

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TACROLIMUS SANDOZ 5 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Gélules de gélatine blanche opaque et orange portant les inscriptions en noir « 645 » et le logo Sandoz, contenant une poudre de couleur blanche à blanc cassé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Prévention du rejet du greffon chez les transplantés hépatiques, rénaux ou cardiaques.

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement par tacrolimus 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 du tacrolimus, 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 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). 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 au tacrolimus.

Généralités

Les recommandations posologiques initiales présentées ci-dessous ne sont données qu'à titre indicatif. La posologie de tacrolimus 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.

Le tacrolimus 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.

Le tacrolimus est administré en règle générale en association avec d'autres immunosuppresseurs en période initiale postopératoire. La dose de tacrolimus 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 thermoformée. 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 tacrolimus 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 du tacrolimus est réduite pendant la période post-transplantation. Il est possible dans certains cas d'arrêter les autres traitements immunosuppresseurs concomitants et d'utiliser ainsi le tacrolimus 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.

Traitement du rejet - Adultes et enfants

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

En cas de substitution par le tacrolimus, 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 le tacrolimus, 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 tacrolimus 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 du tacrolimus 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 le tacrolimus. L'amélioration de l'état du patient après la transplantation peut modifier la pharmacocinétique du tacrolimus et nécessiter des adaptations ultérieures de la posologie.

Traitement du rejet - Adultes et enfants

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

En cas de substitution par le tacrolimus, 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 le tacrolimus, 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

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

Après traitement d'induction par des anticorps, le traitement par tacrolimus 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 le tacrolimus 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 tacrolimus 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

Le tacrolimus 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 le tacrolimus 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 tacrolimus 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 le tacrolimus 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 du tacrolimus est réduite pendant la période post-transplantation. L'amélioration de l'état du patient après la transplantation peut modifier la pharmacocinétique du tacrolimus et nécessiter des adaptations ultérieures de la posologie.

Traitement du rejet - Adultes et enfants

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.

Chez l'adulte, en cas de substitution par le tacrolimus, 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 le tacrolimus, 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 le tacrolimus, 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. Le tacrolimus 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 du tacrolimus n'est pas affectée par la fonction rénale, aucune adaptation de la posologie ne devrait être 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).

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 tacrolimus (voir rubriques 4.4 et 4.5). Le traitement par tacrolimus doit être instauré en tenant compte des concentrations sanguines de ciclosporine et de l'état clinique du patient. L'administration de tacrolimus 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.

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 tacrolimus 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 tacrolimus 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 du tacrolimus, les modifications des concentrations sanguines peuvent n'apparaître que plusieurs jours après en cas d'adaptation posologique. Les concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus 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 du tacrolimus (voir rubrique 4.5).

L'analyse des études cliniques suggère 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.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité au tacrolimus ou à d'autres macrolides.
- Hypersensibilité à l'un des excipients.

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 TACROLIMUS SANDOZ 5 mg, gélule, 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.

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 TACROLIMUS SANDOZ 5 mg, gélule contient du lactose, il ne doit pas être administré 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 nicardipine, 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, dapsonne, 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.

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, 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.

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

Grossesse

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. A ce jour, il n'y a pas d'autres données épidémiologiques pertinentes disponibles. 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 (incidence de 8 sur 111 nouveau-nés, soit 7,2 %) 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

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.

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.

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 :  panchements 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 : sibil us, 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, alopécie, 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'énervement, 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).

4.9. Surdosage

L'expérience en matière de surdosage est limitée. Plusieurs cas de surdosage accidentel ont été rapportés, 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.

Etant 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'hémodilution ou l'hémodiafiltration 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 activé) peuvent être efficaces s'ils sont administrés rapidement après l'ingestion du médicament.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteur de la calcineurine, code ATC : L04A D02

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

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 lymphokines.

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- γ) et l'expression du récepteur de l'interleukine-2.

