

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

DENOMINATION DU MEDICAMENT : PROGRAF 0,5 mg, gélule. PROGRAF 1 mg, gélule. PROGRAF 5 mg, gélule. PROGRAF 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion.

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE : Prograf 0,5 mg, gélule : Chaque gélule contient 0,5 mg de tacrolimus (exprimé en monohydrate). Excipient à effet notoire : 62,85 mg de lactose monohydraté. L'encre d'impression utilisée pour marquer la gélule contient des traces de lécithine de soja (0,48 % du total de la composition de l'encre d'impression). Prograf 1 mg, gélule : Chaque gélule contient 1 mg de tacrolimus (exprimé en monohydrate). Excipient à effet notoire : 61,35 mg de lactose monohydraté. L'encre d'impression utilisée pour marquer la gélule contient des traces de lécithine de soja (0,48 % du total de la composition de l'encre d'impression). Prograf 5 mg, gélule : Chaque gélule contient 5 mg de tacrolimus (exprimé en monohydrate). Excipient à effet notoire : 123,60 mg de lactose monohydraté. Prograf 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion : 1 ml de solution à diluer pour perfusion contient 5 mg de tacrolimus. Excipients à effet notoire : 200 mg d'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée et 638 mg d'éthanol. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique « Liste des excipients ».

FORME PHARMACEUTIQUE : Prograf 0,5 mg, gélule : Gélule. Gélules de gélatine jaune clair opaque portant les inscriptions rouges « 0.5 mg » et « [f] 607 », contenant une poudre blanche. Prograf 1 mg, gélule : Gélule. Gélules de gélatine blanche opaque portant les inscriptions rouges « 1 mg » et « [f] 617 », contenant une poudre blanche. Prograf 5 mg, gélule : Gélule. Gélules de gélatine gris-rouge opaque portant les inscriptions blanches « 5 mg » et « [f] 657 », contenant une poudre blanche. Prograf 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion : Solution à diluer pour perfusion. La solution à diluer est une solution limpide incolore.

DONNEES CLINIQUES - Indications thérapeutiques : Prévention du rejet du greffon chez les transplantés hépatiques, rénaux ou cardiaques. Traitement du rejet de l'allogreffe résistant à un traitement par d'autres médicaments immunosuppresseurs.

- Posologie et mode d'administration : Le traitement par Prograf 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. **Voie orale :** La substitution par inadvertance, involontaire ou en l'absence de contrôle 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 la fréquence 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 surveillance étroite d'un spécialiste en transplantation (voir rubriques « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Effets indésirables »). A 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. **Voie intraveineuse :** Sans objet. **Généralités :** Les recommandations posologiques initiales présentées ci-dessous ne sont données qu'à titre indicatif. La posologie de Prograf doit essentiellement reposer sur l'évaluation clinique des signes de rejet et de tolérance pour chaque patient, aidée par la surveillance des concentrations sanguines (voir ci-dessous pour les recommandations des concentrations résiduelles cibles sur sang total). En cas d'apparition de signes cliniques de rejet, une modification du protocole immunosuppresseur doit être envisagée. Prograf peut être administré par voie intraveineuse ou par voie orale. En général, le traitement peut être débuté par voie orale ; si nécessaire, le contenu de la gélule peut être mélangé à de l'eau et administré par sonde naso-gastrique. Prograf est administré en règle générale en association avec d'autres immunosuppresseurs en période initiale postopératoire. La dose de Prograf peut varier en fonction du protocole immunosuppresseur choisi. **Mode d'administration :** **Voie orale :** Il est recommandé d'administrer la dose orale quotidienne en deux prises séparées (par exemple le matin et le soir). Les gélules doivent être prises immédiatement après avoir été sorties de la plaquette. Il convient d'avertir les patients de ne pas avaler le

