RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Prograft 0,5 mg, gélules
Prograft 1 mg, gélules
Prograft 5 mg, gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Prograft 0,5 mg, gélules
Chaque gélule contient 0,5 mg de tacrolimus (exprimé en monohydrate).
Excipient à effet notoire : 62,85 mg de lactose monohydraté.

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

Prograft 1 mg, gélules
Chaque gélule contient 1 mg de tacrolimus (exprimé en monohydrate).
Excipient à effet notoire :61,35 mg de lactose monohydraté.

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

Prograft 5 mg, gélules
Chaque gélule contient 5 mg de tacrolimus (exprimé en monohydrate).
Excipient à effet notoire : 123,60 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Prograft 0,5 mg, gélules
Gélule.
Gélules de gélatine jaune clair opaque portant les inscriptions rouges « 0,5 mg » et « [f] 607 », contenant une poudre blanche.

Prograft 1 mg, gélules
Gélule.
Gélules de gélatine blanche opaque portant les inscriptions rouges « 1 mg » et « [f] 617 », contenant une poudre blanche.

Prograft 5 mg, gélules
Gélule.
Gélules de gélatine gris-rouge opaque portant les inscriptions blanches « 5 mg » et « [f] 657 », contenant une poudre blanche.

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

La substitution par inadvertance, involontaire ou en l'absence de supervision entre des formulations à libération immédiate ou à libération prolongée contenant du tacrolimus, est risquée. Cela peut entrainer un rejet du greffon ou une augmentation de l'incidence des effets indésirables, y compris sous-immunosuppression ou sur-immunosuppression, en raison de différences cliniquement significatives en 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 supervision 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 Prograft 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.

Prograft 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.

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

Recommandations posologiques - Transplantation hépatique

Prévention du rejet du greffon - dose orale pour adultes
Le traitement par Prograft 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.

Prévention du rejet du greffon - dose intraveineuse pour adultes
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 - dose orale pour enfants

Une dose orale initiale de 0,30 mg/kg/jour sera administrée en deux prises séparées (par exemple le matin et le soir).

Prévention du rejet du greffon - dose intraveineuse pour enfants
Si l'état clinique du patient ne permet pas une administration par voie orale, une dose intraveineuse initiale de 0,05 mg/kg/jour sera administrée en perfusion continue sur 24 heures.

Adaptation posologique pendant la période post-transplantation chez les adultes et les enfants
En général, la posologie de Prograft est réduite pendant la période post-transplantation. Il est possible dans certains cas d'arrêter les autres traitements immunosuppresseurs concomitants et d'utiliser ainsi Prograft 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 Prograft, 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 Prograft.

En cas de substitution par Prograft, 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 Prograft, 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 – dose orale pour adultes
Le traitement par Prograft 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 au plus tard 24 heures après la transplantation.

Prévention du rejet du greffon - dose intraveineuse pour adultes
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 - dose orale pour enfants
Une dose orale initiale de 0,30 mg/kg/jour sera administrée en deux prises séparées (par exemple le matin et le soir).

Prévention du rejet du greffon - dose intraveineuse pour enfants
Si l'état clinique du patient ne permet pas une administration par voie orale, une dose intraveineuse initiale de 0,075-0,100 mg/kg/jour sera administrée en perfusion continue sur 24 heures.

Adaptation posologique pendant la période post-transplantation chez les adultes et les enfants
En général, la posologie de Prograft 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 Prograft. 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 Prograft, 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 Prograft.

En cas de substitution par Prograft, 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 Prograft, 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 – dose orale pour adultes
Prograft peut être utilisé soit en association avec un traitement d'induction par des anticorps (permettant une administration retardée de Prograft) soit sans traitement d'induction par des anticorps chez des patients cliniquement stables.
Après traitement d'induction par des anticorps, le traitement par Prograft 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.

Prévention du rejet du greffon - dose intraveineuse pour adultes
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
Prograft 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 Prograft 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 sur sang total de tacrolimus comprises entre 15 et 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 Prograft est administré initialement par voie orale, la dose initiale recommandée est de 0,10-0,30 mg/kg/jour, administrée en deux prises séparées (par exemple le matin et le soir).

Adaptation posologique pendant la période post-transplantation chez les adultes et les enfants
En général, la posologie de Prograft 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 de Prograft, 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 Prograft, 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 Prograft, 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 Prograft, 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. Prograft 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.

