

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Advagraf 0,5 mg gélules à libération prolongée

Chaque gélule à libération prolongée contient 0,5 mg de tacrolimus (exprimé en monohydrate).

Excipients à effet notoire : Chaque gélule contient 51,09 mg de lactose.

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

Advagraf 1 mg gélules à libération prolongée

Chaque gélule à libération prolongée contient 1 mg de tacrolimus (exprimé en monohydrate).

Excipients à effet notoire : Chaque gélule contient 102,17 mg de lactose.

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

Advagraf 3 mg gélules à libération prolongée

Chaque gélule à libération prolongée contient 3 mg de tacrolimus (exprimé en monohydrate).

Excipients à effet notoire : Chaque gélule contient 306,52 mg de lactose.

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

Advagraf 5 mg gélules à libération prolongée

Chaque gélule à libération prolongée contient 5 mg de tacrolimus (exprimé en monohydrate).

Excipients à effet notoire : Chaque gélule contient 510,9 mg de lactose.

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule à libération prolongée.

Advagraf 0,5 mg gélules à libération prolongée

Gélules de 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 1 mg gélules à libération prolongée

Gélules de 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 3 mg gélules à libération prolongée

Gélules de 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 5 mg gélules à libération prolongée

Gélules de 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.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Prévention du rejet du greffon chez les adultes transplantés rénaux ou hépatiques.

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Des formulations orales différentes contenant du tacrolimus ne doivent pas être substituées sans supervision clinique. La substitution par inadvertance, involontairement ou en l'absence de supervision entre des formulations orales différentes contenant du tacrolimus avec des caractéristiques de libération différentes est risquée. Cela peut entraîner 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 terme 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). À la suite de la conversion à tout autre formulation, une surveillance thérapeutique médicamenteuse doit être effectuée et des ajustements de posologie instaurés afin d'assurer le maintien de l'exposition systémique au tacrolimus.

Posologie

Les recommandations posologiques initiales présentées ci-dessous ne sont données qu'à titre indicatif. Advagraf est administré en règle générale en association avec d'autres immunosuppresseurs en période postopératoire initiale. La dose peut varier en fonction du protocole immunosuppresseur choisi. La posologie d'Advagraf 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 « Surveillance thérapeutique médicamenteuse »). En cas d'apparition de signes cliniques de rejet, une modification du protocole immunosuppresseur doit être envisagée.

Chez les patients transplantés rénaux et hépatiques *de novo*, l'ASC₀₋₂₄ du tacrolimus pour Advagraf le 1^{er} jour était, respectivement de 30% et de 50% inférieure à celle obtenue pour la gélule à libération immédiate (Prograf) à des doses équivalentes. Le 4^{ème} jour, l'exposition systémique mesurée grâce aux concentrations résiduelles est similaire chez les patients transplantés rénaux et chez les patients transplantés hépatiques avec les deux formulations. Une surveillance fréquente et attentive des concentrations résiduelles du tacrolimus est recommandée au cours des deux premières semaines qui suivent la transplantation avec Advagraf afin de s'assurer d'une exposition adéquate au médicament dans la période post-transplantation immédiate. Étant donné la faible clairance du tacrolimus, en cas d'ajustement de posologie, l'état d'équilibre d'Advagraf peut n'apparaître qu'après plusieurs jours.

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.

Prévention du rejet du greffon rénal

Le traitement par Advagraf débutera à 0,20-0,30 mg/kg/jour, une fois par jour le matin. Le traitement doit débuter au plus tard 24 heures après la transplantation.

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

Prévention du rejet du greffon hépatique

Le traitement par Advagraf débutera à 0,10-0,20 mg/kg/jour, une fois par jour le matin. Le traitement doit débuter 12 à 18 heures environ après la transplantation.

En général, la posologie d'Advagraf est réduite pendant la période post-transplantation. Il est possible dans certains cas d'arrêter les autres traitements immunosuppresseurs concomitants et d'utiliser ainsi Advagraf 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.

Substitution par Advagraf des patients sous Prograf

La substitution par Advagraf une fois par jour chez les patients transplantés maintenus à la posologie de Prograf gélules deux fois par jour, devra se faire sur la base d'une posologie quotidienne totale de 1:1 (mg : mg). Advagraf doit être administré le matin.

