

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 5 mg de tacrolimus (sous forme de tacrolimus monohydraté).

Excipient à effet notoire : Chaque gélule contient 236,9 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Non modifié

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Non modifié

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement par ADOPORT 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.

Des erreurs médicamenteuses, dont la substitution par inadvertance, involontaire ou en l'absence de contrôle entre des formulations à libération immédiate ou à libération prolongée contenant de l'ADOPORT, ont été observées. Ceci peut conduire à un rejet du greffon ou une augmentation de la fréquence des effets indésirables, y compris sous-immunosuppression ou sur-immunosuppression, en raison de différences cliniquement significatives en termes d'exposition systémique à ADOPORT. Les patients doivent être maintenus sous une même formulation contenant de ADOPORT avec le schéma posologique quotidien correspondant; la formulation ou le schéma posologique ne doivent être modifiés que sous la surveillance étroite d'un spécialiste en transplantation (voir rubriques 4.4 et 4.8). A 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 à ADOPORT.

Généralités

Les recommandations posologiques initiales présentées ci-dessous ne sont données qu'à titre indicatif. La posologie de ADOPORT 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 pour les recommandations des concentrations résiduelles cibles sur sang total). En cas d'apparition de signes cliniques de rejet, une modification du protocole immunosuppresseur doit être envisagée.

ADOPORT peut être administré par voie intraveineuse ou par voie orale. En général, le traitement peut être débuté par voie orale; si nécessaire, le contenu de la gélule peut être mélangé à de l'eau et administré par sonde naso-gastrique.

ADOPORT est administré en règle générale en association avec d'autres immunosuppresseurs en période initiale postopératoire. La dose de ADOPORT peut varier en fonction du protocole immunosuppresseur choisi.

Mode d'administration

Il est recommandé d'administrer la dose orale quotidienne en deux prises séparées (par exemple le matin et le soir). Les gélules doivent être prises immédiatement après avoir été sorties de la plaquette. Il convient d'avertir les patients de ne pas avaler le dessiccant. Les gélules doivent être avalées avec un liquide (de l'eau de préférence).

En général, les gélules doivent être prises 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).

Durée du traitement

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.

Recommandations posologiques - Transplantation hépatique

Prévention du rejet du greffon - Adultes

Le traitement par ADOPORT par voie orale débutera à 0,10-0,20 mg/kg/jour, en deux prises séparées (par exemple le matin et le soir). Le traitement doit débuter 12 heures environ après la transplantation.

Si l'état clinique du patient ne permet pas d'administrer la dose par voie orale, le médicament doit être administré par voie intraveineuse à la dose de 0,01-0,05 mg/kg/jour en perfusion continue sur 24 heures.

Prévention du rejet du greffon - Enfants

Une dose orale initiale de 0,30 mg/kg/jour sera administrée en deux prises séparées (par exemple le matin et le soir). Si l'état clinique du patient ne permet pas une administration par voie orale, une dose intraveineuse initiale de 0,05 mg/kg/jour sera administrée en perfusion continue sur 24 heures.

Adaptation posologique pendant la période post-transplantation chez les adultes et les enfants

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

Traitement du rejet - Adultes et enfants

L'augmentation de la posologie de ADOPORT, 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 (par exemple en cas d'effets indésirables marqués - voir rubrique 4.8), il peut être nécessaire de réduire la dose de ADOPORT.

En cas de substitution par ADOPORT, le traitement doit débuter à la dose orale initiale recommandée pour l'immunosuppression primaire.

Pour plus d'informations sur la substitution de la ciclosporine par ADOPORT, se reporter ci-dessous au paragraphe « Adaptations de la posologie chez les populations particulières de patients ».

Recommandations posologiques - Transplantation rénale

Prévention du rejet du greffon - Adultes

Le traitement par ADOPORT par voie orale débutera à 0,20-0,30 mg/kg/jour, en deux prises séparées (par exemple le matin et le soir). Le traitement doit débuter 24 heures après la transplantation.

Si l'état clinique du patient ne permet pas d'administrer la dose par voie orale, le médicament doit être administré par voie intraveineuse à la dose de 0,05-0,10 mg/kg/jour en perfusion continue sur 24 heures.

Prévention du rejet du greffon - Enfants

Une dose orale initiale de 0,30 mg/kg/jour sera administrée en deux prises séparées (par exemple le matin et le soir). Si l'état clinique du patient ne permet pas une administration par voie orale, une dose intraveineuse initiale de 0,075-0,100 mg/kg/jour sera administrée en perfusion continue sur 24 heures.

Adaptation posologique pendant la période post-transplantation chez les adultes et les enfants

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

Traitement du rejet - Adultes et enfants

L'augmentation de la posologie de ADOPORT, 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 (par exemple en cas d'effets indésirables marqués - voir rubrique 4.8), il peut être nécessaire de réduire la dose de ADOPORT.

En cas de substitution par ADOPORT, le traitement doit débuter à la dose orale initiale recommandée pour l'immunosuppression primaire.

