

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**ADOPORT 5 mg, gélule**

#### 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

Gélule.

Gélules de gélatine blanche opaque et orange contenant une poudre de couleur blanche à blanc cassé (longueur : 15,8 mm).

#### 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

###### Généralité

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.

###### Posologie

Les recommandations posologiques initiales présentées ci-dessous ne sont données qu'à titre indicatif. La posologie du 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. Il convient d'avertir les patients de ne pas avaler le dessicant. 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).

#### Population pédiatrique

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 listés en rubrique 6.1.

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

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 surexposition au tacrolimus. Les patients doivent être maintenus sous une même formulation contenant du tacrolimus avec le schéma posologique quotidien correspondant ; la formulation ou le schéma posologique ne doivent être modifiés que sous la surveillance étroite d'un spécialiste en transplantation (voir rubriques 4.2 et 4.8).

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.

#### Substances ayant un potentiel d'interaction

Lorsque des substances ayant un potentiel d'interaction (voir rubrique 4.5) - en particulier les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que télaprévir, bocéprévir, ritonavir, kétoconazole, voriconazole, itraconazole, téli-thromycine ou clarithromycine) ou les inducteurs du CYP3A4 (tels que rifampicine, rifabutine) - sont associées au tacrolimus, les concentrations sanguines du tacrolimus doivent être surveillées afin d'ajuster la dose de tacrolimus si nécessaire afin de maintenir une exposition similaire au tacrolimus.

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).

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 apports élevés en potassium ou en diurétiques épargneurs de potassium doivent être évités (voir rubrique 4.5).

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

## Vaccination

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

## Troubles gastro-intestinaux

Une perforation gastro-intestinale a été rapportée chez des patients traités par du tacrolimus. Comme la perforation gastro-intestinale est un événement médical important qui peut mettre la vie du patient en danger ou dans un état grave, des traitements adéquats devront être considérés immédiatement après l'apparition de symptômes ou des signes suspects.

Comme les niveaux de tacrolimus dans le sang peuvent changer de façon significative pendant les épisodes de diarrhée, une surveillance accrue des concentrations du tacrolimus est recommandée au cours des épisodes de diarrhée.

## Troubles cardiaques

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 maximums 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 et peut provoquer la survenue de torsades de pointe. La prudence s'impose chez les patients ayant des facteurs de risques de prolongation du QT, y compris les patients ayant des antécédents familiaux ou personnels de prolongation du QT, insuffisance cardiaque congestive, bradyarythmie et anomalie des électrolytes. Une attention doit aussi être apportée aux patients présentant un syndrome congénital du QT long diagnostiqué ou suspecté ou une prolongation du QT acquis ou les patients qui ont un traitement concomitant connu pour prolonger l'intervalle QT, induire des anomalies des électrolyte ou connu pour augmenter l'exposition au tacrolimus (voir rubrique 4.5).

## Troubles lymphoprolifératifs et affections malignes

Des syndromes lymphoprolifératifs associés au virus de l'Epstein Barr (EBV) ont été rapportés chez des patients traités par tacrolimus (voir rubrique 4.8). 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.

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 en portant des 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).

### Syndrome d'encéphalopathie postérieur réversible (SEPR)

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.

### Infections opportunistes

Les patients traités par immunosuppresseurs, dont 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, compte 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.

### Aplasie pure des globules rouges

Des cas d'aplasie pure des globules rouges (PRCA) ont été rapportés chez des patients traités avec le tacrolimus

Tous ces patients présentaient des facteurs de risque d'aplasie pure des globules rouges, tels qu'une infection à parvovirus B19, une maladie sous-jacente ou des traitements concomitants en lien avec l'aplasie pure des globules rouges.

### Excipients

Comme ce médicament 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 fortement recommandé de surveiller étroitement les concentrations sanguines de tacrolimus ainsi que la prolongation du QT (avec un ECG), la fonction rénale et autres effets indésirables lors de toute administration concomitante de substances pouvant modifier le métabolisme par le CYP3A4 et d'interrompre ou 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, nelfinavir, saquinavir) ou les inhibiteurs de protéase VHC (par exemple le télaprévir, le bocéprévir). 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, l'amiodarone, 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.