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

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 Prograft (voir rubriques 4.4 et 4.5). Le traitement par Prograft doit être instauré en tenant compte des concentrations sanguines de ciclosporine et de l'état clinique du patient. L'administration de Prograft doit être différée en cas de concentrations sanguines élevées de ciclosporine. En pratique, le traitement par Prograft doit être instauré de 12 à 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 de Prograft, 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 et 20 ng/ml chez les transplantés hépatiques et entre 10 et 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 et 15 ng/ml chez les transplantés hépatiques, rénaux et cardiaques.
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. 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.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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

Substances ayant un potentiel d'interaction
Les inhibiteurs ou les inducteurs du CYP3A4 ne doivent être co-administrés avec le tacrolimus qu'après consultation d'un spécialiste en transplantation, du fait des interactions médicamenteuses potentielles conduisant à des effets indésirables graves, y compris un rejet ou une toxicité (voir rubrique 4.5).

Inhibiteurs du CYP3A4
L'utilisation concomitante avec des inhibiteurs du CYP3A4 peut augmenter les concentrations sanguines de tacrolimus, ce qui pourrait conduire à des effets indésirables graves, tels qu'une néphrotoxicité, une neurotoxicité et un allongement de l'intervalle QT. Il est recommandé d'éviter l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que ritonavir, cobicistat, kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, télithromycine, clarithromycine ou josamycine) avec le tacrolimus. Si cette utilisation concomitante ne peut être évitée, les concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus doivent être surveillées fréquemment à compter des premiers jours de l'administration concomitante sous la supervision d'un spécialiste en transplantation, afin d'ajuster la posologie du tacrolimus si nécessaire pour maintenir une exposition similaire au tacrolimus. La fonction rénale, l'ECG avec l'intervalle QT et l'état clinique du patient doivent également être étroitement surveillés.

L'ajustement de la posologie doit être basé sur la situation individuelle de chaque patient. Une réduction immédiate de la posologie peut être nécessaire au moment de l'instauration du traitement (voir rubrique 4.5).

De même, l'interruption des inhibiteurs du CYP3A4 peut modifier le métabolisme du tacrolimus et conduire ainsi à des concentrations sanguines sub-thérapeutiques de tacrolimus ; par conséquent, une surveillance et une supervision étroites par un spécialiste en transplantation sont requises.

Inducteurs du CYP3A4
L'utilisation concomitante avec des inducteurs du CYP3A4 peut diminuer les concentrations sanguines de tacrolimus et potentiellement augmenter le risque de rejet du greffon. Il est recommandé d'éviter l'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 (tels que rifampicine, phénytoïne, carbamazépine) avec le tacrolimus. Si cette utilisation concomitante ne peut être évitée, les concentrations sanguines de tacrolimus doivent être surveillées fréquemment à compter des premiers jours de l'administration concomitante, sous la supervision d'un spécialiste en transplantation, afin d'ajuster la posologie du tacrolimus, si nécessaire, pour maintenir une exposition similaire au tacrolimus. Le fonctionnement du greffon doit également être étroitement surveillé (voir rubrique 4.5).

De même, l'interruption des inducteurs du CYP3A4 peut modifier le métabolisme du tacrolimus et conduire ainsi à des concentrations sanguines supra-thérapeutiques de tacrolimus ; par conséquent, une surveillance et une supervision étroites par un spécialiste en transplantation sont requises.

Glycoprotéine P
Il convient de faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante du tacrolimus et de médicaments qui inhibent la glycoprotéine P, car une augmentation des taux de tacrolimus peut survenir. Les taux de tacrolimus dans le sang total et l'état clinique du patient doivent être étroitement surveillés. Un ajustement de la dose de tacrolimus peut être nécessaire (voir rubrique 4.5).

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

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

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

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

Vaccination
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.

Néphrotoxicité
Le tacrolimus peut provoquer une atteinte de la fonction rénale chez les patients après la transplantation. Une insuffisance rénale aiguë sans intervention active peut évoluer vers une insuffisance rénale chronique. Les patients présentant une atteinte de la fonction rénale doivent être étroitement surveillés, car il peut être nécessaire de réduire la posologie de tacrolimus. Le risque de néphrotoxicité peut augmenter en cas d'administration concomitante de tacrolimus et de médicaments associés à une néphrotoxicité (voir rubrique 4.5). L'utilisation concomitante de tacrolimus et de médicaments connus pour avoir des effets néphrotoxiques doit être évitée. S'il n'est pas possible d'éviter une administration concomitante, il convient de surveiller étroitement la concentration résiduelle sanguine de tacrolimus et la fonction rénale et d'envisager une réduction de la posologie, en cas de néphrotoxicité.

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

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

Affections cardiaques
Des hypertrophies ventriculaires ou septales, rapportées comme étant des cardiomyopathies, ont été observées en de rares occasions. 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 de Prograft ou un changement du traitement immunosuppresseur doit être envisagé. Le tacrolimus peut allonger l'intervalle QT et peut provoquer la survenue de *torsades de pointes*. La prudence s'impose chez les patients présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT, y compris les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux d'allongement de l'intervalle QT, d'insuffisance cardiaque congestive, de bradyarythmie et d'anomalies électrolytiques. La prudence s'impose également chez les patients avec un diagnostic établi ou une suspicion de syndrome du QT long congénital ou d'allongement de l'intervalle QT acquis ou chez les patients recevant des traitements concomitants connus pour allonger l'intervalle QT, provoquer des anomalies électrolytiques ou augmenter l'exposition au tacrolimus (voir rubrique 4.5).

