

MENTIONS LEGALES MODIGRAF (Mars 2019) N° ML MODIGRAF 2019-2

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Modigraf 0,2 mg, granulés pour suspension buvable.
Modigraf 1 mg, granulés pour suspension buvable.

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE : Modigraf 0,2 mg, granulés pour suspension buvable : Chaque sachet-dose contient 0,2 mg de tacrolimus (exprimé en monohydrate). Excipient à effet notoire : Chaque sachet-dose contient 94,7 mg de lactose (exprimé en monohydrate). Modigraf 1 mg, granulés pour suspension buvable : Chaque sachet-dose contient 1 mg de tacrolimus (exprimé en monohydrate). Excipient à effet notoire : Chaque sachet-dose contient 473 mg de lactose (exprimé en monohydrate). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique « Liste des excipients ».

FORME PHARMACEUTIQUE : Granulés pour suspension buvable. Granulés blancs.

DONNÉES CLINIQUES : Indications thérapeutiques : Prévention du rejet du greffon chez les adultes et les enfants transplantés rénaux, hépatiques ou cardiaques. Traitement du rejet de l'allogreffe résistant à un traitement par d'autres médicaments immunosuppresseurs chez les patients adultes et enfants. **Posologie et mode d'administration :** 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. Modigraf est une formulation de tacrolimus sous forme de granulés, pour une administration deux fois par jour. Le traitement par Modigraf nécessite une surveillance étroite par un personnel médical disposant des compétences et des équipements nécessaires. **Posologie :** Les recommandations posologiques initiales présentées ci-dessous ne sont données qu'à titre indicatif. Modigraf 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 de Modigraf doit essentiellement reposer sur l'évaluation clinique des signes de rejet et de tolérance pour chaque patient, aidée par la surveillance des concentrations sanguines résiduelles (voir ci-dessous « Surveillance thérapeutique médicamenteuse »). En cas d'apparition de signes cliniques de rejet, une modification du protocole immunosuppresseur doit être envisagée. Une surveillance fréquente et attentive des concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus est recommandée au cours des 2 premières semaines qui suivent la transplantation afin de s'assurer d'une exposition adéquate à la substance active dans la période post-transplantation immédiate. Étant donné la faible clairance du tacrolimus, en cas d'adaptation de posologie, l'état d'équilibre de Modigraf peut n'apparaître qu'après plusieurs jours (voir ci-dessous « Surveillance thérapeutique médicamenteuse » et rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »). Modigraf ne doit pas être substitué par la forme à libération prolongée (Advagraf) car une différence cliniquement significative en termes de bioéquivalence entre les deux formulations ne peut être exclue. En général, 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 termes d'exposition systémique au tacrolimus. Les patients doivent être maintenus sous une même formulation contenant du tacrolimus avec le schéma posologique quotidien correspondant ; la formulation ou le schéma posologique ne doivent être modifiés que sous la supervision étroite d'un spécialiste en transplantation (voir rubriques « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Effets indésirables »). À la suite de la conversion à toute 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. **Prévention du rejet du greffon rénal :** *Adultes* : Le traitement par Modigraf par voie orale débutera à 0,20-0,30 mg/kg/jour, administré en 2 prises séparées (par exemple, le matin et le soir). Le traitement doit débuter 24 heures après la transplantation. Si l'état clinique du patient ne permet pas une administration par voie orale, une dose initiale de 0,05 – 0,10 mg/kg/jour par voie intraveineuse (avec Prograf 5 mg/ml solution à diluer pour perfusion) sera administrée en perfusion continue sur 24 heures. *Enfants* : Une dose orale initiale de 0,30 mg/kg/jour sera administrée en 2 prises séparées (par exemple le matin et le soir). Si l'état clinique du patient ne permet pas une administration par voie orale, une dose initiale de 0,075-0,100 mg/kg/jour par voie intraveineuse (avec Prograf 5 mg/ml solution à diluer pour perfusion) sera administrée en perfusion continue sur 24 heures. **Adaptation posologique pendant la période post-transplantation chez les adultes et les enfants :** En général, la posologie du tacrolimus est réduite pendant la période post-