dessicant. Les gélules doivent être avalées avec un liquide (de l'eau de préférence). En général, les gélules doivent être prises à jeun ou au moins 1 heure avant ou 2 à 3 heures après un repas pour permettre une absorption maximale (voir rubrique « Propriétés Pharmacocinétiques »). **Voie intraveineuse** : La solution doit être administrée en perfusion intraveineuse seulement après avoir été diluée dans une solution appropriée. La concentration finale de la solution pour perfusion doit être comprise entre 0,004 – 0,100 mg/ml. Le volume total perfusé en 24 heures doit être compris entre 20 – 500 ml. La solution diluée ne doit pas être administrée en bolus (voir rubrique « Précautions particulières d'élimination et de manipulation »). **Durée du traitement** : **Voie orale** : 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. **Voie intraveineuse** : L'administration orale prendra le relais de l'administration intraveineuse dès que possible en fonction des conditions individuelles. L'administration par voie intraveineuse ne doit pas être poursuivie au-delà de 7 jours. **Recommandations posologiques - Transplantation hépatique** : Prévention du rejet du greffon – Adultes : Le traitement par Prograf par voie orale débutera à 0,10-0,20 mg/kg/jour, en deux prises séparées (par exemple le matin et le soir). Le traitement doit débuter 12 heures environ après la transplantation. Si l'état clinique du patient ne permet pas d'administrer la dose par voie orale, le médicament doit être administré par voie intraveineuse à la dose de 0,01-0,05 mg/kg/jour en perfusion continue sur 24 heures. Prévention du rejet du greffon – Enfants : Une dose orale initiale de 0,30 mg/kg/jour sera administrée en deux 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 intraveineuse initiale de 0,05 mg/kg/jour sera administrée en perfusion continue sur 24 heures. Adaptation posologique pendant la période post-transplantation chez les adultes et les enfants : En général, la posologie de Prograf est réduite pendant la période post-transplantation. Il est possible dans certains cas d'arrêter les autres traitements immunosuppresseurs concomitants et d'utiliser ainsi Prograf en monothérapie. L'amélioration de l'état du patient après la transplantation peut modifier la pharmacocinétique du tacrolimus et nécessiter des adaptations ultérieures de la posologie. Traitement du rejet - Adultes et enfants : L'augmentation de la posologie de Prograf, l'administration de doses supplémentaires de corticoïdes et l'introduction de cures brèves d'anticorps monoclonaux ou polyclonaux ont été utilisées pour traiter les épisodes de rejet. En cas d'apparition de signes de toxicité (par exemple en cas d'effets indésirables marqués - voir rubrique « Effets indésirables »), il peut être nécessaire de réduire la dose de Prograf. En cas de substitution par Prograf, le traitement doit débuter à la dose orale initiale recommandée pour l'immunosuppression primaire. Pour plus d'informations sur la substitution de la ciclosporine par Prograf, se reporter ci-dessous au paragraphe « Adaptations de la posologie chez les populations particulières de patients ». **Recommandations posologiques - Transplantation rénale** : Prévention du rejet du greffon – Adultes : Le traitement par Prograf par voie orale débutera à 0,20-0,30 mg/kg/jour, en deux prises séparées (par exemple le matin et le soir). Le traitement doit débuter 24 heures après la transplantation. Si l'état clinique du patient ne permet pas d'administrer la dose par voie orale, le médicament doit être administré par voie intraveineuse à la dose de 0,05-0,10 mg/kg/jour en perfusion continue sur 24 heures. Prévention du rejet du greffon – Enfants : Une dose orale initiale de 0,30 mg/kg/jour sera administrée en deux 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 intraveineuse initiale de 0,075-0,100 mg/kg/jour sera administrée en perfusion continue sur 24 heures. Adaptation posologique pendant la période post-transplantation chez les adultes et les enfants : En général, la posologie de Prograf est réduite pendant la période post-transplantation. Il est possible dans certains cas d'arrêter les autres traitements immunosuppresseurs concomitants et d'utiliser ainsi un protocole de bithérapie basé sur Prograf. L'amélioration de l'état du patient après la transplantation peut modifier la pharmacocinétique du tacrolimus et nécessiter des adaptations ultérieures de la posologie. Traitement du rejet - Adultes et enfants : L'augmentation de la posologie de Prograf, l'administration de doses supplémentaires de corticoïdes et l'introduction de cures brèves d'anticorps monoclonaux ou polyclonaux ont été utilisées pour traiter les épisodes de rejet. En cas d'apparition de signes de toxicité (par exemple en cas d'effets indésirables marqués - voir rubrique « Effets Indésirables »), il peut être nécessaire de réduire la dose de Prograf. En cas de substitution par Prograf, le traitement doit débuter à la dose orale initiale recommandée pour l'immunosuppression primaire. Pour plus d'informations sur la substitution de la ciclosporine par Prograf, se reporter ci-dessous au paragraphe

« Adaptations de la posologie chez les populations particulières de patients ».

Recommandations posologiques - Transplantation cardiaque : **Prévention du rejet du greffon – Adultes** : Prograf peut être utilisé soit en association avec un traitement d'induction par des anticorps (permettant une administration retardée de Prograf) soit sans traitement d'induction par des anticorps chez des patients cliniquement stables. Après traitement d'induction par des anticorps, le traitement par Prograf par voie orale débutera à la dose de 0,075 mg/kg/jour, administrée en deux prises séparées (par exemple le matin et le soir). Le traitement doit débuter dans les 5 jours suivant la transplantation, dès que l'état du patient est stabilisé. Si l'état clinique du patient ne permet pas d'administrer la dose par voie orale, le médicament doit être administré par voie intraveineuse à la dose de 0,01 à 0,02 mg/kg/jour en perfusion continue sur 24 heures. Une autre stratégie thérapeutique a été publiée dans laquelle le tacrolimus par voie orale était administré dans les 12 heures suivant la transplantation. Cette approche était réservée aux patients ne présentant pas de dysfonctionnement d'organes (par exemple, insuffisance rénale). Dans ce cas, une dose orale initiale de tacrolimus comprise entre 2 et 4 mg par jour était administrée en association avec le mycophénolate mofétil et les corticoïdes, ou en association avec le sirolimus et les corticoïdes.

Prévention du rejet du greffon – Enfants : Prograf a été utilisé avec et sans induction par anticorps chez l'enfant transplanté cardiaque. Chez les patients n'ayant pas reçu de traitement d'induction par anticorps, si Prograf est administré initialement par voie intraveineuse, la dose initiale recommandée est de 0,03-0,05 mg/kg/jour en perfusion continue sur 24 heures, afin d'atteindre des concentrations résiduelles sanguines de tacrolimus comprises entre 15-25 ng/ml. Le passage au traitement par voie orale doit débuter dès que l'état clinique du patient le permet. La première dose du traitement oral doit être de 0,30 mg/kg/jour, en débutant 8 à 12 heures après l'arrêt du traitement par voie intraveineuse. Après traitement d'induction par des anticorps, si Prograf est administré initialement par voie orale, la dose initiale recommandée est de 0,10-0,30 mg/kg/jour, administrée en deux prises séparées (par exemple le matin et le soir).

