

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Adoport 0,5 mg gélules  
Adoport 0,75 mg gélules  
Adoport 1 mg gélules  
Adoport 2 mg gélules  
Adoport 5 mg gélules

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 0,5 mg de tacrolimus (sous forme de tacrolimus monohydraté).

Excipient à effet notoire :

Chaque gélule contient 46,1 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Chaque gélule contient 0,75 mg de tacrolimus (sous forme de tacrolimus monohydraté).

Excipient à effet notoire :

Chaque gélule contient 69,1 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Chaque gélule contient 1 mg de tacrolimus (sous forme de tacrolimus monohydraté).

Excipient à effet notoire :

Chaque gélule contient 45,0 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Chaque gélule contient 2 mg de tacrolimus (sous forme de tacrolimus monohydraté).

Excipient à effet notoire :

Chaque gélule contient 90,0 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Chaque gélule contient 5 mg de tacrolimus (sous forme de tacrolimus monohydraté).

Excipient à effet notoire :

Chaque gélule contient 225,1 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

*0,5 mg gélules*

Gélules blanches opaques et ivoire, et contenant une poudre blanche à blanc cassé (longueur : 14,5 mm).

*0,75 mg gélules*

Gélule en gélatine dure opaque vert clair, portant l'impression noire 0,75 mg sur la coiffe, contenant une poudre blanche à blanchâtre (longueur : 14,5 mm).

#### *1 mg gélules*

Gélules blanches opaques et brun clair, et contenant une poudre blanche à blanc cassé (longueur : 14,5 mm).

#### *2 mg gélules*

Gélule opaque vert foncé, portant l'impression noire 2 mg sur la coiffe, contenant une poudre blanche à blanchâtre (longueur : 14,5 mm).

#### *5 mg gélules*

Gélules blanches opaques et orange, et contenant une poudre blanche à blanc cassé (longueur : 15,8 mm).

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Prévention du rejet du greffon chez les patients receveurs d'une allogreffe hépatique, rénale ou cardiaque.

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 le tacrolimus nécessite une surveillance étroite par un personnel médical disposant des compétences et des équipements nécessaires.

Seuls les médecins habitués à manier les médicaments immunosuppresseurs et ayant l'expérience de la prise en charge des patients transplantés sont à même de prescrire ce médicament et d'instaurer les modifications du traitement immunosuppresseur.

La substitution par inadvertance, involontairement ou en l'absence de supervision entre des formulations à libération immédiate ou à libération prolongée contenant du tacrolimus est risquée. Cela peut entraîner un rejet du greffon ou une augmentation de l'incidence des effets indésirables, y compris sous-immunosuppression ou sur-immunosuppression, en raison de différences cliniquement significatives en termes d'exposition systémique au tacrolimus. Les patients doivent être maintenus sous une même formulation contenant du tacrolimus avec le schéma posologique quotidien correspondant ; la formulation ou le schéma posologique ne doivent être modifiés que sous la supervision étroite d'un spécialiste en transplantation (voir rubriques 4.4 et 4.8). À la suite de la conversion à une autre formulation, une surveillance thérapeutique médicamenteuse doit être effectuée et des ajustements de posologie instaurés afin d'assurer le maintien de l'exposition systémique au tacrolimus.

Pour une adaptation précise de la dose, des concentrations supplémentaires de 0,75 mg et 2 mg d'Adoport sont proposées.

### **Considérations générales**

Les recommandations posologiques initiales présentées ci-dessous ne sont données qu'à titre indicatif. La posologie du tacrolimus doit essentiellement reposer sur l'évaluation clinique des signes de rejet et de tolérance pour chaque patient, corroborée par la surveillance des concentrations sanguines (voir ci-dessous les recommandations pour les concentrations résiduelles sur sang total ciblées). En cas d'apparition de signes cliniques de rejet, une modification du protocole immunosuppresseur doit être envisagée.

Le tacrolimus peut être administré par voie intraveineuse ou par voie orale. De manière générale, le traitement peut se faire initialement par voie orale en administrant, si nécessaire, le contenu de la gélule mis en suspension dans l'eau par sonde gastrique.

Le tacrolimus est habituellement administré en association avec d'autres agents immunosuppresseurs pendant la période post-opératoire initiale. La dose de tacrolimus pourra varier selon le régime posologique choisi.

### **Mode d'administration**

Il est recommandé d'administrer la dose quotidienne par voie orale en deux prises séparées (p. ex. une le matin et une le soir). Les gélules doivent être utilisées immédiatement après avoir été retirées de la plaquette alvéolée. Il convient d'avertir les patients de ne pas avaler le dessiccant. Les gélules doivent être avalées avec un liquide (de préférence de l'eau).

Les gélules doivent généralement être prises à jeun ou au moins 1 heure avant ou 2 à 3 heures après un repas, pour obtenir 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 au tacrolimus par voie orale débutera à 0,10-0,20 mg/kg/jour, en deux prises séparées (p. ex. une le matin et une le soir). L'administration doit débuter 12 heures environ après la transplantation.

Si l'état clinique du patient ne permet pas, une administration par voie orale, une dose initiale de 0,01-0,05 mg/kg/jour par voie intraveineuse sera administrée 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 (p. ex. une le matin et une le soir). Si l'état clinique du patient ne permet pas une administration par voie orale, une dose initiale de 0,05 mg/kg/jour par voie intraveineuse sera administrée en perfusion continue sur 24 heures.

#### Adaptation posologique pendant la période post-transplantation chez les adultes et les enfants

En général, la posologie du tacrolimus est réduite pendant la période post-transplantation. Il est possible dans certains cas d'arrêter les autres traitements immunosuppresseurs concomitants et d'utiliser ainsi le tacrolimus en monothérapie. L'amélioration de l'état du patient après la transplantation peut modifier la pharmacocinétique du tacrolimus et nécessiter des adaptations ultérieures de posologie.

#### Traitement du rejet – adultes et enfants

L'augmentation de la posologie du tacrolimus, l'administration de doses supplémentaires de corticostéroïdes et l'introduction de cures brèves d'anticorps monoclonaux ou polyclonaux ont toutes été utilisées pour traiter les épisodes de rejet. En cas d'apparition de signes de toxicité (p. ex. en cas d'effets indésirables marqués — voir rubrique 4.8), il peut être nécessaire de réduire la dose de tacrolimus.

En cas de substitution par le tacrolimus, le traitement doit commencer par la dose par voie orale initiale recommandée pour l'immunosuppression primaire.

Pour plus d'informations sur la substitution de la cyclosporine par le tacrolimus, voir ci-dessous, « Adaptations posologiques chez des populations particulières de patients ».

## **Recommandations posologiques – transplantation rénale**

### Prévention du rejet du greffon – adultes

Le traitement au tacrolimus par voie orale débutera à 0,20-0,30 mg/kg/jour, en deux prises séparées (p. ex. une le matin et une le soir). L'administration doit débuter dans les 24 heures suivant la transplantation.

Si l'état clinique du patient ne permet pas, une administration par voie orale, une dose initiale de 0,05-0,10 mg/kg/jour par voie intraveineuse sera administrée 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 (p. ex. une le matin et une le soir). Si l'état clinique du patient ne permet pas, une administration par voie orale, une dose initiale de 0,075-0,100 mg/kg/jour par voie intraveineuse sera administrée en perfusion continue sur 24 heures.

### Adaptation posologique pendant la période post-transplantation chez les adultes et les enfants

En général, la posologie du tacrolimus est réduite pendant la période post-transplantation. Il est possible dans certains cas d'arrêter les autres traitements immunosuppresseurs concomitants et d'utiliser ainsi un protocole de bithérapie à base de tacrolimus. L'amélioration de l'état du patient après la transplantation peut modifier la pharmacocinétique du tacrolimus et nécessiter des adaptations ultérieures de posologie.

### Traitement du rejet – adultes et enfants

L'augmentation de la posologie du tacrolimus, l'administration de doses supplémentaires de corticostéroïdes et l'introduction de cures brèves d'anticorps monoclonaux ou polyclonaux ont toutes été utilisées pour traiter les épisodes de rejet. En cas d'apparition de signes de toxicité (p. ex en cas d'effets indésirables marqués — voir rubrique 4.8), il peut être nécessaire de réduire la dose de tacrolimus.