Syndromes lymphoprolifératifs et affections malignes
Des syndromes lymphoprolifératifs associés à l' Epstein-Barr-Virus **(**EBV) et d'autres affections malignes, telles que des cancers de la peau et un sarcome de Kaposi, ont été rapportés chez des patients traités par Prograft (voir rubrique 4.8). En cas de substitution par Prograft, 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 Prograft. 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.

Des sarcomes de Kaposi, y compris des formes agressives de la maladie et des issues fatales, ont été rapportés chez des patients traités par tacrolimus. Dans certains cas, une régression du sarcome de Kaposi a été observée après la réduction de l'intensité de l'immunosuppression.

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).

Syndrome d'Encéphalopathie Postérieure 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 radiologique (par exemple IRM) doit être effectué. Si un SEPR est diagnostiqué, il est recommandé de contrôler étroitement la pression artérielle ainsi que le statut épileptique et d'interrompre immédiatement le tacrolimus systémique. La plupart des patients se rétablissent complètement après que des mesures adéquates aient été prises.

Affections oculaires
Des affections oculaires, évoluant parfois vers une perte de la vision, ont été rapportées chez des patients traités par tacrolimus. Certains cas ont fait état d'une résolution après le passage à un autre traitement immunosuppresseur. Il est conseillé aux patients de signaler toute modification de l'acuité visuelle, tout changement de la vision des couleurs, une vision trouble ou un défaut du champ visuel, et dans de tels cas, une évaluation rapide est recommandée, avec le renvoi vers un ophtalmologue si besoin.

Infections, y compris infections opportunistes
Les patients traités par des immunosuppresseurs, dont Prograft, ont un risque accru de développer des infections, notamment des infections opportunistes (bactériennes, fongiques, virales et à protozoaires) telles que : une infection à CMV, une néphropathie à virus BK et une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) à virus JC. Les patients présentent également un risque accru d'infections par hépatite virale (par exemple, réactivation et infection '*de novo*' par les hépatites B et C, ainsi que l'hépatite E, qui peuvent devenir chroniques). Ces infections, souvent liées à une charge immunosuppressive importante, peuvent entraîner des maladies graves ou fatales, incluant le rejet du greffon, et doivent être prises en compte par les médecins dans les diagnostics différentiels chez les patients immunodéprimés avec une fonction hépatique ou rénale altérée ou des symptômes neurologiques. La prévention et la gestion doivent être conformes aux orientations cliniques appropriées.

Microangiopathie thrombotique (MAT) (y compris syndrome hémolytique et urémique (SHU) et purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT))
Le diagnostic de MAT, y compris purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) et syndrome hémolytique et urémique (SHU), entraînant parfois une insuffisance rénale ou une issue fatale, doit être envisagé chez les patients présentant une anémie hémolytique, une thrombopénie, une fatigue, des manifestations neurologiques fluctuantes, une insuffisance rénale et de la fièvre. Si une MAT est diagnostiquée, un traitement rapide s'impose et l'arrêt du tacrolimus doit être envisagé à la discrétion du médecin traitant.

L'administration concomitante de tacrolimus avec un inhibiteur de la cible de la rapamycine chez les mammifères (mTOR) (par exemple, sirolimus,

évérolimus) peut augmenter le risque de microangiopathie thrombotique (y compris syndrome hémolytique et urémique et purpura thrombotique thrombocytopénique).

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

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

Erythroblastopénie acquise
Des cas d'érythroblastopénie chronique acquise (ECA) ont été rapportés chez des patients traités par tacrolimus. Tous ces patients présentaient des facteurs de risque d'ECA tels qu'une infection à parvovirus B19, une maladie sous-jacente ou des traitements concomitants en lien avec une ECA.
Excipients
Comme Prograft contient du lactose, les patients présentant une intolérance au galactose, une déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

L'encre d'impression utilisée pour marquer les gélules de Prograft 0,5 mg et 1 mg contient de la lécithine de soja. Chez les patients hypersensibles à l'arachide ou au soja, le risque et la gravité de l'hypersensibilité doivent être évalués au regard du bénéfice de l'utilisation de Prograft. Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par gélule, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

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. De même, l'interruption de tels produits ou de remèdes à base de plantes peut modifier le métabolisme du tacrolimus et, par conséquent, les concentrations sanguines du tacrolimus.

