

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr Advagraf[®]

tacrolimus encapsulé à libération prolongée

capsules de 0,5 mg, 1 mg, 3 mg et 5 mg

Immunosuppresseur

Astellas Pharma Canada, Inc.
Markham, ON
L3R 0B8

Date de révision :
18 mars 2019

Prograf[®] et Advagraf[®] sont des marques déposées d'Astellas Pharma Inc. Toutes les autres marques ou marques déposées appartiennent à leurs propriétaires respectifs.

N^o de contrôle de la présentation : 223040

221684-ADV-CAN

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	20
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	25
SURDOSAGE.....	29
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	29
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	36
INSTRUCTIONS SPÉCIALES POUR LA MANIPULATION	36
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	36
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	37
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	37
ESSAIS CLINIQUES	38
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	46
TOXICOLOGIE	50
RÉFÉRENCES	54
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	55

Pr Advagraf®

tacrolimus encapsulé à libération prolongée

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Orale	capsules de 0,5 mg, 1 mg, 3 mg et 5 mg	Lactose <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Receveurs d'une première greffe

Advagraf® (tacrolimus encapsulé à libération prolongée) est indiqué pour la prophylaxie du rejet d'organe chez les receveurs adultes d'allogreffe des reins et du foie.

Advagraf doit s'utiliser en concomitance avec des corticostéroïdes surréniaux et du mycophénolate mofétil (MMF) chez des receveurs d'une première greffe de rein et de foie. Un traitement d'induction par anticorps devrait également être utilisé chez les receveurs de transplantation rénale.

Passage à Advagraf

Les receveurs de transplantation rénale dont l'état est stabilisé peuvent passer de Prograf® (deux fois par jour) à Advagraf (une fois par jour), en association avec des corticostéroïdes surréniaux et du MMF, compte tenu de concentrations minimales équivalentes de tacrolimus dans le sang entier. Les receveurs de transplantation hépatique dont l'état est stabilisé peuvent passer de Prograf (formulation à libération immédiate) à Advagraf (formulation à libération prolongée), en association avec des corticostéroïdes surréniaux, compte tenu de concentrations minimales équivalentes de tacrolimus dans le sang entier (voir Posologie et Administration).

Toute modification du traitement immunosuppresseur doit être instaurée par des médecins familiarisés avec les traitements immunosuppresseurs et la prise en charge des patients transplantés.

Pédiatrie (< 18 ans) : Une dose sûre et efficace de Advagraf (formulation à libération prolongée) chez les receveurs pédiatriques de transplantation rénale et hépatique n'a pas été déterminée.

Gériatrie (≥ 65 ans) : L'expérience que l'on a acquise avec Advagraf chez des patients âgés de plus de 65 ans est limitée.

CONTRE-INDICATIONS

Advagraf (tacrolimus encapsulé à libération prolongée) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au tacrolimus ou à l'un des ingrédients de la préparation ou des constituants des capsules. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, composition et conditionnement de la monographie du produit.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- **L'immunosuppression peut entraîner une diminution de la résistance aux infections et la formation de lymphomes ou d'un cancer de la peau (voir Mises en garde et précautions – Cancérogenèse et mutagenèse, et Fonction immunitaire/infection).**
- **Advagraf (tacrolimus encapsulé à libération prolongée) ne doit être administré que sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement immunosuppresseur et la prise en charge des receveurs de greffe. Les patients doivent être traités dans des centres dotés d'un personnel médical de soutien et d'installations de laboratoire adéquats. Le médecin qui assure le suivi à long terme doit avoir à sa disposition tous les renseignements nécessaires sur le patient, et on doit le consulter si un patient passe à une autre préparation afin d'entreprendre la pharmacovigilance.**

Généralités

Le passage de Prograf (formulation à libération immédiate) ou d'Advagraf (formulation à libération prolongée) doit être effectué sous la supervision du spécialiste en greffes. Un passage accidentel, involontaire ou non supervisé des préparations Prograf ou Advagraf de tacrolimus est dangereux. Cela peut donner lieu à un rejet de greffon ou à une incidence accrue d'effets secondaires, y compris une sur- ou une sous-immunosuppression, attribuables à des différences cliniquement pertinentes de l'exposition systémique au tacrolimus. En traitement d'entretien, les patients devraient recevoir une même et unique formulation de tacrolimus et ce, à raison du schéma posologique quotidien homologué qui correspond à la formulation reçue; les changements de formulation comme les modifications apportées au schéma posologique ne doivent s'effectuer que sous l'étroite supervision d'un spécialiste de la transplantation (voir la section Posologie et administration).

