Advagraf

Notice : Information du patient

Advagraf 0,5 mg gélules à libération prolongée
Advagraf 1 mg gélules à libération prolongée
Advagraf 3 mg gélules à libération prolongée
Advagraf 5 mg gélules à libération prolongée
Tacrolimus

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

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

Que contient cette notice ?

1. QU'EST-CE QU'ADVAGRAF ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ
2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT DE PRENDRE ADVAGRAF
3. COMMENT PRENDRE ADVAGRAF
4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS
5. COMMENT CONSERVER ADVAGRAF
6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

1. QU'EST-CE QU'ADVAGRAF ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ

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

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

Advagraf est utilisé chez l'adulte.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT DE PRENDRE ADVAGRAF

Ne prenez jamais Advagraf

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

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

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Advagraf :

- si vous prenez l'un des médicaments mentionnés dans la rubrique « Autres médicaments et Advagraf »
- si vous avez ou avez eu des problèmes de foie
- si vous avez des diarrhées depuis plus d'un jour
- si vous ressentez de fortes douleurs abdominales associées ou non à d'autres symptômes, tels que frissons, fièvre, nausées ou vomissements
- si vous présentez une altération de l'activité électrique de votre cœur appelée « allongement de l'intervalle QT »
- si vous avez ou avez eu des lésions des plus petits vaisseaux sanguins connues sous le nom de microangiopathie thrombotique/purpura thrombotique thrombocytopénique/syndrome hémolytique et urémique. Prévenez votre médecin si vous avez de la fièvre, des ecchymoses sous la peau (qui peuvent apparaître sous forme de points rouges), une fatigue inexpliquée, une confusion, un jaunissement de la peau ou des yeux, une diminution du débit urinaire, une perte de la vision et des convulsions (voir rubrique 4). Lorsque le tacrolimus est pris en même temps que le sirolimus ou l'évérolimus, le risque de développer ces symptômes peut augmenter.

Veuillez éviter de prendre des remèdes à base de plantes, par exemple le millepertuis (*Hypericum perforatum*) ou tout autre produit à base de plantes, car ils peuvent affecter l'efficacité et la posologie d'Advagraf que vous devez recevoir. En cas de doute, veuillez consulter votre médecin avant de prendre tout produit ou remède à base de plantes.

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

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

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

Précaution de manipulation :
Le contact direct avec une partie de votre corps comme la peau ou les yeux, ou l'inhalation de solutions injectables, de poudre ou de granulés contenus dans les médicaments à base de tacrolimus doivent être évités pendant la préparation. Si un tel contact se produit, laver la peau et les yeux.
Enfants et adolescents
L'utilisation d'Advagraf n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.
Autres médicaments et Advagraf
Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance ou un produit de phytothérapie (à base de plantes), parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

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

Si vous devez consulter un médecin autre que votre spécialiste en transplantation, indiquez au médecin que vous prenez du tacrolimus. Votre médecin aura peut-être besoin de consulter votre spécialiste en transplantation si vous devez utiliser un autre médicament qui pourrait augmenter ou diminuer votre concentration sanguine de tacrolimus.

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

Chez certains patients, les concentrations sanguines de tacrolimus ont augmenté lors de la prise d'autres médicaments. Ces augmentations pourraient conduire à des effets indésirables graves, tels que des troubles rénaux, du système nerveux et du rythme cardiaque (voir rubrique 4). Un effet sur les concentrations sanguines d'Advagraf peut survenir très rapidement après le début de l'utilisation d'un autre médicament, par conséquent il peut être nécessaire de surveiller fréquemment et en continu votre concentration sanguine d'Advagraf dans les premiers jours qui suivent le début de la prise d'un autre médicament, puis fréquemment pendant la poursuite du traitement par cet autre médicament. Certains autres médicaments peuvent provoquer une diminution des concentrations sanguines de tacrolimus, ce qui peut augmenter le risque de rejet de l'organe transplanté. Vous devez notamment informer votre médecin si vous prenez ou si vous avez récemment pris des médicaments ci-dessous :

- médicaments antifongiques et antibiotiques, en particulier les antibiotiques appelés macrolides, utilisés pour traiter des infections, par exemple kétoconazole, fluconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, clotrimazole, isavuconazole, miconazole, caspofungine, télithromycine, érythromycine, clarithromycine, josamycine, azithromycine, rifampicine, rifabutine, isoniazide et flucloxacilline