Adaptation posologique pendant la période post-transplantation chez les adultes et les enfants : En général, la posologie de Prograf est réduite pendant la période post-transplantation. L'amélioration de l'état du patient après la transplantation peut modifier la pharmacocinétique du tacrolimus et nécessiter des adaptations ultérieures de la posologie.

Traitement du rejet - Adultes et enfants : L'augmentation de la posologie de Prograf, l'administration de doses supplémentaires de corticoïdes et l'introduction de cures brèves d'anticorps monoclonaux ou polyclonaux ont été utilisées pour traiter les épisodes de rejet. Chez l'adulte, en cas de substitution par Prograf, une dose orale initiale de 0,15 mg/kg/jour sera administrée en deux prises séparées (par exemple le matin et le soir). Chez l'enfant, en cas de substitution par Prograf, une dose orale initiale de 0,20-0,30 mg/kg/jour sera administrée en deux prises séparées (par exemple le matin et le soir). Pour plus d'informations sur la substitution de la ciclosporine par Prograf, se reporter ci-dessous au paragraphe « Adaptations de la posologie chez les populations particulières de patients ».

Recommandations posologiques - Traitement du rejet, autres allogreffes : Les posologies recommandées en transplantations pulmonaire, pancréatique ou intestinale reposent sur des données limitées d'études cliniques prospectives. 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.

Adaptations de la posologie chez les populations particulières de patients :

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

Insuffisants rénaux : Comme la pharmacocinétique du tacrolimus n'est pas affectée par la fonction rénale, aucune adaptation de la posologie ne devrait être nécessaire. Cependant, en raison du potentiel néphrotoxique du tacrolimus, il est recommandé de surveiller étroitement la fonction rénale (notamment par des dosages de la créatininémie, le calcul de la clairance de la créatinine et la surveillance du débit urinaire).

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 similaires.

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

Substitution de la ciclosporine : Une surveillance accrue est recommandée lors de la substitution d'un protocole à base de ciclosporine par un protocole à base de Prograf (voir rubriques « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). Le traitement par Prograf doit être instauré en tenant compte des concentrations sanguines de

ciclosporine et de l'état clinique du patient. L'administration de Prograf doit être différée en cas de concentrations sanguines élevées de ciclosporine. En pratique, le traitement par Prograf 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. **Recommandations sur les concentrations résiduelles cibles sur sang total** : La posologie doit être basée essentiellement sur l'évaluation clinique des signes de rejet et de la tolérance pour chaque patient. Afin d'aider à l'optimisation de la posologie, plusieurs techniques d'immunoanalyse sont disponibles pour déterminer les concentrations de tacrolimus dans le sang total et parmi elles, la méthode enzymatique d'immunodosage semi-automatisée sur microparticules (MEIA). La comparaison des concentrations décrites dans la littérature par rapport aux valeurs individuelles observées en pratique clinique doit être évaluée avec prudence et en tenant compte de la méthode de dosage utilisée. Actuellement, en pratique clinique, le suivi des concentrations sur sang total est effectué par des méthodes d'immunodosage. Les concentrations résiduelles sur sang total de tacrolimus doivent être surveillées en période post-transplantation. En cas d'administration orale, les taux sanguins doivent donc être déterminés 12 heures environ après l'administration de la dernière dose, et juste avant la dose suivante. La périodicité du suivi des concentrations doit être basée sur l'état clinique. Etant donné la faible clairance de Prograf, les modifications des concentrations sanguines peuvent n'apparaître que plusieurs jours après en cas d'adaptation posologique. Les concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus doivent être surveillées environ deux fois par semaine pendant la période post-transplantation immédiate, puis régulièrement pendant le traitement d'entretien. Les concentrations sanguines résiduelles doivent également être surveillées après toute adaptation de la posologie, après des modifications du protocole immunosuppresseur ou après l'administration concomitante de substances susceptibles d'affecter les concentrations sur sang total du tacrolimus (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). L'analyse des études cliniques suggère que, lorsque les concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus sont maintenues en dessous de 20 ng/ml, la majorité des patients peut être traitée efficacement. Il est nécessaire de tenir compte de l'état clinique du patient lors de l'interprétation des concentrations du produit dans le sang total. En pratique clinique, les concentrations résiduelles sur sang total sont généralement comprises entre 5-20 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. - **Contre-indications** : **Voie orale** : Hypersensibilité au tacrolimus ou à d'autres macrolides. Hypersensibilité à l'un des excipients mentionnés à la rubrique « Liste des excipients ». **Voie intraveineuse** : Hypersensibilité au tacrolimus ou à d'autres macrolides. Hypersensibilité à l'un des excipients mentionnés à la rubrique « Liste des excipients », en particulier l'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée ou à des composés analogues. - **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** : **Voie orale** : 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 événements 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 »). **Voie orale et voie intraveineuse** : 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. **Substances ayant un potentiel d'interaction** : 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

associées 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 Prograf 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 hyperkaliémisants 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 »).

Vaccination : Les immunosuppresseurs peuvent affecter la réponse à la vaccination et peuvent rendre une vaccination pendant le traitement par tacrolimus moins efficace. L'utilisation de vaccins vivants atténués doit être évitée.

Affections gastro-intestinales : Des cas de perforation gastro-intestinale ont été rapportés chez des patients traités par tacrolimus. La perforation gastro-intestinale étant un événement médicalement important pouvant engager le pronostic vital ou être responsable d'un état grave, un traitement adéquat devra être considéré sans délai dès l'apparition de signes ou symptômes suspectés. Les taux sanguins du tacrolimus pouvant changer de façon significative pendant les épisodes de diarrhées, une surveillance accrue des concentrations du tacrolimus est recommandée lors de ces épisodes de diarrhées.