Après le passage à une autre formulation de rechange, quelle qu'elle soit, il faut en assurer la surveillance thérapeutique et apporter les ajustements posologiques qui s'imposent pour veiller à maintenir l'exposition systémique au tacrolimus.

Chez les receveurs d'une première greffe de rein ou de foie, l'ASC₀₋₂₄ du tacrolimus avec Advagraf (formulation à libération prolongée), le jour 1, était significativement moindre par comparaison avec celle de Prograf (formulation à libération immédiate) à raison de doses équivalentes. Au jour 4, l'exposition au tacrolimus telle que mesurée par les concentrations minimales s'est révélée semblable pour les deux formulations. Tous les patients ayant pris part aux études cliniques chez des receveurs d'une première greffe de rein ont reçu un traitement d'induction par anticorps. Tous les patients ayant pris part aux études cliniques chez des receveurs d'une première greffe de foie ont reçu des corticostéroïdes surréniaux avec Advagraf. Advagraf est approuvé en association avec un corticostéroïde surrénal et le MMF chez les patients receveurs d'une première greffe de rein et est approuvé en association avec des corticostéroïdes surréniaux chez les patients receveurs de première greffe de foie.

Dans les études cliniques auprès de patients stabilisés ayant passé de Prograf (formulation à libération immédiate) à Advagraf (formulation à libération prolongée) sur la base d'une dose quotidienne totale de 1:1 (mg:mg), près d'un tiers des patients a nécessité un ajustement posologique après la conversion ou tôt au début de la conversion en raison d'erreurs posologiques, d'effets indésirables ou de concentrations hors des valeurs cibles. Il faut mesurer et surveiller étroitement les concentrations minimales de tacrolimus dans le sang entier avant et après la conversion. Le passage à Advagraf (formulation à libération prolongée) a été étudié principalement en fonction de Prograf (formulation à libération immédiate) administré en association avec un corticostéroïde surrénal et le MMF et sur la base de concentrations équivalentes de tacrolimus dans le sang entier.

Le tacrolimus subit un métabolisme important par le système enzymatique des oxydases à fonction mixte, notamment le cytochrome P450 (CYP3A). Le tacrolimus n'est pas un inducteur ou un inhibiteur du CYP3A4 ou de tout autre isoenzyme CYP majeur.

Étant donné que le tacrolimus est métabolisé principalement par le système enzymatique du cytochrome P450 3A, les substances exerçant des effets inhibiteurs connus sur ces enzymes peuvent donc diminuer le métabolisme du tacrolimus ou en augmenter la biodisponibilité, avec comme résultat, une augmentation des concentrations médicamenteuses du médicament dans le sang entier et le plasma. Les concentrations de tacrolimus dans le sang entier augmentent fortement lorsqu'il est coadministré avec les médicaments télaprèvir et bocèprèvir (voir Interactions médicamenteuses). Inversement, les médicaments exerçant des effets inducteurs connus sur ces systèmes enzymatiques risquent d'intensifier le métabolisme du tacrolimus ou d'en réduire la biodisponibilité, et ainsi, d'en abaisser les concentrations dans le sang entier et le plasma. La surveillance des concentrations sanguines et l'apport de modifications appropriées à la posologie s'imposent donc chez les greffés lorsqu'on administre ces médicaments en concomitance (voir Interactions médicamenteuses).

Advagraf contient du lactose et n'est pas recommandé chez les patients présentant une galactosémie, une maladie héréditaire rare, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose.

Cancérogenèse et mutagenèse

Une incidence accrue de malignités est une complication reconnue du traitement immunosuppresseur chez les receveurs de transplantation d'organe. Parmi les formes les plus

courantes de néoplasies, on retrouve les lymphomes non hodgkiniens et les carcinomes de la peau. Comme pour les autres traitements immunosuppresseurs, le risque de lymphomes et autres malignités, plus particulièrement celles de la peau, chez les receveurs d'Advagraf serait plus élevé que parmi la population normale en bonne santé. Ce risque semble lié à l'intensité et à la durée de l'immunosuppression plutôt qu'à l'emploi d'un agent précis.

Des troubles lymphoprolifératifs associés à l'infection par le virus Epstein-Barr ont été observés avec le tacrolimus. On a par ailleurs rapporté qu'une diminution de la posologie ou l'arrêt du traitement immunosuppresseur peut donner lieu à une régression des lésions.