Les études pharmacocinétiques ont montré que l'augmentation des concentrations sanguines de tacrolimus, lorsqu'il est co-administré avec des inhibiteurs du CYP3A4, résulte principalement de l'augmentation de la biodisponibilité orale du tacrolimus due à l'inhibition du métabolisme gastro-intestinal. L'effet sur la clairance hépatique est moins prononcé.

Il est fortement recommandé de surveiller étroitement les concentrations sanguines de tacrolimus sous la supervision d'un spécialiste en transplantation et de surveiller également le fonctionnement du greffon, l'allongement de l'intervalle QT (avec ECG), la fonction rénale et les autres effets indésirables tels qu'une neurotoxicité, lors de toute administration concomitante de substances pouvant modifier le métabolisme par le CYP3A4 et d'ajuster la posologie ou d'interrompre la prise du tacrolimus, si nécessaire, de manière à maintenir une exposition constante du tacrolimus (voir rubriques 4.2 et 4.4). De même, les patients doivent être surveillés étroitement lors de l'utilisation concomitante du tacrolimus et de plusieurs substances qui affectent le CYP3A4, car les effets sur l'exposition au tacrolimus peuvent être augmentés ou contrecarrés.

Les médicaments ayant un effet sur le tacrolimus sont répertoriés dans le tableau ci-dessous. Les exemples d'interactions médicamenteuses n'ont pas vocation à être complets ou exhaustifs et, par conséquent, les informations concernant la voie métabolique, les voies d'interactions, les risques potentiels et les mesures spécifiques à prendre concernant une administration concomitante doivent être consultées dans l'information produit de chaque médicament associé au tacrolimus.

Médicaments ayant des effets sur le tacrolimus

Nom ou classe du médicament/de la substance	Effet de l'interaction médicamenteuse	Recommandations concernant l'administration concomitante
Pamplemousse ou jus de pamplemousse	Peuvent augmenter les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total et augmenter le risque d'effets indésirables graves (p. ex., neurotoxicité, allongement de l'intervalle QT) *[voir rubrique 4.4].*	Éviter le pamplemousse ou le jus de pamplemousse
Ciclosporine	Peut augmenter les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total. En outre, des effets néphrotoxiques synergiques/additifs peuvent se produire.	L'administration concomitante de ciclosporine et de tacrolimus doit être évitée *[voir rubrique 4.4].*
Médicaments connus pour avoir des effets néphrotoxiques ou neurotoxiques : aminosides, inhibiteurs de la gyrase, vancomycine, sulfaméthoxazole+, triméthoprime, AINS, ganciclovir, aciclovir, amphotéricine B, ibuprofène, cidofovir, foscarnet	Peuvent augmenter les effets néphrotoxiques ou neurotoxiques du tacrolimus.	L'utilisation concomitante de tacrolimus et de médicaments connus pour avoir des effets néphrotoxiques doit être évitée. S'il n'est pas possible d'éviter une administration concomitante, surveiller la fonction rénale et les autres paramètres provoquant des effets indésirables et ajuster la posologie du tacrolimus, si nécessaire.
Inhibiteurs puissants du CYP3A4 : agents antifongiques (p. ex., kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole), antibiotiques macrolides (p. ex., télithromycine, troléandomycine, clarithromycine, josamycine), inhibiteurs de la protéase du VIH (p. ex., ritonavir, nelfinavir, saquinavir), inhibiteurs de la protéase du VHC (p. ex., télaprévir, bocéprévir, et association d'ombitasvir et de paritaprévir avec le ritonavir, utilisés avec ou sans dasabuvir), néfazodone, potentialisateur pharmacocinétique cobicistat, et inhibiteurs de kinases idélalisib, céritinib. De fortes interactions ont également été observées avec l'érythromycine, un antibiotique macrolide.		

-

Peuvent augmenter les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total et augmenter le risque d'effets indésirables graves (p. ex., néphrotoxicité, neurotoxicité, allongement de l'intervalle QT), ce qui nécessite une surveillance étroite *[voir rubrique 4.4]*
Des cas d'augmentations rapides et fortes des concentrations de tacrolimus peuvent se produire dès 1 à 3 jours après l'administration concomitante, malgré une réduction immédiate de la posologie du tacrolimus. Globalement, l'exposition au tacrolimus peut augmenter plus de 5 fois. En cas d'association avec le ritonavir, l'exposition au tacrolimus peut augmenter plus de 50 fois. Pratiquement tous les patients peuvent nécessiter une réduction de la posologie de tacrolimus, voire une interruption provisoire.
L'effet sur les concentrations sanguines de tacrolimus peut perdurer quelques jours après la fin de l'administration concomitante.