- le letermovir, utilisé pour prévenir les maladies causées par le CMV (cytomégalovirus humain)

- des inhibiteurs de la protéase du VIH (par exemple ritonavir, nelfinavir, saquinavir), le médicament « booster » cobicistat, et les comprimés combinés, ou les inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH (éfavirenz, étravirine, névirapine) utilisés pour traiter les infections à VIH
- des inhibiteurs de la protéase du VHC (par exemple télaprévir, bocéprévir, l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans dasabuvir, elbasvir/grazoprévir, et glécaprévir/pibrentasvir), utilisés pour traiter les infections à hépatite C
- le nilotinib et l'imatinib, l'idélalisib, le céritinib, le crizotinib, l'apalutamide, l'enzalutamide, ou le mitotane (utilisés pour traiter certains cancers)
- l'acide mycophénolique, utilisé pour inhiber le système immunitaire afin de prévenir le rejet de greffe
- les médicaments utilisés pour traiter les ulcères d'estomac et les reflux acides (par exemple oméprazole, lansoprazole ou cimétidine)
- les antiémétiques utilisés pour traiter les nausées et les vomissements (par exemple métoclopramide)

- le cisapride ou l'anti-acide hydroxyde de magnésium - aluminium, utilisés pour traiter les brûlures d'estomac
- la pilule contraceptive ou d'autres traitements hormonaux avec de l'éthinyloestradiol, des traitements hormonaux avec du danazol
- les médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle ou les troubles cardiaques (par exemple nifédipine, nicardipine, diltiazem et vérapamil)
- les anti-arythmiques (amiodarone) utilisés pour contrôler l'arythmie (battements irréguliers du cœur)
- les médicaments appelés « statines » utilisés pour traiter les taux élevés de cholestérol et de triglycérides
- la carbamazépine, la phénytoïne ou le phénobarbital, utilisés pour traiter l'épilepsie
- le métamizole, utilisé pour traiter la douleur et la fièvre
- les corticoïdes prednisolone et méthylprednisolone, appartenant à la classe des corticoïdes utilisés pour traiter les inflammations ou pour affaiblir le système immunitaire (par exemple dans le rejet du greffon)
- la néfazodone, utilisée pour traiter la dépression
- des préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) ou des extraits de *Schisandra sphenanthera*
- le cannabidiol (utilisé notamment pour le traitement des convulsions).

Prévenez votre médecin si vous recevez un traitement pour l'hépatite C. Le traitement médicamenteux de l'hépatite C peut modifier votre fonction hépatique et affecter vos concentrations sanguines de tacrolimus. Les concentrations sanguines de tacrolimus peuvent chuter ou augmenter selon les médicaments prescrits pour l'hépatite C. Votre médecin peut devoir surveiller étroitement vos concentrations sanguines de tacrolimus et procéder aux ajustements nécessaires de la posologie d'Advagraf une fois le traitement de l'hépatite C démarré.

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

Prévenez votre médecin si vous prenez du sirolimus ou de l'évérolimus. Lorsque le tacrolimus est pris en même temps que le sirolimus ou l'évérolimus, le risque de développer une microangiopathie thrombotique, un purpura thrombotique thrombocytopénique et un syndrome hémolytique et urémique peut augmenter (voir rubrique 4).