Pour plus d'informations sur la substitution de la ciclosporine par ADOPORT, se reporter ci-dessous au paragraphe « Adaptations de la posologie chez les populations particulières de patients ».

Recommandations posologiques - Transplantation cardiaque

Prévention du rejet du greffon - Adultes

ADOPORT peut être utilisé soit en association avec un traitement d'induction par des anticorps (permettant une administration retardée de ADOPORT) soit sans traitement d'induction par des anticorps chez des patients cliniquement stables.

Après traitement d'induction par des anticorps, le traitement par ADOPORT par voie orale débutera à la dose de 0,075 mg/kg/jour, administrée en deux prises séparées (par exemple le matin et le soir). Le traitement doit débuter dans les 5 jours suivant la transplantation, dès que l'état du patient est stabilisé. Si l'état clinique du patient ne permet pas d'administrer la dose par voie orale, le médicament doit être administré par voie intraveineuse à la dose de 0,01 à 0,02 mg/kg/jour en perfusion continue sur 24 heures.

Une autre stratégie thérapeutique a été publiée dans laquelle ADOPORT par voie orale était administré dans les 12 heures suivant la transplantation. Cette approche était réservée aux patients ne présentant pas de dysfonctionnement d'organes (par exemple, insuffisance rénale). Dans ce cas, une dose orale initiale de ADOPORT comprise entre 2 et 4 mg par jour était administrée en association avec le mycophénolate mofétil et les corticoïdes, ou en association avec le sirolimus et les corticoïdes.

Prévention du rejet du greffon - Enfants

ADOPORT a été utilisé avec et sans induction par anticorps chez l'enfant transplanté cardiaque.

Chez les patients n'ayant pas reçu de traitement d'induction par anticorps, si ADOPORT est administré initialement par voie intraveineuse, la dose initiale recommandée est de 0,03-0,05 mg/kg/jour en perfusion continue sur 24 heures, afin d'atteindre des concentrations sanguines de ADOPORT comprises entre 15-25 ng/ml. Le passage au traitement par voie orale doit débuter dès que l'état clinique du patient le permet. La première dose du traitement oral doit être de 0,30 mg/kg/jour, en débutant 8 à 12 heures après l'arrêt du traitement par voie intraveineuse.

Après traitement d'induction par des anticorps, si ADOPORT est administré initialement par voie orale, la dose initiale recommandée est de 0,10-0,30 mg/kg/jour, administrée en deux prises séparées (par exemple le matin et le soir).

Adaptation posologique pendant la période post-transplantation chez les adultes et les enfants

En général, la posologie de ADOPORT est réduite pendant la période post-transplantation. L'amélioration de l'état du patient après la transplantation peut modifier la pharmacocinétique de ADOPORT et nécessiter des adaptations ultérieures de la posologie.

Traitement du rejet - Adultes et enfants

L'augmentation de la posologie de ADOPORT, 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.

Chez l'adulte, en cas de substitution par ADOPORT, une dose orale initiale de 0,15 mg/kg/jour sera administrée en deux prises séparées (par exemple le matin et le soir).

Chez l'enfant, en cas de substitution par ADOPORT, une dose orale initiale de 0,20-0,30 mg/kg/jour sera administrée en deux prises séparées (par exemple le matin et le soir).

Pour plus d'informations sur la substitution de la ciclosporine par ADOPORT, se reporter ci-dessous au paragraphe « Adaptations de la posologie chez les populations particulières de patients ».

Recommandations posologiques - Traitement du rejet, autres allogreffes

Les posologies recommandées en transplantations pulmonaire, pancréatique ou intestinale reposent sur des données limitées d'études cliniques prospectives. ADOPORT 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.

Adaptations de la posologie chez les populations particulières de patients

Insuffisants hépatiques

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

Insuffisants rénaux

Comme la pharmacocinétique de ADOPORT n'est pas affectée par la fonction rénale, aucune adaptation de la posologie ne devrait être nécessaire. Cependant, en raison du potentiel néphrotoxique de ADOPORT, 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).

Enfants

En général, les doses nécessaires chez l'enfant sont 1,5 à 2 fois plus élevées que chez l'adulte pour obtenir des concentrations sanguines similaires.

Patients âgés

Les données actuellement disponibles ne montrent pas la nécessité d'adapter la posologie chez les patients âgés.

Substitution de la ciclosporine

Une surveillance accrue est recommandée lors de la substitution d'un protocole à base de ciclosporine par un protocole à base de ADOPORT (voir rubriques 4.4 et 4.5). Le traitement par ADOPORT doit être instauré en tenant compte des concentrations sanguines de ciclosporine et de l'état clinique du patient. L'administration de ADOPORT doit être différée en cas de concentrations sanguines élevées de ciclosporine. En pratique, le traitement par ADOPORT 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.

Recommandations sur les concentrations résiduelles cibles sur sang total

La posologie doit être basée essentiellement sur l'évaluation clinique des signes de rejet et de la tolérance pour chaque patient.

Afin d'aider à l'optimisation de la posologie, plusieurs techniques d'immunoanalyse sont disponibles pour déterminer les concentrations de ADOPORT dans le sang total et parmi elles, la méthode enzymatique d'immunodosage semi-automatisée sur microparticules (MEIA). 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.