Chez les patients stables convertis de Prograf gélules (deux fois par jour) à Advagraf (une fois par jour) sur la base d'une posologie quotidienne totale de 1:1 (mg : mg), l'exposition systémique au tacrolimus (ASC_{0-24}) pour Advagraf était environ 10 % inférieure à celle de Prograf. Le rapport entre les concentrations résiduelles de tacrolimus (C_{24}) et l'exposition systémique (ASC_{0-24}) pour Advagraf est similaire à celui de Prograf. Lors de la substitution des gélules de Prograf par Advagraf, les concentrations résiduelles de tacrolimus doivent être mesurées avant la substitution et au cours des deux semaines qui suivent la substitution. Après la substitution, les concentrations résiduelles de tacrolimus doivent être surveillées et si nécessaire des ajustements de la posologie doivent être réalisés afin de maintenir une exposition systémique similaire. Des ajustements de la posologie doivent être réalisés afin de s'assurer qu'une exposition systémique similaire est maintenue.

Substitution de la ciclosporine par le tacrolimus

Une surveillance accrue est recommandée lors de la substitution d'un protocole à base de ciclosporine par un protocole à base de tacrolimus (voir rubriques 4.4 et 4.5). L'administration concomitante de ciclosporine et de tacrolimus n'est pas recommandée. Le traitement par Advagraf doit être instauré en tenant compte des concentrations sanguines de ciclosporine et de l'état clinique du patient. L'administration doit être différée en cas de concentrations sanguines élevées de ciclosporine. En pratique, le traitement par tacrolimus doit être instauré 12-24 heures après l'arrêt de la ciclosporine. La surveillance des concentrations sanguines de ciclosporine doit se poursuivre après la substitution car la clairance de la ciclosporine peut être modifiée.

Traitement du rejet du greffon allogénique

L'augmentation de la posologie du tacrolimus, l'administration de doses supplémentaires de corticoïdes et l'introduction de cures brèves d'anticorps monoclonaux ou polyclonaux ont été utilisées pour traiter les épisodes de rejet. En cas d'apparition de signes de toxicité tels que des effets indésirables graves (voir rubrique 4.8), il peut être nécessaire de réduire la dose d'Advagraf.

Traitement du rejet du greffon allogénique après transplantation rénale ou hépatique

En cas de substitution d'un autre immunosuppresseur par Advagraf une fois par jour, le traitement doit débuter à la dose orale initiale recommandée en prévention du rejet du greffon, respectivement en transplantation rénale et hépatique.

Traitement du rejet du greffon allogénique après transplantation cardiaque

Chez les patients adultes convertis à Advagraf, une dose orale initiale de 0,15 mg/kg/jour doit être administrée une fois par jour, le matin.

Traitement du rejet du greffon allogénique après transplantation d'autres greffons

Bien qu'il n'y ait pas d'expérience clinique avec Advagraf en transplantation pulmonaire, pancréatique ou intestinale, Prograf 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.

Surveillance thérapeutique médicamenteuse

La posologie doit être basée essentiellement sur l'évaluation clinique des signes de rejet et de la tolérance pour chaque patient à l'aide de la surveillance des concentrations résiduelles du tacrolimus sur sang total.

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. 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. Le rapport entre les concentrations résiduelles de tacrolimus (C_{24}) et l'exposition systémique (ASC_{0-24}) est similaire entre les deux formulations Advagraf et Prograf.

Les concentrations résiduelles sur sang total de tacrolimus doivent être surveillées en période post-transplantation. Les taux sanguins de tacrolimus doivent donc être déterminés 24 heures environ après l'administration de la dernière dose d'Advagraf, et juste avant la dose suivante. Une surveillance fréquente des concentrations résiduelles au cours des deux premières semaines qui suivent la transplantation est recommandée, suivie par une surveillance régulière pendant le traitement d'entretien. Les concentrations résiduelles de tacrolimus doivent également être étroitement surveillées suite à la substitution de Prograf par Advagraf, à toutes adaptations 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). La périodicité du suivi des concentrations doit être basée sur l'état clinique. Étant donné la faible clairance du tacrolimus, en cas d'ajustement de posologie d'Advagraf, l'état d'équilibre visé peut n'apparaître qu'après plusieurs jours.

