

ANNEXE I

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LES FORMES PHARMACEUTIQUES, LES DOSAGES
DES MÉDICAMENTS, LES VOIES D'ADMINISTRATION, <LE(LES) DEMANDEUR(S)>
LES TITULAIRES DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DANS LES ÉTATS
MEMBRES ET DE LA NORVEGE ET DE L'ISLANDE**

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u><Nom de fantaisie></u> <u><Nom></u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Autriche	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Autriche	Prograf	5mg/ml	Solution à diluer pour perfusion	Voie intraveineuse
Autriche	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Autriche	Prograf	0,5 mg	Gélule	Voie orale
Autriche	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Autriche	Prograf	1 mg	Gélule	Voie orale
Autriche	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Autriche	Prograf	5mg	Gélule	Voie orale
Belgique	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Allemagne	Prograft	0,5 mg	Gélule	Voie orale
Belgique	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Allemagne	Prograft	1 mg	Gélule	Voie orale
Belgique	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Allemagne	Prograft	5mg	Gélule	Voie orale
Belgique	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Allemagne	Prograft	5mg/ml	Solution à diluer pour perfusion	Voie intraveineuse

Chypre	Medilink Pharmaceuticals Ltd. 30 Armenias P.O. Box 25676 2003 Strovolos 1640 Nikosia Chypre	Prograf	1 mg	Gélule	Voie orale
Chypre	Medilink Pharmaceuticals Ltd. 30 Armenias P.O. Box 25676 2003 Strovolos 1640 Nikosia Chypre	Prograf	5mg	Gélule	Voie orale
Chypre	Medilink Pharmaceuticals Ltd. 30 Armenias P.O. Box 25676 2003 Strovolos 1640 Nikosia Chypre	Prograf	5mg/ml	Solution à diluer pour perfusion	Voie intraveineuse
République Tchèque	Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 République Tchèque	Prograf	0,5 mg	Gélule	Voie orale
République Tchèque	Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 République Tchèque	Prograf	1 mg	Gélule	Voie orale
République Tchèque	Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 République Tchèque	Prograf	5mg	Gélule	Voie orale
République Tchèque	Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 République Tchèque	Prograf	5mg/ml	Solution à diluer pour perfusion	Voie intraveineuse

Allemagne	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Allemagne	Prograf	0,5 mg	Gélule	Voie orale
Allemagne	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Allemagne	Prograf	1 mg	Gélule	Voie orale
Allemagne	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Allemagne	Prograf	5mg	Gélule	Voie orale
Allemagne	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Allemagne	Prograf	5mg/ml	Solution à diluer pour perfusion	Voie intraveineuse
Danemark	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danemark	Prograf	0,5 mg	Gélule	Voie orale
Danemark	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danemark	Prograf	1 mg	Gélule	Voie orale
Danemark	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danemark	Prograf	5mg	Gélule	Voie orale
Danemark	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danemark	Prograf	5mg/ml	Solution à diluer pour perfusion	Voie intraveineuse
Grèce	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Grèce	Prograf	0,5 mg	Gélule	Voie orale

Grèce	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Grèce	Prograf	1 mg	Gélule	Voie orale
Grèce	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Grèce	Prograf	5mg	Gélule	Voie orale
Grèce	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Grèce	Prograf	5mg/ml	Solution à diluer pour perfusion	Voie intraveineuse
Espagne	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Espagne	Prograf	0,5 mg	Gélule	Voie orale
Espagne	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Espagne	Prograf	1 mg	Gélule	Voie orale
Espagne	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Espagne	Prograf	5mg	Gélule	Voie orale
Espagne	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Espagne	Prograf	5mg/ml	Solution à diluer pour perfusion	Voie intraveineuse
Finlande	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danemark	Prograf	0,5 mg	Gélule	Voie orale

Finlande	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danemark	Prograf	1 mg	Gélule	Voie orale
Finlande	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danemark	Prograf	5mg	Gélule	Voie orale
Finlande	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danemark	Prograf	5mg/ml	Solution à diluer pour perfusion	Voie intraveineuse
France	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret France	Prograf	0,5 mg	Gélule	Voie orale
France	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret France	Prograf	1 mg	Gélule	Voie orale
France	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret France	Prograf	5mg	Gélule	Voie orale
France	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret France	Prograf	5mg/ml	Solution à diluer pour perfusion	Voie intraveineuse
Hongrie	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Allemagne	Prograf	0,5 mg	Gélule	Voie orale
Hongrie	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Allemagne	Prograf	1 mg	Gélule	Voie orale

Hongrie	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Allemagne	Prograf	5mg	Gélule	Voie orale
Hongrie	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Allemagne	Prograf	5mg/ml	Solution à diluer pour perfusion	Voie intraveineuse
Irlande	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Irlande	Prograf	0,5 mg	Gélule	Voie orale
Irlande	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Irlande	Prograf	1 mg	Gélule	Voie orale
Irlande	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Irlande	Prograf	5mg	Gélule	Voie orale
Irlande	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Irlande	Prograf	5mg/ml	Solution à diluer pour perfusion	Voie intraveineuse
Italie	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Italie	Prograf	0,5 mg	Gélule	Voie orale
Italie	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Italie	Prograf	1 mg	Gélule	Voie orale

Italie	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Italie	Prograf	5mg	Gélule	Voie orale
Italie	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Italie	Prograf	5mg/ml	Solution à diluer pour perfusion	Voie intraveineuse
Luxembourg	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Allemagne	Prograft	0,5 mg	Gélule	Voie orale
Luxembourg	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Allemagne	Prograft	1 mg	Gélule	Voie orale
Luxembourg	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Allemagne	Prograft	5mg	Gélule	Voie orale
Luxembourg	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Allemagne	Prograft	5mg/ml	Solution à diluer pour perfusion	Voie intraveineuse
Pays-bas	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Pays-bas	Prograft	0,5 mg	Gélule	Voie orale
Pays-bas	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Pays-bas	Prograft	1 mg	Gélule	Voie orale
Pays-bas	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Pays-bas	Prograft	5mg	Gélule	Voie orale

Pays-bas	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Pays-bas	Prograf	5mg/ml	Solution à diluer pour perfusion	Voie intraveineuse
Norvège	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danemark	Prograf	0,5 mg	Gélule	Voie orale
Norvège	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danemark	Prograf	1 mg	Gélule	Voie orale
Norvège	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danemark	Prograf	5mg	Gélule	Voie orale
Norvège	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danemark	Prograf	5mg/ml	Solution à diluer pour perfusion	Voie intraveineuse
Pologne	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Allemagne	Prograf	0,5 mg	Gélule	Voie orale
Pologne	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Allemagne	Prograf	1 mg	Gélule	Voie orale
Pologne	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Allemagne	Prograf	5mg	Gélule	Voie orale
Pologne	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Allemagne	Prograf	5mg/ml	Solution à diluer pour perfusion	Voie intraveineuse

Portugal	Astellas Farma Limitada Edificio Cinema Rua José Fontana, n°1, 1° andar 2770-101 Paço de Arcos Portugal	Prograf	0,5 mg	Gélule	Voie orale
Portugal	Astellas Farma Limitada Edificio Cinema Rua José Fontana, n°1, 1° andar 2770-101 Paço de Arcos Portugal	Prograf	1 mg	Gélule	Voie orale
Portugal	Astellas Farma Limitada Edificio Cinema Rua José Fontana, n°1, 1° andar 2770-101 Paço de Arcos Portugal	Prograf	5mg	Gélule	Voie orale
Portugal	Astellas Farma Limitada Edificio Cinema Rua José Fontana, n°1, 1° andar 2770-101 Paço de Arcos Portugal	Prograf	5mg/ml	Solution à diluer pour perfusion	Voie intraveineuse
Slovaquie	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Allemagne	Prograf	1 mg	Gélule	Voie orale
Slovaquie	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Allemagne	Prograf	5mg	Gélule	Voie orale
Slovaquie	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Allemagne	Prograf	5mg/ml	Solution à diluer pour perfusion	Voie intraveineuse
Slovénie	PharmaSwiss d.o.o. Wolfova 1 1000 Ljubljana Slovénie	Prograf	1 mg	Gélule	Voie orale

Slovénie	PharmaSwiss d.o.o. Wolfova 1 1000 Ljubljana Slovénie	Prograf	5mg	Gélule	Voie orale
Suède	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danemark	Prograf	0,5 mg	Gélule	Voie orale
Suède	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danemark	Prograf	1 mg	Gélule	Voie orale
Suède	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danemark	Prograf	5mg	Gélule	Voie orale
Suède	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danemark	Prograf	5mg/ml	Solution à diluer pour perfusion	Voie intraveineuse
Royaume-Uni	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Royaume-Uni	Prograf	0,5 mg	Gélule	Voie orale
Royaume-Uni	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Royaume-Uni	Prograf	1 mg	Gélule	Voie orale
Royaume-Uni	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Royaume-Uni	Prograf	5mg	Gélule	Voie orale

Royaume-Uni	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Royaume-Uni	Prograf	5mg/ml	Solution à diluer pour perfusion	Voie intraveineuse
-------------	--	---------	--------	----------------------------------	--------------------

ANNEXE II

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DU/DE(S)
RÉSUMÉ(S) DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT PRÉSENTÉS PAR L'EMEA**

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DES GÉLULES ET DE LA SOLUTION À DILUER POUR PERFUSION PROGRAF / PROGRAFT

Le produit d'origine Prograf et les noms associés ayant des résumés des caractéristiques du produit (RCP) variables dans les différents États membres de l'Union européenne et des décisions nationales divergentes ayant été prises, une harmonisation des RCP de Prograf et des noms associés était devenue nécessaire à l'échelle européenne.