Les concentrations résiduelles sur sang total de ADOPORT doivent être surveillées en période post-transplantation. En cas d'administration orale, les taux sanguins doivent donc être déterminés 12 heures environ après l'administration de la dernière dose, et juste avant la dose suivante. La périodicité du suivi des concentrations doit être basée sur l'état clinique. Etant donné la faible clairance de ADOPORT, les modifications des concentrations sanguines peuvent n'apparaître que plusieurs jours après en cas d'adaptation posologique. Les concentrations sanguines résiduelles de ADOPORT doivent être surveillées environ deux fois par semaine pendant la période post-transplantation immédiate, puis régulièrement pendant le traitement d'entretien. Les concentrations sanguines résiduelles doivent également être surveillées après toute adaptation de la posologie, après des modifications du protocole immunosuppresseur ou après l'administration concomitante de substances susceptibles d'affecter les concentrations sur sang total de ADOPORT (voir rubrique 4.5).

L'analyse des études cliniques suggère que, lorsque les concentrations sanguines résiduelles de ADOPORT 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.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité au tacrolimus ou à d'autres macrolides.
- Hypersensibilité à l'un des excipients listés en rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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, hémostasie et dosage des protéines plasmatiques. En cas de modifications cliniquement significatives de ces paramètres, des ajustements du traitement immunosuppresseur doivent être envisagés.

Des erreurs médicamenteuses, dont la substitution par inadvertance, involontaire ou en l'absence de contrôle entre des formulations à libération immédiate ou à libération prolongée contenant du tacrolimus, ont été observées. Ceci a entraîné des événements 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 sur-exposition 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 surveillance étroite d'un spécialiste en transplantation (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Certaines préparations de phytothérapie, notamment celles à base de millepertuis (*Hypericum perforatum*), doivent être évitées lors de la prise de tacrolimus en raison du risque d'interaction qui conduit à une diminution de la concentration sanguine du tacrolimus et à une diminution de son efficacité clinique (voir rubrique 4.5).

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.

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).

Des hypertrophies ventriculaires ou septales, rapportées comme étant des cardiomyopathies, ont été observées en de rares occasions. La plupart de ces cas étaient réversibles, survenant principalement chez des enfants présentant 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, notamment les jeunes enfants et les patients 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 du tacrolimus ou un changement du traitement immunosuppresseur doit être envisagé. Le tacrolimus peut allonger l'espace QT mais actuellement il n'a pas été mis en évidence qu'il favorise la survenue de torsades de pointe. La prudence s'impose chez les patients présentant un syndrome congénital du QT long diagnostiqué ou suspecté.

Des syndromes lymphoprolifératifs associés à l'EBV ont été rapportés chez des patients traités par tacrolimus. En cas de substitution par le tacrolimus, les patients ne doivent pas recevoir un traitement antilymphocytaire concomitant. Il a été rapporté que les très jeunes enfants (< 2 ans) EBV-VCA-séronégatifs ont un risque accru de développer un syndrome lymphoprolifératif. Une sérologie EBV-VCA doit donc être vérifiée chez ces patients avant d'instaurer le traitement par tacrolimus. 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.

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 radiographique (par exemple IRM) doit être effectué. Si un SEPR est diagnostiqué, il est recommandé de contrôler étroitement la pression artérielle et d'interrompre immédiatement le tacrolimus. La plupart des patients se rétablissent complètement après que des mesures adéquates ont été prises.

Les patients traités par immunosuppresseurs, dont le tacrolimus, ont un risque accru de développer des infections opportunistes (bactériennes, fongiques, virales et à protozoaires). La néphropathie associée au virus BK et la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) à virus JC comptent parmi ces infections.

Ces infections sont souvent liées au degré d'immunosuppression élevé et peuvent conduire à des affections graves ou fatales que les médecins doivent considérer dans le diagnostic différentiel des patients immunodéprimés ayant une altération de la fonction rénale ou des symptômes neurologiques.

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.

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.

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

Comme ADOPORT 5 mg, gélule contient du lactose, son utilisation est déconseillée chez les patients présentant des maladies héréditaires rares telles qu'une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions métaboliques

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 médicaments ou de produits à base de plantes connus comme étant des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP3A4 peut modifier le métabolisme du tacrolimus et donc augmenter ou diminuer ses concentrations sanguines. Par conséquent, il est recommandé de surveiller les concentrations sanguines de tacrolimus lors de toute administration concomitante de substances pouvant modifier le métabolisme par le CYP3A et d'adapter sa posologie de manière à maintenir une exposition constante du tacrolimus (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Inhibiteurs du métabolisme

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 et les inhibiteurs de la protéase du VIH (par exemple le ritonavir). Chez presque tous les patients, il peut être nécessaire de diminuer la posologie du tacrolimus en cas d'administration concomitante de ces substances.

Des interactions plus faibles ont été observées avec le clotrimazole, la clarithromycine, la josamycine, la nifédipine, la nifédipine, le diltiazem, le vérapamil, le danazol, l'éthinylestradiol, l'oméprazole et la néfazodone.