Les données des études cliniques suggèrent que, lorsque les concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus sont maintenues en dessous de 20 ng/ml, la majorité des patients peut être traitée efficacement. Il est nécessaire de tenir compte de l'état clinique du patient lors de l'interprétation des concentrations du produit dans le sang total. En pratique clinique, les concentrations résiduelles sur sang total sont généralement comprises entre 5-20 ng/ml chez les transplantés hépatiques et 10-20 ng/ml chez les transplantés rénaux et cardiaques dans la période post-transplantation immédiate. Au cours du traitement d'entretien, les concentrations sanguines sont généralement comprises entre 5-15 ng/ml chez les transplantés hépatiques, rénaux et cardiaques.

Populations particulières de patients

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance rénale

Comme la pharmacocinétique du tacrolimus n'est pas affectée par la fonction rénale (voir rubrique 5.2), aucune adaptation de la posologie n'est 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).

Ethnie

En comparaison avec les patients caucasiens, les patients noirs peuvent nécessiter des doses de tacrolimus supérieures pour atteindre des concentrations résiduelles similaires.

Sexe

Les données actuellement disponibles ne montrent pas que les hommes et les femmes nécessitent des doses différentes pour atteindre des concentrations résiduelles similaires.

Population plus âgée

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

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Advagraf chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Des données limitées sont disponibles mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

Advagraf est une formulation orale de tacrolimus en prise unique quotidienne. Il est recommandé d'administrer la dose orale quotidienne d'Advagraf une fois par jour, le matin. Advagraf, gélule à libération prolongée doit être pris immédiatement après avoir été sorti de la plaquette. Il convient d'avertir les patients de ne pas avaler le dessicant. Les gélules doivent être avalées **entières** avec un liquide (de l'eau de préférence). En général, Advagraf doit être pris 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). Une dose oubliée le matin doit être prise le plus rapidement possible le même jour. Une dose double ne doit pas être prise le matin suivant.

Pour les patients qui ne peuvent pas prendre de médicaments par voie orale pendant la période post-transplantation immédiate, un traitement par tacrolimus peut être initié par voie intraveineuse (voir le Résumé des caractéristiques du produit de Prograf 5 mg/ml solution à diluer pour perfusion) à la dose d'environ 1/5^{ème} de la dose orale recommandée pour l'indication correspondante.

4.3 Contre-indications

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

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 entraîné des effets 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).

Advagraf n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans en raison des données limitées de sécurité et/ou d'efficacité.

Pour le traitement du rejet de greffe résistant à un traitement par d'autres immunosuppresseurs chez les patients adultes, les données cliniques ne sont pas encore disponibles pour la formulation à libération prolongée Advagraf.

Pour la prévention du rejet en transplantation cardiaque, les données cliniques ne sont pas encore disponibles pour Advagraf.

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, en raison d'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, téli-thromycine, clarithromycine ou josamycine) avec le tacrolimus. Si cette utilisation concomitante ne peut être évitée, les concentrations sanguines 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 d'Advagraf 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 à 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 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 chez les patients traités par Prograf et pourraient être aussi observées avec Advagraf. La plupart de ces cas étaient réversibles, se présentant lors 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 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 d'Advagraf 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 tacrolimus (voir rubrique 4.8).

L'utilisation d'immunosuppresseurs en association, tels qu'un traitement concomitant avec des anticorps antilymphocytaires (par exemple : basiliximab, daclizumab) augmente le risque de développer des syndromes lymphoprolifératifs associés à l'EBV. Il a été rapporté que les patients séronégatifs à l'antigène de la capsid virale (VCA) de l'EBV ont un risque accru de développer des syndromes lymphoprolifératifs. Une sérologie EBV-VCA doit donc être vérifiée chez ces patients avant d'instaurer le traitement par Advagraf. 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.

Infections, y compris infections opportunistes

Les patients traités par des immunosuppresseurs, dont Advagraf, 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.

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.

Microangiopathie thrombotique (MAT) (y compris syndrome hémolytique et urémique (SHU) et purpura thrombotique thrombocytopenique (PTT))

Le diagnostic de MAT, y compris purpura thrombotique thrombocytopenique (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 thrombocytopenique).

Erythroblastopénie acquise

Des cas d'érythroblastopénie acquise (EA) ont été rapportés chez des patients traités par tacrolimus. Tous ces patients présentaient des facteurs de risque d'EA tels qu'une infection à parvovirus B19, une maladie sous-jacente ou des traitements concomitants en lien avec une EA.