Affections cardiaques : Des hypertrophies ventriculaires ou septales, rapportées comme étant des cardiomyopathies, ont été observées en de rares occasions. La plupart de ces cas étaient réversibles, survenant principalement chez des enfants présentant des concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus beaucoup plus élevées que les taux maximums recommandés. Les autres facteurs identifiés comme augmentant le risque d'apparition de ces signes cliniques sont une cardiopathie préexistante, l'utilisation de corticoïdes, l'hypertension, un dysfonctionnement rénal ou hépatique, des infections, une surcharge hydrique et des œdèmes. Par conséquent, les patients à haut risque, notamment les jeunes enfants et les patients recevant une immunosuppression importante, doivent être surveillés par des méthodes telles que l'échocardiographie ou ECG avant et après la transplantation (par exemple, le premier examen à 3 mois, puis à 9-12 mois). En cas d'anomalies, une diminution de la posologie de Prograf ou un changement du traitement immunosuppresseur doit être envisagé. Le tacrolimus peut allonger l'intervalle QT et peut provoquer la survenue de torsades de pointe. La prudence s'impose chez les patients présentant des facteurs de risques 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 Prograf (voir rubrique « Effets indésirables »). En cas de substitution par Prograf, les patients ne doivent pas recevoir un traitement antilymphocytaire concomitant. Il a été rapporté que les très jeunes enfants (< 2 ans) EBV-VCA-séronégatifs ont un risque accru de développer un syndrome lymphoprolifératif. Une sérologie EBV-VCA doit donc être vérifiée chez ces patients avant d'instaurer le traitement par Prograf. 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, en raison du risque potentiel de survenue de lésions cutanées malignes, l'exposition au soleil et aux rayons UV doit être limitée par le port de vêtements protecteurs et l'utilisation d'un écran solaire à fort indice de protection. Comme

avec d'autres agents immunosuppresseurs puissants, le risque de cancer secondaire est inconnu (voir rubrique « Effets indésirables »). 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. Infections, y compris infections opportunistes : Les patients traités par des immunosuppresseurs, dont Prograf, 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. 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. **Voie intraveineuse** : En cas d'administration accidentelle par voie artérielle ou périveineuse, la solution à diluer pour perfusion de Prograf 5 mg/ml reconstituée peut provoquer une irritation au site d'injection. Excipients : **Voie orale** : Comme Prograf contient du lactose, des précautions particulières doivent être prises chez 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. Prograf 0,5 mg et 1 mg gélule : L'encre d'impression utilisée pour marquer les gélules de Prograf contient de la lécithine de soja. Chez les patients hypersensibles à l'arachide ou au soja, le risque et la gravité de l'hypersensibilité doivent être évalués au regard du bénéfice de l'utilisation de Prograf. **Voie intraveineuse** : Prograf 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion contient de l'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée qui peut provoquer des réactions anaphylactoïdes. La prudence est donc nécessaire chez les patients ayant déjà reçu des préparations contenant des dérivés de l'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée en injection ou en perfusion intraveineuses et chez les patients ayant un terrain allergique. Le risque d'anaphylaxie peut être réduit par perfusion lente de la solution à diluer pour perfusion reconstituée de Prograf 5 mg/ml ou par l'administration préalable d'un antihistaminique. Les patients doivent être surveillés étroitement pendant les 30 premières minutes de la perfusion en raison de la possibilité d'une réaction anaphylactoïde. La teneur en éthanol (638 mg par ml) de Prograf 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion doit être prise en compte. - **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** : Interactions métaboliques : Le tacrolimus disponible dans la circulation générale est métabolisé par le CYP3A4 hépatique. Un métabolisme gastro-intestinal par le CYP3A4 dans la paroi intestinale a également été observé. L'utilisation concomitante de médicaments ou de produits à base de plantes connus comme étant des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP3A4 peut modifier le métabolisme du tacrolimus et donc augmenter ou diminuer ses concentrations sanguines. Par conséquent, il est fortement recommandé de surveiller étroitement les concentrations sanguines de tacrolimus, ainsi que l'allongement de l'intervalle 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 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 métabolisme : 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. 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 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 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 l'agent prokinétique métoclopramide, la cimétidine et l'hydroxyde de magnésium – aluminium. Inducteurs du métabolisme : 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 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 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 de tacrolimus. La carbamazépine, le métamizole 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 disponibles suggèrent que la pharmacocinétique des statines n'est quasiment pas modifiée en cas d'association avec le tacrolimus. Les études chez l'animal ont montré que le tacrolimus pouvait potentiellement diminuer la clairance et prolonger la demi-vie du pentobarbital et 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 ayant compromis 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, triamterène ou spironolactone) doivent être évités (voir rubrique « Mises en gardes 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 gardes spéciales et précautions d'emploi »).

- **Fertilité, grossesse et allaitement** : **Grossesse** : Les données observées chez l'Homme montrent que le tacrolimus peut traverser la barrière fœto-placentaire. 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. A ce jour, il n'y a pas d'autres données épidémiologiques pertinentes disponibles. Étant donné la nécessité d'un traitement, le tacrolimus peut être envisagé chez la femme enceinte s'il n'existe pas d'alternative plus sûre et si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel pour le fœtus. En cas d'exposition *in utero*, la surveillance du nouveau-né est recommandée pour détecter des effets indésirables potentiels du tacrolimus (en particulier les effets sur les reins). Il existe un risque d'accouchement prématuré (< 37 semaines). Chez le nouveau-né, un risque d'hyperkaliémie se normalisant spontanément a été identifié. 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 Prograf.