transplantation. Il est possible dans certains cas d'arrêter les autres traitements immunosuppresseurs concomitants et d'utiliser ainsi un protocole de bithérapie à base de tacrolimus. L'amélioration de l'état du patient après la transplantation peut modifier la pharmacocinétique du tacrolimus et nécessiter des adaptations ultérieures de posologie. Prévention du rejet du greffon hépatique : *Adultes* : Le traitement par Modigraf par voie orale débutera à 0,10-0,20 mg/kg/jour, en 2 prises séparées (par exemple, le matin et le soir). Le traitement doit débuter 12 heures environ après la transplantation. Si l'état clinique du patient ne permet pas une administration par voie orale, une dose initiale de 0,01 – 0,05 mg/kg/jour par voie intraveineuse (avec Prograf 5 mg/ml solution à diluer pour perfusion) sera administrée en perfusion continue sur 24 heures. *Enfants* : Une dose orale initiale de 0,30 mg/kg/jour sera administrée en 2 prises séparées (par exemple le matin et le soir). Si l'état clinique du patient ne permet pas une administration par voie orale, une dose initiale de 0,05 mg/kg/jour par voie intraveineuse (avec Prograf 5 mg/ml solution à diluer pour perfusion) sera administrée en perfusion continue sur 24 heures. *Adaptation posologique pendant la période post-transplantation chez les adultes et les enfants* : En général, la posologie du tacrolimus est réduite pendant la période post-transplantation. Il est possible dans certains cas d'arrêter les autres traitements immunosuppresseurs concomitants et d'utiliser ainsi le tacrolimus en monothérapie. L'amélioration de l'état du patient après la transplantation peut modifier la pharmacocinétique du tacrolimus et nécessiter des adaptations ultérieures de posologie. Prévention du rejet du greffon cardiaque : *Adultes* : Modigraf peut être utilisé soit en association avec un traitement d'induction par des anticorps (permettant une administration retardée de tacrolimus) soit sans traitement d'induction par des anticorps chez des patients cliniquement stables. Après traitement d'induction par des anticorps, le traitement par Modigraf par voie orale débutera à la dose de 0,075 mg/kg/jour, administré en 2 prises séparées (par exemple le matin et le soir). Le traitement doit débuter dans les 5 jours suivant la transplantation, dès que l'état du patient est stabilisé. Si l'état clinique du patient ne permet pas d'administrer la dose par voie orale, le médicament doit être administré par voie intraveineuse à la dose de 0,01 à 0,02 mg/kg/jour (avec Prograf 5 mg/ml solution à diluer pour perfusion) en perfusion continue sur 24 heures. Une autre stratégie thérapeutique a été publiée dans laquelle le tacrolimus par voie orale était administré dans les 12 heures suivant la transplantation. Cette approche était réservée aux patients ne présentant pas de dysfonctionnement d'organes (par exemple, insuffisance rénale). Dans ce cas, une dose orale initiale de tacrolimus comprise entre 2 et 4 mg par jour était administrée en association avec le mycophénolate mofétil et les corticoïdes, ou en association avec le sirolimus et les corticoïdes. *Enfants* : Le tacrolimus a été utilisé avec ou sans induction par anticorps chez l'enfant transplanté cardiaque. Chez les patients n'ayant pas reçu de traitement d'induction par anticorps, si le tacrolimus est administré initialement par voie intraveineuse, la dose initiale recommandée est de 0,03-0,05 mg/kg/jour (avec Prograf 5 mg/ml solution à diluer pour perfusion) en perfusion continue sur 24 heures, afin d'atteindre des concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus comprises entre 15-25 nanogrammes/ml. Le passage au traitement par voie orale doit débuter dès que l'état clinique du patient le permet. La première dose du traitement oral doit être de 0,30 mg/kg/jour, en débutant 8 à 12 heures après l'arrêt du traitement par voie intraveineuse. Après un traitement d'induction par des anticorps, si Modigraf est administré initialement par voie orale, la dose initiale recommandée est de 0,10-0,30 mg/kg/jour, administrée en 2 prises séparées (par exemple le matin et le soir). *Adaptation posologique pendant la période post-transplantation chez les adultes et les enfants* : En général, la posologie du tacrolimus est réduite pendant la période post-transplantation. L'amélioration de l'état du patient après la transplantation peut modifier la pharmacocinétique du tacrolimus et nécessiter des adaptations ultérieures de posologie. Substitution entre les formulations de tacrolimus, Modigraf et Prograf : Chez les sujets sains, l'exposition systémique au tacrolimus (ASC) pour Modigraf était d'environ 18 % supérieure à celle de Prograf gélules lors de l'administration de doses uniques. On ne dispose pas de données de sécurité sur l'utilisation de Modigraf granulés suite à la substitution temporaire de Prograf ou d'Advagraf chez les patients dans un état critique. Les patients stables ayant reçu une allogreffe maintenus sous Modigraf granulés, et nécessitant une substitution par Prograf gélules, doivent être convertis sur la base d'une posologie quotidienne totale 1 : 1 (mg : mg). S'il n'est pas possible de donner la même dose, la posologie quotidienne totale de Prograf doit être arrondie à la quantité supérieure la plus proche possible, la dose la plus importante étant donnée le matin et la dose la plus faible le soir. De la même façon, pour la substitution de Prograf gélules par Modigraf granulés, la posologie quotidienne totale de Modigraf doit être de préférence égale à la posologie quotidienne totale de Prograf. Si la substitution basée sur des quantités égales n'est pas possible, la posologie quotidienne totale de Modigraf doit être arrondie à la posologie quotidienne totale inférieure la plus proche possible avec des sachets-dose de 0,2 mg et de 1 mg. La posologie quotidienne totale de