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

Si vous devez recevoir une vaccination, veuillez prévenir auparavant votre médecin.
Advagraf avec des aliments et boissons
Évitez de consommer des pamplemousses (ainsi que le jus de pamplemousse) pendant le traitement avec Advagraf, sa concentration dans le sang pouvant en être affectée.
Grossesse et allaitement
Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou si vous planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant d'utiliser Advagraf.
Une étude a évalué l'issue de grossesses chez des femmes traitées par tacrolimus et des femmes traitées par d'autres immunosuppresseurs. Bien que les preuves dans cette étude soient insuffisantes pour tirer des conclusions, des taux plus élevés de fausses couches ont été rapportés parmi les patientes ayant reçu une transplantation du rein ou du foie traitées par tacrolimus, ainsi que des taux plus élevés d'hypertension persistante associée à une perte de protéines dans les urines se développant pendant la grossesse ou la période post-partum (une pathologie appelée pré-éclampsie) parmi les patientes ayant reçu une transplantation du rein. Aucune augmentation du risque de malformation congénitale majeure associée à l'utilisation d'Advagraf n'a été observée.
Advagraf passe dans le lait maternel. Vous ne devez donc pas allaiter pendant que vous utilisez Advagraf.
Conduite de véhicules et utilisation de machines
Il est déconseillé de conduire ou d'utiliser certains outils ou machines si vous avez des vertiges ou si vous vous sentez somnolent(e), ou si vous avez des difficultés à bien voir après avoir pris Advagraf. Ces effets sont plus fréquents si vous buvez également de l'alcool.
Advagraf contient du lactose, du sodium et de la lécithine (soja)
Advagraf contient du lactose (le sucre du lait). Si vous avez été informé par votre médecin que vous êtes intolérant à certains sucres, veuillez contacter votre médecin avant de prendre ce médicament.
Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par gélule, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».
L'encre d'impression utilisée sur les gélules d'Advagraf contient de la lécithine de soja. Si vous êtes allergique à l'arachide ou au soja, parlez-en à votre médecin afin qu'il décide si vous pouvez utiliser ce médicament.

3. COMMENT PRENDRE ADVAGRAF

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

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

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

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

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

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

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

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

Advagraf doit être pris par voie orale une fois par jour le matin. Prenez Advagraf l'estomac vide ou 2 à 3 heures après un repas. Attendez au moins 1 heure avant le prochain repas. Prendre les gélules immédiatement après les avoir sorties de la plaquette. Les gélules doivent être avalées **entières** avec un verre d'eau. Ne pas avaler le dessicant contenu dans le suremballage en aluminium.
Si vous avez pris plus d'Advagraf que vous n'auriez dû
Si vous avez pris accidentellement trop d'Advagraf, contactez votre médecin ou le service d'urgences de l'hôpital le plus proche, immédiatement.
Si vous oubliez de prendre Advagraf
Si vous avez oublié de prendre vos gélules d'Advagraf le matin, prenez-les le plus tôt possible le même jour. Ne prenez pas de dose double le matin suivant.
Si vous arrêtez de prendre Advagraf
L'arrêt du traitement par Advagraf peut augmenter le risque de rejet de votre organe transplanté. N'arrêtez pas le traitement, sauf si votre médecin vous le dit.

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

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS

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

Advagraf diminue les mécanismes de défense de votre organisme (système immunitaire) qui ne seront pas aussi efficaces pour combattre les infections. Ainsi, vous êtes susceptible de développer davantage d'infections pendant que vous prenez Advagraf.
Certaines infections peuvent être graves ou mortelles et peuvent inclure des infections causées par des bactéries, des virus, des champignons, des parasites ou d'autres infections.
Informez immédiatement votre médecin si vous présentez des signes d'infection, notamment :

- Fièvre, toux, maux de gorge, sensation de faiblesse ou de malaise général.
- Perte de mémoire, troubles de la pensée, difficultés à marcher ou perte de vision - ces symptômes peuvent être dus à une infection cérébrale très rare et grave, qui peut être mortelle (leucoencéphalopathie multifocale progressive ou LEMP).

Des effets sévères peuvent apparaître, y compris des réactions allergiques et anaphylactiques. Des tumeurs bénignes et malignes ont été observées après le traitement par Advagraf.
Veuillez informer immédiatement votre médecin si vous avez ou si vous pensez avoir un des effets indésirables suivants :

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

- une perforation gastro-intestinale : forte douleur abdominale accompagnée ou non d'autres symptômes tels que frissons, fièvre, nausées ou vomissements.
- un fonctionnement insuffisant de votre organe transplanté.
- une vision trouble.

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

- une microangiopathie thrombotique (lésions des plus petits vaisseaux sanguins) y compris un syndrome hémolytique et urémique, une

maladie ayant les symptômes suivants : pas ou faible production d'urine (insuffisance rénale aiguë), fatigue extrême, jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse), saignements ou bleus anormaux et signes d'infection.