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).

Excipients

Comme Advagraf gélules contient du lactose, les patients présentant une intolérance au galactose, un 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 d'Advagraf 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 d'Advagraf. 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'interactions

Interactions métaboliques

Le tacrolimus disponible dans la circulation générale est métabolisé par le CYP3A4 hépatique. Un métabolisme gastro-intestinal par le CYP3A4 dans la paroi intestinale a également été observé. L'utilisation concomitante de médicaments ou de remèdes 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 + triméthoprim, 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 d'autres 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 idélatlisib, cétinib. 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 l'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 l'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.

<p>Inhibiteurs modérés ou faibles du CYP3A4 :</p> <p>agents antifongiques (p. ex., fluconazole, isavuconazole, clotrimazole, miconazole), antibiotiques macrolides (p. ex., azithromycine), inhibiteurs calciques (p. ex., nifédipine, nicardipine, diltiazem, vérapamil), amiodarone, danazol, éthinyléstradiol, 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 <i>Schisandra sphenanthera</i></p>	<p>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.</p>	<p>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.</p>
<p>Il a été montré <i>in vitro</i> que les substances suivantes sont des inhibiteurs potentiels du métabolisme du tacrolimus : bromocriptine, cortisone, dapson, ergotamine, gestodène, lidocaïne, méphénytoïne, midazolam, nilvadipine, noréthistérone, quinidine, tamoxifène</p>	<p>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].</p>	<p>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.</p>
<p>Inducteurs puissants du CYP3A4 : rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, apalutamide, enzalutamide, mitotane, ou millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)</p>	<p>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.</p>	<p>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. Les modifications de la posologie du tacrolimus doivent être individualisées et ajustées si nécessaire en fonction des concentrations de tacrolimus résiduelles, 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.</p>
<p>Inducteurs modérés du CYP3A4 : métamizole, phénobarbital, isoniazide, rifabutine, éfavirenz, étravirine, névirapine ; inducteurs faibles du CYP3A4 : flucloxacilline</p>	<p>Peuvent diminuer les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total et augmenter le risque de rejet [voir rubrique 4.4].</p>	<p>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.</p>
<p>Caspofungine</p>	<p>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.</p>	<p>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.</p>
<p>Cannabidiol (inhibiteur de la P-gp)</p>	<p>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.</p>	<p>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].</p>

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 prokinétiques : 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 méthyprednisolone	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 hyperkaliémisants (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 hyperkaliémisant 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 cliniques 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 l'antipyrine.

Acide mycophénolique. S'il y a une association de traitements, la prudence s'impose 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 traverse le placenta. 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. 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 événements indésirables potentiels du tacrolimus (en particulier, 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 embryofœtale 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 Advagraf.

Fertilité

La fertilité des rats mâles a été affectée par le tacrolimus au travers d'une diminution du nombre et de la motilité 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 le tacrolimus est administré en association avec de l'alcool.

Les effets du tacrolimus (Advagraf) 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 tremblements, anomalies de la fonction rénale, hyperglycémie, diabète sucré, hyperkaliémie, infections, hypertension et insomnies.

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

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 Advagraf.

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, thrombocytopénie, leucopénie, anomalies érythrocytaires, leucocytose

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

thrombotique

Rares : purpura thrombopénique idiopathique, hypoprothrombinémie
Fréquence indéterminée : érythroblastopénie 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).

Affections endocriniennes

Rare : hirsutisme

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très fréquents : diabète sucré, hyperglycémie, hyperkaliémie
Fréquents : acidose métabolique, autres anomalies électrolytiques, hyponatrémie, surcharge hydrique, hyperuricémie, hypomagnésémie, hypokaliémie, hypocalcémie, diminution de l'appétit, hypercholestérolémie, hyperlipidémie, hypertriglycéridémie, hypophosphatémie
Peu fréquents : déshydratation, hypoglycémie, hypoprotéïnémie, hyperphosphatémie

Affections psychiatriques

Très fréquents : insomnies
Fréquents : confusion et désorientation, dépression, signes d'anxiété, hallucinations, troubles mentaux, humeur dépressive, troubles de l'humeur, cauchemars
Peu fréquents : troubles psychotiques