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.

#### Autres interactions susceptibles d'augmenter les taux sanguins de tacrolimus

Le tacrolimus est fortement lié aux protéines plasmatiques. Les interactions possibles avec d'autres médicaments connus pour avoir une forte affinité pour les protéines plasmatiques doivent être considérées (par exemple AINS, anticoagulants oraux ou antidiabétiques oraux).

Autres interactions potentielles pouvant augmenter l'exposition systémique du tacrolimus incluent l'agent procinétique métoclopramide, la cimétidine et le magnésium-aluminium-hydroxyde.

#### 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 hyperkaliémiants (par exemple amiloride, triamtérène ou spironolactone) doivent être évités (voir rubrique 4.4).

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

## 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

### Grossesse

Les données observées chez l'Homme montrent que le tacrolimus peut traverser la barrière foëto-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 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 foetus. 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 foetus ont été observés à des doses maternotoxiques (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.

### Fertilité

De par une diminution du nombre et de la motilité des spermatozoïdes, la fertilité des rats mâles a été altérée par le tacrolimus (voir rubrique 5.3).

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

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

## 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, hypoprotéinémie, 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, électrocardiogramme avec QT prolongé, torsade de pointes.

### 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 hépatique, 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'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).

#### **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](http://www.ansm.sante.fr).

## **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 hypercréatinémie, 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'hémofiltration 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 : L04AD02.**

#### 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- $\gamma$ ) 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 dû être convertis au tacrolimus, que de patients sous tacrolimus convertis à la ciclosporine ( $n = 2$ ) ( $p = 0,02$ ) (Keenan et al. Ann Thoracic Surg 1995;60:580).

Dans une autre étude bicentrique, 26 patients ont été randomisés dans le groupe tacrolimus versus 24 patients dans le groupe ciclosporine. Le traitement par tacrolimus a été initié en perfusion intraveineuse continue à la dose de 0,05 mg/kg/jour, puis par voie orale à une dose de 0,1 à 0,3 mg/kg/jour avec ensuite des adaptations de la posologie pour obtenir des concentrations résiduelles cibles comprises entre 12 et 15 ng/ml. Les taux de survie à un an ont été de 73,1 % dans le groupe tacrolimus versus 79,2 % dans le groupe ciclosporine. Après transplantation pulmonaire, les patients ne présentant pas de rejet aigu ont été plus nombreux dans le groupe tacrolimus à 6 mois (57,7 % versus 45,8 %) et à 1 an (50 % versus 33,3 %) (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<sup>ème</sup> jour et entre 5 et 10 ng/ml après le 6<sup>ème</sup> mois. La survie à un an du pancréas a été significativement supérieure avec le tacrolimus: 91,3 % *versus* 74,5 % avec la ciclosporine ( $p < 0,0005$ ), alors que la survie du greffon rénal a été similaire dans les deux groupes. Au total, chez 34 patients la ciclosporine a été substituée par le tacrolimus, alors que 6 patients seulement traités par tacrolimus ont dû recevoir un autre traitement (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<sub>max</sub>) 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<sub>max</sub> (50 %) ainsi qu'une augmentation du t<sub>max</sub> (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<sub>max</sub> (15 à 38 %) et une augmentation du t<sub>max</sub> (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  $\alpha$ -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  $^{14}\text{C}$ , la plupart de la radioactivité est éliminée dans les fèces. Environ 2 % de la radioactivité est éliminée dans les urines. Moins de 1 % du tacrolimus est retrouvé sous forme inchangée dans les urines et les fèces, indiquant que le tacrolimus est presque totalement métabolisé avant d'être éliminé principalement par voie biliaire.