Fertilité : De par une diminution du nombre et de la motilité des spermatozoïdes, la fertilité des rats mâles a été altérée par le tacrolimus (voir rubrique « Données de sécurité précliniques »).

- **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** : **Voie orale** : Le tacrolimus peut provoquer des troubles visuels et neurologiques. Ces effets peuvent être majorés si Prograf est administré en association avec de l'alcool.

Voie intraveineuse : Sans objet.

- **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. La plupart des effets indésirables indiqués ci-dessous sont réversibles et/ou répondent à une réduction de la posologie. L'administration orale semble être associée à une incidence plus faible d'effets indésirables que l'administration intraveineuse. Les effets indésirables sont présentés ci-dessous par ordre décroissant de fréquence d'apparition : très fréquent ($\geq 1/10$) ; 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).

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 Prograf.

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, leucopénie, thrombocytopénie, leucocytose, anomalies érythrocytaires. Peu fréquents : coagulopathies, anomalies de la coagulation et du temps de saignement, pancytopenie, neutropénie. 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 : hyperglycémie, diabète sucré, hyperkaliémie. Fréquents : hypomagnésémie, hypophosphatémie, hypokaliémie, hypocalcémie, hyponatrémie, surcharge hydrique, hyperuricémie, diminution de l'appétit, acidoses métaboliques, hyperlipidémie, hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, autres anomalies électrolytiques. Peu fréquents : déshydratation, hypoprotéïnémie, hyperphosphatémie, hypoglycémie. Affections psychiatriques : Très fréquents : insomnies. Fréquents : signes d'anxiété, confusion et désorientation, dépression, humeur dépressive, troubles de l'humeur, cauchemars, hallucinations, troubles mentaux. Peu fréquents : troubles psychotiques. Affections du système nerveux : Très fréquents : tremblements, céphalées. Fréquents : convulsions, troubles de la conscience, paresthésies et dysesthésies, neuropathies périphériques, vertiges, altération de l'écriture, troubles du système nerveux. Peu fréquents : coma, hémorragies du système nerveux central et accidents vasculaires cérébraux, paralysie et parésie, encéphalopathie, troubles de l'élocution et du langage, amnésie. Rare : hypertonie. Très rare : myasthénie. Affections oculaires : Fréquents : vision trouble, photophobie, troubles oculaires. Peu fréquent : cataracte. Rare : cécité. Fréquence indéterminée : neuropathie optique Affections de l'oreille et du labyrinthe : Fréquents : acouphènes. Peu fréquent : hypoacousie. Rare : surdité neurosensorielle. Très rares : troubles de l'audition. Affections cardiaques : Fréquents : coronaropathies ischémiques, tachycardie. Peu fréquents : arythmies ventriculaires et arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque, cardiomyopathies, hypertrophie ventriculaire, arythmies supraventriculaires, palpitations. Rares : épanchements péricardiques. Très rares : torsades de pointes. Affections vasculaires : Très fréquent : hypertension. Fréquents : hémorragies, accidents thromboemboliques et ischémiques, maladie vasculaire périphérique, troubles vasculaires hypotensifs. Peu fréquents : infarctus, thrombose veineuse profonde d'un membre, collapsus. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Fréquents : dyspnée, affections du parenchyme pulmonaire, épanchement pleural, pharyngite, toux, congestion et inflammations nasales. Peu fréquents : insuffisance respiratoire, affection des voies respiratoires, asthme. Rare : syndrome de détresse respiratoire aiguë. Affections gastro-intestinales : Très fréquents : diarrhées, nausées. Fréquents : inflammations gastro-intestinales, ulcérations et perforation des voies digestives, hémorragies gastro-intestinales, stomatite et ulcération, ascite, vomissements, douleurs gastro-intestinales et abdominales, signes et symptômes dyspeptiques, constipation, flatulences, météorisme et ballonnements, selles molles, signes et symptômes gastro-intestinaux. Peu fréquents : iléus paralytique, pancréatite aiguë et chronique, reflux gastro-œsophagien, altération de la vidange gastrique. Rares : subiléal, pseudokyste pancréatique. Affections hépatobiliaires : Fréquents : cholestase et ictère, lésions hépatocellulaires et hépatite, cholangite. Rares : thrombose de l'artère hépatique, maladie veino-occlusive hépatique. Très rares : insuffisance hépatique, sténose des canaux biliaires. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Fréquents : prurit, rash, 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, spasmes musculaires, douleurs des extrémités, dorsalgies. Peu fréquents : troubles articulaires. Rare : diminution de la mobilité. Affections du rein et des voies urinaires : Très fréquents : anomalies de la fonction rénale. Fréquents : insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë, oligurie, nécrose tubulaire rénale, néphropathie toxique, troubles urinaires, symptômes vésicaux et urétraux. Peu fréquents : anurie, syndrome hémolytique et urémique. Très rares : néphropathie, cystite hémorragique. Affections des organes de reproduction et du sein : Peu fréquents : dysménorrhées et saignements utérins. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Fréquents : asthénie, fièvre, œdème, douleur et gêne, altérations de la perception de la température corporelle. Peu fréquents : défaillance multiviscérale, état pseudo-grippal, intolérance au chaud et au froid, sensation d'oppression thoracique, sensation d'énerverment, impression de ne pas être dans son état normal. Rares : soif, chutes, oppression thoracique, ulcères. Très rare : augmentation du tissu adipeux. Investigations : Fréquents : anomalies des enzymes et de la fonction hépatiques, 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. **Voie orale** : 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. Suite à ces erreurs, un nombre de cas de rejet de l'organe transplanté ont été rapportés (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Voie intraveineuse** : Sans objet.