En cas de substitution par le tacrolimus, le traitement doit commencer par la dose par voie orale initiale recommandée pour l'immunosuppression primaire.

Pour plus d'informations sur la substitution de la cyclosporine par le tacrolimus, voir ci-dessous, « Adaptations posologiques chez des populations particulières de patients ».

## **Recommandations posologiques – transplantation cardiaque**

### Prévention du rejet du greffon – adultes

Le tacrolimus peut être utilisé soit en association avec un traitement d'induction par des anticorps (permettant une administration retardée de tacrolimus) soit sans traitement d'induction par des anticorps chez des patients cliniquement stables.

Après un traitement d'induction par des anticorps, le traitement au tacrolimus par voie orale débutera à la dose de 0,075 mg/kg/jour, administrée en deux prises séparées (p. ex. une le matin et une le soir). Le traitement doit débuter dans les 5 jours suivant la transplantation, dès que l'état clinique du patient est stabilisé. Si l'état clinique du patient ne permet pas une administration par voie orale, une dose initiale de 0,01 à 0,02 mg/kg/jour par voie intraveineuse sera administrée 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 organique (p. ex., 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 corticostéroïdes, ou en association avec le sirolimus et les corticostéroïdes.

#### Prévention du rejet du greffon – enfants

Le tacrolimus a été utilisé avec ou sans induction par anticorps chez l'enfant transplanté cardiaque.

Chez les patients n'ayant pas reçu de traitement d'induction par anticorps, si le tacrolimus est administré initialement par voie intraveineuse, la dose initiale recommandée est de 0,03-0,05 mg/kg/jour en perfusion continue sur 24 heures, afin d'atteindre des concentrations sanguines de tacrolimus sur sang total comprises entre 15-25 nanogrammes/ml. Le passage au traitement par voie orale doit débuter dès que l'état clinique du patient le permet. La première dose du traitement oral doit être de 0,30 mg/kg/jour, en débutant 8 à 12 heures après l'arrêt du traitement par voie intraveineuse.

Après un traitement d'induction par des anticorps, si le tacrolimus est administré initialement par voie orale, la dose initiale recommandée est de 0,10-0,30 mg/kg/jour, administrée en deux prises séparées (p. ex. une le matin et une le soir).

#### Adaptation posologique pendant la période post-transplantation chez les adultes et les enfants

En général, la posologie du tacrolimus est réduite pendant la période post-transplantation. L'amélioration de l'état du patient après la transplantation peut modifier la pharmacocinétique du tacrolimus et nécessiter des adaptations ultérieures de posologie.

#### Traitement du rejet – adultes et enfants

L'augmentation de la posologie du tacrolimus, l'administration de doses supplémentaires de corticostéroïdes et l'introduction de cures brèves d'anticorps monoclonaux ou polyclonaux ont toutes été utilisées pour traiter les épisodes de rejet.

Chez les patients adultes, en cas de substitution par le tacrolimus, une dose orale initiale de 0,15 mg/kg/jour sera administrée en deux prises séparées (p. ex. une le matin et une le soir).

Chez les patients pédiatriques en cas de substitution par le tacrolimus, une dose orale initiale de 0,20-0,30 mg/kg/jour sera administrée en deux prises séparées (p. ex. une le matin et une le soir). Pour plus d'informations sur la substitution de la cyclosporine par le tacrolimus, voir ci-dessous, « Adaptations posologiques chez les populations particulières de patients ».

#### **Recommandations posologiques – traitement du rejet, autres allogreffes**

Les recommandations posologiques pour la transplantation pulmonaire, pancréatique et intestinale sont fondées sur des données d'essai clinique prospectif limitées. Le tacrolimus a été utilisé à une dose initiale de 0,10-0,15 mg/kg/jour pour la transplantation pulmonaire, de 0,2 mg/kg/jour pour la transplantation de pancréas et de 0,3 mg/kg/jour pour la transplantation intestinale.

## **Adaptations posologiques 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 sanguines résiduelles dans les limites recommandées.

### Insuffisants rénaux

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

### Population pédiatrique

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 populations plus âgées.

### Substitution de la ciclosporine par le tacrolimus

Une surveillance est recommandée lors de la substitution d'un protocole à base de ciclosporine par un protocole à base de tacrolimus (voir rubriques 4.4 et 4.5). Le traitement au tacrolimus doit être instauré en tenant compte des concentrations sanguines de ciclosporine et de l'état clinique du patient. L'administration doit être différée en cas de concentrations sanguines élevées de ciclosporine. En pratique, le traitement par tacrolimus est 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 — concentration résiduelle cible dans le 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, il existe plusieurs techniques d'immunoanalyse pour déterminer les concentrations de tacrolimus dans le sang total, notamment un immunodosage enzymatique semi-automatisé sur microparticules (MEIA). La comparaison des concentrations décrites dans les revues scientifiques 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 sanguines résiduelles de tacrolimus doivent être surveillées en période post-transplantation. Lorsque le tacrolimus est administré par voie orale, les taux sanguins résiduels de tacrolimus doivent donc être déterminés 12 heures environ après l'administration, juste avant la dose suivante la périodicité du suivi des concentrations doit être basée sur l'état clinique. Étant donné la faible clairance du tacrolimus, en cas d'adaptation de posologie, les modifications des concentrations sanguines peuvent n'apparaître qu'après plusieurs jours. 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 de tacrolimus doivent également être surveillées après une adaptation de la posologie, après des modifications du protocole immunosuppresseur ou après l'administration concomitante de substances susceptibles d'influer sur les concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus (voir rubrique 4.5).

L'analyse des données cliniques suggère que, lorsque les concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus sont maintenues en dessous de 20 nanogrammes/ml, la majorité des patients peut être traitée efficacement. Il est nécessaire de tenir compte de l'état clinique du patient lors de l'interprétation des concentrations dans le sang total.

En pratique clinique, les concentrations résiduelles dans le sang total sont généralement comprises entre 5-20 nanogrammes/ml chez les transplantés hépatiques et 10-20 nanogrammes/ml chez les transplantés rénaux et cardiaques dans la période post-transplantation immédiate. Ensuite, pendant le 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 mentionnés à la rubrique 6.1.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Des erreurs médicamenteuses, dont la substitution par inadvertance, involontairement ou en l'absence de contrôle entre des formulations à libération immédiate ou à libération prolongée contenant du tacrolimus ont été observées. Cela a entraîné des effets indésirables graves, incluant le rejet du greffon ou d'autres effets indésirables qui pourraient être la conséquence soit d'une sous-exposition soit d'une surexposition au tacrolimus. Les patients doivent être maintenus sous une même formulation contenant du tacrolimus avec le schéma posologique quotidien correspondant ; la formulation ou le schéma posologique ne doivent être modifiés que sous la supervision étroite d'un spécialiste en transplantation (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Pendant la période post-transplantation immédiate, les paramètres suivants doivent être surveillés régulièrement : pression sanguine, ECG, statut neurologique et visuel, glycémie à jeun, électrolytes (en particulier le potassium), tests de la fonction hépatique et rénale, paramètres hématologiques, facteurs de coagulation et dosage des protéines plasmatiques. Si des modifications cliniquement significatives interviennent, il conviendra d'envisager d'adapter le protocole immunosuppresseur.

#### Substances ayant un potentiel d'interaction

Les inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4 ne doivent être administrés en même temps que le tacrolimus qu'après consultation d'un spécialiste de la transplantation, en raison du risque d'interactions médicamenteuses entraînant des effets indésirables graves, y compris le rejet ou la toxicité (voir rubrique 4.5).

#### *Inhibiteurs du CYP3A4*

L'utilisation concomitante avec des inhibiteurs du CYP3A4 peut augmenter les concentrations sanguines de tacrolimus, ce qui pourrait conduire à des effets indésirables graves, tels qu'une néphrotoxicité, une neurotoxicité et un allongement de l'intervalle QT. Il est recommandé d'éviter l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que ritonavir, cobicistat, kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, télichromycine, clarithromycine ou josamycine) avec le tacrolimus. Si cette utilisation concomitante ne peut être évitée, les concentrations sanguines du tacrolimus doivent être surveillées fréquemment à compter des premiers jours de l'administration concomitante sous la supervision d'un spécialiste en transplantation, afin d'ajuster la posologie du tacrolimus si nécessaire pour maintenir une exposition similaire au

tacrolimus. La fonction rénale, l'ECG avec l'intervalle QT et l'état clinique du patient doivent également être étroitement surveillés.