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

- un Purpura Thrombotique Thrombocytopénique: une maladie impliquant des lésions des plus petits vaisseaux sanguins et caractérisée par de la fièvre et des bleus sous la peau, pouvant apparaître comme des points rouges localisés, avec ou sans fatigue extrême inexpliquée, une confusion, un jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse), avec des symptômes d'insuffisance rénale aiguë (pas ou faible production d'urine), une perte de la vision et des convulsions.
- un syndrome de nécrolyse épidermique toxique : lésions bulleuses et érosives de la peau ou des muqueuses, peau rouge et gonflée qui se détache sur une grande partie du corps.
- une cécité.

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

- un syndrome de Stevens-Johnson : douleur cutanée très répandue inexpliquée, gonflement de la face, maladie grave avec formation de vésicules sur la peau, la bouche, les yeux, les organes génitaux, urticaire, gonflement de la langue, éruption cutanée rouge ou violette qui se diffuse, desquamation de la peau.
- des torsades de pointes : modification de la fréquence cardiaque qui peut, ou pas, être accompagnée de symptômes tels qu'une douleur dans la poitrine (angine), évanouissement, vertige ou nausées, palpitations (sentir les battements de cœur) et difficulté à respirer.

Effets indésirables sévères – fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- des infections opportunistes (bactériennes, fongiques, virales et à protozoaires) : diarrhée prolongée, fièvre et gorge irritée.
- des tumeurs bénignes et malignes résultant d'une immunodépression ont été rapportées, notamment des cancers malins de la peau et un type rare de cancer pouvant causer des lésions de la peau, appelé sarcome de Kaposi. Les symptômes incluent des changements cutanés tels que des décolorations nouvelles ou changeantes, des lésions ou des bosses.
- des cas d'érythroblastopénie acquise (réduction très importante du nombre de globules rouges), d'anémie hémolytique (diminution du nombre de globules rouges du fait de leur dégradation anormale accompagnée de fatigue) et de neutropénie fébrile (diminution du type de globules blancs qui combattent les infections, accompagnée de fièvre) ont été rapportés. On ne connait pas exactement à quelle fréquence surviennent ces effets secondaires. Vous pouvez ne pas avoir de symptôme ou, selon la sévérité de la maladie, vous pouvez ressentir : fatigue, apathie, pâleur anormale de la peau (teint pâle), souffle court, vertige, mal de tête, douleur dans la poitrine et froideur dans les mains et les pieds.
- des cas d'agranulocytose (diminution très importante du nombre de globules blancs accompagnée d'ulcères dans la bouche, de fièvre et d'infection(s)). Vous pouvez ne pas avoir de symptôme ou vous pouvez ressentir une fièvre soudaine, une rigidité et une gorge irritée.
- des réactions allergiques et anaphylactiques avec les symptômes suivants : une éruption cutanée soudaine qui démange (urticaire), gonflement des mains, des pieds, des chevilles, de la face, des lèvres, de la bouche ou de la gorge (qui peut entrainer des difficultés à avaler ou à respirer) et vous pouvez ressentir que vous allez vous évanouir.
- un syndrome d'Encéphalopathie Postérieure Réversible (SEPR) : maux de tête, confusion, modifications de l'humeur, convulsions et troubles de la vision. Ils pourraient être les signes d'un trouble appelé Syndrome d'Encéphalopathie Postérieure Réversible, qui a été rapporté chez certains patients traités par tacrolimus.
- une neuropathie optique (anomalie du nerf optique) : problèmes au niveau de votre vision tels qu'une vision trouble, un changement de la vision des couleurs, des difficultés à voir les détails ou restriction de votre champ de vision.

Les effets indésirables listés ci-dessous peuvent également apparaître sous Advagraf et pourraient être sévères :

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

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

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

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

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

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

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

- Petits saignements cutanés dus à des caillots sanguins
- Augmentation de la raideur musculaire
- Surdité
- Accumulation de liquide autour du cœur
- Difficultés respiratoires aiguës
- Formation d'un kyste dans le pancréas
- Troubles de la circulation sanguine dans le foie
- Développement excessif du système pileux
- Soif, chutes, sensation d'oppression dans la poitrine, diminution de la mobilité, ulcère

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

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

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration.

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

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER ADVAGRAF

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

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

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

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient Advagraf

- La substance active est le tacrolimus.