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.signalement-sante.gouv.fr. - **Surdosage** : L'expérience en matière de surdosage est limitée. Plusieurs cas de surdosage accidentel ont été rapportés, et les symptômes suivants ont été observés : tremblements, céphalées, nausées et vomissements, infections, urticaire, léthargie, hyperurémie, hyperazotémie et hypercréatininémie, et augmentation des alanine-aminotransférases. Aucun antidote spécifique du Prograf 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'hémodiafiltration 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.

PROPRIETES 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. **Résultats des données publiées dans d'autres transplantations d'organes de novo** : Prograf est devenu un traitement reconnu comme immunosuppresseur primaire après transplantation pancréatique, pulmonaire ou intestinale. Dans des études prospectives publiées, le tacrolimus a été étudié en immunosuppression primaire chez près de 175 patients transplantés pulmonaires, 475 patients transplantés pancréatiques et 630 patients transplantés intestinaux. Dans l'ensemble, le profil de sécurité du tacrolimus dans ces études publiées apparaît similaire à celui qui a été rapporté dans les grandes études où le tacrolimus était utilisé comme immunosuppresseur primaire en transplantation hépatique, rénale et cardiaque. Les résultats d'efficacité des plus grandes études dans chaque indication sont récapitulés ci-dessous. **Transplantation pulmonaire** : L'analyse intermédiaire d'une étude multicentrique récente a porté sur 110 patients randomisés (1 :1) dans le groupe tacrolimus ou ciclosporine. Le traitement par tacrolimus a été initié en perfusion intraveineuse continue à une dose de 0,01 à 0,03 mg/kg/jour, puis par voie orale à une dose de 0,05 à 0,3 mg/kg/jour. Pendant la première année post-transplantation, l'incidence des épisodes de 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 (Treede et al., 3rd ICI San Diego, US, 2004; Abstract 22). Une autre étude randomisée a été menée sur 66 patients traités par tacrolimus *versus* 67 patients traités par ciclosporine. Le traitement par tacrolimus a été initié en perfusion intraveineuse continue à une dose de 0,025 mg/kg/jour et le tacrolimus par voie orale a été administré à la dose de 0,15 mg/kg/jour avec ensuite des adaptations de la posologie pour obtenir des concentrations résiduelles cibles comprises entre 10 et 20 ng/ml. Le taux de survie des patients à un an a été de 83 % dans le groupe tacrolimus et de 71 % dans le groupe ciclosporine, et respectivement de 76 % et 66 % à deux ans. Les épisodes de rejet aigu pour 100 patients-jours ont été moins nombreux (0,85 épisode) sous tacrolimus que sous ciclosporine (1,09 épisode). 21,7 % des patients sous tacrolimus ont développé une bronchiolite oblitérante *versus* 38,0 % sous ciclosporine ($p = 0,025$). Significativement plus de patients sous ciclosporine ($n = 13$) ont 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 %) (Treede et al., J Heart Lung Transplant 2001;20:511). Ces trois études ont montré des taux de survie similaires. Les incidences de rejets aigus ont été numériquement plus faibles avec le tacrolimus dans ces trois études, et dans l'une d'entre elles, l'incidence du syndrome de bronchiolite oblitérante a été significativement plus faible avec le tacrolimus.

Transplantation pancréatique : Une étude multicentrique a inclus 205 receveurs d'une double transplantation rein-pancréas, randomisés dans le groupe tacrolimus ($n = 103$) ou dans le groupe ciclosporine ($n = 102$). La dose initiale orale de tacrolimus *per protocol* était de 0,2 mg/kg/jour, avec ensuite des adaptations de la posologie pour obtenir des concentrations résiduelles cibles comprises entre 8 et 15 ng/ml au 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 (Bechstein et al., Transplantation 2004;77:1221).

Transplantation intestinale : L'expérience clinique monocentrique publiée, sur l'utilisation du tacrolimus en immunosuppression primaire après transplantation intestinale, a montré que les taux de survie actuariels de 155 patients (65 recevant l'intestin seul ; 75 recevant le foie et l'intestin et 25 recevant une transplantation multiviscérale) recevant du tacrolimus et de la prednisone, était de 75 % à un an, de 54 % à cinq ans et de 42 % à dix ans. Pendant les premières années, la dose initiale orale de tacrolimus était de 0,3 mg/kg/jour. Les résultats se sont continuellement améliorés au fur et à mesure de l'expérience accumulée pendant 11 ans. On considère que différentes innovations, telles que les techniques permettant la détection précoce d'infections à Epstein Barr (EBV) et à CMV, l'augmentation de la moelle osseuse, l'utilisation en traitement adjuvant de daclizumab (antagoniste du récepteur de l'interleukine-2), la diminution des doses initiales de tacrolimus avec des concentrations résiduelles cibles comprises entre 10 et 15 ng/ml, et plus récemment l'irradiation du greffon dans l'allogreffe, ont contribué à améliorer les résultats obtenus dans cette indication (Abu-Elmagd et al., Ann Surg 2001;234:404).