Il a été montré *in vitro* que les substances suivantes sont des inhibiteurs potentiels du métabolisme du tacrolimus: bromocriptine, cortisone, dapsons, ergotamine, gestodène, lidocaïne, méphénytoïne, miconazole, midazolam, nilvadipine, noréthistérone, quinidine, tamoxifène, troléandomycine.

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 lié au cytochrome CYP3A4 et ainsi faire augmenter les concentrations sanguines du tacrolimus.

Inducteurs du métabolisme

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 ou 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 disponibles 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 du phénazone.

Autres interactions ayant compromis 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, sulfaméthoxazole + triméthoprime, 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.

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.

Liaison aux protéines

Le tacrolimus est fortement lié aux protéines plasmatiques. Des interactions possibles avec d'autres médicaments ayant une forte affinité pour les protéines plasmatiques (par exemple AINS, anticoagulants oraux ou antidiabétiques oraux) doivent donc être prises en considération.

4.6. Grossesse et allaitement

Les données observées chez l'Homme montrent que le tacrolimus peut traverser la barrière fœto-placentaire. 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'avortements spontanés ont été rapportés. A ce jour, il n'y a pas d'autres données épidémiologiques pertinentes disponibles. En raison de la nécessité du traitement, le traitement par 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 effets indésirables potentiels du tacrolimus (en particulier les effets sur les reins). Il existe un risque d'accouchement prématuré (< 37 semaines). Chez le nouveau-né, un risque d'hyperkaliémie se normalisant spontanément a été identifié.

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). Chez le rat, le tacrolimus a altéré la fertilité des mâles (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 tacrolimus.

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

Non modifié

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.

La plupart des effets indésirables indiqués ci-dessous sont réversibles et/ou répondent à une réduction de la posologie. L'administration orale semble être associée à une incidence plus faible d'effets indésirables que l'administration intraveineuse. Les effets indésirables sont présentés ci-dessous par ordre décroissant de fréquence d'apparition: 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).

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 et de leucoencéphalite multifocale progressive (LEMP) à virus JC ont été rapportés chez des patients traités par des immunosuppresseurs, dont le tacrolimus.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)

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, leucopénie, thrombocytopénie, hyperleucocytose, anomalies érythrocytaires.

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

Rares : purpura thrombopénique idiopathique, hypoprothrombinémie.

Fréquence indéterminée : érythroblastopénie, 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 : hyperglycémie, diabète sucré, hyperkaliémie.

Fréquents : hypomagnésémie, hypophosphatémie, hypokaliémie, hypocalcémie, hyponatrémie, surcharge hydrique, hyperuricémie, diminution de l'appétit, anorexie, acidoses métaboliques, hyperlipidémie, hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, autres anomalies électrolytiques.

Peu fréquents : déshydratation, hypoprotéïnémie, hyperphosphatémie, hypoglycémie.

Affections psychiatriques

Très fréquents : insomnies.

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

Peu fréquents : troubles psychotiques.

Affections du système nerveux

Très fréquents : tremblements, céphalées.

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

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

Rare : hypertonie.

Très rare : myasthénie.

Affections oculaires

Fréquents : vision trouble, photophobie, troubles oculaires.

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 : arythmies ventriculaires et arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque, cardiomyopathies, hypertrophie ventriculaire, arythmies supraventriculaires, palpitations, anomalies de l'ECG, anomalies du pouls et de la fréquence cardiaque.

Rares : épanchements péricardiques.

Très rares : anomalies de l'échocardiogramme.

Affections vasculaires

Très fréquent : hypertension.

Fréquents : hémorragies, accidents thromboemboliques et ischémiques, maladie vasculaire périphérique, troubles vasculaires hypotensifs.

Peu fréquents : infarctus, thrombose veineuse profonde d'un membre, collapsus.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquents : dyspnée, affections du parenchyme pulmonaire, épanchement pleural, pharyngite, toux, 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 : inflammations gastro-intestinales, ulcérations et perforation des voies digestives, hémorragies gastro-intestinales, stomatite et ulcération, ascite, vomissements, douleurs gastro-intestinales et abdominales, signes et symptômes dyspeptiques, constipation, flatulences, météorisme et ballonnements, selles molles, signes et symptômes gastro-intestinaux.

Peu fréquents : iléus paralytique, péritonite, pancréatite aiguë et chronique, hyperamylasémie, reflux gastro-œsophagien, altération de la vidange gastrique.

Rares : subiléus, pseudokyste pancréatique.

Affections hépatobiliaires

Fréquents : anomalies des enzymes et de la fonction hépatiques, cholestase et ictère, lésions hépatocellulaires et hépatite, cholangite.

Rares : thrombose de l'artère hépatique, maladie veino-occlusive hépatique.

Très rares : insuffisance hépatique, sténose des canaux biliaires.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquents : prurit, rash, 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, crampes musculaires, douleurs dans les membres, dorsalgies.

Peu fréquents : troubles articulaires.