L'ajustement de la posologie doit être basé sur la situation individuelle de chaque patient. Une réduction immédiate de la posologie peut être nécessaire au moment de l'instauration du traitement (voir rubrique 4.5).

De même, l'interruption des inhibiteurs du CYP3A4 peut modifier le métabolisme du tacrolimus et conduire ainsi à des concentrations sanguines sub-thérapeutiques de tacrolimus ; par conséquent, une surveillance et une supervision étroites par un spécialiste en transplantation sont requises.

#### *Inducteurs du CYP3A4*

L'utilisation concomitante avec des inducteurs du CYP3A4 peut diminuer les concentrations sanguines de tacrolimus et potentiellement augmenter le risque de rejet du greffon. Il est recommandé d'éviter l'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 (tels que rifampicine, phénytoïne, carbamazépine) avec le tacrolimus. Si cette utilisation concomitante ne peut être évitée, les concentrations sanguines de tacrolimus doivent être surveillées fréquemment à compter des premiers jours de l'administration concomitante, sous la supervision d'un spécialiste en transplantation, afin d'ajuster la posologie du tacrolimus, si nécessaire, pour maintenir une exposition similaire au tacrolimus. Le fonctionnement du greffon doit également être étroitement surveillé (voir rubrique 4.5).

De même, l'interruption des inducteurs du CYP3A4 peut modifier le métabolisme du tacrolimus et conduire ainsi à des concentrations sanguines supra-thérapeutiques de tacrolimus ; par conséquent, une surveillance et une supervision étroites par un spécialiste en transplantation sont requises.

#### *Glycoprotéine P*

Il convient de faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante du tacrolimus et de médicaments qui inhibent la glycoprotéine P, car une augmentation des taux de tacrolimus peut survenir. Les taux de tacrolimus dans le sang total et l'état clinique du patient doivent être étroitement surveillés. Un ajustement de la dose de tacrolimus peut être nécessaire (voir rubrique 4.5).

#### *Préparations de phytothérapie*

Certaines préparations de phytothérapie, et notamment celles à base de millepertuis (*Hypericum perforatum*), doivent être évitées lors de la prise de tacrolimus 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 ou à une augmentation des concentrations sanguines du tacrolimus et du risque de toxicité du tacrolimus (voir rubrique 4.5).

#### *Autres interactions*

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

Les apports élevés de potassium ou les diurétiques hyperkaliémifiants doivent être évités (voir rubrique 4.5).

Certaines associations de tacrolimus et de médicaments connus pour avoir des effets néphrotoxiques ou neurotoxiques peuvent augmenter le risque de ces effets (voir rubrique 4.5).

#### Vaccination

Les immunosuppresseurs peuvent affecter la réaction aux vaccins en diminuer l'efficacité d'une vaccination pendant le traitement au tacrolimus. L'utilisation de vaccins vivants atténués doit être évitée.

### Néphrotoxicité

Le tacrolimus peut provoquer une atteinte de la fonction rénale chez les patients après la transplantation. Une insuffisance rénale aiguë sans intervention active peut évoluer vers une insuffisance rénale chronique. Les patients présentant une atteinte de la fonction rénale doivent être étroitement surveillés, car il peut être nécessaire de réduire la posologie de tacrolimus. Le risque de néphrotoxicité peut augmenter en cas d'administration concomitante de tacrolimus et de médicaments associés à une néphrotoxicité (voir rubrique 4.5). L'utilisation concomitante de tacrolimus et de médicaments connus pour avoir des effets néphrotoxiques doit être évitée. S'il n'est pas possible d'éviter une administration concomitante, il convient de surveiller étroitement la concentration résiduelle sanguine de tacrolimus et la fonction rénale et d'envisager une réduction de la posologie, en cas de néphrotoxicité.

### Affections gastro-intestinales

Une perforation gastro-intestinale a été rapportée chez les patients traités par tacrolimus. Étant donné que la perforation gastro-intestinale est un événement médical important, pouvant entraîner une maladie grave ou pouvant engager le pronostic vital du patient, il conviendra d'envisager des traitements appropriés immédiatement après que le patient ait développé des symptômes ou des signes suspects.

Les taux sanguins du tacrolimus pouvant changer de façon significative pendant les épisodes de diarrhées, une surveillance accrue des concentrations de tacrolimus est recommandée lors de ces épisodes de diarrhées.

### Affections cardiaques

Des hypertrophies ventriculaires ou septales, rapportées comme étant des cardiomyopathies, ont été observées en de rares occasions. La plupart de ces cas ont été réversibles, touchant principalement des enfants dont les concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus étaient beaucoup plus élevées que les taux maximaux recommandés. Les autres facteurs identifiés comme augmentant le risque d'apparition de ces signes cliniques sont une cardiopathie préexistante, l'utilisation de corticostéroïdes, 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 l'ECG avant et après la transplantation (p. ex., le premier examen à trois mois, puis à 9-12 mois). En cas d'apparition d'anomalies, une diminution de la posologie de tacrolimus ou un changement du traitement immunosuppresseur doivent être envisagés. Le tacrolimus peut allonger l'intervalle QT et donner lieu à des torsades de pointes. La prudence s'impose chez les patients présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT, y compris chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux d'allongement de l'intervalle QT, d'insuffisance cardiaque congestive, de bradyarythmies et d'anomalies électrolytiques. La prudence s'impose également chez les patients avec un diagnostic établi ou une suspicion de syndrome congénital du QT long ou d'allongement acquis de l'intervalle QT, ainsi que chez les patients prenant des médicaments en concomitance, connus pour allonger l'intervalle QT, induire des anomalies électrolytiques ou augmenter l'exposition au tacrolimus (voir rubrique 4.5).

### Syndromes lymphoprolifératifs et affections malignes

Des syndromes lymphoprolifératifs associés au virus Epstein-Barr (EBV) et d'autres affections malignes, telles que des cancers de la peau et un sarcome de Kaposi, ont été rapportés chez les patients traités par tacrolimus (voir rubrique 4.8). En cas de substitution par le tacrolimus, les patients ne doivent pas recevoir de traitement antilymphocytaire concomitant. Il a été rapporté que les patients très jeunes (< 2 ans) séronégatifs à l'antigène de la capsid virale de l'EBV (EBV-VCA) présentent un risque accru de développer des syndromes lymphoprolifératifs. Une sérologie EBV-VCA doit donc être effectuée chez ces patients avant d'instaurer le traitement au tacrolimus. 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 la présence d'une maladie lymphoproliférative ou d'un lymphome.

Des sarcomes de Kaposi, y compris des formes agressives de la maladie et des issues fatales, ont été rapportés chez des patients traités par tacrolimus. Dans certains cas, une régression du sarcome de Kaposi a été observée après la réduction de l'intensité de l'immunosuppression.

Comme pour 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 pour d'autres agents immunosuppresseurs puissants, le risque de cancer secondaire est inconnu.

#### Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)

Il a été rapporté que certains patients traités au tacrolimus ont développé un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR). Si les patients sous tacrolimus consultent pour certains symptômes d'un SEPR tels que céphalées, altération de l'état mental, convulsions et troubles de la vision, un examen radiographique (p. ex. IRM) doit être effectué. Si un SEPR est diagnostiqué, il est recommandé de surveiller étroitement la pression artérielle ainsi que le statut épileptique et d'interrompre immédiatement le traitement au tacrolimus. La plupart des patients se rétablissent complètement après l'adoption des mesures adéquates.

#### Affections oculaires

Des affections oculaires, évoluant parfois vers une perte de la vision, ont été rapportées chez des patients traités par tacrolimus. Certains cas ont fait état d'une résolution après le passage à un autre traitement immunosuppresseur. Il est conseillé aux patients de signaler toute modification de l'acuité visuelle, tout changement de la vision des couleurs, une vision trouble ou un défaut du champ visuel, et dans de tels cas, une évaluation rapide est recommandée, avec le renvoi vers un ophtalmologue si besoin.