Modigraf granulés doit être administrée en 2 doses égales. Si des doses égales ne sont pas possibles, alors la dose la plus importante doit être administrée le matin et la dose la plus faible le soir. Les sachets-dose de Modigraf ne doivent pas être utilisés de manière incomplète. Par exemple : Une posologie quotidienne totale de Prograf gélules à raison de 1 mg le matin et 0,5 mg le soir pourra être substituée par une administration d'une posologie quotidienne totale de Modigraf de 1,4 mg à raison de 0,8 mg le matin et 0,6 mg le soir. Les concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus doivent être mesurées avant la substitution et au cours de la première semaine qui suit la substitution. Des adaptations de posologie doivent être réalisées afin de s'assurer qu'une exposition systémique similaire est maintenue.

Substitution de la ciclosporine par le tacrolimus : Une surveillance 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 tacrolimus 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 de Modigraf.

Traitement du rejet du greffon allogénique après transplantation rénale ou hépatique – adultes et enfants : En cas de substitution d'un autre immunosuppresseur par Modigraf deux fois par jour, le traitement doit débuter à la dose orale initiale recommandée en prévention du rejet du greffon.

Traitement du rejet du greffon allogénique après transplantation cardiaque – adultes et enfants : Chez les patients adultes convertis à Modigraf, une dose orale initiale de 0,15 mg/kg/jour doit être administrée en deux prises séparées (par exemple le matin et le soir). Chez les patients pédiatriques convertis au tacrolimus, une dose orale initiale de 0,20 – 0,30 mg/kg/jour doit être administrée en 2 doses séparées (par exemple le matin et le soir).