## **5.3. Données de sécurité préclinique**

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

Lorsque le tacrolimus est administré par voie intraveineuse en perfusion rapide injection/bolus à une dose de 0,1 à 1,0 mg/kg, un allongement du QTc a été observé chez certaines espèces animales. Les concentrations sanguines maximales obtenues avec ces doses étaient au-dessus de 150 ng/ml, qui est plus de 6 fois plus élevée que les concentrations maximales moyennes observées avec le tacrolimus dans la transplantation clinique. Chez le rat et le lapin, une toxicité embryofœtale a été observée et était limitée à des doses maternotoxiques. Chez le rat femelle, les fonctions de la reproduction, y compris la parturition ont été altérées. 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 (E464)

Lactose monohydraté

Croscarmellose sodique (E468)

Stéarate de magnésium (E572)

Enveloppe de la gélule :

Gélatine

Dioxyde de titane (E 171)

Laurylsulfate de sodium

Laurate de sorbitan

Oxyde de fer rouge (E 172)

### 6.2. Incompatibilités

Le tacrolimus n'est pas compatible avec le PVC. Les tubulures, seringues et autres équipements utilisés pour préparer et administrer une suspension à base du contenu des gélules de tacrolimus ne doivent pas contenir de PVC.

### 6.3. Durée de conservation

2 ans.

Après ouverture de l'emballage : 1 an. A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

### 6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

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

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

Plaquettes 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 médicament 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

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

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

---

### **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I.

Médicament soumis à 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

**ADOPORT 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

Excipient à effet notoire : lactose

Voir la notice pour plus d'informations.

#### 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.

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

Tenir hors de la vue et de la portée 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}

Après ouverture du suremballage : 1 an.

#### 9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

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

Après ouverture du suremballage : à conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

#### **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  
92300 LEVALLOIS-PERRET

##### **Exploitant**

##### **SANDOZ**

49 AVENUE GEORGES POMPIDOU  
92300 LEVALLOIS-PERRET

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

Médicament autorisé N° :

#### **13. NUMERO DU LOT**

Lot {numéro}

#### **14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I.

Médicament soumis à 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 OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**NATURE/TYPE PLAQUETTES / FILMS**

Plaquette (PVC/PE/PVDC/Aluminium).

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

**ADOPORT 5 mg, gélule**

Tacrolimus

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

**SANDOZ**

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

**4. NUMERO DU 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

**ADOPORT 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.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

### 4. NUMERO DU 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

**ADOPORT 5 mg, gélule**

**Tacrolimus**

#### 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. Voir rubrique 4.

#### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que ADOPORT 5 mg, gélule et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre ADOPORT 5 mg, gélule ?
3. Comment prendre ADOPORT 5 mg, gélule ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver ADOPORT 5 mg, gélule ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

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

Classe pharmacothérapeutique : L04AD02

ADOPORT appartient à un groupe de médicaments appelés immunosuppresseurs.

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

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

Vous pouvez également recevoir ADOPORT 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 ADOPORT 5 mg, gélule ?

**Ne prenez jamais ADOPORT 5 mg, gélule :**

- 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).

#### Avertissements et précautions

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

- Vous avez besoin de 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 d'ADOPORT pour vous.
- 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 d'ADOPORT dont vous avez besoin. En cas de doute, veuillez consulter votre médecin avant de prendre tout produit ou médicament à base de plantes.
- Si vous avez des problèmes de foie ou si vous avez eu une maladie qui a pu affecter votre foie, veuillez en parler à votre médecin car cela peut influencer sur la dose d'ADOPORT que vous recevez.
- Si vous ressentez une forte douleur abdominale accompagnée ou non avec d'autres symptômes, tels que des frissons, de la fièvre, des nausées ou des vomissements.
- 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 d'ADOPORT que vous prenez.
- Si vous avez une altération de l'activité électrique de votre cœur appelé « prolongement QT ».
- Limitez votre exposition au soleil et aux rayons UV, 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 un traitement immunosuppresseur.
- Si vous devez recevoir une vaccination, veuillez en parler au préalable à votre médecin. Il vous conseillera sur la conduite à tenir.
- Les patients traités par ADOPORT ont rapporté avoir une augmentation du risque de développer des troubles lymphoprolifératif (voir rubrique 4). Demandez à votre médecin pour des conseils spécifiques sur ces troubles.