Affections du rein et des voies urinaires

Très fréquents : anomalies de la fonction rénale.

Fréquents : insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë, oligurie, nécrose tubulaire rénale, néphropathie toxique, troubles urinaires, symptômes vésicaux et urétraux.

Peu fréquents : anurie, syndrome hémolytique et urémique.

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 : asthénie, fièvre, œdème, douleur et gêne, augmentation des phosphatases alcalines sanguines, prise de poids, altération de la perception de la température corporelle.

Peu fréquents : défaillance multiviscérale, état pseudo-grippal, intolérance au chaud et au froid, sensation d'oppression thoracique, sensation d'énerverment, impression de ne pas être dans son état normal, augmentation de la lactate déshydrogénase sanguine, perte de poids.

Rares : soif, chutes, oppression thoracique, diminution de la mobilité, ulcères.

Très rare : augmentation du tissu adipeux.

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures

Fréquent : dysfonction primaire du greffon.

Des erreurs médicamenteuses, dont la substitution par inadvertance, involontaire ou en l'absence de contrôle entre des formulations à libération immédiate ou à libération prolongée contenant du tacrolimus, ont été observées. Suite à ces erreurs, un nombre de cas de rejet de l'organe transplanté 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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr

4.9. Surdosage

Non modifié

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Non modifié

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.

Après administration orale de gélules de tacrolimus, les concentrations sanguines maximales (C_{max}) de tacrolimus sont atteintes en 1 à 3 heures environ. Chez certains patients, le tacrolimus semble être absorbé de manière continue sur une période prolongée, conduisant à un profil d'absorption relativement plat. La biodisponibilité orale moyenne du tacrolimus est comprise entre 20 % et 25 %.

Après administration orale (0,30 mg/kg/jour) à des transplantés hépatiques, l'état d'équilibre des concentrations de tacrolimus est atteint en 3 jours chez la majorité des patients.

Chez des sujets sains, tacrolimus 0,5 mg, tacrolimus 1 mg et tacrolimus 5 mg gélules, se sont révélés bioéquivalents, lorsqu'ils ont été administrés à une dose équivalente.

La vitesse et le taux d'absorption du tacrolimus sont augmentés à jeun. Ils sont diminués en présence d'aliments, l'effet étant plus prononcé après un repas riche en graisses et moindre après un repas riche en hydrates de carbone.

Chez des transplantés hépatiques stables, la biodisponibilité orale du tacrolimus est diminuée en cas d'administration après un repas à teneur modérée en graisses (34 % de l'apport calorique). Des diminutions de l'AUC (27 %) et de la C_{max} (50 %) ainsi qu'une augmentation du t_{max} (173 %) sont observées dans le sang total.

Dans une étude chez des transplantés rénaux stables recevant du tacrolimus immédiatement après un petit déjeuner continental classique, l'effet sur la biodisponibilité orale a été moins prononcé. Des diminutions de l'AUC (2 à 12 %) et de la C_{max} (15 à 38 %) et une augmentation du t_{max} (38 à 80 %) ont été observées sur sang total.

La bile ne modifie pas l'absorption du tacrolimus.

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

Distribution et élimination

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 α -1-glycoprotéine acide.

Le tacrolimus est largement distribué dans l'organisme. A 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.

La clairance du tacrolimus est faible. Chez des sujets sains, une clairance corporelle totale moyenne (TBC) 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. Chez les transplantés hépatiques, la TBC des enfants est près de deux fois supérieure à celle des adultes. 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. Elle est respectivement de 11,7 heures et 12,4 heures, chez l'adulte et l'enfant transplantés hépatiques, et de 15,6 heures chez l'adulte transplanté rénal. Chez les transplantés, l'augmentation de la clairance contribue à la diminution de la demi-vie.

Métabolisme et biotransformation

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

Après administration intraveineuse et orale de tacrolimus marqué au ^{14}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

Non modifié

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Non modifié

6.2. Incompatibilités

Non modifié

6.3. Durée de conservation

Non modifié

6.4. Précautions particulières de conservation

Non modifié

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Non modifié

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Non modifié

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Non modifié

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Non modifié

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Non modifié

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Non modifié

11. DOSIMETRIE

Non modifié

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Non modifié

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Non modifié

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire

Non modifié

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Non modifié

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Non modifié

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Non modifié

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Non modifié

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS

Non modifié

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Non modifié

8. DATE DE PEREMPTION

Non modifié

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Non modifié

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Non modifié

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire

Non modifié

Exploitant

Non modifié

Fabricant

Non modifié

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

Non modifié

13. NUMERO DE LOT

Non modifié

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Non modifié

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Non modifié

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Non modifié

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Non modifié

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOUSOUEDES

NATURE/TYPE Plaquettes / Films

Non modifié

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

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

Titulaire

Non modifié

Exploitant

Non modifié

3. DATE DE PEREMPTION

Non modifié

4. NUMERO DE LOT

Non modifié

5. AUTRES

Non modifié

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires

Non modifié

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Non modifié

2. MODE D'ADMINISTRATION

Non modifié

3. DATE DE PEREMPTION

Non modifié

4. NUMERO DE LOT

Non modifié

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Non modifié

6. AUTRES

Non modifié

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

Non modifié

Encadré

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.