Traitement du rejet du greffon allogénique après transplantation d'autres greffons : Les posologies recommandées en transplantations pulmonaire, pancréatique ou intestinale reposent sur des données limitées issues d'études cliniques prospectives avec la formulation Prograf. 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 sanguines résiduelles du tacrolimus. 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_{12}) et l'exposition systémique (ASC_{0-12}) est similaire entre les 2 formulations Modigraf granulés et Prograf gélules. Les concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus doivent être surveillées en période post-transplantation. Les taux sanguins résiduels de tacrolimus doivent donc être déterminés 12 heures environ après l'administration de la dernière dose de Modigraf granulés, et juste avant la dose suivante. Une surveillance fréquente des concentrations sanguines résiduelles au cours des 2 premières semaines qui suivent la transplantation est recommandée, suivie par une surveillance régulière pendant le traitement d'entretien. Les concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus doivent être surveillées au moins deux fois par semaine pendant la période post-transplantation immédiate, puis régulièrement pendant le traitement d'entretien. Les concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus doivent également être étroitement surveillées lorsque des signes cliniques de toxicité ou de rejet aigu sont observés, suite à la substitution de Modigraf granulés par Prograf gélules, à toute adaptation de posologie, après des modifications du protocole immunosuppresseur ou après l'administration concomitante de substances susceptibles d'affecter les concentrations sanguines résiduelles 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'adaptation de posologie de Modigraf, l'état d'équilibre visé peut n'apparaître qu'après plusieurs jours (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »). Les données des études cliniques suggèrent que, lorsque les concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus sont maintenues en dessous de 20 nanogrammes/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 sanguines résiduelles du produit. En pratique clinique, les concentrations sanguines résiduelles sont généralement comprises entre 5-20 nanogrammes/ml chez les transplantés hépatiques et 10-20 nanogrammes/ml chez les transplantés rénaux et cardiaques dans la période post-transplantation immédiate. Au cours du traitement d'entretien, les concentrations sanguines résiduelles sont généralement comprises entre 5-15 nanogrammes/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 sanguines résiduelles dans les limites recommandées.
- Insuffisance rénale :** La pharmacocinétique du tacrolimus n'étant 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 sanguines résiduelles similaires.
- Sexe :** Les données actuellement disponibles ne montrent pas que les hommes et les femmes nécessitent des doses différentes pour atteindre des concentrations sanguines résiduelles similaires.
- Patients âgés :** Les données actuellement disponibles ne montrent pas la nécessité d'adapter la posologie chez les populations plus âgées.
- Enfants :** En général, les doses nécessaires chez l'enfant sont 1,5 à 2 fois plus élevées que chez l'adulte pour obtenir des concentrations sanguines résiduelles similaires.

Mode d'administration : En général, le traitement par tacrolimus est débuté par voie orale. Si nécessaire, le traitement par tacrolimus peut débuter par l'administration de Modigraf granulés en suspension dans l'eau, par sonde naso-gastrique. Il est recommandé d'administrer la dose orale quotidienne de Modigraf en deux prises séparées (par exemple le matin et le soir). En général, Modigraf granulés 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 »). La dose nécessaire est calculée à partir du poids du patient, en utilisant le plus petit nombre possible de sachets-dose. 2 ml d'eau (à température ambiante) doivent être utilisés par mg de tacrolimus pour reconstituer la suspension (jusqu'à un maximum de 50 ml, selon le poids du patient) dans une tasse. Les récipients contenant du chlorure de polyvinyle (PVC) ne doivent pas être utilisés (voir rubrique « Incompatibilités »). Les granulés sont ajoutés à l'eau et mélangés. L'utilisation de liquides ou d'ustensiles pour vider les sachets-dose n'est pas recommandée. La suspension peut être prélevée avec une seringue ou avalée directement par le patient. Ensuite la tasse est rincée une fois avec la même quantité d'eau, puis l'eau de rinçage est absorbée par le patient. La suspension doit être administrée immédiatement après sa préparation.