Affections du système nerveux

Très fréquents : céphalées, tremblements
Fréquents : troubles du système nerveux, convulsions, troubles de la conscience, neuropathies périphériques, vertiges, paresthésies et dysesthésies, altération de l'écriture
Peu fréquents : encéphalopathie, hémorragies du système nerveux central et accidents vasculaires cérébraux, coma, troubles de l'élocution et du langage, paralysie et parésie, amnésie
Rare : hypertonie
Très rare : myasthénie
Fréquence indéterminée : Syndrome d'Encéphalopathie Postérieure Réversible (SEPR)

Affections oculaires

Fréquents : troubles oculaires, vision trouble, photophobie
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 : insuffisance cardiaque, arythmies ventriculaires et arrêt cardiaque, arythmies supraventriculaires, cardiomyopathies, hypertrophie ventriculaire, palpitations
Rares : épanchements péricardiques
Très rares : torsades de pointes

Affections vasculaires

Très fréquent : hypertension
Fréquents : accidents thromboemboliques et ischémiques, troubles vasculaires hypotensifs, hémorragies, maladie vasculaire périphérique
Peu fréquents : thrombose veineuse profonde d'un membre, collapsus, infarctus

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquents : affections du parenchyme pulmonaire, dyspnée, épanchement pleural, toux, pharyngite, 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 : signes et symptômes gastro-intestinaux, vomissements, douleurs gastro-intestinales et abdominales, inflammations gastro-intestinales, hémorragies gastro-intestinales, ulcérations et perforation des voies digestives, ascite, stomatite et ulcération, constipation, signes et symptômes dyspeptiques, flatulences, météorisme et ballonnements, selles molles
Peu fréquents : pancréatite aiguë et chronique, iléus paralytique, reflux gastro-œsophagien, altération de la vidange gastrique
Rares : pseudokyste pancréatique, sibiléus

Affections hépatobiliaires

Fréquents : troubles des canaux biliaires, lésions hépatocellulaires et hépatite, cholestase et ictère
Rares : maladie veino-occlusive hépatique, thrombose de l'artère hépatique
Très rare : insuffisance hépatique

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquents : rash, prurit, alopecie, acné, hypersudation
Peu fréquents : dermatite, photosensibilité
Rare : érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (syndrome de Lyell)
Très rare : syndrome de Stevens-Johnson

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquents : arthralgies, dorsalgies, spasmes musculaires, douleur des extrémités
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, néphropathie toxique, nécrose tubulaire rénale, troubles urinaires, oligurie, symptômes vésicaux et urétraux

Peu fréquents : syndrome hémolytique et urémique, anurie

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 : fièvre, douleur et gêne, asthénie, œdème, altérations de la perception de la température corporelle

Peu fréquents : état pseudo-grippal, sensation d'énervement, impression de ne pas être dans son état normal, défaillance multiviscérale, sensation d'oppression thoracique, intolérance au chaud et au froid

Rares : chutes, ulcères, oppression thoracique, soif

Très rare : augmentation du tissu adipeux.

Investigations

Très fréquents : anomalies des tests de la fonction hépatique

Fréquents : augmentation des phosphatases alcalines sanguines, prise de poids

Peu fréquents : augmentation de l'amylase, anomalies de l'ECG, anomalies du pouls et de la fréquence cardiaque, perte de poids, augmentation de la lactate déshydrogénase sanguine

Très rares : anomalies de l'échocardiogramme, allongement de l'intervalle QT 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 avec le tacrolimus, et les symptômes suivants ont été observés : tremblements, céphalées, nausées et vomissements, infections, urticaire, léthargie, hyperurémie, hyperazotémie et hypercréatininémie, et augmentation des alanine-aminotransférases.

Aucun antidote spécifique du tacrolimus n'est disponible. En cas de surdosage, maintenir les fonctions vitales et assurer un traitement symptomatique.

Étant donné son poids moléculaire élevé, sa faible solubilité aqueuse et sa forte liaison aux érythrocytes et aux protéines plasmatiques, on suppose que le tacrolimus n'est pas dialysable. Chez certains patients présentant des concentrations sanguines très élevées, l'hémodilution ou l'hémodiafiltration ont permis de diminuer les concentrations toxiques. En cas d'intoxication par voie orale, un lavage gastrique et/ou l'utilisation de produits adsorbants (tels que le charbon actif) peuvent être efficaces s'ils sont administrés rapidement après l'ingestion du médicament.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Classe pharmacothérapeutique: Immunosuppresseurs, inhibiteurs de la calcineurine, Code ATC : , Code ATC: L04AD02

Mécanisme d'action

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 cytokines.