Résultats des données publiées dans d'autres transplantations d'organes *de novo*

Le tacrolimus est devenu un traitement reconnu comme immunosuppresseur primaire après transplantation pancréatique, pulmonaire ou intestinale. Dans des études prospectives publiées, le tacrolimus 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 tacrolimus dans ces études publiées apparaît similaire à celui qui a été rapporté dans les grandes études où le tacrolimus 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 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 (Treede et al. 3rd ICI San Diego, US, 2004;Abstract 22).

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 du 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 %) (Treede et al., J Heart Lung Transplant 2001;20:511).

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 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^{ème} jour et entre 5 et 10 ng/ml après le 6^{ème} 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 (Bechstein et al., Transplantation 2004;77:1221).

Transplantation intestinale

L'expérience clinique monocentrique publiée, sur l'utilisation du tacrolimus 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, était 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 (Abu-Elmagd et al., Ann Surg 2001;234:404).

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 bicompartmental.

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

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.

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. Il a été observé une diminution de la viabilité, de la croissance et du poids de naissance de la descendance.

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Contenu de la gélule :

Hypromellose (Methocel E6 LV)

Lactose monohydraté

Croscarmellose sodique

Stéarate de magnésium

Enveloppe de la gélule :

Gélatine

Dioxyde de titane (E 171)

Laurylsulfate de sodium

Laurate de sorbitan

Oxyde de fer rouge (E 172)

Encre d'impression de l'enveloppe de la gélule :

Gomme laque

Oxyde de fer noir (E 172)

Hydroxyde de potassium

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans

Après ouverture de l'emballage : 1 an.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées PVC/PE/PVDC/Aluminium dans un suremballage en aluminium contenant un dessicant.

Boîtes de 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90 et 100 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

SANDOZ

49 AVENUE GEORGES POMPIDOU
92593 LEVALLOIS-PERRET CEDEX

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

- 374 854-9 ou 34009 374 854 9 4 : 10 gélules sous plaquette thermoformée (PVC/PE/PVDC/Aluminium) dans un suremballage en aluminium
- 374 855-5 ou 34009 374 855 5 5 : 30 gélules sous plaquette thermoformée (PVC/PE/PVDC/Aluminium) dans un suremballage en aluminium
- 374 856-1 ou 34009 374 856 1 6 : 50 gélules sous plaquette thermoformée (PVC/PE/PVDC/Aluminium) dans un suremballage en aluminium

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

[à compléter par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Prescription initiale hospitalière d'une durée de 6 mois.

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

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

NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire

Boîte carton

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TACROLIMUS SANDOZ 5 mg, gélule

Tacrolimus

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélule

Boîte de 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90 ou 100 gélules.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS

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

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

Mise en garde : ce médicament doit être pris deux fois par jour.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

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

Lire la notice pour la bonne élimination du médicament.

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

Titulaire

SANDOZ

49 AVENUE GEORGES POMPIDOU
92593 LEVALLOIS-PERRET CEDEX

Exploitant

SANDOZ

49 AVENUE GEORGES POMPIDOU
92593 LEVALLOIS-PERRET CEDEX

Fabricant

Sans objet.

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

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Prescription initiale hospitalière d'une durée de 6 mois.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Conformément à la réglementation en vigueur.

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

Sans objet.

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

NATURE/TYPE Plaquettes / Films

Plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TACROLIMUS SANDOZ 5 mg, gélule

Tacrolimus

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

Titulaire

SANDOZ

Exploitant

SANDOZ

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

5. AUTRES

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires

Suremballage en aluminium

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

TACROLIMUS SANDOZ 5 mg, gélule

Tacrolimus

Voie orale

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

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

4. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

XX gélules

6. AUTRES

Sans objet.

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

TACROLIMUS SANDOZ 5 mg, gélule

Tacrolimus

Encadré

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Sommaire notice

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que TACROLIMUS SANDOZ 5 mg, gélule et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre TACROLIMUS SANDOZ 5 mg, gélule ?
3. Comment prendre TACROLIMUS SANDOZ 5 mg, gélule ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver TACROLIMUS SANDOZ 5 mg, gélule ?
6. Informations supplémentaires.

