

Notice : Information du patient

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

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

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

Que contient cette notice ?

1. Qu'est ce qu'Advagraf et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Advagraf
3. Comment prendre Advagraf
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Advagraf
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Advagraf et dans quel cas est-il utilisé ?

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

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

Advagraf est utilisé chez l'adulte.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Advagraf ?

Ne prenez jamais Advagraf

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

Avertissements et précautions

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

Prévenez votre médecin si l'une des situations suivantes vous concerne :

- si vous prenez l'un des médicaments mentionnés dans la rubrique « Autres médicaments et Advagraf »
- si vous avez ou avez eu des problèmes de foie
- si vous avez des diarrhées depuis plus d'un jour
- si vous ressentez de fortes douleurs abdominales associées ou non à d'autres symptômes, tels que frissons, fièvre, nausées ou vomissements
- si vous présentez une altération de l'activité électrique de votre cœur appelée « allongement de l'intervalle QT »

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

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

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

Enfants et adolescents

L'utilisation d'Advagraf n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Advagraf

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance ou un produit de phytothérapie (à base de plantes), parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

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

Les concentrations sanguines d'Advagraf peuvent être modifiées par les autres médicaments que vous prenez et Advagraf peut modifier les concentrations sanguines de ces autres médicaments, ce qui peut nécessiter une interruption de prise, une augmentation ou une diminution de la posologie d'Advagraf. Vous devez notamment informer votre médecin si vous prenez ou si vous avez récemment pris des médicaments ci-dessous :

- médicaments antifongiques et antibiotiques, en particulier les antibiotiques appelés macrolides, utilisés pour traiter des infections, par exemple kétoconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole, clotrimazole, érythromycine, clarithromycine, josamycine et rifampicine
- des inhibiteurs de la protéase du VIH (par exemple ritonavir, nelfinavir, saquinavir), utilisés pour traiter les infections à VIH
- des inhibiteurs de la protéase du VHC (par exemple télaprévir, bocéprévir), utilisés pour traiter les infections à hépatite C
- les médicaments utilisés pour traiter les ulcères d'estomac et les reflux acides (par exemple oméprazole, lansoprazole ou cimétidine)
- les antiémétiques utilisés pour traiter les nausées et les vomissements (par exemple métoclopramide)
- le cisapride ou l'anti-acide hydroxyde de magnésium - aluminium, utilisés pour traiter les brûlures d'estomac
- la pilule contraceptive ou d'autres traitements hormonaux avec de l'éthinylestradiol, des traitements hormonaux avec du danazol
- les médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle ou les troubles cardiaques (par exemple nifédipine, nicardipine, diltiazem et vérapamil)
- les anti-arythmiques (amiodarone) utilisés pour contrôler l'arythmie (battements irréguliers du cœur)
- les médicaments appelés « statines » utilisés pour traiter les taux élevés de cholestérol et de triglycérides
- la phénytoïne ou le phénobarbital, utilisés pour traiter l'épilepsie
- les corticoïdes prednisolone et méthyprednisolone, appartenant à la classe des corticoïdes utilisés pour traiter les inflammations ou pour affaiblir le système immunitaire (par exemple dans le rejet du greffon)
- la néfazodone, utilisée pour traiter la dépression
- des préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) ou des extraits de *Schisandra sphenanthera*.

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

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

Si vous devez recevoir une vaccination, veuillez prévenir auparavant votre médecin.

Advagraf avec des aliments et boissons

Évitez de consommer des pamplemousses (ainsi que le jus de pamplemousse) pendant le traitement avec Advagraf, sa concentration dans le sang pouvant en être affectée.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou si vous planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant d'utiliser Advagraf.

Advagraf passe dans le lait maternel. Vous ne devez donc pas allaiter pendant que vous utilisez Advagraf.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est déconseillé de conduire ou d'utiliser certains outils ou machines si vous avez des vertiges ou si vous vous sentez somnolent(e), ou si vous avez des difficultés à bien voir après avoir pris Advagraf. Ces effets sont plus fréquents si vous buvez également de l'alcool.

Advagraf contient du lactose et de la lécithine (soja)

Advagraf contient du lactose (le sucre du lait). Si vous avez été informé par votre médecin que vous êtes intolérant à certains sucres, veuillez contacter votre médecin avant de prendre ce médicament. L'encre d'impression utilisée sur les gélules d'Advagraf contient de la lécithine de soja. Si vous êtes allergique à l'arachide ou au soja, parlez-en à votre médecin afin qu'il décide si vous pouvez utiliser ce médicament.