Fujisawa GmbH, représentant tous les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché (voir Annexe I), a fait une demande d'harmonisation conformément à l'Article 30 de la Directive 2001/83/CE modifiée pour leurs produits Prograf et noms associés commercialisés sous forme de gélules 0,5, 1 et 5 mg (voie orale) et sous forme de solutions à diluer pour perfusion 5 mg/ml (voie intraveineuse).

Les aspects qualitatifs ne sont pas concernés par la procédure d'arbitrage en cours. Cependant, les questions suivantes relatives à l'efficacité et la sécurité ont été abordées :

- Questions relatives à l'efficacité

Transplantation rénale :

L'efficacité du tacrolimus dans la transplantation rénale a été examinée dans plusieurs études et pour différents schémas posologiques ; il peut aujourd'hui être considéré comme une option de traitement bien établie, aussi bien en immunosuppression primaire que comme traitement de rattrapage.

Seul un petit nombre d'enfants ont été inclus dans divers essais réalisés. Cependant, il existe une étude randomisée contrôlée (par rapport à une micro-émulsion de ciclosporine et en association avec des corticostéroïdes et de l'azathioprine) de 6 mois menée chez des enfants. Néanmoins, le manque de données sur le long terme fait obstacle à l'indication rénale en pédiatrie. Cette question devrait faire l'objet d'une demande de suivi d'étude.

Transplantation cardiaque chez les adultes :

Le tacrolimus a fait ses preuves en tant que médicament de remplacement de la ciclosporine pour l'immunosuppression dans le cadre des transplantations cardiaques. Ces preuves découlent principalement de l'expérience à long terme liée à l'utilisation du médicament dans différents centres en Europe et aux États-Unis. Les données de l'ISHLT (The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation) confirment les résultats de l'étude de base du TAMM menée dans le cadre de la transplantation cardiaque primaire, ainsi que les résultats d'une série de petites études ouvertes monocentriques, randomisées et non randomisées. Sur la base de ces données, l'efficacité du tacrolimus semble bien établie.

Dans le cadre du traitement du rejet aigu, il a été démontré que le schéma thérapeutique comportant du tacrolimus apporte soit une amélioration significative dans la classification histologique du rejet (par biopsie endomyocardique), soit une résolution du rejet. La plupart des données en faveur de cette indication sont bien entendu de nature rétrospective. Cependant, lorsqu'une nouvelle transplantation ou un décès est une issue probable, ces indications sont utilisées de manière plus libre.

Transplantation cardiaque chez les enfants :

Les données relatives à la transplantation cardiaque chez les enfants sont rares car très peu de transplantations sont réalisées chaque année. Le compte rendu annuel de l'ISHLT apporte donc des informations importantes sur l'utilisation de la transplantation cardiaque chez les enfants. Comme le

montrent les données publiées et le compte rendu annuel de l'ISHLT, le tacrolimus peut remplacer la ciclosporine en immunosuppression primaire.

Dans le cadre du traitement du rejet aigu, il a été démontré que le schéma thérapeutique comportant du tacrolimus apporte soit une amélioration significative dans la classification histologique du rejet (par biopsie endomyocardique), soit une résolution du rejet. La plupart des données en faveur de cette indication sont bien entendu de nature rétrospective. Cependant, lorsqu'une nouvelle transplantation ou un décès est une issue probable, ces indications sont utilisées de manière plus libre.

Transplantation hépatique :

De nombreux essais cliniques, d'envergure réduite pour la plupart et moyenne pour certains, ont donné des résultats cohérents démontrant que le tacrolimus est un immunosuppresseur efficace en traitement d'entretien lorsqu'il est intégré à un schéma polythérapeutique. Lors de comparaisons directes avec la ciclosporine, le tacrolimus montre un léger avantage en termes d'efficacité. Cela est confirmé par le fait que les patients ayant eu recours à un traitement de rattrapage sont plus fréquemment passés de la ciclosporine au tacrolimus que l'inverse. Il serait avisé de reconnaître cette situation de fait : le tacrolimus est utilisé en première intention et en tant que traitement de rattrapage comme immunosuppresseur dans la transplantation hépatique. Il conviendrait donc de lui accorder une indication thérapeutique conforme.

Autres allogreffes (poumon, pancréas et intestins)

Des recommandations posologiques sont fournies pour le traitement du rejet des « autres allogreffes ». Ces posologies recommandées dans les transplantations pulmonaire, pancréatique ou intestinale sont basées sur des données limitées d'études cliniques prospectives.

Plusieurs révisions du RCP ont été effectuées, en particulier en matière d'indications thérapeutiques (4.1) et dans la section relative à la posologie et au mode d'administration (4.2).

En outre, les résultats de pharmacologie clinique ont été intégrés dans les sections « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » (4.4), « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction » (4.5) et « Propriétés pharmacocinétiques » (5.2).

- Questions relatives à la sécurité

La base de données de sécurité du tacrolimus contient des informations fragmentaires et incertaines. Les essais cliniques menés pour des indications autres que les transplantations hépatique et rénale ne concernent qu'un petit nombre de patients et semblent avoir été menés à l'initiative de l'expert clinique plutôt que du TMM. Même les essais portant sur les transplantations hépatique et rénale n'étaient que d'envergure moyenne.

Il convient de remarquer la propension probablement plus importante du tacrolimus et de la ciclosporine à entraîner une intolérance au glucose et un diabète sucré déclaré sur le plan clinique.

Les conséquences de l'immunosuppression à long terme, à savoir infections et formation de tumeurs, sont susceptibles d'augmenter dans le temps, mais cette question n'a pas été traitée. Seules des descriptions anecdotiques de patients isolés ou de petits nombres de patients présentant des indications diverses de transplantation d'organe ont été fournies. Le profil de tolérance à long terme du tacrolimus n'a pas été étudié de manière systématique.

Plusieurs révisions de diverses sections du RCP ont été intégrées. La section relative aux contre-indications (4.3) est inchangée. Une modification d'ordre rédactionnel a été apportée à la section sur la grossesse et l'allaitement (4.6) pour la rendre plus claire et conforme aux

recommandations sur le résumé des caractéristiques du produit. Les incohérences entre la section 4.6 (Grossesse et allaitement) et la section 5.3 (Données de sécurité précliniques) ont été corrigées et des informations complémentaires sur la fertilité masculine ont été ajoutées. La section relative aux effets indésirables (4.8) a été rectifiée conformément aux recommandations sur le résumé des caractéristiques du produit. La classification et la terminologie ont été modifiées conformément à la classe « système organe » MedDRA.

Rapport bénéfice/risque

D'après la documentation fournie par le TAMM et en se fondant sur la discussion scientifique au sein du Comité, le CHMP a considéré que le rapport bénéfice/risque de Prograf et des noms associés est favorable pour une utilisation relative à :

- la prévention du rejet du greffon chez les transplantés hépatiques, rénaux ou cardiaques ;
- le traitement du rejet de l'allogreffe résistant à un traitement par d'autres médicaments immunosuppresseurs.

Les divergences identifiées au début de la saisine ont été résolues.

MOTIFS DE LA MODIFICATION DE(S) RÉSUMÉ(S) DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ÉTIQUETAGE ET DE LA NOTICE

Considérant que

- la saisine était destinée à l'harmonisation des résumés des caractéristiques du produit,
- le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice proposés par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché ont été évalués en se fondant sur la documentation fournie et sur la discussion scientifique au sein du Comité,

le CHMP a recommandé la modification des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice sont définis à l'annexe III de l'avis du CHMP sur Prograf et noms associés (voir l'annexe I).

ANNEXE III

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Prograf et noms associés (voir Annexe I) 0,5 mg Gélules

Prograf et noms associés (voir Annexe I) 1 mg Gélules

Prograf et noms associés (voir Annexe I) 5 mg Gélules

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

[A compléter au niveau national]

Pour tous les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

[A compléter au niveau national]

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 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.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par <Nom (de fantaisie) du médicament> 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.

Généralités

Les recommandations posologiques initiales présentées ci-dessous ne sont données qu'à titre indicatif. La posologie de <Nom (de fantaisie) du médicament> 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.

<Nom (de fantaisie) du médicament> 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.

<Nom (de fantaisie) du médicament> est administré en règle générale en association avec d'autres immunosuppresseurs en période initiale postopératoire. La dose de <Nom (de fantaisie) du médicament> peut varier en fonction du protocole immunosuppresseur choisi.

Mode d'administration

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 thermoformée. 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 5.2).

Durée du traitement

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.

Recommandations posologiques - Transplantation hépatique

Prévention du rejet du greffon - Adultes

Le traitement par <Nom (de fantaisie) du médicament> 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 <Nom (de fantaisie) du médicament> est réduite pendant la période post-transplantation. Il est possible dans certains cas d'arrêter les autres traitements immunosuppresseurs concomitants et d'utiliser ainsi <Nom (de fantaisie) du médicament> 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 <Nom (de fantaisie) du médicament>, 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 4.8), il peut être nécessaire de réduire la dose de <Nom (de fantaisie) du médicament>.

En cas de substitution par <Nom (de fantaisie) du médicament>, 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 <Nom (de fantaisie) du médicament>, 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 <Nom (de fantaisie) du médicament> 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 <Nom (de fantaisie) du médicament> 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 <Nom (de fantaisie) du médicament>. 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 <Nom (de fantaisie) du médicament>, 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 4.8), il peut être nécessaire de réduire la dose de <Nom (de fantaisie) du médicament>.

En cas de substitution par <Nom (de fantaisie) du médicament>, le traitement doit débiter à la dose orale initiale recommandée pour l'immunosuppression primaire.