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 : On ne dispose pas de données de sécurité sur l'utilisation de Modigraf granulés suite à la substitution temporaire de Prograf ou d'Advagraf chez les patients dans un état critique. Modigraf ne doit pas être substitué par Advagraf puisqu'une différence cliniquement pertinente entre la biodisponibilité des deux formulations ne peut être exclue. Des erreurs médicamenteuses, dont la substitution par inadvertance, involontaire ou en l'absence de contrôle entre des formulations à libération immédiate ou à libération prolongée contenant du tacrolimus, ont été observées. 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 surveillance étroite d'un spécialiste en transplantation (voir rubriques « Posologie et mode d'administration » et « Effets indésirables »). 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 télaprévir, bocéprévir, ritonavir, kétoconazole, voriconazole, itraconazole, télichromycine ou clarithromycine) ou les inducteurs du CYP3A4 (tels que rifampicine, rifabutine) – sont associés au tacrolimus, les concentrations sanguines résiduelles 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 de Modigraf 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 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 sanguines résiduelles du tacrolimus est recommandée lors de ces épisodes de diarrhées.

Affections cardiaques : Des hypertrophies ventriculaires ou septales, rapportées comme étant des cardiomyopathies, ont été rarement observées. La plupart de ces cas étaient réversibles, survenant lorsque les concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus étaient beaucoup plus élevées que les taux maximums recommandés. Les autres facteurs identifiés comme augmentant le risque d'apparition de ces signes cliniques sont une cardiopathie préexistante, l'utilisation de corticoïdes, l'hypertension, un dysfonctionnement rénal ou hépatique, des infections, une surcharge hydrique et des œdèmes. Par conséquent, les patients à haut risque, notamment les jeunes enfants et les patients recevant une immunosuppression importante, doivent être surveillés par des méthodes telles que l'échocardiographie ou ECG avant et après la transplantation (par exemple, le premier examen à 3 mois, puis à 9-12 mois). En cas d'apparition d'anomalies, une diminution de la posologie de Modigraf 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 Modigraf. 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 Modigraf, 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 épileptique et d'interrompre immédiatement le tacrolimus. La plupart des patients se rétablissent complètement après que des mesures adéquates ont 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 : Modigraf granulés 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.