Aucun signe de génotoxicité n'a été noté lors des tests du pouvoir mutagène in vitro du médicament sur des bactéries (*Salmonella* et *E. coli*) ou sur des mammifères (cellules de poumon de hamster chinois) lors des tests du pouvoir mutagène in vitro sur des cellules CHO/HGRPT, ainsi que lors des tests du pouvoir clastogène in vivo chez des souris, le tacrolimus n'a entraîné aucune synthèse imprévue de l'ADN dans des hépatocytes de rongeurs.

Des études de cancérogénicité ont été menées sur des rats et des souris des deux sexes. Dans une étude de 80 semaines chez la souris et une étude de 104 semaines chez le rat, on n'a noté aucun rapport entre l'incidence tumorale et la dose de tacrolimus administrée. Les doses les plus importantes que l'on a administrées dans les études sur la souris et le rat étaient de 0,8 à 2,5 fois (souris) et de 3,5 à 7,1 fois (rat) plus élevées que la gamme posologique recommandée en clinique, après correction en fonction de la surface corporelle.

Appareil cardiovasculaire

On a fait état de cas d'insuffisance cardiaque, d'hypertrophie myocardique et d'arythmie en lien avec l'administration de Prograf (formulation à libération immédiate).

L'hypertension est un effet indésirable commun du traitement par tacrolimus (voir Effets indésirables). On a signalé plus fréquemment des cas d'hypertension légère ou modérée que grave. Cependant, si un traitement antihypertensif s'impose, l'administration de n'importe quel antihypertenseur d'usage courant convient pour maîtriser la tension artérielle. Étant donné que le tacrolimus peut entraîner l'hyperkaliémie, il faut éviter les diurétiques d'épargne potassique. Il faudrait cesser le traitement au tacrolimus chez les patients chez qui on ne peut maîtriser l'hypertension et l'hyperkaliémie.

Bien que les inhibiteurs calciques puissent se révéler efficaces pour traiter l'hypertension associée au traitement par tacrolimus, il faut user de prudence car une interférence avec le métabolisme du tacrolimus peut exiger une réduction de la posologie (voir Interactions médicamenteuses).

L'hypertrophie myocardique a été signalée en rapport avec l'administration de tacrolimus sous la forme de Prograf (formulation à libération immédiate). En général, elle se manifeste par des augmentations concentriques, confirmées par échocardiographie, de la paroi postérieure du ventricule gauche et de l'épaisseur du septum interventriculaire. On a observé ce phénomène d'hypertrophie chez des nourrissons et des enfants comme chez des adultes, mais, dans la plupart des cas, le phénomène semble réversible suivant la réduction de la dose ou l'arrêt du traitement. Chez un groupe de 20 patients où des échocardiogrammes pré-et post-thérapeutiques ont révélé

des signes d'hypertrophie myocardique, les concentrations moyennes de tacrolimus dans le sang entier, avant que ne soit posé le diagnostic d'hypertrophie myocardique, se situaient entre 11 et 53 ng/ml chez les nourrissons (n = 10, âgés de 0,4 à 2 ans), entre 4 et 46 ng/ml chez les enfants (n = 7, âgés de 2 à 15 ans) et entre 11 et 24 ng/ml chez les adultes (n = 3, âgés de 37 à 53 ans).

Chez les patients qui développent une insuffisance rénale ou des manifestations cliniques de dysfonction ventriculaire durant leur traitement par tacrolimus, il faut envisager une évaluation échocardiographique. Si l'on diagnostique une hypertrophie du myocarde, il faut alors envisager de réduire la posologie du tacrolimus ou de cesser le traitement.

Le tacrolimus peut provoquer un allongement de l'intervalle QT et causer la torsade de pointes. La prudence est de mise chez les patients présentant des facteurs de risque connus d'allongement de l'intervalle QT (y compris, sans toutefois s'y limiter, un allongement congénital ou acquis de l'intervalle QT et l'administration concomitante de médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ou pour augmenter l'exposition du tacrolimus) (voir Interactions médicamenteuses).

Appareil gastro-intestinal

La perforation gastro-intestinale a été signalée chez les patients traités avec le tacrolimus, bien que tous les cas aient été considérés comme une complication de la chirurgie de transplantation ou qu'ils soient accompagnés par une infection, un diverticule ou une néoplasie maligne. Puisque la perforation gastro-intestinale peut être grave, voire mortelle, un traitement médical/chirurgical approprié doit être mis en œuvre immédiatement (voir Effets indésirables).