Pour plus d'informations sur la substitution de la ciclosporine par <Nom (de fantaisie) du médicament>, 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

<Nom (de fantaisie) du médicament> peut être utilisé soit en association avec un traitement d'induction par des anticorps (permettant une administration retardée de <Nom (de fantaisie) du médicament>) soit sans traitement d'induction par des anticorps chez des patients cliniquement stables.

Après traitement d'induction par des anticorps, le traitement par <Nom (de fantaisie) du médicament> 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 débiter 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

<Nom (de fantaisie) du médicament> 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 <Nom (de fantaisie) du médicament> 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 sur sang total de tacrolimus comprises entre 15-25 ng/ml. Le passage au traitement par voie orale doit débiter 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 <Nom (de fantaisie) du médicament> 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 <Nom (de fantaisie) du médicament> 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 <Nom (de fantaisie) du médicament>, 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 <Nom (de fantaisie) du médicament>, 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 <Nom (de fantaisie) du médicament>, 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 <Nom (de fantaisie) du médicament>, 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. <Nom (de fantaisie) du médicament> 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.

Patients âgés

Les données actuellement disponibles ne montrent pas la nécessité d'adapter la posologie chez les patients âgés.

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 <Nom (de fantaisie) du médicament> (voir rubriques 4.4 et 4.5). Le traitement par <Nom (de fantaisie) du médicament> doit être instauré en tenant compte des concentrations sanguines de ciclosporine et de l'état clinique du patient. L'administration de <Nom (de fantaisie) du médicament> doit être différée en cas de concentrations sanguines élevées de ciclosporine. En pratique, le traitement par <Nom (de fantaisie) du médicament> 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 <Nom (de fantaisie) du médicament>, 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 4.5).

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.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au tacrolimus ou à d'autres macrolides.

Hypersensibilité à l'un des excipients.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Pendant la période post-transplantation immédiate, la surveillance des paramètres suivants doit être effectuée en routine : pression artérielle, ECG, bilan neurologique et visuel, glycémie à jeun, électrolytes (en particulier le potassium), fonctions hépatique et rénale, paramètres hématologiques, hémostase et dosage des protéines plasmatiques. En cas de modifications cliniquement significatives de ces paramètres, des ajustements du traitement immunosuppresseur doivent être envisagés.

Certaines préparations de phytothérapie, notamment celles à base de millepertuis (*Hypericum perforatum*), doivent être évitées lors de la prise de <Nom (de fantaisie) du médicament> en raison du risque d'interaction qui conduit à une diminution de la concentration sanguine du tacrolimus et à une diminution de son efficacité clinique (voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

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.

L'administration concomitante de ciclosporine et de tacrolimus doit être évitée et il convient d'être prudent lors de l'administration de tacrolimus à des patients qui ont reçu préalablement de la ciclosporine (voir rubriques 4.2 et 4.5).

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 maximum 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 <Nom (de fantaisie) du médicament> ou un changement du traitement immunosuppresseur doit être envisagé. Le tacrolimus peut allonger l'espace QT mais actuellement il n'a pas été mis en évidence qu'il favorise la survenue de torsades de pointe. La prudence s'impose chez les patients présentant un syndrome congénital du QT long diagnostiqué ou suspecté.

Des syndromes lymphoprolifératifs associés à l'EBV ont été rapportés chez des patients traités par <Nom (de fantaisie) du médicament>. En cas de substitution par <Nom (de fantaisie) du médicament>, 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 <Nom (de fantaisie) du médicament>. 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 4.8).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

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 recommandé de surveiller les concentrations sanguines de tacrolimus lors de toute administration concomitante de substances pouvant modifier le métabolisme par le CYP3A et d'adapter sa posologie de manière à maintenir une exposition constante du tacrolimus (voir rubriques 4.2 et 4.4).

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 kétaconazole, le fluconazole, l'itraconazole et le voriconazole, l'antibiotique macrolide érythromycine et les inhibiteurs de la protéase du VIH (par exemple le ritonavir). 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, le danazol, l'éthinylestradiol, l'oméprazole et la néfazodone.

Il a été montré *in vitro* que les substances suivantes sont des inhibiteurs potentiels du métabolisme du tacrolimus : bromocriptine, cortisone, dapsonne, ergotamine, gestodène, lidocaïne, méphénytoïne, miconazole, midazolam, nilvadipine, noréthindrone, quinidine, tamoxifène, (triacétyl) oléandomycine. Il a été rapporté que le jus de pamplemousse augmente la concentration sanguine du tacrolimus et il doit donc être évité.

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 4.2 et 4.4).

Il a été montré que le tacrolimus augmente la concentration sanguine de la phénytoïne.

Comme le tacrolimus peut diminuer la clairance des contraceptifs stéroïdiens, avec pour résultat une augmentation de l'exposition hormonale, la prudence est recommandée lors du choix d'une méthode contraceptive.

Des informations limitées sont disponibles sur les interactions entre le tacrolimus et les statines. Les données 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 de l'antipyrine.

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, cotrimoxazole, AINS, ganciclovir ou aciclovir).

Une néphrotoxicité accrue a été observée après l'administration concomitante d'amphotéricine B ou d'ibuprofène avec le tacrolimus.

Comme le traitement par tacrolimus peut provoquer une hyperkaliémie, ou majorer une hyperkaliémie préexistante, les apports élevés de potassium ou les diurétiques hyperkaliémisants (par exemple amiloride, triamterène ou spironolactone) doivent être évités.

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.

Liaison aux protéines

Le tacrolimus est fortement lié aux protéines plasmatiques. Des interactions possibles avec d'autres médicaments ayant une forte affinité pour les protéines plasmatiques (par exemple AINS, anticoagulants oraux ou antidiabétiques oraux) doivent donc être prises en considération.

4.6 Grossesse et allaitement

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. A ce jour, il n'y a pas d'autres données épidémiologiques pertinentes disponibles. Etant 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 5.3). Chez le rat, le tacrolimus a altéré la fertilité des mâles (voir rubrique 5.3).

Allaitement

Les données chez l'Homme montrent que le tacrolimus est excrété dans le lait maternel. Des effets nocifs sur le nouveau-né ne pouvant pas être exclus, les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par <Nom (de fantaisie) du médicament>.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le tacrolimus peut provoquer des troubles visuels et neurologiques. Ces effets peuvent être majorés si <Nom (de fantaisie) du médicament> est administré en association avec de l'alcool.

4.8 Effets indésirables

Le profil des effets indésirables liés aux traitements immunosuppresseurs est souvent difficile à établir en raison de la pathologie sous-jacente et de l'utilisation concomitante de nombreux autres médicaments.

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 (>1/10) ; fréquent (> 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (> 1/1 000, < 1/100); rare (> 1/10 000, < 1/1 000); très rare (< 1/10 000, y compris cas isolés).

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.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées

Les patients recevant un traitement immunosuppresseur présentent un risque accru de développer des tumeurs malignes. Des tumeurs bénignes mais aussi malignes, incluant des syndromes lymphoprolifératifs associés à l'EBV et des cancers cutanés, ont été décrites en relation avec le traitement par tacrolimus.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquents : anémie, leucopénie, thrombocytopénie, leucocytose, anomalies érythrocytaires
Peu fréquents : coagulopathies, anomalies de la coagulation et du temps de saignement, pancytopénie, neutropénie
Rares : purpura thrombopénique idiopathique, hypoprothrombinémie

Affections du système immunitaire

Des réactions allergiques et anaphylactoïdes ont été observées chez des patients recevant du tacrolimus (voir rubrique 4.4).

Affections endocriniennes

Rare : hirsutisme

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très fréquents : hyperglycémie, diabète sucré, hyperkaliémie
Fréquents : hypomagnésémie, hypophosphatémie, hypokaliémie, hypocalcémie, hyponatrémie, surcharge hydrique, hyperuricémie, diminution de l'appétit, anorexie, acidoses métaboliques, hyperlipidémie, hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, autres anomalies électrolytiques
Peu fréquents : déshydratation, hypoprotéinémie, 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

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, anomalies de l'ECG, anomalies du pouls et de la fréquence cardiaque

Rares :  panchements péricardiques

Très rares : anomalies de l'échocardiogramme

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, péritonite, pancréatite aiguë et chronique, hyperamylasémie, reflux gastro-œsophagien, altération de la vidange gastrique

Rares : subil us, pseudokyste pancréatique

Affections hépatobiliaires

Fréquents : anomalies des enzymes et de la fonction hépatiques, 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, alopécie, acné, hypersudation

Peu fréquents : dermatite, photosensibilité

Rare :  rythrodermie bulleuse avec épidermolyse (syndrome de Lyell)

Très rare : syndrome de Stevens-Johnson

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquents : arthralgies, crampes musculaires, douleurs dans les membres, dorsalgies
Peu fréquents : troubles articulaires

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, augmentation de la phosphatase alcaline sanguine, prise de poids, 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'énervement, impression de ne pas être dans son état normal, augmentation de la lactate déshydrogénase sanguine, perte de poids
Rares : soif, chutes, oppression thoracique, diminution de la mobilité, ulcères
Très rare : augmentation du tissu adipeux

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures

Fréquent : dysfonction primaire du greffon

4.9 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 hypercréatinémie, et augmentation des alanine-aminotransférases.

Aucun antidote spécifique du <Nom (de fantaisie) du médicament> 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 activé) peuvent être efficaces s'ils sont administrés rapidement après l'ingestion du médicament.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Macrolide immunosuppresseur, code ATC : L04A A05

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*

<Nom (de fantaisie) du médicament> 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 tolérance 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).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Les études chez l'homme ont montré que le tacrolimus peut être absorbé à tous les niveaux du tractus gastro-intestinal.

Après administration orale de gélules de <Nom (de fantaisie) du médicament>, 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 <Nom (de fantaisie) du médicament> est atteint en 3 jours chez la majorité des patients.