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 essais cliniques réalisés avec Advagraf, tacrolimus une fois par jour

Transplantation hépatique

L'efficacité et la sécurité d'Advagraf et de Prograf, tous 2 en association avec des corticoïdes, ont été comparées chez 471 receveurs d'une transplantation hépatique *de novo*. Le taux de rejets aigus confirmés par biopsie au cours des 24 premières semaines suivant la transplantation était de 32,6 % dans le groupe Advagraf (n = 237) et de 29,3 % dans le groupe Prograf (n = 234). La différence entre les traitements (Advagraf – Prograf) était de 3,3 % (intervalle de confiance à 95 % [- 5,7 %, 12,3 %]). Les taux de survie patient à 12 mois étaient de 89,2 % pour Advagraf et de 90,8 % pour Prograf ; dans le bras Advagraf, 25 patients sont décédés (14 femmes, 11 hommes) et dans le bras Prograf, 24 patients sont décédés (5 femmes, 19 hommes). La survie du greffon à 12 mois était de 85,3 % pour Advagraf et de 85,6 % pour Prograf.

Transplantation rénale

L'efficacité et la sécurité d'Advagraf et de Prograf, tous 2 en association avec le mycophénolate mofétil (MMF) et des corticoïdes, ont été comparées chez 667 receveurs d'une transplantation rénale *de novo*. Le taux de rejets aigus confirmés par biopsie au cours des 24 premières semaines après la transplantation était de 18,6 % dans le groupe Advagraf (n = 331) et de 14,9 % dans le groupe Prograf (n = 336). La différence entre les traitements (Advagraf – Prograf) était de 3,8 % (intervalle de confiance à 95 % [- 2,1 %, 9,6 %]). Les taux de survie patient à 12 mois étaient de 96,9 % pour Advagraf et de 97,5 % pour Prograf ; dans le bras Advagraf, 10 patients sont décédés (3 femmes, 7 hommes) et dans le bras Prograf, 8 patients sont décédés (3 femmes, 5 hommes). La survie du greffon à 12 mois était de 91,5 % pour Advagraf et de 92,8 % pour Prograf.

L'efficacité et la sécurité de Prograf, de la ciclosporine et d'Advagraf, tous 3 en association avec un traitement d'induction par basiliximab, MMF et corticoïdes, ont été comparées chez 638 receveurs d'une transplantation rénale *de novo*. L'incidence de l'échec du traitement à 12 mois (défini comme le décès, la perte du greffon, le rejet aigu confirmé par biopsie, ou les patients perdus de vue) était de 14,0 % dans le groupe Advagraf (n = 214), de 15,1 % dans le groupe Prograf (n = 212) et de 17,0 % dans le groupe ciclosporine (n = 212). La différence entre les traitements était de - 3,0 % (Advagraf – ciclosporine) (intervalle de confiance à 95,2 % [-9,9 %, 4,0 %]) pour Advagraf versus ciclosporine et - 1,9 % (Prograf – ciclosporine) (intervalle de confiance à 95,2 % [- 8,9 %, 5,2 %]) pour Prograf versus ciclosporine. Les taux de survie patient à 12 mois ont été de 98,6 % pour Advagraf, de 95,7 % pour Prograf et de 97,6 % pour la ciclosporine ; dans le bras Advagraf, 3 patients sont décédés (3 hommes), dans le bras Prograf, 10 patients sont décédés (3 femmes, 7 hommes) et dans le bras ciclosporine, 6 patients sont décédés (3 femmes, 3 hommes). La survie du greffon à 12 mois était de 96,7 % pour Advagraf, de 92,9 % pour Prograf et de 95,7 % pour la ciclosporine.