Hématologie

Des cas d'anémie hypoplasique congénitale (PRCA) ont été signalés chez les patients traités au tacrolimus. Le mécanisme du PRCA induit par le tacrolimus n'a pas été élucidé. Tous les patients ont signalé des facteurs de risque pour le PRCA, tels qu'une infection au parvovirus B19, une affection sous-jacente ou les médications concomitantes reliées au PRCA. En cas de diagnostic de PRCA, l'arrêt du traitement au tacrolimus devrait être considéré.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Dans des études cliniques chez les patients ayant subi une transplantation rénale, il a été démontré qu'Advagraf causait des cas de diabète sucré d'apparition récente. Le diabète sucré d'apparition récente (NODAT) peut être réversible chez certains patients. Les greffés rénaux de race noire ou d'origine hispanique présentent un risque accru. Les concentrations glycémiques doivent être surveillées fréquemment chez les patients traités avec Advagraf (voir Effets indésirables).

Chez les patients receveurs de première greffe de foie, la proportion globale de patients atteints de NODAT telle que définie par le paramètre d'évaluation était de 44,8 % dans le groupe Advagraf et de 44,9 % dans le groupe Prograf [Tableau 1]. La différence entre les groupes n'était pas statistiquement significative ($P > 0,1$) dans l'étude de 12 mois.

Tableau 1 : Proportion de receveurs adultes de première greffe de foie à risque avec un NODAT sur une période de 12 mois		
	Advagraf (libération prolongée) / corticostéroïdes (n = 181)	Prograf (libération immédiate) / corticostéroïdes (n = 185)
Glycémie plasmatique à jeun ≥ 7 mmol/L	26,0 %	24,3 %
Utilisation d'insuline ≥ 30 jours	30,4 %	29,2 %
Utilisation d'hypoglycémiant oraux	5,5 %	4,9 %
HbA _{1c} $\geq 6,5$ %	9,4 %	9,2 %

Fonction immunitaire/infection

On a fait état de trouble lymphoprolifératif (TLP) lié à l'infection par le virus Epstein-Barr (VEB) chez des receveurs d'organe sous traitement immunosuppresseur. Le risque de TLP semble être plus grand chez les jeunes enfants immunodéprimés prédisposés à une primo-infection par le VEB ou qu'on fait passer à Advagraf après un traitement immunosuppresseur prolongé. À cause du danger que pose la suppression excessive du système immunitaire qui accentue la vulnérabilité aux infections, un traitement immunosuppresseur associant d'autres agents que les corticostéroïdes et le MMF n'est pas recommandé.

Les patients immunodéprimés courent un risque accru de développer des infections bactériennes, virales, fongiques et protozoaires, incluant la réactivation d'infections (p. ex., la réactivation de l'hépatite B), ainsi qu'un risque accru d'infections opportunistes, incluant les infections virales latentes. Celles-ci comprennent le virus BK associé à la néphropathie et le virus JC associé à la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LMP) lesquels ont été observés chez des patients recevant le tacrolimus. Ces infections, souvent liées à un fardeau immunosuppresseur important, peuvent entraîner des complications graves, voire mortelles, dont les médecins devraient tenir compte dans le diagnostic différentiel de patients immunodéprimés dont la fonction rénale se détériore ou en présence de symptômes neurologiques.

Infections à cytomégalovirus (CMV)

Les patients traités avec immunosuppresseurs, dont Advagraf, présentent un risque accru de développer des maladies ou virémies à CMV. Le risque de maladie à CMV est le plus élevé chez les receveurs de greffe séronégatifs pour le CMV au moment de la transplantation qui reçoivent une greffe d'un donneur séropositif pour le CMV. Des approches thérapeutiques pour limiter les risques de maladie à CMV existent et doivent être appliquées régulièrement. La surveillance des patients peut permettre de détecter les patients à risque de maladie à CMV. Il faudrait également envisager de réduire la quantité de traitement immunosuppresseur chez les patients qui développent des virémies et/ou maladies à CMV.

Système neurologique

Le tacrolimus peut entraîner une neurotoxicité, notamment lorsqu'on l'administre à fortes doses. On a signalé des troubles du système nerveux, notamment tremblements et céphalées, et d'autres changements dans la fonction locomotrice, l'état mental et la fonction sensorielle chez 63,1 % des receveurs d'une première greffe de rein. Des tremblements se sont produits chez 35,0 % des greffés rénaux sous Advagraf contre 19,8 % des greffés rénaux sous Neoral. L'incidence des

autres effets d'ordre neurologique chez les transplantés rénaux a été semblable dans les deux groupes de traitement (voir Effets indésirables). Les tremblements et les céphalées associés à la présence de fortes concentrations de tacrolimus dans le sang entier peuvent répondre à un ajustement de la posologie. Par ailleurs, des convulsions se sont produites chez des patients adultes et pédiatriques sous tacrolimus en tant que Prograf (formulation à libération immédiate). Des états comateux et des délires ont été associés à de hautes concentrations plasmatiques de tacrolimus comme Prograf (formulation à libération immédiate).