Chez des sujets sains, <Nom (de fantaisie) du médicament> 0,5 mg, <Nom (de fantaisie) du médicament> 1 mg et <Nom (de fantaisie) du médicament> 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 <Nom (de fantaisie) du médicament> 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 <Nom (de fantaisie) du médicament> 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 <Nom (de fantaisie) du médicament>.

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. A 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.

Excrétion

Après administration intraveineuse et orale de tacrolimus marqué au ¹⁴C, la plupart de la radioactivité est éliminée dans les fèces. Environ 2 % de la radioactivité est éliminée dans les urines. Moins de 1 % du tacrolimus est retrouvé sous forme inchangée dans les urines et les fèces, indiquant que le tacrolimus est presque totalement métabolisé avant d'être éliminé principalement par voie biliaire.

5.3 Données de sécurité précliniques

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.

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 descendance.

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

[A compléter au niveau national]

6.2 Incompatibilités

[A compléter au niveau national]

6.3 Durée de conservation

[A compléter au niveau national]

6.4 Précautions particulières de conservation

[A compléter au niveau national]

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

[A compléter au niveau national]

6.6 Précautions particulières d'élimination

[A compléter au niveau national]

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

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[A compléter au niveau national]

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

[A compléter au niveau national]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Prograf et noms associés (voir Annexe I) 5mg/ml Solution à diluer pour perfusion

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

[A compléter au niveau national]

Pour tous les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

[A compléter au niveau national]

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 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.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par <Nom (de fantaisie) du médicament> 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.

Généralités

Les recommandations posologiques initiales présentées ci-dessous ne sont données qu'à titre indicatif. La posologie de <Nom (de fantaisie) du médicament> 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.

<Nom (de fantaisie) du médicament> 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.

<Nom (de fantaisie) du médicament> est administré en règle générale en association avec d'autres immunosuppresseurs en période initiale postopératoire. La dose de <Nom (de fantaisie) du médicament> peut varier en fonction du protocole immunosuppresseur choisi.

Mode d'administration

La solution doit être administrée en perfusion intraveineuse seulement après avoir été diluée dans une solution appropriée (voir rubrique 6.6).

Durée du traitement

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 <Nom (de fantaisie) du médicament> 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 <Nom (de fantaisie) du médicament> est réduite pendant la période post-transplantation. Il est possible dans certains cas d'arrêter les autres traitements immunosuppresseurs concomitants et d'utiliser ainsi <Nom (de fantaisie) du médicament> 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 <Nom (de fantaisie) du médicament>, 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 4.8), il peut être nécessaire de réduire la dose de <Nom (de fantaisie) du médicament>.

En cas de substitution par <Nom (de fantaisie) du médicament>, 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 <Nom (de fantaisie) du médicament>, 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 <Nom (de fantaisie) du médicament> 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 <Nom (de fantaisie) du médicament> 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 <Nom (de fantaisie) du médicament>. 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 <Nom (de fantaisie) du médicament>, 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 4.8), il peut être nécessaire de réduire la dose de <Nom (de fantaisie) du médicament>.

En cas de substitution par <Nom (de fantaisie) du médicament>, le traitement doit débiter à la dose orale initiale recommandée pour l'immunosuppression primaire.

Pour plus d'informations sur la substitution de la ciclosporine par <Nom (de fantaisie) du médicament>, 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

<Nom (de fantaisie) du médicament> peut être utilisé soit en association avec un traitement d'induction par des anticorps (permettant une administration retardée de <Nom (de fantaisie) du médicament>) soit sans traitement d'induction par des anticorps chez des patients cliniquement stables.

Après traitement d'induction par des anticorps, le traitement par <Nom (de fantaisie) du médicament> 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 débiter 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

<Nom (de fantaisie) du médicament> 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 <Nom (de fantaisie) du médicament> 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 sur sang total de tacrolimus comprises entre 15-25 ng/ml. Le passage au traitement par voie orale doit débiter 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 <Nom (de fantaisie) du médicament> 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 <Nom (de fantaisie) du médicament> 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 <Nom (de fantaisie) du médicament>, 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 <Nom (de fantaisie) du médicament>, 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 <Nom (de fantaisie) du médicament>, 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 <Nom (de fantaisie) du médicament>, 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. <Nom (de fantaisie) du médicament> 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.

Patients âgés

Les données actuellement disponibles ne montrent pas la nécessité d'adapter la posologie chez les patients âgés.

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 <Nom (de fantaisie) du médicament> (voir rubriques 4.4 et 4.5). Le traitement par <Nom (de fantaisie) du médicament> doit être instauré en tenant compte des concentrations sanguines de ciclosporine et de l'état clinique du patient. L'administration de <Nom (de fantaisie) du médicament> doit être différée en cas de concentrations sanguines élevées de ciclosporine. En pratique, le traitement par <Nom (de fantaisie) du médicament> 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 <Nom (de fantaisie) du médicament>, 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 4.5).

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.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au tacrolimus ou à d'autres macrolides.

Hypersensibilité à l'un des excipients <A implémenter au niveau national – en particulier l'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée ou à des composés analogues.>

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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. Certaines préparations de phytothérapie, notamment celles à base de millepertuis (*Hypericum perforatum*), doivent être évitées lors de la prise de <Nom (de fantaisie) du médicament> en raison du risque d'interaction qui conduit à une diminution de la concentration sanguine du tacrolimus et à une diminution de son efficacité clinique (voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

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.

L'administration concomitante de ciclosporine et de tacrolimus doit être évitée et il convient d'être prudent lors de l'administration de tacrolimus à des patients qui ont reçu préalablement de la ciclosporine (voir rubriques 4.2 et 4.5).

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 maximum 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 <Nom (de fantaisie) du médicament> ou un changement du traitement immunosuppresseur doit être envisagé. Le tacrolimus peut allonger l'espace QT mais actuellement il n'a pas été mis en évidence qu'il favorise la survenue de torsades de pointe. La prudence s'impose chez les patients présentant un syndrome congénital du QT long diagnostiqué ou suspecté.

Des syndromes lymphoprolifératifs associés à l'EBV ont été rapportés chez des patients traités par <Nom (de fantaisie) du médicament>. En cas de substitution par <Nom (de fantaisie) du médicament>, 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 <Nom (de fantaisie) du médicament>. 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 4.8).

En cas d'administration accidentelle par voie artérielle ou périverneuse, la solution à diluer pour perfusion de <Nom (de fantaisie) du médicament> 5 mg/ml reconstituée peut provoquer une irritation au site d'injection.

[A implémenter au niveau national]

<<Nom (de fantaisie) du médicament> 5mg/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 <Nom (de fantaisie) du médicament> 5 mg/ml ou par l'administration préalable d'un antihistaminique.

La teneur en éthanol (638 mg par ml) de<Nom (de fantaisie) du médicament> 5 mg/ml Solution à diluer pour perfusion doit être prise en compte.>

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

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 recommandé de surveiller les concentrations sanguines de tacrolimus lors de toute administration concomitante de substances pouvant modifier le métabolisme par le CYP3A et d'adapter sa posologie de manière à maintenir une exposition constante du tacrolimus (voir rubriques 4.2 et 4.4).

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 kétaconazole, le fluconazole, l'itraconazole et le voriconazole, l'antibiotique macrolide érythromycine et les inhibiteurs de la protéase du VIH (par exemple le ritonavir). 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, le danazol, l'éthinylestradiol, l'oméprazole et la néfazodone.

Il a été montré *in vitro* que les substances suivantes sont des inhibiteurs potentiels du métabolisme du tacrolimus : bromocriptine, cortisone, dapsons, ergotamine, gestodène, lidocaïne, méphénytoïne, miconazole, midazolam, nilvadipine, noréthindrone, quinidine, tamoxifène, (triacétyl) oléandomycine. Il a été rapporté que le jus de pamplemousse augmente la concentration sanguine du tacrolimus et il doit donc être évité.

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 4.2 et 4.4).

Il a été montré que le tacrolimus augmente la concentration sanguine de la phénytoïne.

Comme le tacrolimus peut diminuer la clairance des contraceptifs stéroïdiens, avec pour résultat une augmentation de l'exposition hormonale, la prudence est recommandée lors du choix d'une méthode contraceptive.

Des informations limitées sont disponibles sur les interactions entre le tacrolimus et les statines. Les données 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 de l'antipyrine.

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, cotrimoxazole, AINS, ganciclovir ou aciclovir).

Une néphrotoxicité accrue a été observée après l'administration concomitante d'amphotéricine B ou d'ibuprofène avec le tacrolimus.

Comme le traitement par tacrolimus peut provoquer une hyperkaliémie, ou majorer une hyperkaliémie préexistante, les apports élevés de potassium ou les diurétiques hyperkaliémants (par exemple amiloride, triamterène ou spironolactone) doivent être évités.

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.

Liaison aux protéines

Le tacrolimus est fortement lié aux protéines plasmatiques. Des interactions possibles avec d'autres médicaments ayant une forte affinité pour les protéines plasmatiques (par exemple AINS, anticoagulants oraux ou antidiabétiques oraux) doivent donc être prises en considération.

4.6 Grossesse et allaitement

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. A ce jour, il n'y a pas d'autres données épidémiologiques pertinentes disponibles. Etant 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 5.3). Chez le rat, le tacrolimus a altéré la fertilité des mâles (voir rubrique 5.3).

Allaitement

Les données chez l'Homme montrent que le tacrolimus est excrété dans le lait maternel. Des effets nocifs sur le nouveau-né ne pouvant pas être exclus, les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par <Nom (de fantaisie) du médicament>.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Non applicable.

4.8 Effets indésirables

Le profil des effets indésirables liés aux traitements immunosuppresseurs est souvent difficile à établir en raison de la pathologie sous-jacente et de l'utilisation concomitante de nombreux autres médicaments.