## Enfants

Sans objet.

## 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 d'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 interruption, une augmentation ou une diminution de la posologie d'ADOPORT.

Vous devrez en particulier informer votre médecin si vous prenez, ou avez récemment pris des médicaments avec les substances actives suivantes :

- les médicaments antifongiques et antibiotiques, en particulier les antibiotiques appelés macrolides, utilisés dans le traitement des infections par exemple kétoconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole, clotrimazole, érythromycine, clarithromycine, josamycine et rifampicine,
- les inhibiteurs de la protéase du VIH (par exemple ritonavir, nelfinavir, saquinavir) utilisés dans le traitement du VIH,
- les inhibiteurs de protéase VHC (par exemple télaprévir, bocéprévir) utilisés dans le traitement de l'hépatite C,
- les médicaments pour traiter l'ulcère de l'estomac et les reflux acides (par exemple l'oméprazole, le lansoprazole ou la cimétidine),
- antiémétiques, utilisés pour traiter les nausées et vomissements (par exemple : métoclopramide),
- magnésium-aluminium-hydroxide (antiacide), utilisé pour traiter les brûlures d'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,
- médicaments anti arythmiques (amiodarone) utilisés dans le contrôle de l'arythmie (battements irréguliers du cœur),
- 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 méthyprednisolone,
- l'antidépresseur néfazodone,
- le millepertuis (*Hypericum perforatum*).

Informez 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). Ces médicaments 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 hyperkaliémisants (par exemple amiloride, triamtérène ou spironolactone), certains antalgiques (appelés anti-inflammatoires non stéroïdiens ou AINS, par exemple l'ibuprofène), des anticoagulants ou des médicaments oraux pour le diabète.

Si vous avez besoin de recevoir des vaccinations, veuillez en informer votre médecin au préalable.

### **ADOPORT 5 mg, gélule 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.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte, ou planifiez 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**

Sans objet.

### **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 ADOPORT. Ces effets sont plus fréquemment observés lorsque ADOPORT est pris en même temps que des boissons alcoolisées.

### **ADOPORT 5 mg, gélule 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 ?**

Le tacrolimus n'est pas compatible avec le PVC. Les tubulures, seringues et autres équipements utilisés pour préparer et administrer une suspension à base du contenu des gélules de tacrolimus ne doivent pas contenir de PVC.

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. 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, consultez 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.

- 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.
- Prenez les gélules immédiatement après les avoir sorties de la plaquette.
- Il faut éviter de consommer des pamplemousses ou du jus de pamplemousse pendant le traitement avec ADOPORT.
- Ne pas avaler le dessicant contenu dans le suremballage en aluminium.

#### **Si vous avez pris plus de ADOPORT 5 mg, gélule que vous n'auriez dû :**

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

#### **Si vous oubliez de prendre ADOPORT 5 mg, gélule :**

Si vous avez oublié de prendre vos gélules de ADOPORT, attendez le moment de la prochaine prise et continuez à prendre les doses comme auparavant. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

#### **Si vous arrêtez de prendre ADOPORT 5 mg, gélule :**

L'arrêt du traitement par ADOPORT 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 ?**

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

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 secondaires graves peuvent se produire, y compris ceux énumérés ci-dessous.**

Prévenez immédiatement votre médecin si vous avez ou pensez avoir l'un des effets indésirables graves suivants :