#### Infections, y compris infections opportunistes

Les patients traités par des immunosuppresseurs, dont tacrolimus, ont un risque accru de développer des infections, notamment des infections opportunistes (bactériennes, fongiques, virales et à protozoaires) telles que : une infection à CMV, une néphropathie à virus BK et une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) à virus JC. Les patients présentent également un risque accru d'infections par hépatite virale (p. ex., réactivation et infection 'de novo' par les hépatites B et C, ainsi que l'hépatite E, qui peuvent devenir chroniques). Ces infections, souvent liées à une charge immunosuppressive importante, peuvent entraîner des maladies graves ou fatales, incluant le rejet du greffon, et doivent être prises en compte par les médecins dans les diagnostics différentiels chez les patients immunodéprimés avec une fonction hépatique ou rénale altérée ou des symptômes neurologiques. La prévention et la gestion doivent être conformes aux orientations cliniques appropriées.

#### Microangiopathie thrombotique (MAT) (y compris syndrome hémolytique et urémique (SHU) et purpura thrombotique thrombocytopenique (PTT))

Le diagnostic de MAT, y compris purpura thrombotique thrombocytopenique (PTT) et syndrome hémolytique et urémique (SHU), entraînant parfois une insuffisance rénale ou une issue fatale, doit être envisagé chez les patients présentant une anémie hémolytique, une thrombopénie, une fatigue, des manifestations neurologiques fluctuantes, une insuffisance rénale et de la fièvre. Si une MAT est diagnostiquée, un traitement rapide s'impose et l'arrêt du tacrolimus doit être envisagé à la discrétion du médecin traitant.

L'administration concomitante de tacrolimus avec un inhibiteur de la cible de la rapamycine chez les mammifères (mTOR) (p. ex., sirolimus, évérolimus) peut augmenter le risque de microangiopathie thrombotique (y compris syndrome hémolytique et urémique et purpura thrombotique thrombocytopenique).

### Erythroblastopénie acquise

Des cas d'érythroblastopénie acquise (EA) ont été rapportés chez des patients traités par tacrolimus.

Tous ces patients présentaient des facteurs de risque d'EA tels qu'une infection à parvovirus B19, une maladie sous-jacente ou des traitements concomitants en lien avec une EA.

### Excipients

#### Adoport contient du lactose et du sodium

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par gélule, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## **4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

### Interactions métaboliques

Le tacrolimus disponible dans la circulation générale est métabolisé par le CYP3A4 hépatique. Un métabolisme gastro-intestinal par le CYP3A4 dans la paroi intestinale a également été observé. La prise concomitante de médicaments ou de produits de phytothérapie connus comme étant des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP3A4 peut modifier le métabolisme du tacrolimus et donc augmenter ou diminuer ses concentrations sanguines. De même, l'interruption de tels produits ou de remèdes à base de plantes peut modifier le métabolisme du tacrolimus et, par conséquent, les concentrations sanguines du tacrolimus

Les études pharmacocinétiques ont montré que l'augmentation des concentrations sanguines de tacrolimus, lorsqu'il est co-administré avec des inhibiteurs du CYP3A4, résulte principalement de l'augmentation de la biodisponibilité orale du tacrolimus due à l'inhibition du métabolisme gastro-intestinal. L'effet sur la clairance hépatique est moins prononcé.

Il est fortement recommandé de surveiller étroitement les concentrations sanguines de tacrolimus sous la supervision d'un spécialiste en transplantation, et de surveiller également le fonctionnement du greffon, l'allongement de l'intervalle QT (grâce à l'ECG), la fonction rénale et les autres effets indésirables tels qu'une neurotoxicité, lors de toute administration concomitante de substances pouvant modifier le métabolisme par le CYP3A4 et d'interrompre la prise ou d'adapter la posologie du tacrolimus, si nécessaire, de manière à maintenir une exposition constante du tacrolimus (voir rubriques 4.2 et 4.4). De même, les patients doivent être surveillés étroitement lors de l'utilisation concomitante du tacrolimus et de plusieurs substances qui affectent le CYP3A4, car les effets sur l'exposition au tacrolimus peuvent être augmentés ou contrecarrés.

Les médicaments ayant un effet sur le tacrolimus sont répertoriés dans le tableau ci-dessous. Les exemples d'interactions médicamenteuses n'ont pas vocation à être complets ou exhaustifs et, par conséquent, l'étiquette de chaque médicament coadministré avec le tacrolimus doit être consultée pour obtenir des informations concernant la voie métabolique, les voies d'interactions, les risques potentiels et les mesures spécifiques à prendre concernant une administration concomitante.

Médicaments ayant des effets sur le tacrolimus

<b>Nom ou classe du médicament/de la substance</b>	<b>Effet de l'interaction médicamenteuse</b>	<b>Recommandations concernant l'administration concomitante</b>
Pamplemousse ou jus de pamplemousse	Peuvent augmenter les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total et augmenter le risque d'effets	Éviter le pamplemousse ou le jus de pamplemousse.

Nom ou classe du médicament/de la substance	Effet de l'interaction médicamenteuse	Recommandations concernant l'administration concomitante
	indésirables graves (p. ex., neurotoxicité, allongement de l'intervalle QT) (voir rubrique 4.4).	
Ciclosporine	Peut augmenter les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total. En outre, des effets néphrotoxiques synergiques/additifs peuvent se produire.	L'administration concomitante de ciclosporine et de tacrolimus doit être évitée (voir rubrique 4.4).
Médicaments connus pour avoir des effet néphrotoxiques ou neurotoxiques : aminosides, inhibiteurs de la gyrase, vancomycine, sulfaméthoxazole + triméthoprime, AINS, ganciclovir, aciclovir, amphotéricine B, ibuprofène, cidofovir, foscarnet	Peuvent augmenter les effets néphrotoxiques ou neurotoxiques du tacrolimus.	L'utilisation concomitante de tacrolimus et de médicaments connus pour avoir des effets néphrotoxiques doit être évitée. S'il n'est pas possible d'éviter une administration concomitante, surveiller la fonction rénale et les autres effets indésirables et ajuster la posologie du tacrolimus, si nécessaire.
Inhibiteurs puissants du CYP3A4 : agents antifongiques (p. ex., kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole), antibiotiques macrolides (p. ex., télithromycine, troléandomycine, clarithromycine, josamycine), inhibiteurs de la protéase du VIH (p. ex., ritonavir, nelfinavir, saquinavir), inhibiteurs de la protéase du VHC (p. ex., téléprévir, bocéprévir, et l'association d'ombitasvir et de paritaprévir avec le ritonavir, utilisés avec ou sans dasabuvir), néfazodone, potentialisateur pharmacocinétique cobicistat, et inhibiteurs de kinases idélalisib, céritinib. De fortes interactions ont également été observées avec l'érythromycine, un antibiotique macrolide.	Peuvent augmenter les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total et augmenter le risque d'effets indésirables graves (p. ex., néphrotoxicité, neurotoxicité, allongement de l'intervalle QT), ce qui nécessite une surveillance étroite (voir rubrique 4.4). Des cas d'augmentations rapides et fortes des concentrations de tacrolimus peuvent se produire dès 1 à 3 jours après l'administration concomitante, malgré une réduction immédiate de la posologie du tacrolimus. Globalement, l'exposition au tacrolimus peut augmenter plus de 5 fois. En cas d'association avec le ritonavir, l'exposition au tacrolimus peut augmenter plus de 50 fois. Pratiquement tous les patients peuvent nécessiter une réduction de la posologie de tacrolimus, voire une interruption provisoire. L'effet sur les concentrations sanguines de tacrolimus peut perdurer quelques jours après la fin de l'administration concomitante.	Il est recommandé d'éviter l'utilisation concomitante. Si l'administration concomitante d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 ne peut être évitée, envisager de ne pas administrer la posologie de tacrolimus le jour de l'instauration du traitement par un inhibiteur puissant du CYP3A4. Reprendre le tacrolimus le lendemain à une posologie réduite, en fonction des concentrations sanguines de tacrolimus. La posologie et/ou la fréquence d'administration du tacrolimus doivent être modifiées au cas par cas et ajustées si nécessaire en fonction des concentrations résiduelles de tacrolimus, qui doivent être évaluées à l'instauration du traitement, surveillées régulièrement (dès les premiers jours) et ré-évaluées pendant toute la durée du traitement par inhibiteur du CYP3A4 et après la fin de celui-ci. Après la fin du traitement, la posologie et la fréquence d'administration adéquates du tacrolimus doivent être établies en