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 (>1/10) ; fréquent (> 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (> 1/1 000, < 1/100); rare (> 1/10 000, < 1/1 000); très rare (< 1/10 000, y compris cas isolés).

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.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées

Les patients recevant un traitement immunosuppresseur présentent un risque accru de développer des tumeurs malignes. Des tumeurs bénignes mais aussi malignes, incluant des syndromes lymphoprolifératifs associés à l'EBV et des cancers cutanés, ont été décrites en relation avec le traitement par tacrolimus.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquents : anémie, leucopénie, thrombocytopénie, leucocytose, anomalies érythrocytaires
Peu fréquents : coagulopathies, anomalies de la coagulation et du temps de saignement, pancytopénie, neutropénie
Rares : purpura thrombopénique idiopathique, hypoprothrombinémie

Affections du système immunitaire

Des réactions allergiques et anaphylactoïdes ont été observées chez des patients recevant du tacrolimus (voir rubrique 4.4).

Affections endocriniennes

Rare : hirsutisme

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très fréquents : hyperglycémie, diabète sucré, hyperkaliémie
Fréquents : hypomagnésémie, hypophosphatémie, hypokaliémie, hypocalcémie, hyponatrémie, surcharge hydrique, hyperuricémie, diminution de l'appétit, anorexie, 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

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, anomalies de l'ECG, anomalies du pouls et de la fréquence cardiaque
Rares : épanchements péricardiques
Très rares : anomalies de l'échocardiogramme

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, péritonite, pancréatite aiguë et chronique, hyperamylasémie, reflux gastro-œsophagien, altération de la vidange gastrique
Rares : subiléus, pseudokyste pancréatique

Affections hépatobiliaires

Fréquents : anomalies des enzymes et de la fonction hépatiques, 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, crampes musculaires, douleurs dans les membres, dorsalgies
Peu fréquents : troubles articulaires

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, augmentation de la phosphatase alcaline sanguine, prise de poids, 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'énervement, impression de ne pas être dans son état normal, augmentation de la lactate déshydrogénase sanguine, perte de poids
Rares : soif, chutes, oppression thoracique, diminution de la mobilité, ulcères
Très rare : augmentation du tissu adipeux

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures

Fréquent : dysfonction primaire du greffon

4.9 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 <Nom (de fantaisie) du médicament> n'est disponible. En cas de surdosage, maintenir les fonctions vitales et assurer un traitement symptomatique.

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Macrolide immunosuppresseur, code ATC : L04A A05

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*

<Nom (de fantaisie) du médicament> 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 tolérance 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 du 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).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Les études chez l'homme ont montré que le tacrolimus peut être absorbé à tous les niveaux du tractus gastro-intestinal.

Après administration orale de gélules de <Nom (de fantaisie) du médicament>, 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 <Nom (de fantaisie) du médicament> est atteint en 3 jours chez la majorité des patients.

Chez des sujets sains, <Nom (de fantaisie) du médicament> 0,5 mg, <Nom (de fantaisie) du médicament> 1 mg et <Nom (de fantaisie) du médicament> 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 <Nom (de fantaisie) du médicament> est diminué 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 <Nom (de fantaisie) du médicament> 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 <Nom (de fantaisie) du médicament>.

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. A 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.

Excrétion

Après administration intraveineuse et orale de tacrolimus marqué au ^{14}C , la plupart de la radioactivité est éliminée dans les fèces. Environ 2 % de la radioactivité est éliminée dans les urines. Moins de 1 % du tacrolimus est retrouvé sous forme inchangée dans les urines et les fèces, indiquant que le tacrolimus est presque totalement métabolisé avant d'être éliminé principalement par voie biliaire.

5.3 Données de sécurité précliniques

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.

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 descendance.

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

[A compléter au niveau national]

6.2 Incompatibilités

[A compléter au niveau national]

6.3 Durée de conservation

[A compléter au niveau national]

6.4 Précautions particulières de conservation

[A compléter au niveau national]

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

[A compléter au niveau national]

6.6 Précautions particulières d'élimination

[A compléter au niveau national]

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

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[A compléter au niveau national]

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

[A compléter au niveau national]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOÎTE 0,5 mg GELULES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Prograf et noms associés (voir Annexe I) 0,5 mg Gélules
[Voir annexe I - A compléter au niveau national]
Tacrolimus

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

[A compléter au niveau national]

3. LISTE DES EXCIPIENTS

[A compléter au niveau national]

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

[A compléter au niveau national]

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP : {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

[A compléter au niveau national]

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

[A compléter au niveau national]

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[A compléter au niveau national]

13. NUMERO DE LOT

Lot : {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

[A compléter au niveau national]

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[A compléter au niveau national]

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTE THERMOFORMEE EN ALUMINIUM 0,5 mg GELULES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Prograf et noms associés (voir Annexe I) 0,5 mg Gélules
[Voir annexe I - A compléter au niveau national]
Tacrolimus

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

3. DATE DE PEREMPTION

EXP : {MM/AAAA}

4. NUMERO DE LOT

Lot : {numéro}

5. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

SUREMBALLAGE EN ALUMINIUM 0,5 mg GELULES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Prograf et noms associés (voir Annexe I) 0,5 mg Gélules
[Voir annexe I - A compléter au niveau national]
Tacrolimus
Voie orale.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP : {MM/AAAA}

4. NUMERO DE LOT

Lot : {numéro}

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

[A compléter au niveau national]

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOÎTE 1 mg GELULES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Prograf et noms associés (voir Annexe I) 1 mg Gélules
[Voir annexe I - A compléter au niveau national]
Tacrolimus

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

[A compléter au niveau national]

3. LISTE DES EXCIPIENTS

[A compléter au niveau national]

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

[A compléter au niveau national]

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP : {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

[A compléter au niveau national]

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

[A compléter au niveau national]

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[A compléter au niveau national]

13. NUMERO DE LOT

Lot : {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

[A compléter au niveau national]

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[A compléter au niveau national]

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTE THERMOFORMEE EN ALUMINIUM 1 mg GELULES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Prograf et noms associés (voir Annexe I) 1 mg Gélules
[Voir annexe I - A compléter au niveau national]
Tacrolimus

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

3. DATE DE PEREMPTION

EXP : {MM/AAAA}

4. NUMERO DE LOT

Lot : {numéro}

5. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

SUREMBALLAGE EN ALUMINIUM 1 mg GELULES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Prograf et noms associés (voir Annexe I) 1 mg Gélules
[Voir annexe I - A compléter au niveau national]
Tacrolimus
Voie orale.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP : {MM/AAAA}

4. NUMERO DE LOT

Lot : {numéro}

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

[A compléter au niveau national]

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOÎTE 5 mg GELULES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Prograf et noms associés (voir Annexe I) 5 mg Gélules
[Voir annexe I - A compléter au niveau national]
Tacrolimus

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

[A compléter au niveau national]

3. LISTE DES EXCIPIENTS

[A compléter au niveau national]

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

[A compléter au niveau national]

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP : {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

[A compléter au niveau national]

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

[A compléter au niveau national]

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[A compléter au niveau national]

13. NUMERO DE LOT

Lot : {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

[A compléter au niveau national]

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[A compléter au niveau national]

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTE THERMOFORMEE EN ALUMINIUM 5 mg GELULES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Prograf et noms associés (voir Annexe I) 5 mg Gélules

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

Tacrolimus

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

3. DATE DE PEREMPTION

EXP : {MM/AAAA}

4. NUMERO DE LOT

Lot : {numéro}

5. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

SUREMBALLAGE EN ALUMINIUM 5 mg GELULES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Prograf et noms associés (voir Annexe I) 5 mg Gélules
[Voir annexe I - A compléter au niveau national]
Tacrolimus
Voie orale.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP : {MM/AAAA}

4. NUMERO DE LOT

Lot : {numéro}

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

[A compléter au niveau national]

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOÎTE 5 mg/ml SOLUTION A DILUER POUR PERFUSION

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Prograf et noms associés (voir Annexe I) 5 mg/ml Solution à diluer pour perfusion
[Voir annexe I - A compléter au niveau national]
Tacrolimus

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

[A compléter au niveau national]

3. LISTE DES EXCIPIENTS

[A compléter au niveau national]

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

[A compléter au niveau national]

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse.
[Mode d'administration à compléter au niveau national]
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP : {MM/AAAA}
Après reconstitution : [A compléter au niveau national]

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

[A compléter au niveau national]

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

[A compléter au niveau national]

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[A compléter au niveau national]

13. NUMERO DE LOT

Lot : {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

[A compléter au niveau national]

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[A compléter au niveau national]

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ETIQUETTE DE L'AMPOULE 5 mg/ml SOLUTION A DILUER POUR PERFUSION

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Prograf et noms associés (voir Annexe I) 5 mg/ml Solution à diluer pour perfusion
[Voir annexe I - A compléter au niveau national]
Tacrolimus
Voie intraveineuse.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP : {MM/AAAA}

4. NUMERO DE LOT

Lot : {numéro}

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

[A compléter au niveau national]

6. AUTRES

[A compléter au niveau national]

B. NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Prograf et noms associés (voir Annexe I) 0,5 mg Gélules

Prograf et noms associés (voir Annexe I) 1 mg Gélules

Prograf et noms associés (voir Annexe I) 5 mg Gélules

[Voir annexe I – A compléter au niveau national]

Tacrolimus

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que <Nom (de fantaisie) du médicament> et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre <Nom (de fantaisie) du médicament>
3. Comment prendre <Nom (de fantaisie) du médicament>
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver <Nom (de fantaisie) du médicament>
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE <NOM (DE FANTAISIE) DU MEDICAMENT> ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

<Nom (de fantaisie) du médicament> appartient à une classe de médicaments appelés immunosuppresseurs. Après votre transplantation d'organe (par exemple foie, rein ou cœur), votre système immunitaire va essayer de rejeter le nouvel organe. <Nom (de fantaisie) du médicament> est utilisé pour contrôler la réponse immunitaire de votre organisme en permettant à votre corps d'accepter l'organe transplanté.