- **Propriétés pharmacocinétiques** : **Absorption** : Les études chez l'homme ont montré que le tacrolimus peut être absorbé à tous les niveaux du tractus gastro-intestinal. Après administration orale de gélules de Prograf, les concentrations sanguines maximales (C_{max}) de tacrolimus sont atteintes en 1 à 3 heures environ. Chez certains patients, le tacrolimus semble être absorbé de manière continue sur une période prolongée, conduisant à un profil d'absorption relativement plat. La biodisponibilité orale moyenne du tacrolimus est comprise entre 20 % et

25 %. Après administration orale (0,30 mg/kg/jour) à des transplantés hépatiques, l'état d'équilibre des concentrations de Prograf est atteint en 3 jours chez la majorité des patients. Chez des sujets sains, Prograf 0,5 mg, Prograf 1 mg et Prograf 5 mg Gélules, se sont révélés bioéquivalents, lorsqu'ils ont été administrés à une dose équivalente. La vitesse et le taux d'absorption du tacrolimus sont augmentés à jeun. Ils sont diminués en présence d'aliments, l'effet étant plus prononcé après un repas riche en graisses et moindre après un repas riche en hydrates de carbone. Chez des transplantés hépatiques stables, la biodisponibilité orale de Prograf est diminuée en cas d'administration après un repas à teneur modérée en graisses (34 % de l'apport calorique). Des diminutions de l'AUC (27 %) et de la C_{max} (50 %) ainsi qu'une augmentation du t_{max} (173 %) sont observées dans le sang total. Dans une étude chez des transplantés rénaux stables recevant Prograf immédiatement après un petit déjeuner continental classique, l'effet sur la biodisponibilité orale a été moins prononcé. Des diminutions de l'AUC (2 à 12 %) et de la C_{max} (15 à 38 %) et une augmentation du t_{max} (38 à 80 %) ont été observées sur sang total. La bile ne modifie pas l'absorption de Prograf. Il existe une forte corrélation entre l'AUC et les concentrations résiduelles sur sang total à l'état d'équilibre. Le suivi thérapeutique des concentrations résiduelles sur sang total permet donc une bonne estimation de l'exposition systémique.

Distribution et élimination : 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. La clairance du tacrolimus est faible. Chez des sujets sains, une clairance corporelle totale moyenne (TBC) de 2,25 l/h a été observée, (déterminée à partir des concentrations dans le sang total). Chez des patients adultes ayant reçu une transplantation hépatique, rénale ou cardiaque, des valeurs de 4,1 l/h, 6,7 l/h et 3,9 l/h, ont été respectivement observées. Chez les transplantés hépatiques, la TBC des enfants est près de deux fois supérieure à celle des adultes. Des facteurs tels que de faibles taux d'hématocrite et de protéines, entraînant une augmentation de la fraction libre du tacrolimus, ainsi qu'une induction du métabolisme par les corticoïdes, sont considérés comme responsables de l'augmentation des taux de clairance observés après transplantation.

La demi-vie du tacrolimus est longue et variable. Chez des sujets sains, la demi-vie moyenne dans le sang total est d'environ 43 heures. Elle est respectivement de 11,7 heures et 12,4 heures, chez l'adulte et l'enfant transplantés hépatiques, et de 15,6 heures chez l'adulte transplanté rénal. Chez les transplantés, l'augmentation de la clairance contribue à la diminution de la demi-vie.

Métabolisme et biotransformation : 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.

Élimination : 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 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 supérieur à plus de 6 fois le pic moyen de concentration observé avec Prograf 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. 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.