Nom ou classe du médicament/de la substance	Effet de l'interaction médicamenteuse	Recommandations concernant l'administration concomitante
		fonction des concentrations de tacrolimus dans le sang. Surveiller étroitement la fonction rénale, l'allongement de l'intervalle QT par ECG, ainsi que d'autres effets indésirables.
Inhibiteurs modérés ou faibles du CYP3A4 : agents antifongiques (p. ex., fluconazole, isavuconazole, clotrimazole, miconazole), antibiotiques macrolides (p. ex., azithromycine), inhibiteurs calciques (p. ex., nifédipine, nicardipine, diltiazem, vérapamil), amiodarone, danazol, éthinylestradiol, lansoprazole, oméprazole, antiviraux ciblant le VHC elbasvir/grazoprévir et glécaprévir/pibrentasvir, antiviral ciblant le CMV létermovir, et inhibiteurs de la tyrosine kinase nilotinib, crizotinib, imatinib et remèdes à base de plantes (chinoises) contenant des extraits de <i>Schisandra sphenanthera</i>	Peuvent augmenter les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total et augmenter le risque d'effets indésirables graves (p. ex., neurotoxicité, allongement de l'intervalle QT) (voir rubrique 4.4). La concentration de tacrolimus peut augmenter rapidement.	Surveiller fréquemment les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total, dès les premiers jours qui suivent l'administration concomitante. Réduire la posologie du tacrolimus si nécessaire (voir rubrique 4.2). Surveiller étroitement la fonction rénale, l'allongement de l'intervalle QT par ECG, ainsi que d'autres effets indésirables.
Il a été montré <i>in vitro</i> que les substances suivantes sont des inhibiteurs potentiels du métabolisme du tacrolimus : bromocriptine, cortisone, dapsons, ergotamine, gestodène, lidocaïne, méphénytoïne, midazolam, nilvadipine, noréthistérone, quinidine, tamoxifène	Peuvent augmenter les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total et augmenter le risque d'effets indésirables graves (p. ex., neurotoxicité, allongement de l'intervalle QT) (voir rubrique 4.4).	Surveiller les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total et réduire la posologie du tacrolimus si nécessaire (voir rubrique 4.2). Surveiller étroitement la fonction rénale, l'allongement de l'intervalle QT par ECG, ainsi que d'autres effets indésirables.
Inducteurs puissants du CYP3A4 : rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, apalutamide, enzalutamide, mitotane, ou millepertuis ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Peuvent diminuer les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total et augmenter le risque de rejet (voir rubrique 4.4). L'effet maximal sur les concentrations sanguines de tacrolimus peut être atteint 1 à 2 semaines après l'administration concomitante. L'effet peut perdurer 1 à 2 semaines après la fin du traitement.	Il est recommandé d'éviter l'utilisation concomitante. Si l'administration concomitante ne peut être évitée, les patients peuvent nécessiter une augmentation de la posologie du tacrolimus. La posologie du tacrolimus doit être modifiée au cas par cas et ajustée en fonction des concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang, qui doivent être évaluées à l'instauration du traitement, surveillées régulièrement pendant toute la durée du traitement (dès

Nom ou classe du médicament/de la substance	Effet de l'interaction médicamenteuse	Recommandations concernant l'administration concomitante
		les premiers jours) et ré-évaluées pendant et après la fin du traitement par inducteur du CYP3A4. Après utilisation de l'inducteur du CYP3A4, il se peut que la posologie du tacrolimus doive être ajustée progressivement. Surveiller étroitement le fonctionnement du greffon.
Inducteurs modérés du CYP3A4 : métamizole, phénobarbital, isoniazide, rifabutine, éfavirenz, étravirine, névirapine ; inducteurs faibles du CYP3A4 : flucloxacilline	Peuvent diminuer les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total et augmenter le risque de rejet (voir rubrique 4.4).	Surveiller les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total et augmenter la posologie du tacrolimus si nécessaire (voir rubrique 4.2). Surveiller étroitement le fonctionnement du greffon.
Caspofungine	Peut diminuer les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total et augmenter le risque de rejet. Le mécanisme d'interaction n'a pas été confirmé.	Surveiller les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total et augmenter la posologie du tacrolimus si nécessaire (voir rubrique 4.2). Surveiller étroitement le fonctionnement du greffon.
Cannabidiol (inhibiteur de la P-gp)	Des cas d'augmentation des taux sanguins de tacrolimus ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante de tacrolimus et de cannabidiol. Cela peut être dû à l'inhibition de la glycoprotéine P intestinale, entraînant une biodisponibilité accrue du tacrolimus.	L'administration concomitante de tacrolimus et de cannabidiol doit être faite avec prudence, en surveillant étroitement les effets indésirables. Surveillez les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total et ajustez la dose de tacrolimus si nécessaire (voir rubriques 4.2 et 4.4).
Médicaments connus pour avoir une forte affinité pour les protéines plasmatiques, p. ex. : AINS, anticoagulants oraux, antidiabétiques oraux	Le tacrolimus est fortement lié aux protéines plasmatiques. Des interactions possibles avec d'autres substances actives connues pour avoir une forte affinité pour les protéines plasmatiques doivent être prises en considération.	Surveiller les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total et ajuster la posologie du tacrolimus si nécessaire (voir rubrique 4.2).
Agents prokinétiques : métoclopramide, cimétidine et hydroxyde de magnésium-aluminium	Peuvent augmenter les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total et augmenter le risque d'effets indésirables graves (p. ex., neurotoxicité, allongement de l'intervalle QT).	Surveiller les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total et réduire la posologie du tacrolimus si nécessaire (voir rubrique 4.2). Surveiller étroitement la fonction rénale, l'allongement de l'intervalle QT par ECG, ainsi que d'autres effets indésirables.
Doses d'entretien de corticoïdes	Peuvent diminuer les	Surveiller les concentrations

Nom ou classe du médicament/de la substance	Effet de l'interaction médicamenteuse	Recommandations concernant l'administration concomitante
	concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total et augmenter le risque de rejet (voir rubrique 4.4).	résiduelles de tacrolimus dans le sang total et augmenter la posologie du tacrolimus, si nécessaire (voir rubrique 4.2). Surveiller étroitement le fonctionnement du greffon.
Doses élevées de prednisolone ou de méthylprednisolone	Peuvent avoir un impact sur les concentrations sanguines de tacrolimus (augmentation ou diminution) lorsqu'elles sont administrées pour le traitement du rejet aigu.	Surveiller les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total et ajuster la posologie du tacrolimus si nécessaire.
Traitement par antiviraux à action directe (AAD)	Peut avoir un impact sur la pharmacocinétique du tacrolimus du fait des modifications de la fonction hépatique lors d'un traitement par AAD, liées à la clairance du virus de l'hépatite. La concentration sanguine de tacrolimus peut diminuer. Toutefois, le potentiel d'inhibition du CYP3A4 de certains AAD peut contrecarrer cet effet ou conduire à une augmentation des concentrations sanguines de tacrolimus.	Surveiller les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total et ajuster la posologie du tacrolimus si nécessaire pour garantir une efficacité et une sécurité continues.

L'administration concomitante de tacrolimus avec un inhibiteur de la cible de la rapamycine chez les mammifères (mTOR) (p. ex., sirolimus, évérolimus) peut augmenter le risque de microangiopathie thrombotique (y compris syndrome hémolytique et urémique et purpura thrombotique thrombocytopénique) (voir rubrique 4.4).

Le traitement par tacrolimus peut être associé à une hyperkaliémie, ou peut augmenter une hyperkaliémie préexistante, des apports élevés en potassium ou des diurétiques hyperkaliémants (p. ex., amiloride, triamtérène ou spironolactone) doivent être évités (voir rubrique 4.4). Il convient d'être prudent lorsque le tacrolimus est co-administré avec d'autres agents qui augmentent le potassium sérique, tels que le triméthoprime et le cotrimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole), car le triméthoprime est connu pour agir comme un diurétique hyperkaliémiant comme l'amiloride. Une surveillance étroite du potassium sérique est recommandée.