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 résiduelles. Il est fortement recommandé de surveiller étroitement les concentrations sanguines résiduelles 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 résiduelles 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 résiduelles de tacrolimus : En clinique, il a été montré que les substances suivantes augmentent les concentrations sanguines résiduelles 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 résiduelles 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, noréthistérone, quinidine, tamoxifène, troléandomycine. Il a été rapporté que le jus de pamplemousse augmente la concentration sanguine résiduelle du tacrolimus et il doit donc être évité. Le lansoprazole et la ciclosporine peuvent potentiellement inhiber le métabolisme du tacrolimus par le CYP3A4 et ainsi augmenter les concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus. *Autres interactions susceptibles d'augmenter les concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus* : Le tacrolimus est fortement lié aux protéines plasmatiques. Des interactions possibles avec d'autres médicaments connus 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 procinétiques (tels que le métoclopramide et le cisapride), la cimétidine et l'hydroxyde de magnésium – aluminium. *Inducteurs du CYP3A4 susceptibles de diminuer les concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus* : En clinique, il a été montré que les substances suivantes diminuent les concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus : Des interactions fortes ont été observées avec la rifampicine, la phénytoïne ou le millepertuis (*Hypericum perforatum*) ce qui peut nécessiter une augmentation de la posologie du tacrolimus chez presque tous les patients. Des interactions cliniquement significatives ont également été rapportées avec le phénobarbital. Il a été observé que les doses d'entretien de corticoïdes diminuent les concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus. L'administration de doses élevées de prednisolone ou de méthylprednisolone dans le traitement du rejet aigu est susceptible d'augmenter ou de diminuer les concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus. La carbamazépine, le métamizole et l'isoniazide peuvent diminuer les concentrations sanguines résiduelles 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 résiduelle 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 du phénazone. 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, sulfaméthoxazole+triméthoprime, AINS, ganciclovir ou aciclovir). Une néphrotoxicité accrue a été observée après l'administration concomitante d'amphotéricine B ou d'ibuprofène avec le tacrolimus. Comme le traitement par tacrolimus peut provoquer une hyperkaliémie, ou majorer une hyperkaliémie préexistante, les apports élevés de potassium ou les diurétiques hyperkaliémisants (par exemple amiloride, triamtérene 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 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 préclinique »). La fertilité des rats mâles a été altérée par le tacrolimus (voir rubrique « Données de sécurité préclinique »). Allaitement : Les données chez l'homme montrent que le tacrolimus est excrété dans le lait maternel. Des effets nocifs sur le nouveau-né ne pouvant pas être exclus, les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par tacrolimus. Fertilité : 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 préclinique »). **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 (Modigraf) sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. **Effets indésirables** : Résumé du profil de sécurité : 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, atteinte de la fonction rénale, hyperglycémie, diabète sucré, hyperkaliémie, infections, hypertension et insomnies. Liste des effets indésirables : 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 Modigraf. Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) : Les patients recevant un traitement immunosuppresseur présentent un risque accru de développer des tumeurs malignes. Des tumeurs bénignes mais aussi malignes, incluant des syndromes lymphoprolifératifs associés à l'EBV et des cancers cutanés, ont été décrites en relation avec le traitement par tacrolimus. Affections hématologiques et du système lymphatique : Fréquents : anémie, thrombocytopenie, leucopénie, anomalies des globules rouges, leucocytose. Peu fréquents : coagulopathies, pancytopenie, neutropénie, anomalies de la coagulation et du temps de saignement. Rares : purpura thrombotique thrombocytopenique, 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 périphériques, sensations vertigineuses, 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, subiléal. Affections hépatobiliaires : Fréquents : affections des voies 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 : nécrolyse épidermique toxique (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 : atteinte de la fonction rénale. Fréquents : insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë, néphropathie toxique, nécrose tubulaire rénale, troubles du tractus urinaire, oligurie, affection vésicale et troubles 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 : accroissement 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 rare : anomalies de l'échocardiogramme, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme. Lésions, intoxications et complications liées aux procédures : Fréquent : dysfonction primaire du greffon. 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 : 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** : 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, il convient de maintenir les fonctions vitales et d'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 s'attend à ce que le tacrolimus ne soit pas dialysable. Chez certains patients présentant des concentrations sanguines résiduelles 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 s'avérer 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 et effets pharmacodynamiques : Au niveau moléculaire, les effets du tacrolimus semblent être induits par la liaison à une protéine cytosolique (FKBP12) responsable de l'accumulation intracellulaire du produit. De manière spécifique et compétitive, le complexe FKBP12-tacrolimus se lie à, et inhibe la calcineurine, conduisant à une inhibition calcium-dépendante du signal de transduction des lymphocytes T, en empêchant ainsi la transcription d'une partie des gènes des lymphokines. Le tacrolimus est un immunosuppresseur très puissant dont l'activité a été démontrée *in vitro* et *in vivo*. Le tacrolimus inhibe notamment la formation des lymphocytes cytotoxiques qui sont principalement responsables du rejet du greffon. Le tacrolimus supprime l'activation des lymphocytes T et la prolifération T-dépendante des lymphocytes B, ainsi que la production de lymphokines (telles que les interleukines-2 et -3 et l'interféron- γ) et l'expression du récepteur de l'interleukine-2. **Efficacité clinique et sécurité du tacrolimus administré deux fois par jour en transplantation d'autres organes *de novo* :**

