uriner
- Anomalies des résultats des analyses sanguines : diminution des taux de protéines ou de sucre, augmentation du taux de phosphates, augmentation de l'enzyme lactate déshydrogénase



- Coma, hémorragie cérébrale, accident vasculaire cérébral, paralysie, troubles cérébraux, troubles de l'élocution et du langage, problèmes de mémoire
- Opacité du cristallin, troubles de l'audition
- Battements irréguliers du cœur, arrêt cardiaque, diminution du fonctionnement de votre cœur, affection du muscle cardiaque, augmentation du volume du cœur, accélération du rythme cardiaque, anomalies de l'ECG, anomalies du pouls et de la fréquence cardiaque
- Caillot sanguin dans une veine d'un membre, choc
- Difficultés à respirer, troubles des voies respiratoires, asthme
- Occlusion intestinale, augmentation du taux de l'enzyme amylase dans le sang, reflux du contenu de l'estomac dans la gorge, évacuation gastrique retardée
- Inflammation de la peau, sensation de brûlure au soleil
- Troubles articulaires
- Règles douloureuses et pertes menstruelles anormales
- Défaillance multiple d'organes, maladie d'allure grippale, augmentation de la sensibilité à la chaleur et au froid, sensation d'oppression dans la poitrine, sensation d'énerverment, impression de ne pas être dans son état normal, perte de poids

Effets indésirables rares (pouvant toucher 1 personne sur 1 000 au maximum) :

- Petits saignements cutanés dus à des caillots sanguins
- Augmentation de la raideur musculaire
- Cécité, surdité
- Accumulation de liquide autour du cœur
- Difficultés respiratoires aiguës
- Formation d'un kyste dans le pancréas
- Troubles de la circulation sanguine dans le foie
- Maladie grave avec formation de vésicules sur la peau, dans la bouche, au niveau des yeux et des organes génitaux, développement excessif du système pileux
- Soif, chutes, sensation d'oppression dans la poitrine, diminution de la mobilité, ulcère

Effets indésirables très rares (pouvant toucher 1 personne sur 10 000 au maximum) :

- Faiblesse musculaire
- Anomalies de l'imagerie cardiaque
- Insuffisance hépatique
- Miction douloureuse avec du sang dans les urines
- Augmentation du tissu adipeux

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Advagraf ?**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas Advagraf après la date de péremption indiquée sur la boîte après {EXP}. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois. Utilisez toutes les gélules à libération prolongée dans l'année qui suit l'ouverture du suremballage en aluminium.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient Advagraf

- La substance active est le tacrolimus.  
Chaque gélule d'Advagraf 0,5 mg contient 0,5 mg de tacrolimus (exprimé en monohydrate).  
Chaque gélule d'Advagraf 1 mg contient 1 mg de tacrolimus (exprimé en monohydrate).  
Chaque gélule d'Advagraf 3 mg contient 3 mg de tacrolimus (exprimé en monohydrate).  
Chaque gélule d'Advagraf 5 mg contient 5 mg de tacrolimus (exprimé en monohydrate).
- Les autres composants sont :  
*Composition de la gélule* : hypromellose, éthylcellulose, lactose, stéarate de magnésium.  
*Enveloppe de la gélule* : dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E 172), oxyde de fer rouge (E 172), laurylsulfate de sodium, gélatine.  
*Encre d'impression* : gomme laque, lécithine (de soja), siméticone, oxyde de fer rouge (E 172), hydroxypropylcellulose.

### Qu'est-ce qu'Advagraf et contenu de l'emballage extérieur

Advagraf 0,5 mg gélules à libération prolongée sont des gélules en gélatine portant les inscriptions rouges « 0.5 mg » sur la coiffe jaune clair de la gélule et « ★ 647 » sur le corps orange de la gélule, contenant une poudre blanche.

Advagraf 0,5 mg gélules à libération prolongée est conditionné sous plaquettes thermoformées de 10 gélules ou sous plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité de 10 gélules, dans un suremballage en aluminium contenant un dessicant. Des présentations de 30, 50 et 100 gélules à libération prolongée sont disponibles sous plaquettes thermoformées et des présentations de 30 x 1, 50 x 1 et 100 x 1 gélules à libération prolongée sont disponibles sous plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité.

Advagraf 1 mg gélules à libération prolongée sont des gélules en gélatine portant les inscriptions rouges « 1 mg » sur la coiffe blanche de la gélule et « ★ 677 » sur le corps orange de la gélule, contenant une poudre blanche.