Il est recommandé d'éviter l'utilisation concomitante. Si l'administration concomitante d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 ne peut être évitée, envisager de ne pas administrer le tacrolimus le jour de l'instauration du traitement par un inhibiteur puissant du CYP3A4. Reprendre le tacrolimus le lendemain à une posologie réduite, en fonction des concentrations sanguines de tacrolimus. La posologie et/ou la fréquence d'administration du tacrolimus doivent être modifiées au cas par cas et ajustées si nécessaire en fonction des concentrations résiduelles de tacrolimus, qui doivent être évaluées à l'instauration du traitement, surveillées régulièrement (dès les premiers jours) et ré-évaluées pendant toute la durée du traitement par inhibiteur du CYP3A4 et après la fin de celui-ci. Après la fin du traitement, la posologie et la fréquence d'administration adéquates du tacrolimus doivent être établies en fonction des concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang. Surveiller étroitement la fonction rénale, l'allongement de l'intervalle QT par ECG, ainsi que d'autres effets indésirables.

Inhibiteurs modérés ou faibles du CYP3A4 :
agents antifongiques (p. ex., fluconazole, isavuconazole, clotrimazole, miconazole), antibiotiques macrolides (p. ex., azithromycine), inhibiteurs calciques (p. ex., nifédipine, nicardipine, diltiazem, vérapamil), amiodarone, danazol, éthinylestradiol, lansoprazole, oméprazole, antiviraux ciblant le VHC elbasvir/grazoprévir et glécaprévir/pibrentasvir, antiviral ciblant le CMV létermovir, et inhibiteurs de la tyrosine kinase nilotinib, crizotinib, imatinib

et remèdes à base de plantes (chinoises) contenant des extraits de *Schisandra sphenanthera*

Peuvent augmenter les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total et augmenter le risque d'effets indésirables graves (p. ex., neurotoxicité, allongement de l'intervalle QT) *[voir rubrique 4.4].* La concentration de tacrolimus peut augmenter rapidement.

Surveiller fréquemment les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total, dès les premiers jours qui suivent l'administration concomitante. Réduire la posologie du tacrolimus si nécessaire *[voir rubrique 4.2].*
Surveiller étroitement la fonction rénale, l'allongement de l'intervalle QT par ECG, ainsi que d'autres effets indésirables.

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

Peuvent augmenter les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total et augmenter le risque d'effets indésirables graves (p. ex., neurotoxicité, allongement de l'intervalle QT) *[voir rubrique 4.4].*

Surveiller les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total et réduire la posologie du tacrolimus si nécessaire *[voir rubrique 4.2].*
Surveiller étroitement la fonction rénale, l'allongement de l'intervalle QT par ECG, ainsi que d'autres effets indésirables.

Inducteurs puissants du CYP3A4 :
rifampicine, phénytoïne carbamazépine, apalutamide, enzalutamide, mitotane, ou millepertuis (*Hypericum perforatum*)

Peuvent diminuer les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total et augmenter le risque de rejet *[voir rubrique 4.4].*
L'effet maximal sur les concentrations sanguines de tacrolimus peut être atteint 1 à 2 semaines après l'administration concomitante. L'effet peut perdurer 1 à 2 semaines après la fin du traitement.

Il est recommandé d'éviter l'utilisation concomitante. Si l'administration concomitante ne peut être évitée, les patients peuvent nécessiter une augmentation de la posologie du tacrolimus. La posologie du tacrolimus doit être modifiée au cas par cas et ajustée en fonction des concentrations de tacrolimus dans le sang total, qui doivent être évaluées à l'instauration du traitement, surveillées régulièrement pendant toute la durée du traitement (dès les premiers jours) et ré-évaluées pendant et après la fin du traitement par inducteur du CYP3A4. Après utilisation de l'inducteur du CYP3A4, il se peut que la posologie du tacrolimus doive être ajustée progressivement. Surveiller étroitement le fonctionnement du greffon.

Inducteurs modérés du CYP3A4 :
métamizole, phénobarbital, isoniazide, rifabutine, éfavirenz, étravirine, névirapine; inducteurs faibles du CYP3A4 : flucloxacilline

Peuvent diminuer les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total et augmenter le risque de rejet *[voir rubrique 4.4].*

Surveiller les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total et augmenter la posologie du tacrolimus si nécessaire *[voir rubrique 4.2].*
Surveiller étroitement le fonctionnement du greffon.

Caspofungine

Peut diminuer les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total et augmenter le risque de rejet. Le mécanisme d'interaction n'a pas été confirmé.

Surveiller les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total et augmenter la posologie du tacrolimus si nécessaire *[voir rubrique 4.2].*
Surveiller étroitement le fonctionnement du greffon.

Cannabidiol (inhibiteur de la P-gp)

Des cas d'augmentation des taux sanguins de tacrolimus ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante de tacrolimus et de cannabidiol. Cela peut être dû à l'inhibition de la glycoprotéine P intestinale, entraînant une biodisponibilité accrue du tacrolimus.