On a fait état que des patients traités par tacrolimus ont développé un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR). Parmi les symptômes évocateurs d'un SEPR, mentionnons les suivants : céphalées, altération de l'état mental, convulsions, troubles visuels. Le diagnostic doit être confirmé par examen en radiologie (p. ex. une IRM). Lorsqu'un SEPR est présumé ou diagnostiqué, prendre les mesures qui s'imposent pour maîtriser la tension artérielle et enrayer les convulsions, et cesser immédiatement le traitement immunosuppresseur. La plupart des patients se rétablissent complètement une fois que les mesures appropriées ont été prises.

Le tacrolimus peut causer des troubles visuels et neurologiques. Aucune étude n'a été effectuée pour déterminer les effets de tacrolimus sur la capacité de conduire un véhicule et d'utiliser des machines.

Système rénal

Le tacrolimus peut entraîner une néphrotoxicité, notamment lorsqu'on l'administre à fortes doses. Des troubles rénaux et urinaires ont été signalés chez 36,9 % des receveurs d'une première greffe de rein et 50 % des receveurs de première greffe de foie sous Advagraf. Chez des receveurs d'une première greffe de rein, une augmentation de la créatinine a été rapportée chez 18,7 % des patients traités par Advagraf et chez 22,6 % des patients traités par Neoral (voir Effets indésirables). Tôt après la transplantation, on peut observer une néphrotoxicité plus évidente, caractérisée par une élévation de la créatinine sérique et une diminution du débit urinaire. Il faut surveiller étroitement les patients qui présentent une altération de la fonction rénale car une diminution de la posologie du tacrolimus peut s'imposer. Chez les patients présentant une élévation persistante de la créatinine sérique qui ne répond pas aux modifications apportées à la posologie, il faut envisager de recourir à un autre traitement immunosuppresseur. La prudence est de rigueur lorsqu'on administre le tacrolimus conjointement avec d'autres agents néphrotoxiques. **Plus particulièrement, afin d'éviter un surcroît de néphrotoxicité lorsqu'on fait passer un patient d'un traitement à base de cyclosporine à un traitement par Advagraf, il faut cesser le traitement par cyclosporine au moins 24 heures avant d'instaurer le traitement par Advagraf. En présence de taux élevés de cyclosporine, on peut retarder davantage l'administration d'Advagraf (voir Interactions médicamenteuses – Interactions médicament-médicament - Interactions médicamenteuses susceptibles d'affecter la fonction rénale). Lorsqu'on fait passer un patient du tacrolimus à la cyclosporine, il faut interrompre le tacrolimus pendant au moins 24 heures avant de débiter l'autre médicament.**

Des cas d'hyperkaliémie légère à sévère ont été signalés chez 22,0 % des receveurs d'une première greffe de rein traités par Advagraf et susceptibles d'en nécessiter le traitement (voir Effets indésirables). **Il faut aussi surveiller les taux sériques de potassium. Il ne doit recourir à aucun diurétique d'épargne potassique et il faut éviter la consommation élevée de**

potassium lors du traitement avec Advagraf (voir Mises en garde et précautions – Système cardiovasculaire, Surveillance et essais de laboratoire).

Un traitement par Advagraf (formulation à libération prolongée) chez des receveurs de greffe du foie souffrant d'insuffisance hépatique postopératoire peut être associée à un risque accru de développer une insuffisance rénale en raison de fortes concentrations de tacrolimus dans le sang entier. Ces patients doivent être surveillés de près et un ajustement de la posologie doit être envisagé (voir Posologie et administration).

Fonction sexuelle/reproduction

Dans les études de la reproduction chez des rates et des lapines, des effets indésirables sur les fœtus ont été observés principalement aux doses toxiques pour les mères. Chez les rates qui avaient reçu le médicament durant l'organogenèse, des effets embryotoxiques (exprimés en tant que poids réduit des ratons) ont été observés à une dose correspondant au tiers de la dose toxique pour les mères. Lorsqu'on a administré la même dose avant la période d'accouplement et durant la période de gestation, le tacrolimus a été associé à des effets indésirables sur les paramètres de la fonction de reproduction chez les femelles ainsi qu'à des effets embryolétaux. Cette dose correspondait à 0,5 fois la dose clinique (voir Mises en garde et précautions - Populations particulières).