#### 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 précédemment de la ciclosporine (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Il a été démontré 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.

On ne dispose que d'informations limitées sur les interactions entre le tacrolimus et les statines. Les données cliniques 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 la phénazone.

#### Acide mycophénolique

S'il y a une association de traitements, la prudence s'impose lors du remplacement de la ciclosporine, qui interfère avec la recirculation entérohépatique de l'acide mycophénolique, par le tacrolimus, qui est dépourvu de cet effet, car cela pourrait entraîner des changements de l'exposition à l'acide mycophénolique. Les médicaments qui interfèrent avec le cycle entérohépatique de l'acide mycophénolique sont susceptibles de réduire les taux plasmatiques et l'efficacité de l'acide mycophénolique. Une surveillance thérapeutique de l'acide mycophénolique peut s'avérer appropriée lors du passage de la ciclosporine au tacrolimus ou vice versa.

Les immunosuppresseurs peuvent affecter la réaction aux vaccins et diminuer l'efficacité d'une vaccination pendant le traitement au tacrolimus. L'utilisation de vaccins vivants atténués doit être évitée (voir rubrique 4.4).

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

Les données observées chez la femme montrent que le tacrolimus traverse le placenta. Il existe un risque d'hyperkaliémie chez le nouveau-né (p. ex. incidence chez le nouveau-né de 7,2 %, c.-à-d. 8 sur 111), qui a tendance à se normaliser spontanément. Le traitement par tacrolimus peut être envisagé chez la femme enceinte, s'il n'existe pas d'alternative plus sûre et si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel pour le fœtus. En cas d'exposition in utero, la surveillance du nouveau-né est recommandée pour détecter des événements indésirables potentiels du tacrolimus (en particulier, effets sur les reins).

#### *Résultats d'une étude de sécurité non interventionnelle post-autorisation [EUPAS37025]*

Une étude de sécurité post-autorisation a analysé 2 905 grossesses du registre « Transplant Pregnancy Registry International » (TPRI), évaluant l'issue chez des femmes traitées par tacrolimus (383 rapportées prospectivement, dont 247 patientes transplantées rénales et 136 patientes transplantées hépatiques) et chez celles sous d'autres immunosuppresseurs. Sur la base des données limitées (289 grossesses rapportées prospectivement avec une exposition au tacrolimus pendant le premier trimestre), les résultats de l'étude n'ont pas indiqué de risque accru de malformations majeures. Une prévalence accrue d'avortement spontané a été observée chez les femmes traitées par tacrolimus en comparaison avec celles traitées par d'autres immunosuppresseurs. Chez les patientes transplantées rénales, la prévalence de pré-éclampsie était également accrue chez les femmes traitées par tacrolimus. Toutefois, dans l'ensemble, les preuves étaient insuffisantes pour tirer des conclusions concernant le risque de ces issues. Parmi les patientes transplantées rénales et transplantées hépatiques exposées au tacrolimus, 45 % à 55 % des naissances viables étaient prématurées, 75 % à 85 % ayant un poids de naissance normal pour l'âge gestationnel. Des résultats similaires ont été observés pour d'autres immunosuppresseurs, bien qu'il soit difficile de tirer des conclusions en raison des données limitées.

Chez le rat et le lapin, des effets toxiques du tacrolimus sur l'embryon et le fœtus ont été observés à des doses maternotoxiques (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 au tacrolimus.

### Fertilité

Une diminution du nombre et de la motilité des spermatozoïdes démontre l'effet néfaste du tacrolimus sur la fertilité des rats mâles (voir rubrique 5.3).

## **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 le tacrolimus 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.

Bon nombre des effets indésirables mentionnés ci-dessous sont réversibles ou répondent à une diminution de la dose. L'administration par voie orale semble associée à une incidence plus faible d'effets indésirables que l'administration par voie intraveineuse.

### Liste des effets indésirables

Les effets indésirables sont énumérés ci-dessous par ordre décroissant de fréquence de survenue : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

### Infections et infestations

Comme on le sait bien dans le cas d'autres immunosuppresseurs puissants, les patients prenant du tacrolimus présentent fréquemment un risque accru d'infections (virales, bactériennes, fongiques, à protozoaires). L'évolution des maladies infectieuses préexistantes peut être aggravée. Des infections généralisées ou localisées peuvent se développer.

Des cas d'infection à CMV, de néphropathie à virus BK, ainsi que des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) à virus JC, ont été rapportés chez certains patients traités par des immunosuppresseurs, dont le tacrolimus.

### Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (kystes et polypes inclus) :

Les patients suivant 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, des cancers cutanés et des sarcomes de Kaposi, ont été signalées en relation avec le traitement au tacrolimus.

### Affections hématologiques et du système lymphatique :

fréquent : anémie, leucopénie, thrombocytopénie, leucocytose, anomalies des globules rouges  
peu fréquent : coagulopathies, anomalies de la coagulation et du temps de saignement, pancytopénie, neutropénie, microangiopathie thrombotique  
rare : purpura thrombotique thrombocytopénique, hypoprothrombinémie

fréquence

indéterminée : érythroblastopénie chronique acquise, agranulocytose, anémie hémolytique, neutropénie fébrile

Affections du système immunitaire :

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

Affections endocriniennes :

rare : hirsutisme

Troubles du métabolisme et de la nutrition

très fréquent : hyperglycémie, diabète, hyperkaliémie

fréquent : hypomagnésémie, hyperphosphatémie, hypokaliémie, hypocalcémie, hyponatrémie, surcharge volémique, hyperuricémie, diminution de l'appétit, acidose métabolique, hyperlipidémie, hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, autres anomalies électrolytiques

peu fréquent : déshydratation, hypoprotéinémie, hyperphosphatémie, hypoglycémie

Affections psychiatriques :

très fréquent : insomnie

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

peu fréquent : troubles psychotiques

Affections du système nerveux :

très fréquent : tremblements, céphalées

fréquent : convulsions, troubles de la conscience, paresthésies et dysesthésies, neuropathies périphériques, sensations vertigineuses, altération de l'écriture, troubles du système nerveux

peu fréquent : 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

fréquence

indéterminée : Syndrome d'Encéphalopathie Postérieure Réversible (SEPR)

Affections oculaires :

fréquent : vision trouble, photophobie, troubles oculaires

peu fréquent : cataracte

rare : cécité

fréquence neuropathie optique

indéterminée :

Affections de l'oreille et du labyrinthe :

fréquent : acouphènes

peu fréquent : hypoacousie

rare : surdité neurosensorielle

très rare : troubles de l'audition

Affections cardiaques :

fréquent : coronaropathies ischémiques, tachycardie

peu fréquent : arythmies ventriculaires et arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque, cardiomyopathies, hypertrophie ventriculaire, arythmies supraventriculaires, palpitations

rare : épanchement péricardique

très rare : *Torsades de pointes*

Affections vasculaires :

très fréquent : hypertension

fréquent : hémorragies, accidents thromboemboliques et ischémiques, maladie vasculaire périphérique, troubles vasculaires hypotensifs

peu fréquent : infarctus, thrombose veineuse profonde d'un membre, choc

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

fréquent : dyspnée, maladies du parenchyme pulmonaire, épanchement pleural, pharyngite, toux, congestion et inflammations nasales

peu fréquent : insuffisance respiratoire, affections des voies respiratoires, asthme

rare : syndrome de détresse respiratoire aiguë

Affections gastro-intestinales :

très fréquent : diarrhées, nausées

fréquent : inflammations gastro-intestinales, ulcérations et perforation des voies digestives, hémorragies gastro-intestinales, stomatites et ulcérations, ascites, vomissements, douleurs gastro-intestinales et abdominales, signes et symptômes dyspeptiques, constipation, flatulences, ballonnements et distensions, selles molles, signes et symptômes gastro-intestinaux

peu fréquent : iléus paralytique, pancréatite aiguë et chronique, reflux gastro-œsophagien, altération de la vidange gastrique

