

MENTIONS LEGALES ADVAGRAF (mars 2019) N° ML ADVAGRAF 2019-2

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. **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 « Liste des excipients ». **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. **DONNÉES CLINIQUES : 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. **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. La substitution par inadvertance, involontairement ou en l'absence de supervision entre des formulations à libération immédiate ou à libération prolongée contenant du tacrolimus, 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 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Effets indésirables »). 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

MENTIONS LEGALES ADVAGRAF (mars 2019) N° ML ADVAGRAF 2019-2

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 (ASC₀₋₂₄) pour Advagraf était environ 10 % inférieure à celle de Prograf. Le rapport entre les concentrations résiduelles de tacrolimus (C₂₄) et l'exposition systémique (ASC₀₋₂₄) 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 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). 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 « Effets indésirables »), 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

MENTIONS LEGALES ADVAGRAF (mars 2019) N° ML ADVAGRAF 2019-2

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 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). 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 « Propriétés pharmacocinétiques », 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

MENTIONS LEGALES ADVAGRAF (mars 2019) N° ML ADVAGRAF 2019-2

pris immédiatement après avoir été sorti de la plaquette thermoformée. 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 « Propriétés pharmacocinétiques »). 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. **Contre-indications :** Hypersensibilité au tacrolimus ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique « Liste des excipients ». Hypersensibilité à d'autres macrolides. **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 « Posologie et mode d'administration » et « Effets indésirables »). 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, hémostasie et dosage des protéines plasmatiques. En cas de modifications cliniquement significatives de ces paramètres, des ajustements du traitement immunosuppresseur doivent être envisagés. Lorsque des substances ayant un potentiel d'interaction (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions ») – particulièrement les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que télaprèvir, bocéprèvir, ritonavir, kétoconazole, voriconazole, itraconazole, télichromycine ou clarithromycine) ou les inducteurs du CYP3A4 (tels que rifampicine, rifabutine) – sont associés au tacrolimus, les concentrations sanguines du tacrolimus doivent être surveillées afin d'ajuster la posologie du tacrolimus si nécessaire pour maintenir une exposition similaire au tacrolimus. 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 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'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 « Posologie et mode d'administration » et « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). Les apports élevés de potassium ou les diurétiques hyperkaliémiants doivent être évités (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). Certaines associations de tacrolimus avec des médicaments connus pour avoir des effets néphrotoxiques ou neurotoxiques peuvent augmenter le risque de ces effets (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). 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. 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

MENTIONS LEGALES ADVAGRAF (mars 2019) N° ML ADVAGRAF 2019-2

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 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). Syndromes lymphoprolifératifs et affections malignes : Des syndromes lymphoprolifératifs associés à l'Epstein-Barr-Virus (EBV) ont été rapportés chez des patients traités par tacrolimus (voir rubrique « Effets indésirables »). 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. Comme avec d'autres agents immunosuppresseurs puissants, le risque de cancer secondaire est inconnu (voir rubrique « Effets indésirables »). 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. 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 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, 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