Populations particulières

Femmes enceintes

Advagraf (formulation à libération prolongée) ne doit être administré pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés pour la mère l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus (voir Pharmacologie détaillée - Études chez l'humain et Toxicologie - Toxicité pour la reproduction et le développement). Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée auprès de femmes enceintes. Le tacrolimus traverse la barrière placentaire; les nourrissons exposés au tacrolimus *in utero* risquent de naître prématurément et de présenter des anomalies/malformations congénitales, un faible poids à la naissance et une souffrance fœtale. Son administration durant la grossesse a été reliée à des cas d'accouchement avant terme, d'hyperkaliémie néonatale et de dysfonction rénale.

Le tacrolimus peut aggraver l'hyperglycémie chez les femmes enceintes atteintes de diabète (y compris de diabète gestationnel). Surveiller régulièrement la glycémie maternelle.

Le tacrolimus peut exacerber l'hypertension chez les femmes enceintes et accentuer la pré-éclampsie. Surveiller et maîtriser la tension artérielle. Les femmes et les hommes en âge de procréer doivent envisager l'utilisation d'une méthode contraceptive appropriée avant l'instauration du traitement par le tacrolimus.

Femmes qui allaitent

Le tacrolimus passe dans le lait maternel. Les effets du tacrolimus sur le nourrisson allaité ou sur la production de lait n'ont pas été évalués. Étant donné que les effets nocifs sur le nouveau-né ne peuvent être écartés, les femmes qui reçoivent le tacrolimus ne devraient pas allaiter.

Pédiatrie (< 18 ans)

On a signalé des cas d'insuffisance cardiaque, de cardiomégalie et d'augmentation de l'épaisseur du myocarde chez des patients sous tacrolimus.

Gériatrie (≥ 65 ans)

Aucune étude formelle n'a été menée afin d'évaluer l'effet de tacrolimus spécifiquement auprès de la population gériatrique.

Quarante-trois patients âgés de ≥ 65 ans ont reçu Advagraf dans le cadre d'études de phase II et III chez des transplantés d'organes pleins; il n'est survenu aucun décès, ni cas d'insuffisance du greffon. Deux de ces 43 patients ont accusé un rejet aigu. Aucune différence globale quant à l'efficacité et à l'innocuité du produit n'a été observée entre les personnes âgées et les patients plus jeunes; cependant, on ne peut pas écarter la possibilité d'une sensibilité plus élevée chez certains patients âgés. Comme les atteintes hépatiques, rénales ou cardiaques ainsi que les affections et les traitements concomitants sont plus fréquents chez les personnes âgées, la prudence est généralement de rigueur lors de l'établissement de la posologie chez un patient de ce groupe.

Surveillance et essais de laboratoire

Il faut évaluer régulièrement les taux sériques de créatinine et de potassium, ainsi que la glycémie à jeun. Il convient, aussi souvent que l'état clinique le justifie, de surveiller les systèmes métabolique et hématologique.

Surveillance des concentrations sanguines

La surveillance des taux sanguins de tacrolimus et d'autres paramètres de laboratoire et paramètres cliniques est considérée comme un auxiliaire essentiel dans le contexte de la prise en charge des patients. Au cours de la période postopératoire immédiate, les concentrations sanguines minimales doivent être mesurées tous les 1 à 3 jours. La dose de tacrolimus est normalement réduite durant la période suivant la transplantation. Dans les cas de dysfonction hépatique ou rénale et chez les patients qui reçoivent ou cessent de recevoir des médicaments concomitants avec lesquels le tacrolimus entre en interaction, une surveillance plus étroite peut s'imposer, puisque la clairance du tacrolimus risque d'être affectée dans de telles circonstances. Une surveillance plus fréquente peut également s'imposer dans les premiers temps après la transplantation, puisque c'est durant cette période que les patients sont exposés au plus haut risque de rejet. La surveillance des concentrations sanguines ne remplace pas la surveillance de la fonction rénale et hépatique et les biopsies de tissus. À la sortie de l'hôpital, la surveillance post-transplantation du patient se fera graduellement moins fréquente au fil du temps.