<Nom (de fantaisie) du médicament> est souvent utilisé en association avec d'autres médicaments qui inhibent également le système immunitaire.

Vous pouvez également recevoir <Nom (de fantaisie) du médicament> pour traiter le rejet de votre foie, rein, cœur ou autre organe transplanté ou si le traitement que vous preniez précédemment n'a pas pu contrôler cette réponse immunitaire après votre transplantation.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE <NOM (DE FANTAISIE) DU MEDICAMENT>

Ne prenez jamais <Nom (de fantaisie) du médicament>

- Si vous êtes allergique (hypersensible) au tacrolimus ou à l'un des autres composants contenus dans <Nom (de fantaisie) du médicament>.
- Si vous êtes allergique (hypersensible) aux antibiotiques appartenant à la classe des antibiotiques macrolides.

Faites attention avec <Nom (de fantaisie) du médicament>

- Vous devrez prendre <Nom (de fantaisie) du médicament> 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.
- Pendant que vous prenez <Nom (de fantaisie) du médicament>, il se peut que votre médecin souhaite pratiquer occasionnellement différentes analyses (notamment des analyses de sang, d'urine, des examens de la fonction cardiaque, des bilans visuels et neurologiques). Cela est tout à fait normal et pourra l'aider à déterminer quelle est la posologie la plus appropriée de <Nom (de fantaisie) du médicament> pour vous.
- Veuillez éviter de prendre tout médicament de phytothérapie (à base de plantes), tel que le millepertuis (*Hypericum perforatum*) ou tout autre produit à base de plantes car cela peut modifier l'efficacité et la dose de <Nom (de fantaisie) du médicament> dont vous avez besoin. En cas de doute, veuillez consulter votre médecin avant de prendre tout produit ou médicament à base de plantes.
- Si vous avez des problèmes de foie ou si vous avez eu une maladie qui a pu affecter votre foie, veuillez le signaler à votre médecin car cela peut avoir un effet sur la posologie de <Nom (de fantaisie) du médicament> que vous prenez.
- Si vous avez des diarrhées depuis plus d'un jour, veuillez le signaler à votre médecin, car il peut être nécessaire d'adapter la posologie de <Nom (de fantaisie) du médicament> que vous prenez.
- Etant donné le risque potentiel de développement de tumeurs cutanées malignes avec les traitements immunosuppresseurs, vous devez porter des vêtements protecteurs appropriés et utiliser un écran solaire à fort indice de protection pour limiter votre exposition au soleil et aux rayons U.V.
- Si vous devez recevoir une vaccination, veuillez en parler auparavant à votre médecin. Il vous conseillera sur la conduite à tenir.

Prise d'autres médicaments

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.

Les concentrations sanguines de <Nom (de fantaisie) du médicament> peuvent être modifiées par les autres médicaments que vous prenez et <Nom (de fantaisie) du médicament> peut modifier les concentrations sanguines de ces autres médicaments, ce qui peut nécessiter une augmentation ou une diminution de la posologie de <Nom (de fantaisie) du médicament>. Vous devez notamment informer votre médecin si vous prenez ou si vous avez pris récemment des médicaments contenant les substances actives 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
- la substance antiulcéreuse oméprazole
- des traitements hormonaux avec de l'éthinylestradiol (par exemple la pilule contraceptive) ou du danazol
- des médicaments pour l'hypertension ou les troubles cardiaques, tels que nifédipine, nicardipine, diltiazem et vérapamil
- les médicaments appelés « statines » utilisés pour traiter les taux élevés de cholestérol et de triglycérides
- les anti-épileptiques phénytoïne ou phénobarbital
- les corticoïdes prednisolone et méthylprednisolone
- l'antidépresseur néfazodone
- le millepertuis (*Hypericum perforatum*)

<Nom (de fantaisie) du médicament> ne doit pas être pris avec de la ciclosporine.

Votre médecin doit également savoir si, pendant votre traitement avec <Nom (de fantaisie) du médicament>, vous prenez des suppléments de potassium ou des diurétiques hyperkaliémifiants (par exemple amiloride, triamtèrene ou spironolactone), certains antalgiques (appelés anti-inflammatoires

non stéroïdiens ou AINS, par exemple l'ibuprofène), des anticoagulants ou des médicaments oraux pour le diabète.

L'utilisation d'ibuprofène, d'amphotéricine B, d'antiviraux (par exemple l'aciclovir) peut aggraver les problèmes rénaux ou nerveux lorsqu'ils sont pris avec <Nom (de fantaisie) du médicament>.

Aliments et boissons

En général, <Nom (de fantaisie) du médicament> doit être pris à jeun (l'estomac vide) ou au moins 1 heure avant ou 2 à 3 heures après un repas. Il faut éviter de consommer des pamplemousses ou du jus de pamplemousse pendant le traitement avec <Nom (de fantaisie) du médicament>.

Grossesse et allaitement

Si vous envisagez une grossesse ou si vous pensez être enceinte, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

<Nom (de fantaisie) du médicament> est excrété dans le lait maternel. Vous ne devez donc pas allaiter pendant que vous prenez <Nom (de fantaisie) du médicament>.

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 <Nom (de fantaisie) du médicament>. Ces effets sont plus fréquemment observés lorsque <Nom (de fantaisie) du médicament> est pris en même temps que des boissons alcoolisées.

3. COMMENT PRENDRE <NOM (DE FANTAISIE) DU MÉDICAMENT>

Respecter toujours la posologie de <Nom (de fantaisie) du médicament> indiquée par votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

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 immédiatement après la transplantation sont généralement de :

0,075 - 0,30 mg par kg de poids corporel par jour

en fonction de l'organe transplanté.

Votre posologie dépend de votre état général et des autres médicaments immunosuppresseurs que vous prenez. 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 de <Nom (de fantaisie) du médicament> lorsque votre état sera stabilisé. Il vous expliquera avec précision combien de gélules vous devez prendre et à quelle fréquence.

<Nom (de fantaisie) du médicament> doit être pris par voie orale deux fois par jour, en général le matin et le soir. 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 de <Nom (de fantaisie) du médicament> que vous n'auriez dû

Si vous avez pris accidentellement trop de <Nom (de fantaisie) du médicament>, consultez votre médecin ou contactez le service d'urgences de l'hôpital le plus proche, immédiatement.

Si vous oubliez de prendre <Nom (de fantaisie) du médicament>

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Si vous avez oublié de prendre vos gélules de <Nom (de fantaisie) du médicament>, attendez le moment de la prochaine prise et continuez à prendre les doses comme auparavant.

Si vous arrêtez de prendre <Nom (de fantaisie) du médicament>

L'arrêt du traitement par <Nom (de fantaisie) du médicament> 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 INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, <Nom (de fantaisie) du médicament> est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tous n'y soient pas sujets.

Les effets indésirables éventuels sont classés selon les catégories suivantes :

Les effets indésirables très fréquents sont observés chez plus de 1 patient sur 10.

Les effets indésirables fréquents sont observés chez moins de 1 patient sur 10, mais chez plus de 1 patient sur 100.

Les effets indésirables peu fréquents sont observés chez moins de 1 patient sur 100, mais plus de 1 patient sur 1 000.

Les effets indésirables rares sont observés chez moins de 1 patient sur 1 000, mais plus de 1 patient sur 10 000.

Les effets indésirables très rares sont observés chez moins de 1 patient sur 10 000.

<Nom (de fantaisie) du médicament> diminue les mécanismes de défense de votre organisme pour vous empêcher de rejeter l'organe transplanté. Par conséquent, votre organisme ne sera pas aussi efficace que d'habitude pour lutter contre les infections. Vous pourrez donc être plus sensible aux infections que d'habitude pendant que vous prenez <Nom (de fantaisie) du médicament>.

Des effets sévères ont été rapportés, notamment des réactions allergiques et anaphylactiques. Des tumeurs bénignes et malignes, résultant de l'immunosuppression, ont été observées après le traitement par <Nom (de fantaisie) du médicament>.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquents : diminution du nombre de cellules sanguines (plaquettes, globules rouges ou globules blancs), augmentation du nombre de globules blancs, modification du nombre de globules rouges

Peu fréquents : anomalies de la coagulation, diminution du nombre de toutes les cellules sanguines

Rares : petits saignements cutanés dus à des caillots sanguins

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très fréquents : augmentation du taux de sucre dans le sang, diabète sucré, augmentation du taux de potassium dans le sang

Fréquents : diminution des taux sanguins de magnésium, phosphate, potassium, calcium ou sodium, surcharge hydrique, augmentation des 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

Peu fréquents : déshydratation, diminution des taux de protéines ou de sucre dans le sang, augmentation du taux de phosphate dans le sang

Affections psychiatriques

Très fréquents : insomnies

Fréquents : signes d'anxiété, confusion et désorientation, dépression, modifications de l'humeur, cauchemars, hallucinations, troubles mentaux

Affections du système nerveux

Très fréquents : tremblements, maux de tête

Fréquents : convulsions, troubles de la conscience, fourmillements et engourdissement (parfois douloureux) dans les mains et les pieds, vertiges, difficultés à écrire, troubles nerveux
Peu fréquents : coma, hémorragie cérébrale, accident vasculaire cérébral, paralysie, troubles cérébraux, troubles de l'élocution et du langage, problèmes de mémoire
Rare : augmentation de la raideur musculaire
Très rare: faiblesse musculaire