Sommaire notice

Non modifié

1. QU'EST-CE QUE ADOPORT 5 mg, gélule ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?

Classe pharmacothérapeutique

ADOPORT 5 mg, gélule appartient à un groupe de médicaments appelés immunosuppresseurs.

Indications thérapeutiques

Non modifié

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE ADOPORT 5 mg, gélule ?

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Non modifié

Contre-indications

Ne prenez jamais ADOPORT 5 mg, gélule dans les cas suivants :

- Si vous êtes allergique (hypersensible) au tacrolimus ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- Si vous êtes allergique (hypersensible) aux antibiotiques appartenant à la classe des antibiotiques macrolides (par exemple, érythromycine, clarithromycine, josamycine).

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ADOPORT.

- Si vous avez des diarrhées depuis plus d'un jour, veuillez le signaler à votre médecin, car il peut être nécessaire d'adapter la posologie de ADOPORT que vous prenez.
- Si vous avez des problèmes de foie ou si vous avez eu une maladie qui a pu affecter votre foie, veuillez le signaler à votre médecin car cela peut avoir un effet sur la posologie de ADOPORT que vous prenez.
- Limitez votre exposition au soleil et aux rayons U.V. lorsque vous prenez ADOPORT en portant des vêtements protecteurs appropriés et en utilisant un écran solaire à fort indice de protection. Ceci à cause du risque potentiel de développement de tumeurs cutanées malignes avec les traitements immunosuppresseurs.

- Vous devrez prendre ADOPORT 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.
- Pendant que vous prenez ADOPORT, il se peut que votre médecin souhaite pratiquer occasionnellement différentes analyses (notamment des analyses de sang, d'urine, des examens de la fonction cardiaque, des bilans visuels et neurologiques). Cela est tout à fait normal et pourra l'aider à déterminer quelle est la posologie la plus appropriée de ADOPORT pour vous.
- Si vous devez recevoir une vaccination, veuillez en parler au préalable à votre médecin. Il vous conseillera sur la conduite à tenir.
- Veuillez éviter de prendre tout médicament de phytothérapie (à base de plantes), tel que le millepertuis (*Hypericum perforatum*) ou tout autre produit à base de plantes car cela peut modifier l'efficacité et la dose de ADOPORT dont vous avez besoin. En cas de doute, veuillez consulter votre médecin avant de prendre tout produit ou médicament à base de plantes.

Interactions avec d'autres médicaments

Autres médicaments et ADOPORT 5 mg, gélule :

Si vous prenez ou avez pris récemment ou pourriez prendre 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.

ADOPORT ne doit pas être pris avec de la ciclosporine.

Les concentrations sanguines de ADOPORT peuvent être modifiées par les autres médicaments que vous prenez et ADOPORT peut modifier les concentrations sanguines de ces autres médicaments, ce qui peut nécessiter une augmentation ou une diminution de la posologie de ADOPORT.

Faites attention avec les médicaments suivants :

- les médicaments antifongiques et antibiotiques, en particulier les antibiotiques appelés macrolides, par exemple kétoconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole, clotrimazole, érythromycine, clarithromycine, josamycine et rifampicine,
- les inhibiteurs de la protéase du VIH, par exemple ritonavir,
- l'oméprazole ou le lansoprazole, utilisés pour traiter les ulcères de l'estomac,
- des traitements hormonaux avec de l'éthinylœstradiol (par exemple la pilule contraceptive) ou du danazol,
- les médicaments pour l'hypertension ou les troubles cardiaques, tels que nifédipine, nicardipine, diltiazem et vérapamil,
- les médicaments appelés « statines » utilisés pour traiter les taux élevés de cholestérol et de triglycérides,
- les anti-épileptiques phénytoïne ou phénobarbital,
- les corticoïdes prednisolone et méthylprednisolone,
- l'antidépresseur néfazodone,
- le millepertuis (*Hypericum perforatum*).

Veuillez informer votre médecin si vous prenez ou si vous avez besoin de prendre de l'ibuprofène, de l'amphotéricine B ou des antiviraux (par exemple l'aciclovir). Ils peuvent aggraver les problèmes rénaux ou nerveux lorsqu'ils sont pris avec ADOPORT.

Votre médecin doit également savoir si, pendant votre traitement avec ADOPORT, vous prenez des suppléments de potassium ou des diurétiques hyperkaliémants (par exemple amiloride, triamtèrene ou spironolactone), certains antalgiques (appelés anti-inflammatoires non stéroïdiens ou AINS, par exemple l'ibuprofène), des anticoagulants ou des médicaments oraux pour le diabète.

Interactions avec les aliments et les boissons

ADOPORT avec des aliments et boissons.

En général, ADOPORT doit être pris à jeun (l'estomac vide) ou au moins 1 heure avant ou 2 à 3 heures après un repas. Il faut éviter de consommer des pamplemousses ou du jus de pamplemousse pendant le traitement avec ADOPORT.