Les méthodes d'usage courant pour le dosage du tacrolimus comprennent la chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (HPLC MS/MS), la technique immuno-enzymatique (EIA), l'immunodosage enzymatique des microparticules (MEIA) et la méthode immuno-enzymatique (ELISA). Une comparaison des concentrations publiées dans la presse médicale aux concentrations mesurées avec les méthodes actuelles de dosage doit être faite en fonction des méthodes connues de dosage ainsi que des matrices biologiques utilisées. Le meilleur choix pour les dosages est le sang entier, et l'on doit recueillir les échantillons dans des éprouvettes contenant comme anticoagulant du sel disodique d'acide éthylènediaminetétracétique (EDTA). L'héparine n'est pas recommandée, car des caillots ont

tendance à se former lors de la conservation. Les échantillons non destinés à un dosage immédiat doivent être conservés à température ambiante ou au réfrigérateur et analysés dans un délai de 7 jours; si on souhaite les conserver plus longtemps, on peut les congeler à -20 °C pendant un maximum de 12 mois.

D'après les données recueillies auprès de receveurs de transplantation rénale et hépatique recevant du tacrolimus administré sous forme de Prograf (formulation à libération immédiate), les concentrations minimales de tacrolimus mesurées selon la méthode IMx[®] MEIA (rein) et ELISA (foie) à partir d'échantillons de sang entier sont davantage variables au cours de la première semaine d'administration du médicament, tandis que **le risque relatif de toxicité augmente de pair avec des concentrations minimales plus élevées dans le sang entier. Par conséquent, on recommande la surveillance des concentrations minimales du médicament à partir d'échantillons de sang entier pour faciliter l'évaluation clinique des effets toxiques.** Chez les transplantés de longue date, le traitement d'entretien dans bien des cas consiste à maintenir des concentrations voisines des valeurs inférieures de la gamme thérapeutique recommandée. Dans le cas des transplantés stables qui sont passés de Prograf (formulation à libération immédiate) à Advagraf (formulation à libération prolongée), il convient de recourir au même genre de surveillance thérapeutique.

Rein

Les données issues de l'étude de phase III portant sur Advagraf (rein) montrent que les concentrations minimales de tacrolimus mesurées à partir d'échantillons de sang entier sont davantage variables au cours de la première semaine d'administration du médicament. Au mois 2, 76 % des patients présentaient des concentrations minimales comprises entre 7 et 16 ng/ml, et plus de 78 % maintenaient des concentrations comprises entre 5 et 15 ng/ml, du mois 4 au terme de l'année.

Foie

Les données issues d'une étude de phase III avec Advagraf chez des receveurs de première greffe de foie montrent que les concentrations minimales de tacrolimus mesurées à partir d'échantillons de sang entier sont davantage variables au cours de la première semaine après la greffe. Les concentrations minimales moyennes de cette étude étaient de 11,40 ng/ml au mois 1, 8,40 ng/ml au mois 6 et 7,60 ng/ml au mois 12 après la greffe.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu

Les effets indésirables les plus fréquents que l'on a signalés sont les suivants : infection, tremblements, hypertension, diminution de la fonction rénale, constipation, diarrhée, céphalées, douleur abdominale et insomnie. Un bon nombre de ces effets sont légers et répondent à une diminution de la posologie. Les cas de diabète sucré insulino-dépendant post-transplantation (DSPT) qui se sont produits ont été associés à l'augmentation des concentrations minimales de tacrolimus dans le sang entier ainsi qu'à des doses plus élevées de corticostéroïdes. Il s'était écoulé en moyenne 68 jours avant que ne se manifeste le DSPT.

Effets indésirables du médicament signalés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés lors des essais cliniques peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Rein

Dans une étude de grande envergure (n = 668) comparative et randomisée de phase III, des receveurs d'une première greffe de rein ont reçu soit Advagraf (formulation à libération prolongée) plus mycophénolate mofetil (MMF), soit Prograf (formulation à libération immédiate) plus MMF, soit Neoral plus MMF. Les trois schémas incluaient une induction par corticostéroïdes et basiliximab. Le Tableau 2 ci-dessous présente l'incidence des manifestations indésirables observées chez ≥ 15 % des receveurs d'une première greffe de rein traités par Advagraf.