Efficacité clinique et tolérance de Prograf gélules deux fois par jour en transplantation d'organes *de novo*

Dans des études prospectives, Prograf par voie orale 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 Prograf par voie orale dans ces études publiées apparaît similaire à celui qui a été rapporté dans les grandes études où le Prograf 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 utilisant Prograf par voie orale a porté sur 110 patients randomisés (1 : 1) dans le groupe tacrolimus ou ciclosporine. Le traitement par tacrolimus a été initié en perfusion intraveineuse continue à une dose de 0,01 à 0,03 mg/kg/jour, puis par voie orale à une dose de 0,05 à 0,3 mg/kg/jour. Pendant la première année post-transplantation, l'incidence des épisodes de rejets aigus a été plus faible chez les patients traités par tacrolimus que chez ceux recevant de la ciclosporine (11,5 % *versus* 22,6 %), tout comme l'incidence des rejets chroniques (syndrome de bronchiolite oblitérante) (2,86 % *versus* 8,57 %). Le taux de survie des patients à un an a été de 80,8 % dans le groupe tacrolimus et de 83 % dans le groupe ciclosporine.

Une autre étude randomisée a été menée sur 66 patients traités par tacrolimus *versus* 67 patients traités par ciclosporine. Le traitement par tacrolimus a été initié en perfusion intraveineuse continue à une dose de 0,025 mg/kg/jour et le tacrolimus par voie orale a été administré à la dose de 0,15 mg/kg/jour avec ensuite des adaptations de la posologie pour obtenir des concentrations résiduelles cibles comprises entre 10 et 20 ng/ml. Le taux de survie des patients à un an a été de 83 % dans le groupe tacrolimus et de 71 % dans le groupe ciclosporine, et respectivement de 76 % et 66 % à deux ans. Les épisodes de rejet aigu pour 100 patients-jours ont été moins nombreux (0,85 épisode) sous tacrolimus que sous ciclosporine (1,09 épisode). 21,7 % des patients sous tacrolimus ont développé une bronchiolite oblitérante *versus* 38,0 % sous ciclosporine ($p = 0,025$). Significativement plus de patients sous ciclosporine (n = 13) ont dû être convertis au tacrolimus, que de patients sous tacrolimus convertis à la ciclosporine (n = 2) ($p = 0,02$) (Keenan et al., Ann Thoracic Surg 1995;60:580).

Dans une autre étude bicentrique, 26 patients ont été randomisés dans le groupe tacrolimus *versus* 24 patients dans le groupe ciclosporine. Le traitement par tacrolimus a été initié en perfusion intraveineuse continue à la dose de 0,05 mg/kg/jour, puis par voie orale à une dose de 0,1 à 0,3 mg/kg/jour avec ensuite des adaptations de la posologie pour obtenir des concentrations résiduelles cibles comprises entre 12 et 15 ng/ml. Les taux de survie à un an ont été de 73,1 % dans le groupe tacrolimus *versus* 79,2 % dans le groupe ciclosporine. Après transplantation pulmonaire, les patients ne présentant pas de rejet aigu ont été plus nombreux dans le groupe tacrolimus à 6 mois (57,7 % *versus* 45,8 %) et à 1 an (50 % *versus* 33,3 %).

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 utilisant du Prograf par voie orale a inclus 205 receveurs d'une double transplantation rein-pancréas, randomisés dans le groupe tacrolimus (n = 103) ou dans le groupe ciclosporine (n = 102). La dose initiale orale de tacrolimus *per protocol* était de 0,2 mg/kg/jour, avec ensuite des adaptations de la posologie pour obtenir des concentrations résiduelles cibles comprises entre 8 et 15 ng/ml au 5^{ème} jour et entre 5 et 10 ng/ml après le 6^{ème} mois. La survie à un an du pancréas a été significativement supérieure avec le tacrolimus : 91,3 % *versus* 74,5 % avec la ciclosporine ($p < 0,0005$), alors que la survie du greffon rénal a été similaire dans les deux groupes. Au total, chez 34 patients la ciclosporine a été substituée par le tacrolimus, alors que 6 patients seulement traités par tacrolimus ont dû recevoir un autre traitement.

Transplantation intestinale

L'expérience clinique monocentrique publiée, sur l'utilisation par voie orale de Prograf 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, étaient 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.

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.

Le tacrolimus disponible est généralement rapidement absorbé. Advagraf est une forme à libération prolongée de tacrolimus entraînant un profil d'absorption oral prolongé avec une concentration maximale sanguine (C_{max}) atteinte en moyenne en environ 2 heures (t_{max}).