L'administration concomitante de tacrolimus et de cannabidiol doit être faite avec prudence, en surveillant étroitement les effets indésirables. Surveillez les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total et ajustez la dose de tacrolimus si nécessaire *[voir rubriques 4.2 et 4.4].*

Médicaments connus pour avoir une forte affinité pour les protéines plasmatiques, par exemple : AINS, anticoagulants oraux, antidiabétiques oraux

Le tacrolimus est fortement lié aux protéines plasmatiques. Des interactions possibles avec d'autres substances actives connues pour avoir une forte affinité pour les protéines plasmatiques doivent être prises en considération.

Surveiller les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total et ajuster la posologie du tacrolimus si nécessaire *[voir rubrique 4.2].*

Agents procinétiques : métoclopramide, cimétidine et hydroxyde de magnésium - aluminium

Peuvent augmenter les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total et augmenter le risque d'effets indésirables graves (p. ex., neurotoxicité, allongement de l'intervalle QT).

Surveiller les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total et réduire la posologie du tacrolimus si nécessaire *[voir rubrique 4.2].*
Surveiller étroitement la fonction rénale, l'allongement de l'intervalle QT par ECG, ainsi que d'autres effets indésirables.

Doses d'entretien de corticoïdes

Peuvent diminuer les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total et augmenter le risque de rejet *[voir rubrique 4.4].*

Surveiller les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total et augmenter la posologie du tacrolimus, si nécessaire *[voir rubrique 4.2].*
Surveiller étroitement le fonctionnement du greffon.

Doses élevées de prednisolone ou de méthylprednisolone

Peuvent avoir un impact sur les concentrations sanguines de tacrolimus (augmentation ou diminution) lorsqu'elles sont administrées pour le traitement du rejet aigu.

Surveiller les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total et ajuster la posologie du tacrolimus si nécessaire.

Traitement par antiviraux à action directe (AAD)

Peut avoir un impact sur la pharmacocinétique du tacrolimus du fait des modifications de la fonction hépatique lors d'un traitement par AAD, liées à la clairance du virus de l'hépatite. La concentration sanguine de tacrolimus peut diminuer.
Toutefois, le potentiel d'inhibition du CYP3A4 de certains AAD peut contrecarrer cet effet ou conduire à une augmentation des concentrations sanguines de tacrolimus.

Surveiller les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total et ajuster la posologie du tacrolimus si nécessaire pour garantir une efficacité et une sécurité continues.

L'administration concomitante de tacrolimus avec un inhibiteur de la cible de la rapamycine chez les mammifères (mTOR) (par exemple, sirolimus, évérolimus) peut augmenter le risque de microangiopathie thrombotique (y compris syndrome hémolytique et urémique et purpura thrombotique thrombocytopénique) (voir rubrique 4.4).

Le traitement par tacrolimus pouvant être associé à une hyperkaliémie, ou pouvant augmenter une hyperkaliémie préexistante, des apports élevés en potassium ou des diurétiques hyperkaliémiants (par exemple, amiloride, triamtérène ou spironolactone) doivent être évités (voir rubrique 4.4). Il convient d'être prudent lorsque le tacrolimus est co-administré avec d'autres agents qui augmentent le potassium sérique, tels que le triméthoprime et le cotrimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole), car le triméthoprime est connu pour agir comme un diurétique hyperkaliémiant comme l'amiloride. Une surveillance étroite du potassium sérique est recommandée.

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 de la phénazone.

Acide mycophénolique. La prudence s'impose en association de traitements lors du remplacement de la ciclosporine, qui interfère avec la recirculation entérohépatique de l'acide mycophénolique, par le tacrolimus, qui est dépourvu de cet effet, car cela pourrait entraîner des changements de l'exposition à l'acide mycophénolique. Les médicaments qui interfèrent avec le cycle entérohépatique de l'acide mycophénolique sont susceptibles de réduire les taux plasmatiques et l'efficacité de l'acide mycophénolique. Une surveillance thérapeutique de l'acide mycophénolique peut s'avérer appropriée lors du passage de la ciclosporine au tacrolimus ou vice versa.

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 la femme montrent que le tacrolimus peut traverser la barrière fœto-placentaire. Il existe un risque d'hyperkaliémie chez le nouveau-né (p. ex. incidence chez le nouveau-né de 7,2 %, c.-à-d. 8 sur 111), qui a tendance à se normaliser spontanément. Etant donné la nécessité d'un 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 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).