Dans des études prospectives publiées, le tacrolimus par voie orale (Prograf gélules) 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 sécurité du tacrolimus par voie orale dans ces études publiées apparaît similaire à celui qui a été rapporté dans les grandes études où le tacrolimus était utilisé comme immunosuppresseur primaire en transplantation hépatique, rénale et cardiaque. Les résultats d'efficacité des plus grandes études dans chaque indication sont récapitulés ci-dessous. **Transplantation pulmonaire :** L'analyse intermédiaire d'une étude multicentrique récente a porté sur 110 patients randomisés (1:1) dans le groupe tacrolimus ou ciclosporine. Le traitement par tacrolimus a été initié en perfusion intraveineuse continue à une dose de 0,01 à 0,03 mg/kg/jour, puis par voie orale à une dose de 0,05 à 0,3 mg/kg/jour. Pendant la première année post-transplantation, la fréquence 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 la fréquence 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 posologie pour obtenir des concentrations sanguines résiduelles cibles comprises entre 10 et 20 nanogrammes/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 ($n = 2$) ($p = 0,02$). 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 sanguines résiduelles cibles comprises entre 12 et 15 nanogrammes/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 3 études ont montré des taux de survie similaires. Les fréquences de rejets aigus ont été

numériquement plus faibles avec le tacrolimus dans ces 3 études, et dans l'une d'entre elles, l'incidence du syndrome de bronchiolite oblitérante a été significativement plus faible avec le tacrolimus.

Transplantation pancréatique : Une étude multicentrique a inclus 205 receveurs d'une double transplantation rein-pancréas, randomisés dans le groupe tacrolimus (n = 103) ou dans le groupe ciclosporine (n = 102). La dose initiale orale de tacrolimus *per protocol* était de 0,2 mg/kg/jour, avec ensuite des adaptations de posologie pour obtenir des concentrations sanguines résiduelles cibles comprises entre 8 et 15 nanogrammes/ml au 5^{ème} jour et entre 5 et 10 nanogrammes/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 du tacrolimus en immunosuppression primaire après transplantation intestinale, a montré que les taux de survie actuariels de 155 patients (65 recevant l'intestin seul ; 75 recevant le foie et l'intestin et 25 recevant une transplantation multiviscérale) recevant du tacrolimus et de la prednisone, 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 sanguines résiduelles cibles comprises entre 10 et 15 nanogrammes/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. Modigraf granulés est une forme à libération immédiate de tacrolimus en deux prises par jour. Suite à l'administration de Modigraf granulés par voie orale, la concentration maximale sanguine de tacrolimus (C_{max}) est atteinte en moyenne en environ 2 à 2,5 heures. L'absorption du tacrolimus est variable. Les résultats d'une étude de bioéquivalence d'administration à dose unique à des volontaires sains adultes ont montré que la biodisponibilité de Modigraf granulés était environ 20 % supérieure à celle de Prograf gélules. La biodisponibilité orale moyenne du tacrolimus (établie avec la formulation Prograf gélules) est comprise entre 20 et 25 % (valeurs individuelles allant de 6 % à 43 % chez les patients adultes et de 3 à 77% chez les enfants transplantés rénaux). La biodisponibilité orale du tacrolimus est réduite lorsqu'il est administré après un repas. La bile ne modifie pas l'absorption du tacrolimus et par conséquent le traitement par Modigraf granulés peut débiter par voie orale. Chez certains patients, le tacrolimus semble être absorbé de manière continue sur une période prolongée, conduisant à un profil d'absorption relativement plat. La vitesse et le taux d'absorption du tacrolimus sont augmentés à jeun. Ils sont diminués en présence d'aliments, l'effet étant plus prononcé après un repas riche en graisses et moindre après un repas riche en hydrates de carbone. Chez des transplantés hépatiques stables, la biodisponibilité orale du tacrolimus est diminuée en cas d'administration après un repas à teneur modérée en graisses (34 % de l'apport calorique). Des diminutions de l'ASC (27 %) et de la C_{max} (50 %) ainsi qu'une augmentation du t_{max} (173 %) sont observées dans le sang total. Dans une étude chez des transplantés rénaux stables recevant du tacrolimus immédiatement après un petit déjeuner continental classique, l'effet sur la biodisponibilité orale a été moins prononcé. Des diminutions de l'ASC (2 à 12 %) et de la C_{max} (15 à 38 %) et une augmentation du t_{max} (38 à 80 %) ont été observées sur sang total. Il existe une forte corrélation entre l'ASC et les concentrations sanguines résiduelles à l'état d'équilibre pour Modigraf. Le suivi thérapeutique des concentrations sanguines résiduelles 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 sanguines résiduelles 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. Chez les patients transplantés hépatiques adultes et pédiatriques, elle a été en moyenne de 11,7 heures et de 12,4 heures respectivement, comparé à 15,6 heures chez les transplantés rénaux adultes. L'augmentation des taux de clairance contribue à une diminution de la demi-vie observée chez les patients transplantés. Après administration intraveineuse et orale de tacrolimus marqué au ¹⁴C, 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 pédiatriques : Chez les patients pédiatriques transplantés hépatiques, la biodisponibilité orale moyenne du tacrolimus (étudiée avec Modigraf granulés) est de 26 % ± 23 % (intervalle individuel chez les enfants transplantés hépatiques de 4 à 80 %). On ne dispose pas de données sur la biodisponibilité orale de Modigraf dans d'autres indications. Après administration orale (0,30 mg/kg/jour) à des patients pédiatriques transplantés hépatiques, les concentrations à l'état d'équilibre du tacrolimus ont été atteintes en 3 jours chez la majorité des patients. Chez les patients pédiatriques transplantés hépatiques ou rénaux, des valeurs de clairance corporelle totale de 2,3 ± 1,2 ml/min/kg et de 2,1 ± 0,6 ml/min/kg respectivement ont été observées. Une grande variabilité, liée à l'âge, de la clairance corporelle totale et de la demi-vie a été observée dans des études cliniques pédiatriques limitées, tout particulièrement dans la petite enfance.