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Non modifié

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte, ou si vous envisagez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

ADOPORT est excrété dans le lait maternel. Vous ne devez donc pas allaiter pendant que vous prenez ADOPORT.

Sportifs

Non modifié

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines

Non modifié

Liste des excipients à effet notoire

ADOPORT contient du lactose.

Si vous avez été informé par votre médecin que vous êtes intolérant à certains sucres, veuillez contacter votre médecin avant de prendre ce médicament

3. COMMENT PRENDRE ADOPORT 5 mg, gélule ?

Instructions pour un bon usage

Non modifié

Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Assurez-vous d'obtenir bien le même médicament à base de tacrolimus à 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 deux fois par jour. Si son apparence n'est pas la même que d'habitude ou si la posologie a changé, consulter dès que possible votre médecin ou votre pharmacien pour vous assurer que vous prenez bien 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 immédiatement après la transplantation sont généralement de :

0,075 - 0,30 mg par kg de poids corporel par jour

En fonction de l'organe transplanté.

Votre posologie dépend de votre état général et des autres médicaments immunosuppresseurs que vous prenez. 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 de ADOPORT lorsque votre état sera stabilisé. Il vous expliquera avec précision combien de gélules vous devez prendre et à quelle fréquence.

Mode et voie d'administration

- ADOPORT doit être pris par voie orale deux fois par jour, habituellement le matin et le soir. En général, ADOPORT doit être pris à jeun (l'estomac vide) ou au moins 1 heure avant ou 2 à 3 heures après un repas.
- Les gélules doivent être avalées entières avec un verre d'eau.
- Il faut éviter de consommer des pamplemousses ou du jus de pamplemousse pendant le traitement avec ADOPORT.
- Prenez les gélules immédiatement après les avoir sorties de la plaquette.
- Ne pas avaler le dessiccant contenu dans le suremballage en aluminium.

Symptômes et instructions en cas de surdosage

Non modifié

Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses

Non modifié

Risque de syndrome de sevrage

Non modifié

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Description des effets indésirables

Comme tous les médicaments, ce médicament est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

ADOPORT diminue les mécanismes de défense de votre organisme pour vous empêcher de rejeter votre organe transplanté. Par conséquent, votre organisme ne sera pas aussi efficace que d'habitude pour lutter contre les infections. Pendant que vous prenez ADOPORT, vous pourrez donc être plus sensible que d'habitude aux infections de la peau, de la bouche, de l'estomac, des intestins, des poumons et de la voie urinaire.

Des effets sévères ont été rapportés, notamment des réactions allergiques et anaphylactiques. Des tumeurs bénignes et malignes, résultant de l'immunosuppression, ont été observées après le traitement par tacrolimus.

Effets indésirables graves

Si vous remarquez l'un des effets indésirables graves suivants, contactez votre médecin ou **allez immédiatement à l'hôpital** :

- Signes d'infection (par exemple fièvre, angine), de bleus et/ou de saignements inattendus.
- Apparition de réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie, angioœdème) : S'il survient un gonflement des paupières, du visage, des lèvres, de la bouche ou de la langue, si vous commencez à avoir des démangeaisons ou si vous avez des difficultés pour respirer ou avaler, ou si vous avez de très forts étourdissements.

Les effets indésirables graves suivants sont **fréquents** (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10) :

- bleus ou saignements inhabituels, dont vomissements de sang ou traces de sang dans les selles,
- crises convulsives,
- jaunissement de la peau et du blanc de l'œil, fatigue ou fièvre inhabituelle, urines de couleur sombre (signes d'inflammation du foie).

Les effets indésirables graves suivants sont **peu fréquents** (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 100) :

- coma, accident vasculaire cérébral, paralysie,
- battements irréguliers du cœur ou arrêt cardiaque,
- état de choc.

Les effets indésirables graves suivants sont **rares** (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 1000) :

- sensation d'oppression dans la poitrine,
- difficultés respiratoires aiguës,
- maladie grave avec formation de vésicules sur la peau, dans la bouche, au niveau des yeux et des organes génitaux.

Les effets indésirables graves suivants sont **très rares** (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10 000) :

- douleurs pour uriner avec du sang dans les urines,
 - maladie grave avec formation d'ulcérations dans la bouche, sur les lèvres et au niveau de la peau.
- Tous ces effets indésirables sont graves. Vous pouvez avoir besoin d'une prise en charge médicale urgente.

Autres effets indésirables éventuels

Les effets indésirables suivants sont **très fréquents** (peuvent toucher plus de 1 patient sur 10) :

- hypertension,
- tremblements, maux de tête, insomnies,
- diarrhées, nausées,
- troubles rénaux,

- augmentation du taux de sucre dans le sang, diabète sucré, augmentation du taux de potassium dans le sang.