3. Comment prendre Advagraf ?

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

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

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

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

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

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

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

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

Advagraf doit être pris par voie orale une fois par jour le matin. Prenez Advagraf l'estomac vide ou 2 à 3 heures après un repas. Attendez au moins 1 heure avant le prochain repas. Prendre les gélules immédiatement après les avoir sorties de la plaquette thermoformée. Les gélules doivent être avalées **entières** avec un verre d'eau. Ne pas avaler le dessiccant contenu dans le suremballage en aluminium.

Si vous avez pris plus d'Advagraf que vous n'auriez dû

Si vous avez pris accidentellement trop d'Advagraf, contactez votre médecin ou le service d'urgences de l'hôpital le plus proche, immédiatement.

Si vous oubliez de prendre Advagraf

Si vous avez oublié de prendre vos gélules d'Advagraf le matin, prenez les le plus tôt possible le même jour. Ne prenez pas de dose double le matin suivant.

Si vous arrêtez de prendre Advagraf

L'arrêt du traitement par Advagraf peut augmenter le risque de rejet de votre organe transplanté. N'arrêtez pas le traitement, sauf si votre médecin vous le dit.

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

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

Advagraf diminue les mécanismes de défense de votre organisme (système immunitaire) qui ne seront pas aussi efficaces pour combattre les infections. Ainsi, vous êtes susceptible de développer davantage d'infections pendant que vous prenez Advagraf.

Des effets sévères peuvent apparaître, y compris des réactions allergiques et anaphylactiques. Des tumeurs bénignes et malignes ont été observées après le traitement par Advagraf.


Des cas d'érythroblastopénie acquise (réduction très importante du nombre de globules rouges), d'agranulocytose (diminution très importante du nombre de globules blancs) et d'anémie hémolytique (diminution du nombre de globules rouges du fait de leur dégradation anormale) ont été rapportés.

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

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

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

- Diminution du nombre de cellules sanguines (plaquettes, globules rouges ou globules blancs), augmentation du nombre de globules blancs, modification du nombre de globules rouges (vues dans les analyses sanguines)
- Diminution du taux sanguin de magnésium, phosphate, potassium, calcium ou sodium, surcharge hydrique, augmentation du taux d'acide urique ou des lipides dans le sang, diminution de l'appétit, augmentation de l'acidité dans le sang, autres modifications des sels minéraux dans le sang (vues dans les analyses sanguines)

156368
ADVAGRAF CAP
FR-FR France
148x610mm
LFT_215 FD
20.08.18/12:41
60132
Eq. to: N/A




156368

- Signes d'anxiété, confusion et désorientation, dépression, modifications de l'humeur, cauchemars, hallucinations, troubles mentaux
- Convulsions, troubles de la conscience, fourmillements et engourdissement (parfois douloureux) dans les mains et les pieds, vertiges, difficultés à écrire, troubles du système nerveux
- Vision trouble, augmentation de la sensibilité à la lumière, troubles oculaires
- Bourdonnements dans les oreilles
- Diminution du flux sanguin dans les vaisseaux du cœur, augmentation de la fréquence cardiaque
- Saignements, obstruction partielle ou complète des vaisseaux sanguins, hypotension
- Essoufflement, affections du tissu pulmonaire, accumulation de liquide autour des poumons, inflammation du pharynx, toux, état pseudo-grippal
- Troubles gastriques tels qu'inflammation ou ulcère provoquant des douleurs abdominales ou des diarrhées, saignement dans l'estomac, inflammation ou ulcère dans la bouche, accumulation de liquide dans l'abdomen, vomissements, douleur abdominale, indigestion, constipation, flatulences (« gaz »), ballonnements, selles molles
- Troubles des canaux biliaires, coloration jaune de la peau due à des troubles hépatiques, atteinte du tissu hépatique et inflammation du foie
- Démangeaisons, éruptions, perte de cheveux, acné, transpiration excessive
- Douleurs dans les articulations, les membres, le dos et les pieds, spasmes musculaires
- Insuffisance du fonctionnement des reins, diminution de la production d'urine, gêne ou douleur à la miction
- Faiblesse générale, fièvre, accumulation de liquide dans le corps, douleur et gêne, augmentation de l'enzyme phosphatase alcaline dans le sang, prise de poids, altération de la perception de la température
- Fonctionnement insuffisant de l'organe transplanté

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

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

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

- Petits saignements cutanés dus à des caillots sanguins
- Augmentation de la raideur musculaire
- Cécité, surdité
- Accumulation de liquide autour du cœur
- Difficultés respiratoires aiguës
- Formation d'un kyste dans le pancréas
- Troubles de la circulation sanguine dans le foie
- Maladie grave avec formation de vésicules sur la peau, dans la bouche, au niveau des yeux et des organes génitaux, développement excessif du système pileux
- Soif, chutes, sensation d'oppression dans la poitrine, diminution de la mobilité, ulcère

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

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

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : 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. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Advagraf ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas Advagraf après la date de péremption indiquée sur la boîte après [EXP]. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois. Utilisez toutes les gélules à libération prolongée dans l'année qui suit l'ouverture du suremballage en aluminium.