Chaque gélule d'Advagraf 0,5 mg contient 0,5 mg de tacrolimus (exprimé en monohydrate).
Chaque gélule d'Advagraf 1 mg contient 1 mg de tacrolimus (exprimé en monohydrate).
Chaque gélule d'Advagraf 3 mg contient 3 mg de tacrolimus (exprimé en monohydrate).
Chaque gélule d'Advagraf 5 mg contient 5 mg de tacrolimus (exprimé en monohydrate).

- Les autres composants sont :

Composition de la gélule : hypromellose, éthylcellulose, lactose, stéarate de magnésium.
Enveloppe de la gélule : dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E 172), oxyde de fer rouge (E 172), laurylsulfate de sodium, gélatine.
Encre d'impression : gomme laque, lécithine (de soja), siméticone, oxyde de fer rouge (E 172), hydroxypropylcellulose.
Comment se présente Advagraf et contenu de l'emballage extérieur
Advagraf 0,5 mg gélules à libération prolongée sont des gélules en gélatine portant les inscriptions rouges « 0.5 mg » sur la coiffe jaune clair de la gélule et « ✶ 647 » sur le corps orange de la gélule, contenant une poudre blanche.
Advagraf 0,5 mg gélules à libération prolongée est conditionné sous plaquettes de 10 gélules ou sous plaquettes perforées unidose de 10 gélules, dans un suremballage en aluminium contenant un dessicant. Des présentations de 30, 50 et 100 gélules à libération prolongée sont disponibles sous plaquettes et des présentations de 30 x 1, 50 x 1 et 100 x 1 gélules à libération prolongée sont disponibles sous plaquettes perforées unidose.

Advagraf 1 mg gélules à libération prolongée sont des gélules en gélatine portant les inscriptions rouges « 1 mg » sur la coiffe blanche de la gélule et « ✶ 677 » sur le corps orange de la gélule, contenant une poudre blanche.
Advagraf 1 mg gélules à libération prolongée est conditionné sous plaquettes de 10 gélules ou sous plaquettes perforées unidose de 10 gélules, dans un suremballage en aluminium contenant un dessicant. Des présentations de 30, 50, 60 et 100 gélules à libération prolongée sont disponibles sous plaquettes et des présentations de 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1 et 100 x 1 gélules à libération prolongée sont disponibles sous plaquettes perforées unidose.

Advagraf 3 mg gélules à libération prolongée sont des gélules en gélatine portant les inscriptions rouges « 3 mg » sur la coiffe orange de la gélule et « ✶ 637 » sur le corps orange de la gélule, contenant une poudre blanche.
Advagraf 3 mg gélules à libération prolongée est conditionné sous plaquettes de 10 gélules ou sous plaquettes perforées unidose de 10 gélules, dans un suremballage en aluminium contenant un dessicant. Des présentations de 30, 50 et 100 gélules à libération prolongée sont disponibles sous plaquettes et des présentations de 30 x 1, 50 x 1 et 100 x 1 gélules à libération prolongée sont disponibles sous plaquettes perforées unidose.

Advagraf 5 mg gélules à libération prolongée sont des gélules en gélatine portant les inscriptions rouges « 5 mg » sur la coiffe gris-rouge de la gélule et « ✶ 687 » sur le corps orange de la gélule, contenant une poudre blanche.
Advagraf 5 mg gélules à libération prolongée est conditionné sous plaquettes de 10 gélules ou sous plaquettes perforées unidose de 10 gélules, dans un suremballage en aluminium contenant un dessicant. Des présentations de 30, 50 et 100 gélules à libération prolongée sont disponibles sous plaquettes et des présentations de 30 x 1, 50 x 1 et 100 x 1 gélules à libération prolongée sont disponibles sous plaquettes perforées unidose.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.
Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant
Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :
Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Pays-Bas

Fabricant :
Astellas Ireland Co., Ltd.
Killorglin, County Kerry, V93FC86
Irlande

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

België/Belgique/Belgien
Astellas Pharma B.V. Branch
Tél/Tel: + 32 (0)2 5580710

Luxembourg/Luxemburg
Astellas Pharma B.V.Branch
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)2 5580710

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est février 2025

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

1