L'absorption est variable et la biodisponibilité orale moyenne du tacrolimus (établie avec la formulation Prograf) est comprise entre 20 % et 25 % (valeurs individuelles allant de 6 % à 43 % chez les patients adultes). La biodisponibilité orale d'Advagraf est réduite lorsqu'il est administré après un repas. La vitesse et le taux d'absorption d'Advagraf sont diminués en présence d'aliments.

La bile ne modifie pas l'absorption du tacrolimus et par conséquent le traitement par Advagraf peut débuter par voie orale.

Il existe une forte corrélation entre l'ASC et les concentrations résiduelles sur sang total à l'état d'équilibre pour Advagraf. 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. À 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.

Métabolisme

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.

Excrétion

La clairance du tacrolimus est faible. Chez des sujets sains, une clairance corporelle totale moyenne 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. 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.

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 Advagraf en transplantation clinique.

Chez le rat et le lapin, une toxicité embryofœtale a été observée et était limitée à des doses maternotoxiques. Chez le rat femelle, les fonctions de la reproduction, y compris la parturition ont été altérées aux doses toxiques. Il a été observé une diminution de la viabilité, de la croissance et du poids de naissance de la progéniture.

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Composition de la gélule :

Hypromellose
Éthylcellulose
Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium.

Enveloppe de la gélule :

Dioxyde de titane (E 171)
Oxyde de fer jaune (E 172)
Oxyde de fer rouge (E 172)
Laurylsulfate de sodium
Gélatine.

Encre d'impression (Opacode S-1-15083) :

Gomme laque
Lécithine (de soja)
Siméticone
Oxyde de fer rouge (E 172)
Hydroxypropylcellulose.

6.2 Incompatibilités

Le tacrolimus n'est pas compatible avec le PVC (polychlorure de vinyle). Les tubulures, seringues et autres équipements utilisés pour préparer une suspension à partir du contenu de la gélule d'Advagraf 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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette transparente en PVC/PVDC et aluminium ou plaquette perforée unidose en PVC/PVDC suremballée dans un sachet en aluminium avec un dessicant, contenant 10 gélules par plaquette.

Advagraf 0,5 mg gélules à libération prolongée

Présentations : 30, 50 ou 100 gélules à libération prolongée en plaquettes ou 30 x 1, 50 x 1 et 100 x 1 gélules à libération prolongée en plaquettes perforées unidose.

Advagraf 1 mg gélules à libération prolongée

Présentations : 30, 50, 60 ou 100 gélules à libération prolongée en plaquettes ou 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1 et 100 x 1 gélules à libération prolongée en plaquettes perforées unidose.

Advagraf 3 mg gélules à libération prolongée

Présentations : 30, 50 ou 100 gélules à libération prolongée en plaquettes ou 30 x 1, 50 x 1 et 100 x 1 gélules à libération prolongée en plaquettes perforées unidose.

Advagraf 5 mg gélules à libération prolongée

Présentations : 30, 50 ou 100 gélules à libération prolongée en plaquettes ou 30 x 1, 50 x 1 et 100 x 1 gélules à libération prolongée en plaquettes perforées unidose.

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 et rincer l'œil ou les yeux atteint(s).

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

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Pays-Bas

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

Advagraf 0,5 mg gélules à libération prolongée

EU/1/07/387/001
EU/1/07/387/002
EU/1/07/387/009
EU/1/07/387/014
EU/1/07/387/015
EU/1/07/387/016

Advagraf 1 mg gélules à libération prolongée

EU/1/07/387/003
EU/1/07/387/004
EU/1/07/387/005
EU/1/07/387/006
EU/1/07/387/017
EU/1/07/387/018
EU/1/07/387/019
EU/1/07/387/020

Advagraf 3 mg gélules à libération prolongée

EU/1/07/387/011
EU/1/07/387/012
EU/1/07/387/013
EU/1/07/387/021
EU/1/07/387/022
EU/1/07/387/023

Advagraf 5 mg gélules à libération prolongée

EU/1/07/387/007
EU/1/07/387/008
EU/1/07/387/010
EU/1/07/387/024
EU/1/07/387/025
EU/1/07/387/026

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

Date de première autorisation : 23 avril 2007
Date du dernier renouvellement : 13 avril 2012

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE 02/2025

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

1