rare : sous-iléus, pseudokyste pancréatique

Affections hépatobiliaires :

fréquent : cholestase et jaunisse, lésions hépatocellulaires et hépatite, cholangite

rare : thrombose de l'artère hépatique, maladie veino-occlusive hépatique

très rare : insuffisance hépatique, sténose du canal biliaire

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

fréquent : prurit, rash, alopecie, acné, hypersudation

peu fréquent : dermatite, photosensibilité

rare : nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell)

très rare : syndrome de Stevens-Johnson

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

fréquent : arthralgie, spasmes musculaires, douleurs des extrémités, dorsalgie

peu fréquent : troubles articulaires

rare : diminution de la mobilité

Affections du rein et des voies urinaires :

très fréquent : atteinte de la fonction rénale

fréquent : insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë, oligurie, nécrose tubulaire rénale, néphropathie toxique, anomalies urinaires, symptômes vésiculaires et urétraux

peu fréquent : anurie, syndrome hémolytique et urémique

très rare : néphropathie, cystite hémorragique

Affection des organes de reproduction et du sein :

peu fréquent : dysménorrhée et saignements utérins

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

fréquent : asthénie, fièvre, œdèmes, douleur et inconfort, altération de la perception de la température corporelle

peu fréquent : défaillance multiviscérale, état pseudo-grippal, intolérance au froid et à la chaleur, sensation d'oppression thoracique, sensation de nervosité, sensation d'état anormal,  
rare : soif, chutes, oppression thoracique, ulcères  
très rare : accroissement du tissu adipeux

#### Investigations

très fréquent : anomalies des tests de la fonction hépatique  
fréquent : phosphatase alcaline sanguine augmentée, prise de poids  
peu fréquent : augmentation de l'amylase, anomalies mises en évidence par l'ECG, anomalies mises en évidence par le pouls et la fréquence cardiaque, perte de poids, augmentation des lactates déshydrogénases dans le sang  
très rare : résultats anormaux de l'échocardiogramme, allongement de l'intervalle QT visible sur l'ECG

#### Lésions, intoxications et complications liées aux procédures :

fréquent : dysfonction primaire du greffon

Des erreurs médicamenteuses, dont la substitution par inadvertance, involontairement ou en l'absence de contrôle entre des formulations à libération immédiate ou à libération prolongée contenant du tacrolimus ont été observées. Plusieurs cas associés de rejet du greffon ont été rapportés (la fréquence ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).

#### Description des effets indésirables sélectionnés

Des douleurs d'extrémités ont été décrites dans un certain nombre de rapports de cas publiés en tant que syndrome douloureux induit par un inhibiteur de la calcineurine (SDIC). Celui-ci se manifeste typiquement par une douleur bilatérale et symétrique, intense, ascendante dans les membres inférieurs et peut être associé à des taux supra-thérapeutiques de tacrolimus. Le syndrome peut répondre à une réduction de dose du tacrolimus. Dans certains cas, il a été nécessaire de recourir à une immunosuppression alternative.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, [www.afmps.be](http://www.afmps.be), Division Vigilance : Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be), e-mail : [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be).

## **4.9 Surdosage**

L'expérience est limitée en matière de surdosage. Plusieurs cas de surdosage accidentel ont été rapportés, et les symptômes suivants ont été observés : tremblements, céphalées, nausées et vomissements, infections, urticaire, léthargie, augmentation de l'azote uréique du sang et hypercréatininémie, et augmentation des taux d'alanine-aminotransférases.

On ne dispose d'aucun antidote spécifique du tacrolimus. En cas de surdosage, il convient de maintenir les fonctions vitales et d'assurer un traitement symptomatique.

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

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteurs de la calcineurine, code ATC : L04AD02

#### Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

Au niveau moléculaire, les effets du tacrolimus semblent être induits par la liaison à une protéine cytosolique (FKBP12) responsable de l'accumulation intracellulaire du produit. De manière spécifique et compétitive, le complexe FKBP12-tacrolimus se lie à la calcineurine et l'inhibe, 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 en particulier la formation des lymphocytes cytotoxiques qui sont principalement responsables du rejet du greffon. Le tacrolimus inhibe l'activation des lymphocytes T et la prolifération des cellules T auxiliaires folliculaires des lymphocytes B, ainsi que la production de lymphokines (telles que les interleukines-2 et -3 et l'interféron- $\gamma$ ) et l'expression du récepteur de l'interleukine-2.

#### Résultats des données publiées pour d'autres transplantations d'organes *de novo*

Le tacrolimus est maintenant un traitement accepté en tant qu'immunosuppresseur primaire après une transplantation pancréatique, pulmonaire et intestinale. Dans des études prospectives publiées, le tacrolimus a été étudié en immunosuppression primaire chez environ 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 traitement primaire en transplantation hépatique, rénale et cardiaque. Les résultats d'efficacité pour les 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 au 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 coll., 3rd ICI San Diego, US, 2004; Abstract 22).

Une autre étude randomisée a été menée sur 66 patients traités au tacrolimus versus 67 patients traités à la ciclosporine. Le traitement au tacrolimus a été initié en perfusion intraveineuse continue à une dose de 0,025 mg/kg/jour, puis par voie orale à la dose de 0,15 mg/kg/jour avec ensuite des adaptations de posologie pour obtenir des concentrations sanguines résiduelles cibles comprises entre 10 et 20 nanogrammes/ml. Le taux de survie des patients à un an a été de 83 % dans le groupe tacrolimus et de 71 % dans le groupe ciclosporine, et respectivement de 76 % et 66 % à deux ans. Les épisodes de rejet aigu pour 100 patients-jours ont été moins nombreux sous tacrolimus (0,85 épisode) que sous ciclosporine (1,09 épisode). Sous tacrolimus, 21,7 % des patients 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 coll., 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 au tacrolimus a été initié en perfusion intraveineuse continue à la dose de 0,05 mg/kg/jour, puis par voie orale à une dose de 0,1 à 0,3 mg/kg/jour avec ensuite des adaptations de la posologie pour obtenir des concentrations sanguines résiduelles cibles comprises entre 12 et 15 nanogrammes/ml. Les taux de survie à un an ont été de 73,1 % dans le groupe tacrolimus versus 79,2 % dans le groupe ciclosporine. Après transplantation pulmonaire, les patients ne présentant pas de rejet aigu ont été plus nombreux dans le groupe tacrolimus à 6 mois (57,7 % versus 45,8 %) et à 1 an (50 % versus 33,3 %) (Treede et coll., J Heart lung Transplant 2001;20:511).

Ces trois études ont démontré 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 un groupe tacrolimus (n = 103) ou dans un groupe ciclosporine (n = 102). La dose initiale orale de tacrolimus per protocole était de 0,2 mg/kg/jour, avec ensuite des adaptations de posologie pour obtenir des concentrations sanguines résiduelles cibles comprises entre 8 et 15 nanogrammes/ml au 5<sup>e</sup> jour et entre 5 et 10 nanogrammes/ml après le 6<sup>e</sup> 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 coll., Transplantation 2004;77:1221).

### Transplantation intestinale

L'expérience clinique monocentrique publiée, sur l'utilisation par voie orale du tacrolimus en immunosuppression primaire après transplantation intestinale, a montré que les taux de survie actuariels de 155 patients (65 recevant seulement une transplantation intestinale, 75 recevant une transplantation hépatique et intestinale et 25 recevant une transplantation multiviscérale) recevant du tacrolimus et de la prednisone, étaient de 75 % à un an, de 54 % à cinq ans et de 42 % à dix ans. Pendant les premières années, la dose initiale orale de tacrolimus était de 0,3 mg/kg/jour. Les résultats se sont continuellement améliorés au fur et à mesure de l'expérience accumulée pendant 11 ans.

On considère que différentes innovations, telles que les techniques permettant la détection précoce d'infections à Epstein Barr (EBV) et à CMV, l'augmentation de la moelle osseuse, l'utilisation en traitement adjuvant de daclizumab (antagoniste du récepteur de l'interleukine-2), la diminution des doses initiales de tacrolimus avec des concentrations sanguines résiduelles cibles comprises entre 10 et 15 nanogrammes/ml, et plus récemment l'irradiation du greffon dans l'allogreffe, ont contribué à améliorer les résultats obtenus dans cette indication (Abu — Elmagd et coll., 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 tacrolimus, les concentrations maximales (C<sub>max</sub>) de tacrolimus dans le sang sont atteintes en environ 1-3 heures. 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, les concentrations à l'état d'équilibre du tacrolimus ont été atteintes en 3 jours chez la majorité des patients.