Affections oculaires

Fréquents : vision trouble, augmentation de la sensibilité à la lumière, troubles oculaires
Peu fréquent : opacité du cristallin
Rare : cécité

Affections de l'oreille

Fréquents : bourdonnements dans les oreilles
Peu fréquents : troubles de l'audition
Rare : surdité

Affections cardiaques

Fréquents : diminution du flux sanguin dans les vaisseaux du cœur, augmentation de la fréquence cardiaque
Peu fréquents : 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, troubles du pouls et de la fréquence cardiaque
Rare : accumulation de liquide autour du cœur
Très rares : anomalies de l'échocardiogramme

Affections vasculaires

Très fréquent : hypertension
Fréquents : saignements, obstruction partielle ou complète des vaisseaux sanguins, hypotension
Peu fréquents : caillot sanguin dans une veine d'un membre, choc vasculaire

Affections des voies respiratoires

Fréquents : essoufflement, modifications du tissu pulmonaire, accumulation de liquide autour des poumons, inflammation du pharynx, toux, état grippal
Peu fréquents : difficultés à respirer, troubles des voies respiratoires, asthme
Rares : difficultés respiratoires aiguës

Affections gastro-intestinales

Très fréquents : diarrhées, nausées
Fréquents : inflammations ou ulcères provoquant des douleurs abdominales ou des diarrhées, saignements dans l'estomac, inflammations ou ulcères dans la bouche, accumulation de liquide dans l'abdomen, vomissements, douleurs abdominales, indigestion, constipation, flatulences (« gaz »), ballonnements, selles molles, troubles gastriques
Peu fréquents : occlusion intestinale, augmentation du taux de l'enzyme amylase dans le sang, reflux du contenu de l'estomac dans la gorge, évacuation gastrique retardée
Rare : formation d'un kyste dans votre pancréas

Affections du foie et de la vésicule biliaire

Fréquents : anomalies des enzymes hépatiques et du fonctionnement du foie, coloration jaune de la peau due à des troubles hépatiques, atteinte du tissu hépatique et inflammation du foie
Rares : troubles de la circulation sanguine dans le foie
Très rares : insuffisance hépatique, rétrécissement des canaux biliaires

Affections de la peau

Fréquents : démangeaisons, éruptions, perte de cheveux, acné, transpiration excessive
Peu fréquents : dermatite, sensation de brûlure au soleil
Rares : 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

Affections des os et des articulations

Fréquents : douleurs dans les articulations, les membres ou le dos, crampes musculaires
Peu fréquents : troubles articulaires

Affections des reins, des voies urinaires et des organes génitaux

Très fréquents : troubles rénaux
Fréquents : insuffisance du fonctionnement des reins, diminution de la production d'urine, gêne ou douleur à la miction
Peu fréquents : impossibilité d'uriner, règles douloureuses et pertes menstruelles anormales
Très rare : miction douloureuse avec du sang dans les urines

Affections touchant l'organisme dans son ensemble

Fréquents : faiblesse générale, fièvre, accumulation de liquide dans votre corps, douleur et gêne, augmentation de l'enzyme phosphatase alcaline dans le sang, prise de poids, altération de la perception de la température
Peu fréquents : défaillance de certains organes, état grippal, 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, augmentation de l'enzyme lactate déshydrogénase dans le sang, perte de poids
Rares : soif, chutes, sensation d'oppression dans votre poitrine, diminution de la mobilité, ulcère
Très rare : augmentation du tissu adipeux

Affections de votre organe transplanté

Fréquent : fonctionnement insuffisant de votre organe transplanté

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice ou si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant sérieux, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER <NOM (DE FANTAISIE) DU MEDICAMENT>

Ne pas laisser à la portée des enfants.

Ne pas utiliser <Nom (de fantaisie) du médicament> après la date de péremption mentionnée sur la boîte après {abréviation utilisée pour la date de péremption [A compléter au niveau national]}. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

[A compléter au niveau national]

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient <Nom (de fantaisie) du médicament>

[A compléter au niveau national]

A quoi ressemble <Nom (de fantaisie) du médicament> et contenu de l'emballage extérieur

[A compléter au niveau national]

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

[A compléter au niveau national]

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :

Prograf :

Autriche, Chypre, République Tchèque, Danemark, Allemagne, Grèce, Espagne, Finlande, France, Hongrie, Irlande, Italie, Norvège, Pologne, Portugal, Slovaquie, Slovénie, Suède, Royaume-Uni.

Prograft :

Belgique, Luxembourg, Pays-Bas.

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Prograf et noms associés (voir Annexe I) 5 mg/ml Solution à diluer pour perfusion

[Voir annexe I – A compléter au niveau national]

Tacrolimus

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que <Nom (de fantaisie) du médicament> et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser <Nom (de fantaisie) du médicament>
3. Comment utiliser <Nom (de fantaisie) du médicament>
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
1. Comment conserver <Nom (de fantaisie) du médicament>
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE <NOM (DE FANTAISIE) DU MEDICAMENT> ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

<Nom (de fantaisie) du médicament> appartient à une classe de médicaments appelés immunosuppresseurs. Après votre transplantation d'organe (par exemple foie, rein ou cœur), votre système immunitaire va essayer de rejeter le nouvel organe. <Nom (de fantaisie) du médicament> est utilisé pour contrôler la réponse immunitaire de votre organisme en permettant à votre corps d'accepter l'organe transplanté.

<Nom (de fantaisie) du médicament> est souvent utilisé en association avec d'autres médicaments qui inhibent également le système immunitaire.

Vous pouvez également recevoir <Nom (de fantaisie) du médicament> pour traiter le rejet de votre foie, rein, cœur ou autre organe transplanté ou si le traitement que vous preniez précédemment n'a pas pu contrôler cette réponse immunitaire après votre transplantation.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER <NOM (DE FANTAISIE) DU MEDICAMENT>

N'utilisez jamais <Nom (de fantaisie) du médicament>

- Si vous êtes allergique (hypersensible) au tacrolimus ou aux antibiotiques appartenant à la classe des antibiotiques macrolides.
- Si vous êtes allergique (hypersensible) à l'un des autres composants <A implémenter au niveau national – en particulier à l'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée ou à des substances similaires.>

Faites attention avec <Nom (de fantaisie) du médicament>

- Pendant votre traitement avec <Nom (de fantaisie) du médicament>, il se peut que votre médecin souhaite pratiquer occasionnellement différentes analyses (notamment des analyses de sang, d'urine, des examens de la fonction cardiaque, des bilans visuels et neurologiques). Cela

est tout à fait normal et pourra l'aider à déterminer quelle est la posologie la plus appropriée de <Nom (de fantaisie) du médicament> pour vous.

- Veuillez éviter de prendre tout médicament de phytothérapie (à base de plantes), tel que le millepertuis (*Hypericum perforatum*) ou tout autre produit à base de plantes car cela peut modifier l'efficacité et la dose de <Nom (de fantaisie) du médicament> dont vous avez besoin. En cas de doute, veuillez consulter votre médecin avant de prendre tout produit ou médicament à base de plantes.
- Si vous avez des problèmes de foie ou si vous avez eu une maladie qui a pu affecter votre foie, veuillez le signaler à votre médecin car cela peut avoir un effet sur la posologie de <Nom (de fantaisie) du médicament> que vous prenez.
- Si vous avez des diarrhées depuis plus d'un jour, veuillez le signaler à votre médecin, car il peut être nécessaire d'adapter la posologie de <Nom (de fantaisie) du médicament> que vous prenez.
- Etant donné le risque potentiel de développement de tumeurs cutanées malignes avec les traitements immunosuppresseurs, vous devez porter des vêtements protecteurs appropriés et utiliser un écran solaire à fort indice de protection pour limiter votre exposition au soleil et aux rayons U.V.
- Si vous devez recevoir une vaccination, veuillez en parler auparavant à votre médecin. Il vous conseillera sur la conduite à tenir.

Prise d'autres médicaments

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.

Les concentrations sanguines de <Nom (de fantaisie) du médicament> peuvent être modifiées par les autres médicaments que vous prenez et <Nom (de fantaisie) du médicament> peut modifier les concentrations sanguines de ces autres médicaments, ce qui peut nécessiter une augmentation ou une diminution de la posologie de <Nom (de fantaisie) du médicament>. Vous devez notamment informer votre médecin si vous prenez ou si vous avez pris récemment des médicaments contenant les substances actives 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
- la substance antiulcéreuse oméprazole
- des traitements hormonaux avec de l'éthinylestradiol (par exemple la pilule contraceptive) ou du danazol
- des médicaments pour l'hypertension ou les troubles cardiaques, tels que nifédipine, nicardipine, diltiazem et vérapamil
- les médicaments appelés « statines » utilisés pour traiter des taux élevés de cholestérol et de triglycérides
- les anti-épileptiques phénytoïne ou phénobarbital
- les corticoïdes prednisolone et méthyprednisolone
- l'antidépresseur néfazodone
- le millepertuis (*Hypericum perforatum*)

<Nom (de fantaisie) du médicament> ne doit pas être utilisé avec de la ciclosporine.

Votre médecin doit également savoir si, pendant votre traitement avec <Nom (de fantaisie) du médicament>, vous prenez des suppléments de potassium ou des diurétiques hyperkaliémants (par exemple amiloride, triamtérène ou spironolactone), certains antalgiques (appelés anti-inflammatoires non stéroïdiens ou AINS, par exemple l'ibuprofène), des anticoagulants ou des médicaments oraux pour le diabète.

L'utilisation d'ibuprofène, d'amphotéricine B, d'antiviraux (par exemple l'aciclovir) peut aggraver les problèmes rénaux ou nerveux lorsqu'ils sont pris avec <Nom (de fantaisie) du médicament>.