Advagraf 1 mg gélules à libération prolongée est conditionné sous plaquettes thermoformées de 10 gélules ou sous plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité de 10 gélules, dans un suremballage en aluminium contenant un dessicant. Des présentations de 30, 50, 60 et 100 gélules à libération prolongée sont disponibles sous plaquettes thermoformées et des présentations de 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1 et 100 x 1 gélules à libération prolongée sont disponibles sous plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité.

Advagraf 3 mg gélules à libération prolongée sont des gélules en gélatine portant les inscriptions rouges « 3 mg » sur la coiffe orange de la gélule et « ★ 637 » sur le corps orange de la gélule, contenant une poudre blanche.

Advagraf 3 mg gélules à libération prolongée est conditionné sous plaquettes thermoformées de 10 gélules ou sous plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité de 10 gélules, dans un suremballage en aluminium contenant un dessicant. Des présentations de 30, 50 et 100 gélules à libération prolongée sont disponibles sous plaquettes thermoformées et des présentations de 30 x 1, 50 x 1 et 100 x 1 gélules à libération prolongée sont disponibles sous plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité.

Advagraf 5 mg gélules à libération prolongée sont des gélules en gélatine portant les inscriptions rouges « 5 mg » sur la coiffe gris-rouge de la gélule et « ★ 687 » sur le corps orange de la gélule, contenant une poudre blanche.

Advagraf 5 mg gélules à libération prolongée est conditionné sous plaquettes thermoformées de 10 gélules ou sous plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité de 10 gélules, dans un suremballage en aluminium contenant un dessicant. Des présentations de 30, 50 et 100 gélules à libération prolongée sont disponibles sous plaquettes thermoformées et des présentations de 30 x 1, 50

x 1 et 100 x 1 gélules à libération prolongée sont disponibles sous plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

**Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant**

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Pays-Bas

Fabricant :

Astellas Ireland Co., Ltd.

Killorglin, County Kerry

Irlande

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**België/Belgique/Belgien**

Astellas Pharma B.V. Branch

Tél/Tel: + 32 (0)2 5580710

**Lietuva**

Algol Pharma UAB

Tel.: +370 37 408 681

Faks.: +370 37 408 682

**България**

Астелас Фарма ЕООД

Тел.: + 359 2 862 53 72

**Luxembourg/Luxemburg**

Astellas Pharma B.V.Branch

Belgique/Belgien

Tél/Tel: + 32 (0)2 5580710

**Česká republika**

Astellas Pharma s.r.o.

Tel: +420 236 080300

**Magyarország**

Astellas Pharma Kft.

Tel.: + 36 1 577 8200

**Danmark**

Astellas Pharma a/s

Tlf: + 45 43 430355

**Malta**

E.J. Busuttill Ltd

Tel: +356 2144 7184

**Deutschland**

Astellas Pharma GmbH

Tel: + 49 (0)89 454401

**Nederland**

Astellas Pharma B.V.

Tel: + 31 (0)71 5455745

**Eesti**

Algol Pharma OÜ

Tel.: +372 6 056 014

Fax: +372 6 056 011

**Norge**

Astellas Pharma

Tlf: + 47 66 76 46 00

**Ελλάδα**

Astellas Pharmaceuticals AEBE

Τηλ: +30 210 8189900

**Österreich**

Astellas Pharma Ges.m.b.H.

Tel: + 43 (0)1 8772668

**España**

Astellas Pharma S.A.

Tel: + 34 91 4952700

**Polska**

Astellas Pharma Sp.z.o.o.

Tel.: + 48 (0) 225451 111

**France**

Astellas Pharma S.A.S.  
Tél: + 33 (0)1 55917500

**Hrvatska**

Astellas d.o.o.  
Tel: + 385 1 670 01 02

**Ireland**

Astellas Pharma Co. Ltd.  
Tel: + 353 (0)1 4671555

**Ísland**

Vistor hf  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

Astellas Pharma S.p.A.  
Tel: + 39 (0)2 921381

**Κύπρος**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 210 8189900

**Latvija**

Algol Pharma SIA  
Tel: + 371 67 619365

**Portugal**

Astellas Farma, Lda.  
Tel: + 351 21 4401320

**România**

S.C.Astellas Pharma SRL  
Tel: +40 (0)21 361 04 95/96/92

**Slovenija**

Astellas Pharma d.o.o.  
Tel: +386 (0) 14011 400

**Slovenská republika**

Astellas Pharma s.r.o.  
Tel: +421 2 4444 2157

**Suomi/Finland**

Astellas Pharma  
Puh/Tel: + 3589 85606000

**Sverige**

Astellas Pharma AB  
Tel: + 46 (0)40-650 15 00

**United Kingdom**

Astellas Pharma Ltd.  
Tel: + 44 (0) 203 379 8700

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.