Chez le sujet sain, les gélules dures de tacrolimus 0,5 mg, tacrolimus 1 mg et tacrolimus 5 mg se sont avérées bioéquivalentes lorsqu'elles ont été administrées 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 du tacrolimus est diminuée en cas d'administration après un repas à teneur modérée en graisses (34 % de l'apport calorique). Des diminutions de l'ASC (27 %) et de la  $C_{max}$  (50 %) ainsi qu'une augmentation du  $t_{max}$  (173 %) ont été observées dans le sang total.

Dans une étude chez des transplantés rénaux stables recevant du tacrolimus immédiatement après un petit déjeuner continental classique, l'effet sur la biodisponibilité orale a été moins prononcé. Des diminutions de l'ASC (2 à 12 %) et de la  $C_{max}$  (15 à 38 %) et une augmentation du  $t_{max}$  (38 à 80 %) ont été observées dans le sang total.

L'écoulement biliaire n'influence pas l'absorption du tacrolimus.

Il existe une forte corrélation entre l'ASC et les concentrations sanguines résiduelles à l'état d'équilibre. Le suivi thérapeutique des concentrations sanguines résiduelles permet donc une bonne estimation de l'exposition systémique.

### Distribution et élimination

Chez l'homme, l'élimination du tacrolimus après perfusion intraveineuse peut être décrite comme biphasique.

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 l'alpha -1- glycoprotéine acide.

Le tacrolimus est largement distribué dans l'organisme. À l'état d'équilibre, le volume de distribution déterminé à partir des concentrations plasmatiques est d'environ 1 300 l (sujets sains). La valeur correspondante à partir des concentrations sanguines résiduelles est de 47,6 l en moyenne.

La clairance du tacrolimus est faible. Chez des sujets sains, une clairance corporelle totale moyenne de 2,25 l/h a été observée (estimée 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. Les enfants receveurs d'une transplantation hépatique ont présenté une clairance corporelle totale environ double de celle des adultes transplantés hépatiques. Des facteurs tels que de faibles taux d'hématocrite et de protéines, entraînant une augmentation de la fraction libre du tacrolimus, ainsi qu'une intensification du métabolisme induite par les corticostéroïdes, sont considérés comme responsables de l'augmentation des taux de clairance observés après transplantation.

La demi-vie du tacrolimus est longue et variable. Chez des sujets sains, la demi-vie moyenne dans le sang total est d'environ 43 heures. Chez les patients transplantés hépatiques adultes et pédiatriques, elle a été en moyenne de 11,7 heures et de 12,4 heures respectivement, contre 15,6 heures chez les transplantés rénaux adultes. L'augmentation des taux de clairance contribue à une diminution de la demi-vie observée chez les patients transplantés.

## Métabolisme et biotransformation

Le tacrolimus est largement métabolisé dans le foie, principalement par le cytochrome P450-3A4 (CYP3A4) et le cytochrome P450-3A5 (CYP3A5). Tacrolimus est également considérablement métabolisé dans la paroi intestinale. Plusieurs métabolites ont été identifiés. Seul l'un d'entre eux a démontré *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 faibles concentrations. Par conséquent, les métabolites ne contribuent pas à l'activité pharmacologique du tacrolimus.

## Excrétion

Après administration intraveineuse et orale de tacrolimus marqué au <sup>14</sup>C, la plus grande partie 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 préclinique**

Le rein et le pancréas ont été les principaux organes affectés au cours des études de toxicité menées chez le rat et le babouin. Chez le rat, le tacrolimus a également provoqué des effets toxiques sur le système nerveux et l'œil. Des effets cardiotoxiques réversibles ont été observés chez le lapin après administration intraveineuse de tacrolimus.

Lorsque le tacrolimus est administré par voie intraveineuse sous forme de perfusion/injection bolus rapide à la dose de 0,1 à 1,0 mg/kg, un allongement de l'intervalle QTc a été observé chez certaines espèces animales. Les concentrations sanguines maximales atteintes avec ces doses étaient supérieures à 150 ng/ml, ce qui est plus de 6 fois supérieur aux concentrations maximales moyennes observées avec le tacrolimus en transplantation clinique.

Chez le rat et le lapin, une toxicité embryofœtale a été observée, mais elle était limitée à des doses fortement maternotoxiques. Chez le rat femelle, les fonctions de la reproduction, y compris la parturition, ont été altérées à des doses toxiques. Il a été observé une diminution de la viabilité, de la croissance et du poids à la naissance de la descendance.

De par une diminution du nombre et de la motilité des spermatozoïdes, la fertilité des rats mâles a été affectée par le tacrolimus.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### *Contenu de la gélule*

Hypromellose (E 464)

Lactose monohydraté

Croscarmellose sodique (E 468)

Stéarate de magnésium (E 572)

#### *Gélule à enveloppe en gélatine :*

0,5 mg gélule

Gélatine

Dioxyde de titane (E 171)

Laurylsulfate de sodium  
Laurate de sorbitane  
Oxyde de fer jaune (E 172)

*0,75 mg gélule*

Gélatine  
Dioxyde de titane (E 171)  
Oxyde de fer jaune (E 172)  
Pigment laque FDC bleu 1 (E 133)  
Gomme-laque (E 904)  
Propylène glycol (E 1520)  
Hydroxyde de potassium (E 525)  
Oxyde de fer noir (E 172)

*1 mg gélule*

Gélatine  
Dioxyde de titane (E 171)  
Laurylsulfate de sodium  
Laurate de sorbitane  
Oxyde de fer jaune (E 172)  
Oxyde de fer rouge (E 172)  
Oxyde de fer noir (E 172)

*2 mg gélule*

Gélatine  
Dioxyde de titane (E 171)  
Oxyde de fer jaune (E 172)  
Oxyde de fer rouge (E 172)  
Pigment laque FDC bleu 1 (E 133)  
Gomme-laque (E 904)  
Propylène glycol (E 1520)  
Hydroxyde de potassium (E 525)  
Oxyde de fer noir (E 172)

*5 mg gélule*

Gélatine  
Dioxyde de titane (E 171)  
Laurylsulfate de sodium  
Laurate de sorbitane  
Oxyde de fer rouge (E 172)

## **6.2 Incompatibilités**

Le tacrolimus n'est pas compatible avec le PVC. Les tubulures, les seringues et le matériel utilisé pour préparer et administrer la suspension du contenu des gélules de tacrolimus ne doivent pas contenir de PVC.

## **6.3 Durée de conservation**

2 ans

Après ouverture du sachet : 12 mois. A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

#### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

#### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes PVC/PE/PVdC/aluminium avec un dessiccant dans un sachet en aluminium.

Emballages de 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90 ou 100 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Le tacrolimus ayant des effets immunosuppresseurs, l'inhalation ou le contact direct avec la peau ou les muqueuses par les formulations injectables, la poudre ou les granulés contenus dans les médicaments à base de tacrolimus doivent être évités pendant la préparation. Si un tel contact se produit, laver la peau ou rincer l'œil ou les yeux atteint(s).

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

Sandoz nv/sa  
Hermeslaan 1H  
1831 Machelen

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

Adoport 0,5 mg gélules : BE356501  
Adoport 0,75 mg gélules : BE459857  
Adoport 1 mg gélules : BE356517  
Adoport 2 mg gélules : BE459866  
Adoport 5 mg gélules : BE356526

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

Date de première autorisation :  
Adoport 0,5 mg – 1 mg – 5 mg : 21 décembre 2009  
Adoport 0,75 mg – 2 mg : 1 juillet 2014

Date de dernier renouvellement :  
Adoport 0,5 mg – 1 mg – 5 mg : 27 octobre 2015  
Adoport 0,75 mg – 2 mg : 12 avril 2019

### **10. DATE DE MISE A JOUR/D'APPROBATION DU TEXTE**

Date de mise à jour du texte : 09/2025  
Date d'approbation du texte : 10/2025