Résultats d'une étude de sécurité non interventionnelle post-autorisation [EUPAS37025]
Une étude de sécurité post-autorisation a analysé 2 905 grossesses du registre « Transplant Pregnancy Registry International » (TPRI), évaluant l'issue chez des femmes traitées par tacrolimus (383 rapportées prospectivement, dont 247 patientes transplantées rénales et 136 patientes transplantées hépatiques) et chez celles sous d'autres immunosuppresseurs. Sur la base des données limitées (289 grossesses rapportées prospectivement avec une exposition au tacrolimus pendant le premier trimestre), les résultats de l'étude n'ont pas indiqué de risque accru de malformations majeures. Une prévalence accrue d'avortement spontané a été observée chez les femmes traitées par tacrolimus en comparaison avec celles traitées par d'autres immunosuppresseurs. Chez les patientes transplantées rénales, la prévalence de pré-éclampsie était également accrue chez les femmes traitées par tacrolimus. Toutefois, dans l'ensemble, les preuves étaient insuffisantes pour tirer des conclusions concernant le risque de ces issues. Parmi les patientes transplantées rénales et transplantées hépatiques exposées au tacrolimus, 45 % à 55 % des naissances viables étaient prématurées, 75 % à 85 % ayant un poids de naissance normal pour l'âge gestationnel. Des résultats similaires ont été observés pour d'autres immunosuppresseurs, bien qu'il soit difficile de tirer des conclusions en raison des données limitées.

Chez le rat et le lapin, le tacrolimus a provoqué une toxicité embryofoetale à des doses qui ont démontré une toxicité maternelle (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 Prograft.
Fertilité
La fertilité des rats mâles a été affectée par le tacrolimus au travers d'une diminution du nombre et de la mobilité des spermatozoïdes (voir rubrique 5.3).

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

Le tacrolimus peut provoquer des troubles visuels et neurologiques. Ces effets peuvent être majorés si Prograft est administré en association avec de l'alcool.
Les effets du tacrolimus (Prograft) sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8 Effets indésirables

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

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (survenant chez > 10 % des patients) sont les tremblements, atteinte de la fonction rénale, hyperglycémie, diabète sucré, hyperkaliémie, infections, hypertension et insomnies.
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 (≥1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100); rare (≥ 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 d'infection à CMV, de néphropathie à virus BK, ainsi que des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) à virus JC, ont été rapportés chez des patients traités par des immunosuppresseurs, dont Prograft.

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, des cancers cutanés et des sarcomes de Kaposi, ont été décrites en relation avec le traitement par tacrolimus.

Affections hématologiques et du système lymphatique
Fréquents : anémie, leucopénie, thrombocytopénie, leucocytose, anomalies érythrocytaires
Peu fréquents : coagulopathies, anomalies de la coagulation et du temps de saignement, pancytopénie, neutropénie, microangiopathie thrombotique

Rares : purpura thrombopénique idiopathique, hypoprothrombinémie
Fréquence indéterminée : érythroblastopénie chronique acquise, agranulocytose, anémie hémolytique, neutropénie fébrile

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

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, 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
Fréquence indéterminée : Syndrome d'Encéphalopathie Postérieure Réversible (SEPR)

Affections oculaires
Fréquents : vision trouble, photophobie, troubles oculaires
Peu fréquent : cataracte
Rare : cécité
Fréquence indéterminée : neuropathie optique

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
Rares : épanchements péricardiques
Très rares : *torsades 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, pancréatite aiguë et chronique, reflux gastro-œsophagien, altération de la vidange gastrique
Rares : subiléus, pseudokyste pancréatique

Affections hépatobiliaires
Fréquents : 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, contractures musculaires, douleur des extrémités, dorsalgies

Peu fréquents : troubles articulaires
Rare : diminution de la mobilité

Affections du rein et des voies urinaires
Très fréquents : anomalies de la fonction rénale
Fréquents : insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë, 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, altérations 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
Rares : soif, chutes, oppression thoracique, ulcères
Très rare : augmentation du tissu adipeux

Investigations
Très fréquents : **anomalies des tests de la fonction hépatique**
Fréquents : phosphatase alcaline sanguine augmentée, poids augmenté
Peu fréquents : amylase augmentée, explorations ECG anormales, explorations de la fréquence cardiaque et du pouls anormales, poids diminué, lacticodéshydrogénase sanguine augmentée
Très rares : échocardiogramme anormal, intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures
Fréquent : dysfonction primaire du greffon

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

Description des effets indésirables sélectionnés
Des douleurs des extrémités ont été décrites dans un certain nombre de rapports de cas publiés en tant que syndrome douloureux induit par un inhibiteur de la calcineurine (SDIC). Celui-ci se manifeste typiquement par une douleur bilatérale et symétrique, intense, ascendante dans les membres inférieurs et peut être associé à des taux supra-thérapeutiques de tacrolimus. Le syndrome peut répondre à une réduction de dose du tacrolimus. Dans certains cas, il a été nécessaire de recourir à une immunosuppression alternative.
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.

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

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 Prograft 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 : Immunosuppresseurs, inhibiteurs 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- γ) et l'expression du récepteur de l'interleukine-2.