1. QU'EST-CE QUE TACROLIMUS SANDOZ 5 mg, gélule ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Classe pharmacothérapeutique

TACROLIMUS SANDOZ 5 mg, gélule appartient à une classe de médicaments appelés immunosuppresseurs.

Indications thérapeutiques

Après votre transplantation d'organe (par exemple foie, rein ou cœur), votre système immunitaire va essayer de rejeter le nouvel organe. TACROLIMUS SANDOZ est utilisé pour contrôler la réponse immunitaire de votre organisme en permettant à votre corps d'accepter l'organe transplanté.

TACROLIMUS SANDOZ est souvent utilisé en association avec d'autres médicaments qui inhibent également le système immunitaire.

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

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

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Sans objet.

Contre-indications

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

- Si vous êtes allergique (hypersensible) au tacrolimus ou à l'un des autres composants contenus dans TACROLIMUS SANDOZ.

- 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

Faites attention avec TACROLIMUS SANDOZ 5 mg, gélule :

- 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 TACROLIMUS SANDOZ 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 TACROLIMUS SANDOZ que vous prenez.
- Limitez votre exposition au soleil et aux rayons U.V. lorsque vous prenez TACROLIMUS SANDOZ 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 TACROLIMUS SANDOZ 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 TACROLIMUS SANDOZ, 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 TACROLIMUS SANDOZ 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 TACROLIMUS SANDOZ 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

Prise d'autres médicaments :

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.

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

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, utilisé 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*).

TACROLIMUS SANDOZ ne doit pas être pris avec de la ciclosporine.

Votre médecin doit également savoir si, pendant votre traitement avec TACROLIMUS SANDOZ, vous prenez des suppléments de potassium ou des diurétiques hyperkaliémiants (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.

L'utilisation d'ibuprofène, d'amphotéricine B ou d'antiviraux (par exemple l'aciclovir) peuvent aggraver les problèmes rénaux ou nerveux lorsqu'ils sont pris avec TACROLIMUS SANDOZ.

Interactions avec les aliments et les boissons

Aliments et boissons

En général, TACROLIMUS SANDOZ 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 TACROLIMUS SANDOZ.

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Sans objet.

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Grossesse et allaitement

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

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

Sportifs

Sans objet.

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

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 TACROLIMUS SANDOZ. Ces effets sont plus fréquemment observés lorsque TACROLIMUS SANDOZ est pris en même temps que des boissons alcoolisées.

Liste des excipients à effet notoire

Informations importantes concernant certains composants de TACROLIMUS SANDOZ 5 mg, gélule :

TACROLIMUS SANDOZ 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 TACROLIMUS SANDOZ 5 mg, gélule ?

Instructions pour un bon usage

Sans objet.

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

Respecter toujours la posologie de TACROLIMUS SANDOZ indiquée par votre médecin.

En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien. La dose habituelle est la suivante :

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 TACROLIMUS SANDOZ 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

- TACROLIMUS SANDOZ doit être pris par voie orale deux fois par jour, habituellement le matin et le soir. En général, TACROLIMUS SANDOZ 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 TACROLIMUS SANDOZ.
- Prenez les gélules immédiatement après les avoir sorties de la plaquette thermoformée.
- Ne pas avaler le dessiccant contenu dans le suremballage en aluminium.

Symptômes et instructions en cas de surdosage

Si vous avez pris plus de TACROLIMUS SANDOZ 5 mg, gélule que vous n'auriez dû :

Si vous avez pris accidentellement trop de TACROLIMUS SANDOZ ou si quelqu'un d'autre a pris accidentellement votre médicament, consultez votre médecin ou contactez le service d'urgences de l'hôpital le plus proche, immédiatement.

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

Si vous oubliez de prendre TACROLIMUS SANDOZ 5 mg, gélule :

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous avez oublié de prendre vos gélules de TACROLIMUS SANDOZ, attendez le moment de la prochaine prise et continuez à prendre les doses comme auparavant.