La demi-vie chez les patients pédiatriques transplantés est en moyenne de 12 heures.

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 nanogrammes/ml, ce qui est plus que 6 fois supérieur au pic moyen de concentration observé avec Modigraf 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 à des doses toxiques. Il a été observé une diminution de la viabilité, de la croissance et du poids de naissance de la progéniture. De par une diminution du nombre et de la motilité des spermatozoïdes, la fertilité des rats mâles a été affectée par le tacrolimus.

DONNÉES PHARMACEUTIQUES : **Liste des excipients** : Lactose monohydraté. Hypromellose (E 464). Croscarmellose sodique (E 468). **Incompatibilités** : Le tacrolimus n'est pas compatible avec le PVC (polychlorure de vinyle). Le matériel utilisé pour préparer et administrer la suspension par exemple, les verres à boire, les tasses ou les tubulures ne doivent pas contenir de PVC. **Durée de conservation** : 3 ans. Après sa préparation, la suspension doit être administrée immédiatement. **Précautions particulières de conservation** : Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation. **Nature et contenu de l'emballage extérieur** : Sachets-dose consistant en sachets en polyéthylène téréphtalate (PET), en aluminium (Al) et en Polyéthylène (PE). Présentation : étui carton contenant 50 sachets-dose. **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. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Modigraf 0,2 mg, granulés pour suspension buvable : AMM EU/1/09/523/001, CIP 34

009 395 948 2 8. Prix : 61,69 € Remboursé Sec.Soc. à 100%. Agréé Collectivités. Modigraf 1 mg, granulés pour suspension buvable : AMM EU/1/09/523/002, CIP 34 009 395 949 9 6. Prix : 302,14 € Remboursé Sec.Soc. à 100%. Agréé Collectivités. **Liste I. Médicament soumis à prescription initiale hospitalière de 6 mois. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DU DERNIER RENOUVELLEMENT:** 15/05/2009/17/02/2014 **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** :Février 2019.

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 MODIGRAF 2019-2 (Mars 2019)

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

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.



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