MENTIONS LEGALES ADVAGRAF (mars 2019) N° ML ADVAGRAF 2019-2

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. **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 « Posologie et mode d'administration »). **Excipients** : Advagraf gélules contient du lactose. Les patients présentant des maladies héréditaires rares telles qu'une intolérance au galactose, une alactasie congénitale (déficit en lactase) ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose 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. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** : 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 substances connues comme étant des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP3A4 peut modifier le métabolisme du tacrolimus et donc augmenter ou diminuer ses concentrations sanguines. Il est fortement recommandé de surveiller étroitement les concentrations sanguines de tacrolimus, ainsi que l'allongement de l'espace QT (avec ECG), la fonction rénale et les autres effets indésirables, lors de toute administration concomitante de substances pouvant modifier le métabolisme par le CYP3A4 ou pouvant agir sur les concentrations sanguines du tacrolimus, et d'interrompre la prise ou d'adapter la posologie du tacrolimus de manière à maintenir une exposition constante du tacrolimus (voir rubriques « Posologie et mode d'administration » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). **Inhibiteurs du CYP3A4 susceptibles d'augmenter les concentrations sanguines de tacrolimus** : En clinique, il a été montré que les substances suivantes augmentent les concentrations sanguines de tacrolimus : Des interactions fortes ont été observées avec des antifongiques tels que le kétoconazole, le fluconazole, l'itraconazole, le voriconazole et l'isavuconazole, l'antibiotique macrolide érythromycine, les inhibiteurs de la protéase du VIH (par exemple ritonavir, nelfinavir, saquinavir) ou les inhibiteurs de la protéase du VHC (par exemple télaprévir, bocéprévir, et l'association ombitasvir/paritaprévir / ritonavir, utilisé avec ou sans dasabuvir), le potentialisateur pharmacocinétique cobicistat et les inhibiteurs de tyrosine kinase nilotinib et imatinib. Chez presque tous les patients, il peut être nécessaire de diminuer la posologie du tacrolimus en cas d'administration concomitante de ces substances. Les études pharmacocinétiques ont montré que l'augmentation des concentrations sanguines était principalement due à une augmentation de la biodisponibilité orale du tacrolimus en raison de l'inhibition de son métabolisme gastro-intestinal. L'effet sur la clairance hépatique est moins prononcé. Des interactions plus faibles ont été observées avec le clotrimazole, la clarithromycine, la josamycine, la nifédipine, la nicardipine, le diltiazem, le vérapamil, l'amiodarone, le danazol, l'éthinylestradiol, l'oméprazole, la néfazodone et des remèdes à base de plantes (chinoises) contenant des extraits de *Schisandra sphenanthera*. Il a été montré *in vitro* que les substances suivantes sont des inhibiteurs potentiels du métabolisme du tacrolimus : bromocriptine, cortisone, dapsonne, ergotamine, gestodène, lidocaïne, méphénytoïne, miconazole, midazolam, nilvadipine, noréthindrone, quinidine, tamoxifène, (triacétyl) oléandomycine. Il a été rapporté que le jus de pamplemousse augmente la concentration sanguine du tacrolimus et il doit donc être évité. Le lansoprazole et la ciclosporine peuvent potentiellement inhiber le métabolisme du tacrolimus par le cytochrome CYP3A4 et ainsi augmenter les concentrations de tacrolimus

MENTIONS LEGALES ADVAGRAF (mars 2019) N° ML ADVAGRAF 2019-2

sur sang total. *Autres interactions susceptibles d'augmenter les concentrations sanguines de tacrolimus* : 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 (par exemple AINS, anticoagulants oraux ou antidiabétiques oraux) doivent donc être prises en considération. Les autres interactions potentielles pouvant augmenter l'exposition systémique du tacrolimus incluent des agents prokinétiques (tels que le métoclopramide et le cisapride), la cimétidine et l'hydroxyde de magnésium – aluminium. *Inducteurs du CYP3A4 susceptibles de diminuer les concentrations sanguines de tacrolimus* : En clinique, il a été montré que les substances suivantes diminuent les concentrations sanguines du tacrolimus : Des interactions fortes ont été observées avec la rifampicine, la phénytoïne, le millepertuis (*Hypericum perforatum*) ce qui peut nécessiter une augmentation de la posologie du tacrolimus chez presque tous les patients. Des interactions cliniquement significatives ont également été rapportées avec le phénobarbital. Il a été observé que les doses d'entretien de corticoïdes diminuent les concentrations sanguines de tacrolimus. L'administration de doses élevées de prednisolone ou de méthyprednisolone dans le traitement du rejet aigu est susceptible d'augmenter ou de diminuer les concentrations sanguines de tacrolimus. La carbamazépine, le métamazole et l'isoniazide peuvent diminuer les concentrations de tacrolimus. Effets du tacrolimus sur le métabolisme d'autres médicaments : Le tacrolimus est un inhibiteur connu du CYP3A4 ; par conséquent, l'utilisation concomitante de tacrolimus et de médicaments métabolisés par le CYP3A4 peut modifier le métabolisme de ces derniers. La demi-vie de la ciclosporine est prolongée en cas d'administration concomitante avec le tacrolimus. En outre, des effets néphrotoxiques synergiques/additifs peuvent se produire. Pour ces raisons, l'administration concomitante de ciclosporine et de tacrolimus n'est pas recommandée et il convient d'être prudent lors de l'administration de tacrolimus à des patients qui ont reçu préalablement de la ciclosporine (voir rubriques « Posologie et mode d'administration » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). 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. Autres interactions susceptibles de compromettre l'état clinique du patient : L'administration concomitante de tacrolimus avec des médicaments connus pour avoir des effets néphrotoxiques ou neurotoxiques peut augmenter ces effets (par exemple aminosides, inhibiteurs de la gyrase, vancomycine, cotrimoxazole, AINS, ganciclovir ou aciclovir). Une néphrotoxicité accrue a été observée après l'administration concomitante d'amphotéricine B ou d'ibuprofène avec le tacrolimus. Comme le traitement par tacrolimus peut provoquer une hyperkaliémie, ou majorer une hyperkaliémie préexistante, les apports élevés de potassium ou les diurétiques hyperkaliémifiants (par exemple amiloride, triamterène ou spironolactone) doivent être évités (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). 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 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). **Fertilité, grossesse et allaitement** : Grossesse : Les données observées chez l'homme montrent que le tacrolimus traverse le placenta. Des données limitées issues de patients transplantés n'ont pas mis en évidence de risque accru d'effets indésirables sur le déroulement et l'issue de la grossesse pendant le traitement par tacrolimus, comparativement aux autres immunosuppresseurs. Cependant, des cas