Risque de syndrome de sevrage

Si vous arrêtez de prendre TACROLIMUS SANDOZ 5 mg, gélule :

L'arrêt du traitement par TACROLIMUS SANDOZ 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 INDESIRABLES EVENTUELS ?

Description des effets indésirables

Comme tous les médicaments, TACROLIMUS SANDOZ 5 mg, gélule est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

TACROLIMUS SANDOZ 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 TACROLIMUS SANDOZ, 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** (touchent 1 à 10 patients sur 100) :

- 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** (touchent 1 à 10 patients sur 1000) :

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

Les effets indésirables graves suivants sont **rare**s (touchent 1 à 10 patients sur 10 000) :

- 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 rare**s (touchent moins de 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** (touchent 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** (touchent 1 à 10 patients sur 100) :

- 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** (touchent 1 à 10 patients sur 1000) :

- 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 **rare**s (touchent 1 à 10 patients sur 10 000) :

- 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 rare**s (touchent moins de 1 patient sur 10 000) :

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

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si certains effets indésirables deviennent graves, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien. Cependant, n'interrompez pas votre traitement avant d'en avoir discuté au préalable avec votre médecin.

5. COMMENT CONSERVER TACROLIMUS SANDOZ 5 mg, gélule ?

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

Date de péremption

Ne pas utiliser TACROLIMUS SANDOZ après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette après {EXP }. La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

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

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

Conditions de conservation

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

Pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

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

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Liste complète des substances actives et des excipients

Que contient TACROLIMUS SANDOZ 5 mg, gélule ?

La substance active est :

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

Les autres composants sont :

Contenu de la gélule : lactose monohydraté, hypromellose, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium.

Enveloppe de la gélule : gélatine, dioxyde de titane (E 171), laurylsulfate de sodium, laurate de sorbitan, oxyde de fer rouge (E 172).

Encre d'impression de l'enveloppe de la gélule : gomme laque, oxyde de fer noir (E 172), hydroxyde de potassium.

Forme pharmaceutique et contenu

Qu'est ce que TACROLIMUS SANDOZ 5 mg, gélule et contenu de l'emballage extérieur ?

TACROLIMUS SANDOZ 5 mg, gélule se présente sous la forme de gélules avec un corps blanc opaque portant l'inscription « 645 » et un capuchon de couleur orange imprimé du logo Sandoz, contenant une poudre de couleur blanche à blanc cassé.

TACROLIMUS SANDOZ 5 mg, gélule est présenté sous plaquette thermoformée en PVC/PE/PVDC/Aluminium, dans un suremballage en aluminium, contenant un dessiccant protégeant les gélules de l'humidité. Le dessiccant ne doit pas être avalé.

Des présentations de 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90 et 100 gélules sont disponibles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

SANDOZ

49 AVENUE GEORGES POMPIDOU
92593 LEVALLOIS-PERRET CEDEX

Exploitant

SANDOZ

49 AVENUE GEORGES POMPIDOU
92593 LEVALLOIS-PERRET CEDEX

Fabricant

SALUTAS PHARMA GMBH

OTTO-VON-GUERICKE- ALLEE 1
D- 39179 BARLEBEN
ALLEMAGNE

ou

SALUTAS PHARMA GMBH

DIESELSTRASSE 5
D- 70839 GERLINGEN
ALLEMAGNE

ou

LEK PHARMACEUTICALS D.D.
VEROVSKOVA 57
1526 LJUBLJANA
SLOVENIE

ou

S.C. SANDOZ S.R.L.
STR. LIVENZENI NR. 7A
RO-540472 TARGU MURES
ROUMANIE

ou

LEK S.A.
UI. DOMANIEWSKA 50C
02-672 WARSZAWA
POLOGNE

ou

LEK PHARMACEUTICALS D.D.
TRIMLINI 2D
9220 LENDAVALA
SLOVENIE

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

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :

Selon la réglementation en vigueur.

Date d'approbation de la notice

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

AMM sous circonstances exceptionnelles

Sans objet.

Informations Internet

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Afssaps (France).

Informations réservées aux professionnels de santé

Sans objet.

Autres

Sans objet.