DONNEES PHARMACEUTIQUES : - Liste des excipients : Prograf 0,5 mg, gélule : Composition de la gélule : Hypromellose, croscarmellose sodique, lactose monohydraté, stéarate de magnésium. Enveloppe de la gélule : Dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer jaune (E 172), gélatine. Encre d'impression de l'enveloppe de la gélule : Gomme laque, lécithine (de soja), hydroxypropylcellulose, siméticone, oxyde de fer rouge (E 172). Prograf 1 mg, gélule : Composition de la gélule : Hypromellose, croscarmellose sodique, lactose monohydraté, stéarate de magnésium. Enveloppe de la gélule : Dioxyde de titane (E 171), gélatine. Encre d'impression de l'enveloppe de la gélule : Gomme laque, lécithine (de soja), hydroxypropylcellulose, siméticone, oxyde de fer rouge (E 172). Prograf 5 mg, gélule : Composition de la gélule : Hypromellose, croscarmellose sodique, lactose monohydraté, stéarate de magnésium. Enveloppe de la gélule : Dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer rouge (E 172), gélatine. Encre d'impression de l'enveloppe de la gélule : Gomme laque, dioxyde de titane (E 171) et propylène glycol. Prograf 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion : Huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée, éthanol. - **Incompatibilités :** **Gélules** : Le tacrolimus n'est pas compatible avec le PVC. Les tubulures, seringues et autres équipements utilisés pour préparer ou administrer une suspension à partir du contenu de la gélule de Prograf ne doivent pas contenir de PVC. **Solution injectable** : Lors de la dilution, ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés à la rubrique « Précautions particulières d'élimination et de manipulation ». Le tacrolimus est absorbé par les matériaux plastiques en PVC. Les tubulures, seringues et autres équipements utilisés pour préparer et administrer Prograf 5 mg/ml solution à diluer pour perfusion ne doivent pas contenir de PVC. Le tacrolimus est instable en condition alcaline. Le mélange de Prograf 5 mg/ml solution à diluer pour perfusion avec d'autres produits pharmaceutiques très alcalinisants (comme aciclovir ou ganciclovir) doit être évité. - **Durée de conservation :** Prograf 0,5 mg, gélule : 3 ans. Après ouverture du suremballage en aluminium : 1 an. Prograf 1 mg, gélule : 3 ans. Après ouverture du suremballage en aluminium : 1 an. Prograf 5 mg, gélule : 3 ans. Après ouverture du suremballage en aluminium : 1 an. Prograf 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion : 2 ans. La stabilité physico-chimique du produit une fois dilué a été démontrée pendant 24 heures à 25°C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et les conditions de conservation du produit une fois dilué avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas être de plus de 24 heures à 2 – 8°C, sauf si la dilution a été effectuée dans des conditions aseptiques validées et contrôlées. - **Précautions particulières de conservation :** **Gélules** : Pas de précautions particulières de conservation concernant la température. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité. Les gélules doivent être prises immédiatement après l'ouverture de la plaquette. **Solution injectable** : Conserver l'ampoule dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière. A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir rubrique « Durée de conservation ». - **Nature et contenu de l'emballage extérieur :** Prograf 0,5 mg, gélule : Plaquettes PVC/PVDC/Aluminium ou plaquettes PVC/PVDC/Aluminium pour délivrance à l'unité. Dix gélules par plaquette. Deux, trois, cinq, six ou dix plaquettes avec un dessicant dans un suremballage en aluminium. Boîtes de 20, 30, 50, 60 et 100 gélules en plaquette. Boîtes de 20 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1 et 100 x 1 gélules en plaquette pour délivrance à l'unité. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. Prograf 1 mg, gélule : Plaquettes PVC/PVDC/Aluminium ou plaquettes PVC/PVDC/Aluminium pour délivrance à l'unité. Dix gélules par plaquette. Deux, trois, cinq, six, neuf ou dix plaquettes avec un dessicant dans un suremballage en aluminium. Boîtes de 20, 30, 50, 60, 90 et 100 gélules en plaquette. Boîtes de 20 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1, 90 x 1 et 100 x 1 gélules en plaquette pour délivrance à l'unité. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. Prograf 5 mg, gélule : Plaquettes PVC/PVDC/Aluminium ou plaquettes PVC/PVDC/Aluminium pour délivrance à l'unité. Dix gélules par plaquette. Trois, cinq, six ou dix plaquettes avec un dessicant dans un suremballage en aluminium. Boîtes de 30, 50, 60 et 100 gélules en plaquette. Boîtes de 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1 et 100 x 1 gélules en plaquette pour délivrance à l'unité. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. Prograf 5

mg/ml, solution à diluer pour perfusion : 1 ml de solution à diluer pour perfusion dans des ampoules en verre transparent incolore de type I Ph. Eur., de 2 ml. Chaque boîte contient 10 ampoules. – **Précautions particulières d'élimination et de manipulation** : **Gélules** : Pas d'exigences particulières. **Solution injectable** : Prograf 5 mg/ml solution à diluer pour perfusion ne doit pas être injecté sans dilution préalable. Prograf 5 mg/ml solution à diluer pour perfusion doit être reconstituée dans une solution de glucose à 5 % ou du soluté physiologique, dans des récipients en polyéthylène, polypropylène ou en verre, mais pas dans des récipients en PVC (voir rubrique « Incompatibilités »). Seules les solutions transparentes et incolores doivent être utilisées. La concentration finale de la solution pour perfusion doit être comprise entre 0,004 et 0,100 mg/ml. Le volume total perfusé en 24 heures doit être compris entre 20 - 500 ml. La solution diluée ne doit pas être administrée en bolus. Toute solution à diluer non utilisée dans une ampoule ouverte ou toute solution reconstituée non utilisée doivent être détruites immédiatement conformément à la réglementation en vigueur afin d'éviter toute contamination.

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : Astellas Pharma - 26 quai Charles Pasqua - 92300 Levallois Perret - France. **Liste I. Gélules** : **Prescription initiale hospitalière d'une durée de 6 mois.** Prograf 0,5 mg, gélule : 50 x 1 gélules sous plaquettes pour délivrance à l'unité (PVC-PVDC/Aluminium), AMM n° 34009 358 958 8 2. Février 1998. Révisé Février 2019. Prix : 44,72 €. Remboursé sec-soc à 100%. Agréé collectivités. Prograf 1 mg, gélule : 50 x 1 gélules sous plaquettes pour délivrance à l'unité (PVC-PVDC/Aluminium), AMM n° 34009 358 957 1 4. Août 1995. Révisé Février 2019. Prix : 87,86 €. Remboursé sec-soc à 100%. Agréé collectivités. Prograf 5 mg, gélule : 50 x 1 gélules sous plaquettes pour délivrance à l'unité (PVC-PVDC/Aluminium), AMM n° 34009 358 757 2 3. Août 1995. Révisé Février 2019. Prix : 433,00 €. Remboursé sec-soc à 100%. Agréé collectivités. **Solution à diluer pour perfusion** : **Réservé à l'usage hospitalier. Agréé collectivités.** Prograf 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion : 1 ml en ampoule (verre) ; boîte de 10. AMM n° 34009 558 874 2 3. Août 1995. Révisé Février 2019.

ASTELLAS PHARMA – 26 quai Charles Pasqua – 92300 Levallois-Perret - France. 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 Prograf 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.



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