- Des infections opportunistes (bactérienne, fongique, virale et protozoaire): diarrhée prolongée, fièvre et maux de gorge.
- Des tumeurs bénignes et malignes ont été rapportées après le traitement en raison de l'immunosuppression.
- Un purpura thrombopénique thrombotique (ou TTP) une condition caractérisée par de la fièvre et des bleus sous la peau, pouvant apparaître comme têtes d'épingles rouges, avec ou sans fatigue extrême inexplicée, confusion, jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse), avec des symptômes d'insuffisance rénale aiguë (peu ou pas de production d'urine).
- Des cas d'aplasie pure des globules rouges (une réduction très grave dans le nombre de globules rouges dans le sang) et une anémie hémolytique (diminution du nombre de globules rouges dues à une rupture anormale accompagnée de fatigue) ont été rapportés. Vous pouvez n'avoir aucun symptôme ou en fonction de la gravité de l'état, vous pouvez ressentir : de la fatigue, de l'apathie, une peau anormalement pâle (pâleur), de l'essoufflement, des étourdissements, des maux de tête, des douleurs thoraciques et de la froideur dans les mains et les pieds.
- Des cas d'agranulocytose (un nombre fortement réduit de globules blancs accompagnée d'ulcères dans la bouche, de fièvre et d'infection (s)). Vous pouvez n'avoir aucun symptôme ou vous pouvez ressentir une fièvre soudaine, des frissons et des maux de gorge.
- Des réactions allergiques et anaphylactiques avec les symptômes suivants: une éruption cutanée avec démangeaisons soudaine (urticaire), gonflement des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la bouche ou de la gorge (qui peut entraîner une difficulté à avaler ou à respirer) et vous pouvez vous sentir tomber dans les pommes.
- Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES) : maux de tête, altération de l'état mental, des convulsions et des troubles visuels.

- Torsades de pointes : changement dans la fréquence cardiaque qui peut être accompagné ou non par des symptômes tels que des douleurs thoraciques (angine de poitrine), de la faiblesse, des vertiges ou des nausées, des palpitations (ressentir les battements du cœur) et la difficulté à respirer.
- Perforation gastro-intestinale : forte douleur abdominale accompagnée ou non avec d'autres symptômes, tels que des frissons, de la fièvre, des nausées ou des vomissements.
- Syndrome de Stevens-Johnson: douleur de la peau répandue inexpliquée, gonflement du visage, maladie grave avec des cloques sur la peau, la bouche, les yeux et les organes génitaux, de l'urticaire, gonflement de la langue, éruption cutanée rouge ou pourpre qui se propage, exfoliation de la peau.
- Nécrolyse épidermique toxique : érosion et cloques sur la peau ou les muqueuses, peau rouge, enflée qui peut se détacher dans de grandes parties du corps.
- Syndrome hémolytique et urémique, en relation avec les symptômes suivants : peu ou pas de production d'urine (insuffisance rénale aiguë), fatigue extrême, jaunissement de la peau ou des yeux (jaunice) et ecchymoses ou saignements anormaux et signes d'infection.
- Fonction insuffisante de votre organe transplanté.

**Les effets indésirables ci-dessous peuvent aussi apparaître après avoir reçu Adoport :**

**Effets indésirables très fréquents** (peut affecter plus de 1 patient sur 10) :

- augmentation du taux de sucre dans le sang, diabète sucré, augmentation du taux de potassium dans le sang,
- difficulté à dormir,
- tremblements, maux de tête,
- hypertension,
- diarrhées, nausées,
- troubles rénaux.

**Effets indésirables fréquents** (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 10) :

- diminution du taux de magnésium, phosphate, potassium, calcium et sodium dans le sang, surcharge liquidienne, augmentation de l'acide urique ou des lipides dans le sang, diminution de l'appétit, augmentation de l'acidité du sang, d'autres modifications des sels sanguin,
- symptômes d'anxiété, confusion et désorientation, dépression, changement d'humeur, cauchemars, hallucination, troubles mentaux,
- crises, troubles de la conscience, picotements et engourdissements (parfois douloureux) dans les mains et les pieds, étourdissements, troubles de capacité d'écriture, troubles du système nerveux,
- vision trouble, sensibilité accrue à la lumière, troubles oculaires,
- bourdonnement dans les oreilles,
- réduction du flux sanguin dans les vaisseaux cardiaques, augmentation du rythme cardiaque,
- saignement, blocage partiel ou complet des vaisseaux sanguins, réduction de la pression artérielle,
- 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, inflammation dans l'estomac, 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, coloration jaune de la peau à cause de problèmes hépatiques, tissu du foie endommagé et inflammation du foie,
- démangeaisons, éruptions, perte de cheveux, acné, transpiration excessive,
- douleurs dans les articulations, les membres ou le dos, crampes musculaires,
- insuffisance du fonctionnement des reins, diminution de la production d'urine, gêne ou douleur pour uriner,
- 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.