MENTIONS LEGALES ADVAGRAF (mars 2019) N° ML ADVAGRAF 2019-2

d'avortement spontané ont été rapportés. À ce jour, il n'existe aucune autre donnée pertinente de nature épidémiologique. 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). Il existe un risque d'accouchement prématuré (< 37 semaines) (incidence de 66 naissances sur 123, soit 53,7 % ; cependant, les données montrent que la majorité des nouveau-nés ont un poids de naissance normal pour leur âge gestationnel). Chez le nouveau-né, un risque d'hyperkaliémie se normalisant spontanément a été identifié (incidence de 8 nouveau-nés sur 111, c'est-à-dire 7,2%). Chez le rat et le lapin, des effets toxiques sur l'embryon et le fœtus ont été observés à des doses materno-toxiques (voir rubrique « Données de sécurité précliniques »). 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 « Données de sécurité précliniques »). **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. **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 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 : Les patients recevant un traitement immunosuppresseur présentent un risque accru de développer des tumeurs malignes. Des tumeurs bénignes mais aussi malignes, incluant des syndromes lymphoprolifératifs associés à l'EBV et des cancers cutanés, ont été décrites en relation avec le traitement par tacrolimus. Affections hématologiques et du système lymphatique : Fréquents : anémie, thrombocytopénie, leucopénie, anomalies érythrocytaires, leucocytose. Peu fréquents : coagulopathies, pancytopénie, neutropénie, anomalies de la coagulation et du temps de saignement. Rares : purpura thrombopénique idiopathique, hypoprothrombinémie, microangiopathie thrombotique. Fréquence indéterminée : érythroblastopénie acquise, agranulocytose, anémie hémolytique. Affections du système immunitaire : Des réactions allergiques et anaphylactoïdes ont été observées chez des patients recevant du tacrolimus (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). 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

MENTIONS LEGALES ADVAGRAF (mars 2019) N° ML ADVAGRAF 2019-2

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.

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, subiléus.

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

MENTIONS LEGALES ADVAGRAF (mars 2019) N° ML ADVAGRAF 2019-2

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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de pharmacovigilance – Site internet : www.ansm.sante.fr.

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 hypercréatinémie, et augmentation des alanine-aminotransférases. Aucun antidote spécifique du tacrolimus n'est disponible. En cas de surdosage, maintenir les fonctions vitales et assurer un traitement symptomatique. 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'hémofiltration ou l'hémodiafiltration ont permis de diminuer les concentrations toxiques. En cas d'intoxication par voie orale, un lavage gastrique et/ou l'utilisation de produits adsorbants (tels que le charbon actif) peuvent être efficaces s'ils sont administrés rapidement après l'ingestion du médicament.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES : Propriétés pharmacodynamiques : Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, inhibiteurs de la calcineurine, 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

MENTIONS LEGALES ADVAGRAF (mars 2019) N° ML ADVAGRAF 2019-2

- 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

MENTIONS LEGALES ADVAGRAF (mars 2019) N° ML ADVAGRAF 2019-2

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.

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 débiter 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) 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.

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

MENTIONS LEGALES ADVAGRAF (mars 2019) N° ML ADVAGRAF 2019-2

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. **DONNÉES PHARMACEUTIQUES : 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. **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. **Durée de conservation :** 3 ans. Après ouverture du suremballage en aluminium : 1 an. **Précautions particulières de conservation :** A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité. **Nature et contenu de l'emballage extérieur :** Plaquette thermoformée transparente en PVC/PVDC et aluminium ou plaquette thermoformée PVC/PVDC et aluminium pour délivrance à l'unité suremballée dans un sachet en aluminium et contenant un dessiccant, contenant 10 gélules par plaquette thermoformée. Présentations Advagraf 0,5 mg, 3 mg et 5 mg : 30, 50 ou 100 gélules à libération prolongée en plaquettes thermoformées ou 30 x 1, 50 x 1 et 100 x 1 gélules à libération prolongée en plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité. Présentations Advagraf 1 mg : 30, 50, 60 ou 100 gélules à libération prolongée en plaquettes thermoformées ou 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1 et 100 x 1 gélules à libération prolongée en plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. **Précautions particulières d'élimination :** Pas d'exigences particulières. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Astellas Pharma Europe B.V., Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Pays-Bas. **Liste I. Médicament soumis à prescription initiale hospitalière de 6 mois. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Advagraf 0,5 mg gélules à libération prolongée : CIP 34009 380 692 7 3 ; AMM n° EU/1/07/387/014 (AMM Avril 2007). Prix : 27,43 € Remboursé Sec.Soc. à 100%. Agréé Collectivités. Advagraf 1 mg gélules à libération prolongée : CIP 34009 380 696 2 4 ; AMM n° EU/1/07/387/017 (AMM Avril 2007). Prix : 53,35 € Remboursé Sec.Soc. à 100%. Agréé Collectivités. Advagraf 3 mg gélules à libération prolongée : CIP 34009 395 346 2 6 ; AMM n° EU/1/07/387/021 (AMM Avril 2009). Prix : 156,89 € Remboursé Sec.Soc. à 100%. Agréé Collectivités. Advagraf 5 mg gélules à libération prolongée : CIP 34009 380 699 1 4 ; AMM n° EU/1/07/387/024 (AMM Avril 2007). Prix : 260,43 € Remboursé Sec.Soc. à 100%. Agréé Collectivités.

DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION : 23/04/2007 **DATE DU DERNIER RENOUVELLEMENT :** 13/04/2012 **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** Février 2019. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

NOM ET ADRESSE DU REPRÉSENTANT LOCAL : Astellas Pharma, 26 quai Charles Pasqua - 92300 Levallois Perret - Tél Information médicale (Numéro Vert) : 0 800 008 619 – Tél Standard et Pharmacovigilance : 01.55.91.75.00, Fax : 01 55 91 75 69.

ML ADVAGRAF 2019-2 (Mars 2019)

Les mentions obligatoires sont accessibles sur la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>) ou sur le site www.astellas.fr au niveau de la section « Nos Produits ». Vous pouvez aussi les retrouver en utilisant le flashcode ci-après.

MENTIONS LEGALES ADVAGRAF (mars 2019) N° ML ADVAGRAF 2019-2



Astellas Pharma France s'engage à respecter la Charte et le Référentiel de l'information promotionnelle. Nos délégués sont à votre disposition pour vous présenter nos règles de déontologie et répondre à toute question dans ce domaine. Vous pouvez vous adresser à notre Pharmacien Responsable, 26 quai Charles Pasqua - 92300 Levallois Perret, pour nous faire part de toute remarque ou observation relative à la qualité de notre visite médicale.

Les conventions conclues avec les professionnels de santé, les avantages offerts et rémunérations versées d'un montant unitaire supérieur ou égal à dix euros TTC sont rendus publics sur le site gouvernemental www.transparence.sante.gouv.fr selon les modalités légales en vigueur.

Vos données personnelles font l'objet d'un traitement par Astellas Pharma France ayant pour finalité la gestion des relations et échanges avec vous en fonction de vos centres d'intérêts, les opérations de communication (par email, courrier, fax, SMS ou téléphone) de nature promotionnelle, médicale ou scientifique, pour vous convier à des manifestations, ainsi que pour vous proposer de participer à des enquêtes ou études de marché ; l'activité de prospection et d'information promotionnelle conformément à la Charte et au Référentiel de certification de la Haute Autorité de Santé, ainsi que la gestion de vos remarques ou observations relatives à la qualité de l'information délivrée par Astellas Pharma France. Vous pouvez vous opposer au traitement de vos données et demander à être retiré de notre base « prospects » sans avoir à vous justifier.

Lorsque vous acceptez les actions d'information promotionnelle de la part d'Astellas Pharma France, les traitements qui relèvent d'une obligation légale d'Astellas Pharma France (par exemple la planification et la traçabilité des interactions entre Astellas Pharma France et vous) ne peuvent pas faire l'objet d'une demande d'effacement ou d'opposition. Dans l'éventualité où votre entretien avec un représentant d'Astellas Pharma France serait suivi d'un repas impromptu, vos données feront l'objet d'un traitement à des fins de respect du dispositif « anti-cadeaux » et de transparence des liens d'intérêt. Veuillez consulter la mention d'information prévue à cet effet sur la feuille d'émargement qui vous est remise par votre interlocuteur Astellas Pharma France.

Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'effacement de vos données, d'un droit à la limitation du traitement, ainsi que du droit de définir des directives relatives au sort de vos données après votre décès. Vous pouvez exercer vos droits aux coordonnées suivantes : par courriel : privacy@astellas.com ou par courrier : Astellas -Département Ethique et compliance – 26, quai Charles Pasqua - CS 90067 - 92309 Levallois-Perret - France.

Pour une information complète relative au traitement de vos données, veuillez consulter notre site internet : www.astellas.fr/mentions-dinformations/ et/ou