Résultats des données publiées dans d'autres transplantations d'organes *de novo*
Prograft 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 rejet aigu 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 5ème jour et entre 5 et 10 ng/ml après le 6ème 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 Prograft, 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 Prograft est atteint dans les 3 jours chez la majorité des patients.

Chez des sujets sains, Prograft 0,5 mg, Prograft 1 mg et Prograft 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 de Prograft 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 Prograft 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 de Prograft.

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

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

Le tacrolimus est largement distribué dans l'organisme. A l'état d'équilibre, le volume de distribution déterminé à partir des concentrations plasmatiques est d'environ 1 300 l (sujets sains). La valeur correspondante à partir des concentrations dans le sang total est de 47,6 l en moyenne.
Biotransformation
Le tacrolimus est largement métabolisé dans le foie, principalement par le cytochrome P450-3A4 (CYP3A4) et le cytochrome P450-3A5 (CYP3A5), 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.
Elimination
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.
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.

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

Chez le rat et le lapin, une toxicité embryofoetale 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

Prograft 0,5 mg gélules
Composition de la gélule :
Hypromellose
Croscarmellose sodique
Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium

Enveloppe de la gélule :
Dioxyde de titane (E 171)
Oxyde de fer jaune (E 172)
Gélatine

Encre d'impression de l'enveloppe de la gélule : gomme laque, lécithine (de soja), hydroxypropyl cellulose, siméticone, oxyde de fer rouge (E 172).

Prograft 1 mg gélules
Composition de la gélule :
Hypromellose
Croscarmellose sodique
Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium

Enveloppe de la gélule :
Dioxyde de titane (E 171)
Gélatine

Encre d'impression de l'enveloppe de la gélule : gomme laque, lécithine (de soja), hydroxypropyl cellulose, siméticone, oxyde de fer rouge (E 172).

Prograft 5 mg gélules
Composition de la gélule :
Hypromellose
Croscarmellose sodique
Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium

Enveloppe de la gélule :
Dioxyde de titane (E 171)
Oxyde de fer rouge (E 172)
Gélatine

Encre d'impression de l'enveloppe de la gélule : gomme laque, Dioxyde de titane (E 171), propylène glycol.

6.2 Incompatibilités

Le tacrolimus n'est pas compatible avec le PVC. Les tubulures, seringues et autres équipements utilisés pour préparer ou administrer une suspension à partir du contenu de la gélule de Prograft ne doivent pas contenir de PVC.

6.3 Durée de conservation

3 ans
Après ouverture du suremballage en aluminium : 1 an

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation concernant la température.
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.
Les gélules doivent être prises immédiatement après l'ouverture de la plaquette.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes PVC/PVDC/Aluminium et plaquettes thermoformées PVC/PVDC/Aluminium pour délivrance à l'unité.
10 gélules par plaquette. Deux, trois, cinq, six, neuf ou dix plaquettes avec un dessicant dans un suremballage en aluminium.

Prograft 0,5 mg gélules
Boîtes de 20, 30, 50, 60 et 100 gélules en plaquettes.
Boîtes de 20x1, 30x1, 50x1, 60x1 et 100x1 gélules en plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité.

Prograft 1 mg gélules
Boîtes de 20, 30, 50, 60, 90 et 100 gélules en plaquettes.
Boîtes de 20x1, 30x1, 50x1, 60x1, 90x1 et 100x1 gélules en plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité.

Prograft 5 mg gélules
Boîtes de 30, 50, 60 et 100 gélules en plaquettes.
Boîtes de 30x1, 50x1, 60x1 et 100x1 gélules en plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Le tacrolimus ayant des effets immunosuppresseurs, l'inhalation ou le contact direct avec la peau ou les muqueuses par les formulations injectables, la poudre ou les granulés contenus dans les médicaments à base de tacrolimus doivent être évités pendant la préparation. Si un tel contact se produit, laver la peau ou rincer l'œil ou les yeux atteint(s).

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

ASTELLAS PHARMA B.V.
Medialaan 50
B-1800 Vilvoorde
Belgique

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

Belgique
Prograft 0,5 mg, gélules : BE215503
Prograft 1 mg, gélules : BE182481
Prograft 5 mg, gélules : BE182472

Luxembourg
Prograft 0,5 mg, gélules :
2009019096
Prograft 1mg, gélules :
2009019097
Prograft 5mg, gélules :
2009019098

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

Prograft 0,5 mg capsules
Date de première autorisation : 17.07.2000
Date du dernier renouvellement : 5.12.2007

Prograft 1 mg capsules
Date de première autorisation : 28.04.1997
Date du dernier renouvellement : 5.12.2007

Prograft 5 mg capsules
Date de première autorisation : 28.04.1997
Date du dernier renouvellement : 5.12.2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte :03/2026