**Effets indésirables peu fréquents** (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 100) :

- anomalies de la coagulation, diminution du nombre de toutes les cellules sanguines
- déshydratation, diminution des protéines et du sucre dans le sang, augmentation du phosphate dans le sang,

- coma, saignement dans le cerveau, accident vasculaire cérébral, paralysie, troubles du cerveau, anomalies de la parole et du langage, problèmes de mémoire,
- vision floue due à une anomalie dans le cristallin de l'œil,
- malentendants,
- rythme cardiaque irrégulier, arrêt du rythme cardiaque, diminution de la performance de votre cœur, trouble du muscle cardiaque, élargissement du muscle cardiaque, pouls fort, ECG anormal, fréquence cardiaque et pouls anormaux,
- caillot de sang dans une veine d'un membre, choc,
- difficultés à respirer, troubles respiratoires, asthme,
- obstruction de l'intestin, augmentation du niveau de l'enzyme amylase sanguine, reflux du contenu de l'estomac dans la gorge, retard de la vidange de l'estomac,
- dermatite, sensation de brûlure dans la lumière du soleil,
- troubles des articulations,
- incapacité à uriner, menstruations douloureuses et saignements menstruels anormaux,
- échec de certains organes, syndrome pseudo-grippal, augmentation de la sensibilité à la chaleur et au froid, sensation de pression sur votre poitrine, nervosité ou sensation anormale, augmentation de l'enzyme lactate déshydrogénase dans le sang, perte de poids.

**Effets indésirables rares** (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 1000) :

- petits saignements cutanés dus à des caillots sanguins,
- augmentation de la raideur musculaire,
- cécité,
- surdité,
- accumulation de liquide autour du cœur,
- difficultés respiratoires aiguës,
- formation de kystes dans votre pancréas,
- problème de flux sanguin dans le foie,
- développement excessif du système pileux,
- soif, chutes, sensation d'oppression dans la poitrine, diminution de la mobilité, ulcère.

**Effets indésirables très rares** (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 10 000) :

- faiblesse musculaire,
- anomalies de l'échocardiogramme,
- insuffisance hépatique, rétrécissement des canaux biliaires,
- miction douloureuse avec du sang dans les urines,
- augmentation du tissu adipeux.

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, 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](http://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 ?**

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

Ne pas utiliser ADOPORT 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.

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

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

Après ouverture du suremballage : à conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

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. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

### Ce que contient ADOPORT 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 (E464), croscarmellose sodique (E468), stéarate de magnésium (E572).

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

### Qu'est-ce que ADOPORT 5 mg, gélule et contenu de l'emballage extérieur

ADOPORT se présente sous la forme de gélules avec un corps blanc opaque et une tête orange contenant une poudre de couleur blanche à blanc cassé (longueur 15,8 mm).

ADOPORT est présenté sous plaquette en PVC/PE/PVDC/Aluminium, dans un suremballage en aluminium, contenant un dessicant protégeant les gélules de l'humidité. Le dessicant 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.

### Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

#### **SANDOZ**

49 AVENUE GEORGES POMPIDOU  
92300 LEVALLOIS-PERRET

### Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché

#### **SANDOZ**

49 AVENUE GEORGES POMPIDOU  
92300 LEVALLOIS-PERRET

### 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 LENDAVAL  
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 : Conformément à la réglementation en vigueur.**

### **La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

### **Autres**

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