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

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Advagraf

- La substance active est le tacrolimus.
Chaque gélule d'Advagraf 0,5 mg contient 0,5 mg de tacrolimus (exprimé en monohydrate).
Chaque gélule d'Advagraf 1 mg contient 1 mg de tacrolimus (exprimé en monohydrate).
Chaque gélule d'Advagraf 3 mg contient 3 mg de tacrolimus (exprimé en monohydrate).
Chaque gélule d'Advagraf 5 mg contient 5 mg de tacrolimus (exprimé en monohydrate).

- Les autres composants sont :

Composition de la gélule : hypromellose, éthylcellulose, lactose, stéarate de magnésium.

Enveloppe de la gélule : dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E 172), oxyde de fer rouge (E 172), laurylsulfate de sodium, gélatine.

Encre d'impression : gomme laque, lécithine (de soja), siméticone, oxyde de fer rouge (E 172), hydroxypropylcellulose.

Qu'est-ce qu'Advagraf et contenu de l'emballage extérieur

Advagraf 0,5 mg gélules à libération prolongée sont des gélules en gélatine portant les inscriptions rouges « 0,5 mg » sur la coiffe jaune clair de la gélule et « ➤ 647 » sur le corps orange de la gélule, contenant une poudre blanche.

Advagraf 0,5 mg gélules à libération prolongée est conditionné sous plaquettes thermoformées de 10 gélules ou sous plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité de 10 gélules, dans un suremballage en aluminium contenant un dessiccant. Des présentations de 30, 50 et 100 gélules à libération prolongée sont disponibles sous plaquettes thermoformées et des présentations de 30 x 1, 50 x 1 et 100 x 1 gélules à libération prolongée sont disponibles sous plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité.

Advagraf 1 mg gélules à libération prolongée sont des gélules en gélatine portant les inscriptions rouges « 1 mg » sur la coiffe blanche de la gélule et « ➤ 677 » sur le corps orange de la gélule, contenant une poudre blanche.

Advagraf 1 mg gélules à libération prolongée est conditionné sous plaquettes thermoformées de 10 gélules ou sous plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité de 10 gélules, dans un suremballage en aluminium contenant un dessiccant. Des présentations de 30, 50, 60 et 100 gélules à libération prolongée sont disponibles sous plaquettes thermoformées et des présentations de 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1 et 100 x 1 gélules à libération prolongée sont disponibles sous plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité.

Advagraf 3 mg gélules à libération prolongée sont des gélules en gélatine portant les inscriptions rouges « 3 mg » sur la coiffe orange de la gélule et « ➤ 637 » sur le corps orange de la gélule, contenant une poudre blanche.

Advagraf 3 mg gélules à libération prolongée est conditionné sous plaquettes thermoformées de 10 gélules ou sous plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité de 10 gélules, dans un suremballage en aluminium contenant un dessiccant. Des présentations de 30, 50 et 100 gélules à libération prolongée sont disponibles sous plaquettes thermoformées et des présentations de 30 x 1, 50 x 1 et 100 x 1 gélules à libération prolongée sont disponibles sous plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité.

Advagraf 5 mg gélules à libération prolongée sont des gélules en gélatine portant les inscriptions rouges « 5 mg » sur la coiffe gris-rouge de la gélule et « ➤ 687 » sur le corps orange de la gélule, contenant une poudre blanche.

Advagraf 5 mg gélules à libération prolongée est conditionné sous plaquettes thermoformées de 10 gélules ou sous plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité de 10 gélules, dans un suremballage en aluminium contenant un dessiccant. Des présentations de 30, 50 et 100 gélules à libération prolongée sont disponibles sous plaquettes thermoformées et des présentations de 30 x 1, 50 x 1 et 100 x 1 gélules à libération prolongée sont disponibles sous plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

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

Fabricant :
Astellas Ireland Co., Ltd.
Killoglin, County Kerry
Irlande

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

France
Astellas Pharma S.A.S.
Tél: + 33 (0)1 55917500

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est Mai 2018

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