Aliments et boissons

Il faut éviter de consommer des pamplemousses ou du jus de pamplemousse pendant le traitement avec <Nom (de fantaisie) du médicament>.

Grossesse et allaitement

Si vous envisagez une grossesse ou si vous pensez être enceinte, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

<Nom (de fantaisie) du médicament> est excrété dans le lait maternel. Vous ne devez donc pas allaiter pendant que vous prenez <Nom (de fantaisie) du médicament>.

Informations importantes concernant certains composants de <Nom (de fantaisie) du médicament>

- <Nom (de fantaisie) du médicament> contient de l'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée qui peut, chez un petit nombre de patients, provoquer une réaction allergique sévère. Si vous avez déjà présenté ce type de réaction, signalez-le à votre médecin.
- La teneur en alcool (638 mg par ml) de <Nom (de fantaisie) du médicament> 5 mg/ml Solution à diluer pour perfusion doit être prise en compte.

3. COMMENT UTILISER <NOM (DE FANTAISIE) DU MEDICAMENT>

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 intraveineuses après la transplantation sont généralement de :

0,01 - 0,10 mg par kg de poids corporel par jour

en fonction de l'organe transplanté.

<Nom (de fantaisie) du médicament> doit être dilué avant d'être administré en perfusion intraveineuse. Vous recevrez <Nom (de fantaisie) du médicament> sous forme de perfusion continue sur 24 heures et jamais en injection rapide.

<Nom (de fantaisie) du médicament> peut provoquer une légère irritation s'il n'est pas perfusé directement dans une veine.

Le traitement avec <Nom (de fantaisie) du médicament> ne doit pas être poursuivi pendant plus de 7 jours.

Votre médecin vous prescrira ensuite des gélules de <Nom (de fantaisie) du médicament> à la place des perfusions.

Votre posologie dépend de votre état général et des autres médicaments immunosuppresseurs que vous prenez. Votre médecin demandera des analyses de sang régulières pour déterminer la dose correcte et adapter la posologie périodiquement.

Si vous avez reçu plus de <Nom (de fantaisie) du médicament> que vous n'auriez dû

Si vous avez reçu trop de <Nom (de fantaisie) du médicament>, votre médecin modifiera la dose suivante.

Si vous arrêtez d'utiliser <Nom (de fantaisie) du médicament>

L'arrêt du traitement par <Nom (de fantaisie) du médicament> 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 INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, <Nom (de fantaisie) du médicament> est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tous n'y soient pas sujets.

Les effets indésirables éventuels sont classés selon les catégories suivantes :

Les effets indésirables très fréquents sont observés chez plus de 1 patient sur 10.

Les effets indésirables fréquents sont observés chez moins de 1 patient sur 10, mais chez plus de 1 patient sur 100.

Les effets indésirables peu fréquents sont observés chez moins de 1 patient sur 100, mais plus de 1 patient sur 1 000.

Les effets indésirables rares sont observés chez moins de 1 patient sur 1 000, mais plus de 1 patient sur 10 000.

Les effets indésirables très rares sont observés chez moins de 1 patient sur 10 000.

<Nom (de fantaisie) du médicament> diminue les mécanismes de défense de votre organisme pour vous empêcher de rejeter l'organe transplanté. Par conséquent, votre organisme ne sera pas aussi efficace que d'habitude pour lutter contre les infections. Vous pourrez donc être plus sensible aux infections que d'habitude pendant que vous prenez <Nom (de fantaisie) du médicament>.

Des effets sévères ont été rapportés, notamment des réactions allergiques et anaphylactiques. Des tumeurs bénignes et malignes, résultant de l'immunosuppression, ont été observées après le traitement par <Nom (de fantaisie) du médicament>.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquents : diminution du nombre de cellules sanguines (plaquettes, globules rouges ou globules blancs), augmentation du nombre de globules blancs, modification du nombre de globules rouges

Peu fréquents : anomalies de la coagulation, diminution du nombre de toutes les cellules sanguines

Rares : petits saignements cutanés dus à des caillots sanguins

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très fréquents : augmentation du taux de sucre dans le sang, diabète sucré, augmentation du taux de potassium dans le sang

Fréquents : diminution des taux sanguins de magnésium, phosphate, potassium, calcium ou sodium, surcharge hydrique, augmentation des 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

Peu fréquents : déshydratation, diminution des taux de protéines ou de sucre dans le sang, augmentation du taux de phosphate dans le sang

Affections psychiatriques

Très fréquents : insomnies

Fréquents : signes d'anxiété, confusion et désorientation, dépression, modifications de l'humeur, cauchemars, hallucinations, troubles mentaux

Affections du système nerveux

Très fréquents : tremblements, maux de tête

Fréquents : convulsions, troubles de la conscience, fourmillements et engourdissement (parfois douloureux) dans les mains et les pieds, vertiges, difficultés à écrire, troubles nerveux

Peu fréquents : coma, hémorragie cérébrale, accident vasculaire cérébral, paralysie, troubles cérébraux, troubles de l'élocution et du langage, problèmes de mémoire

Rare : augmentation de la raideur musculaire

Très rare : faiblesse musculaire

Affections oculaires

Fréquents : vision trouble, augmentation de la sensibilité à la lumière, troubles oculaires

Peu fréquent : opacité du cristallin

Rare : cécité

Affections de l'oreille

Fréquents : bourdonnements dans les oreilles

Peu fréquents : troubles de l'audition

Rare : surdité

Affections cardiaques

Fréquents : diminution du flux sanguin dans les vaisseaux du cœur, augmentation de la fréquence cardiaque

Peu fréquents : 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, troubles du pouls et de la fréquence cardiaque

Rare : accumulation de liquide autour du cœur

Très rares : anomalies de l'échocardiogramme

Affections vasculaires

Très fréquent : hypertension

Fréquents : saignements, obstruction partielle ou complète des vaisseaux sanguins, hypotension

Peu fréquents : caillot sanguin dans une veine d'un membre, choc vasculaire

Affections des voies respiratoires

Fréquents : essoufflement, modifications du tissu pulmonaire, accumulation de liquide autour des poumons, inflammation du pharynx, toux, état grippal

Peu fréquents : difficultés à respirer, troubles des voies respiratoires, asthme

Rares : difficultés respiratoires aiguës

Affections gastro-intestinales

Très fréquents : diarrhées, nausées

Fréquents : inflammations ou ulcères provoquant des douleurs abdominales ou des diarrhées, saignements dans l'estomac, inflammations ou ulcères dans la bouche, accumulation de liquide dans l'abdomen, vomissements, douleurs abdominales, indigestion, constipation, flatulences (« gaz »), ballonnements, selles molles, troubles gastriques

Peu fréquents : occlusion intestinale, augmentation du taux de l'enzyme amylase dans le sang, reflux du contenu de l'estomac dans la gorge, évacuation gastrique retardée

Rare : formation d'un kyste dans votre pancréas

Affections du foie et de la vésicule biliaire

Fréquents : anomalies des enzymes hépatiques et du fonctionnement du foie, coloration jaune de la peau due à des troubles hépatiques, atteinte du tissu hépatique et inflammation du foie

Rares : troubles de la circulation sanguine dans le foie

Très rares : insuffisance hépatique, rétrécissement des canaux biliaires

Affections de la peau

Fréquents : démangeaisons, éruptions, perte de cheveux, acné, transpiration excessive

Peu fréquents : dermatite, sensation de brûlure au soleil

Rares : 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

Affections des os et des articulations

Fréquents : douleurs dans les articulations, les membres ou le dos, crampes musculaires

Peu fréquents : troubles articulaires

Affections des reins, des voies urinaires et des organes génitaux

Très fréquents :	troubles rénaux
Fréquents :	insuffisance du fonctionnement des reins, diminution de la production d'urine, gêne ou douleur à la miction
Peu fréquents :	impossibilité d'uriner, règles douloureuses et pertes menstruelles anormales
Très rare :	miction douloureuse avec du sang dans les urines

Affections touchant l'organisme dans son ensemble

Fréquents :	faiblesse générale, fièvre, accumulation de liquide dans votre corps, douleur et gêne, augmentation de l'enzyme phosphatase alcaline dans le sang, prise de poids, altération de la perception de la température
Peu fréquents :	défaillance de certains organes, état grippal, augmentation de la sensibilité à la chaleur et au froid, sensation d'oppression dans la poitrine, sensation d'énervement, impression de ne pas être dans son état normal, augmentation de l'enzyme lactate déshydrogénase dans le sang, perte de poids
Rares :	soif, chutes, sensation d'oppression dans votre poitrine, diminution de la mobilité, ulcère
Très rare :	augmentation du tissu adipeux

Affections de votre organe transplanté

Fréquent :	fonctionnement insuffisant de votre organe transplanté
------------	--

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice ou si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant sérieux, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER <NOM (DE FANTAISIE) DU MEDICAMENT>

Ne pas laisser à la portée des enfants.

Ne pas utiliser <Nom (de fantaisie) du médicament> après la date de péremption mentionnée sur la boîte après {abréviation utilisée pour la date de péremption [A compléter au niveau national]}. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

[A compléter au niveau national]

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient <Nom (de fantaisie) du médicament>

- La substance active est le tacrolimus
- Les autres composants sont [A compléter au niveau national].

A quoi ressemble <Nom (de fantaisie) du médicament> et contenu de l'emballage extérieur

[A compléter au niveau national]

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

[A compléter au niveau national]

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :

Prograf :

Autriche, Chypre, République Tchèque, Danemark, Allemagne, Grèce, Espagne, Finlande, France, Hongrie, Irlande, Italie, Norvège, Pologne, Portugal, Slovaquie, Slovénie, Suède, Royaume-Uni.

Prograft :

Belgique, Luxembourg, Pays-Bas.

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}.