Les effets indésirables suivants sont **fréquents** (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10) :

- diminution du nombre de cellules sanguines (plaquettes, globules rouges ou globules blancs), augmentation du nombre de globules blancs, modification du nombre de globules rouges, diminution du flux sanguin dans les vaisseaux du cœur, augmentation des battements cardiaques, saignements, obstruction partielle ou complète des vaisseaux sanguins, hypotension,
- troubles de la conscience, fourmillements et engourdissement (parfois douloureux) dans les mains et les pieds, vertiges, difficultés à écrire, troubles nerveux,
- signes d'anxiété, confusion et désorientation, dépression, modifications de l'humeur, cauchemars, hallucinations, troubles mentaux,
- vision trouble, augmentation de la sensibilité à la lumière, troubles oculaires,
- bourdonnements dans les oreilles,
- essoufflement, modifications du tissu pulmonaire, accumulation de liquide autour des poumons, inflammation du pharynx, toux, état grippal,
- inflammations ou ulcères provoquant des douleurs abdominales ou des diarrhées, inflammations ou ulcères dans la bouche, accumulation de liquide dans l'abdomen, vomissements, douleurs abdominales, indigestion, constipation, flatulences (« gaz »), ballonnements, selles molles, troubles gastriques,
- anomalies des enzymes hépatiques et du fonctionnement du foie,
- démangeaisons, éruptions, perte de cheveux, acné, transpiration excessive,
- insuffisance du fonctionnement des reins, diminution de la production d'urine, gêne ou douleur pour uriner,
- douleurs dans les articulations, les membres ou le dos, crampes musculaires,
- diminution des taux sanguins de magnésium, phosphate, potassium, calcium ou sodium, surcharge hydrique, augmentation des 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,
- faiblesse générale, fièvre, accumulation de liquide dans votre corps, douleur et gêne, augmentation de l'enzyme phosphatase alcaline dans le sang, prise de poids, altération de la perception de la température,
- un très petit nombre de patient traités par tacrolimus ont développé un cancer des tissus lymphoïdes et de la peau, comme cela peut arriver chez les patients prenant ce type de médicament,
- fonctionnement insuffisant de votre organe transplanté.

Les effets indésirables suivants sont **peu fréquents** (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 100) :

- anomalies de la coagulation, diminution du nombre de toutes les cellules sanguines, diminution du fonctionnement de votre cœur, affection du muscle cardiaque, augmentation du volume du cœur, accélération du rythme cardiaque, anomalies de l'ECG, troubles du pouls et de la fréquence cardiaque, caillot sanguin dans une veine d'un membre,
- hémorragie cérébrale, troubles cérébraux, troubles de l'élocution et du langage, problèmes de mémoire
- opacité du cristallin,
- troubles de l'audition,
- difficultés à respirer, troubles des voies respiratoires, asthme,
- occlusion intestinale, péritonite, douleurs sévères en haut de l'estomac, augmentation du taux de l'enzyme amylase dans le sang, reflux du contenu de l'estomac dans la gorge, évacuation gastrique retardée,
- impossibilité d'uriner, règles douloureuses et pertes menstruelles anormales,
- dermatite, sensation de brûlure au soleil,
- troubles articulaires,
- déshydratation, diminution des taux de protéines ou de sucre dans le sang, augmentation du taux de phosphate dans le sang,
- défaillance de certains organes, état grippal, 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, augmentation de l'enzyme lactate déshydrogénase dans le sang, perte de poids.

Les effets indésirables suivants sont **rares** (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 1000) :

- petits saignements cutanés dus à des caillots sanguins, accumulation de liquide autour du cœur,
- augmentation de la raideur musculaire,
- cécité,
- surdité,
- difficultés respiratoires aiguës,
- occlusion intestinale partielle, formation d'un kyste dans votre pancréas, troubles de la circulation sanguine dans le foie,
- développement excessif du système pileux,
- soif, chutes, diminution de la mobilité, ulcère.

Les effets indésirables suivants sont **très rares** (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10 000) :

- anomalies de l'échocardiogramme,
- faiblesse musculaire,
- insuffisance hépatique, rétrécissement des canaux biliaires,
- augmentation du tissu adipeux.

Des cas d'érythroblastopénie (diminution très importante du nombre des globules rouges), d'agranulocytose (diminution très importante du nombre des globules blancs) et d'anémie hémolytique (diminution du nombre des globules rouges due à une dégradation anormale) ont été rapportés.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. 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 Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament

5. COMMENT CONSERVER ADOPORT 5 mg, gélule ?

Non modifié

Date de péremption

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette après {EXP}. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Utiliser toutes les gélules dans l'année qui suit l'ouverture du suremballage en aluminium.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C après ouverture du suremballage en aluminium.

Prenez les gélules immédiatement après les avoir sorties de la plaquette.

Conditions de conservation

Non modifié

Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ni 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. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Liste complète des substances actives et des excipients

Non modifié

Forme pharmaceutique et contenu

Non modifié

Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent

Titulaire

Non modifié

Exploitant

Non modifié

Fabricant

Non modifié

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Non modifié

Date d'approbation de la notice

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est le {date}.

AMM sous circonstances exceptionnelles

Non modifié

Informations Internet

Non modifié

Informations réservées aux professionnels de santé

Non modifié

Autres

Non modifié