Tableau 2 : Receveurs d'une première greffe de rein : manifestations indésirables observées chez ≥ 15 % des patients traités par Advagraf (tacrolimus encapsulé à libération prolongée) + MMF			
	Prograf (à libération immédiate) + MMF n = 212 (% patients)	Advagraf (à libération prolongée) + MMF n = 214 (% patients)	Neoral + MMF n = 212 (% patients)
Troubles gastro-intestinaux			
Diarrhée	44,3 %	45,3 %	25,5 %
Nausées	38,7 %	42,1 %	46,7 %
Constipation	35,8 %	41,6 %	41,0 %
Vomissements	25,5 %	26,2 %	24,5 %
Dyspepsie	17,9 %	15,0 %	15,1 %
Lésions, empoisonnement et complications procédurales			
Douleurs post-procédurales	28,8 %	29,4 %	27,4 %
Complication au point d'incision	28,3 %	20,6 %	23,1 %
Troubles métaboliques et nutritionnels			
Hypomagnésémie	28,3 %	25,7 %	22,2 %
Hypophosphatémie	27,8 %	23,8 %	21,2 %
Hyperkaliémie	25,5 %	22,0 %	19,3 %
Hyperglycémie	21,2 %	19,2 %	15,1 %
Hyperlipidémie	17,5 %	16,4 %	24,5 %
Hypokaliémie	16,0 %	15,9 %	17,5 %
Infections et infestations			
Infection urinaire	25,5 %	15,9 %	22,2 %
Troubles généraux et au site d'administration			
Œdème périphérique	34,9 %	35,5 %	45,8 %
Fatigue	10,8 %	15,9 %	12,3 %
Troubles du système nerveux			
Tremblements	34,4 %	35,0 %	19,8 %
Céphalées	24,1 %	21,5 %	24,5 %

Tableau 2 : Receveurs d'une première greffe de rein : manifestations indésirables observées chez ≥ 15 % des patients traités par Advagraf (tacrolimus encapsulé à libération prolongée) + MMF			
	Prograf (à libération immédiate) + MMF n = 212 (% patients)	Advagraf (à libération prolongée) + MMF n = 214 (% patients)	Neoral + MMF n = 212 (% patients)
Examens exploratoires			
Augmentation de la créatinine sérique	23,1 %	18,7 %	22,6 %
Troubles de la circulation sanguine et du système lymphatique			
Anémie	30,2 %	33,6 %	27,8 %
Leucopénie	15,6 %	16,4 %	11,8 %
Troubles vasculaires			
Hypertension	32,1 %	29,9 %	34,9 %
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs			
Dorsalgie	12,7 %	15,0 %	14,2 %
Troubles psychiatriques			
Insomnie	30,2 %	25,7 %	21,2 %

Foie

Lors d'un essai comparatif randomisé à double insu de phase III (n = 467), les receveurs de première greffe de foie ont été traités avec Advagraf (0,2 mg/kg/jour) ou Prograf (0,1 mg/kg/jour en deux doses séparées). Les deux schémas incluaient corticostéroïdes. Le Tableau 3 ci-dessous présente l'incidence des manifestations indésirables observées chez ≥ 15 % des receveurs d'une première greffe de foie traités par Advagraf. Les manifestations les plus communes observées chez les patients traités par Advagraf (≥ 15 % des patients dans le groupe Advagraf) étaient l'anémie, la diarrhée, l'hyperglycémie, l'hypertension, épanchement pleural, pyrexies, insuffisance rénale et thrombocytopénie.

Tableau 3 : Receveurs de première greffe de foie : Incidence des manifestations indésirables observées chez ≥15 % des patients traités par Advagraf ou Prograf les plus souvent signalées indépendamment de la relation au médicament à l'étude		
	Advagraf (n = 237) Patients (%)	Prograf (n = 234) Patients (%)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique		
Anémie	31,2 %	30,8 %
Thrombocytopénie	15,2 %	16,2 %
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	24,9 %	18,4 %
Troubles généraux/Troubles au site d'administration		
Pyrexie	17,3 %	17,5 %
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Hyperglycémie	18,6 %	22,6 %
Troubles rénaux et urinaires		
Insuffisance rénale	24,5 %	23,1 %
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Épanchement pleural	15,2 %	17,9 %
Troubles vasculaires		
Hypertension	30,8 %	32,5 %

Les manifestations indésirables suivantes ont également été signalées lors des études cliniques chez des receveurs de transplantation d'organe plein traités avec Advagraf à raison d'une fréquence de $\geq 3\%$ à $< 15\%$.

Troubles de la circulation sanguine et du système lymphatique : leucopénie, anémie secondaire, leucocytose, pancytopénie.

Troubles cardiaques : fibrillation auriculaire, tachycardie.

Troubles gastro-intestinaux : douleur abdominale, douleur abdominale haute, ascites, constipation, dyspepsie, flatulence, gastro-entérite, nausées, vomissements.

Troubles généraux et au point d'administration : asthénie, douleurs thoraciques, œdème, œdème périphérique, pyrexie, douleurs.

Troubles hépatobiliaires : sténose du canal cholédoque, cholestase, hépatite cytolytique, sténose de l'artère hépatique, hyperbilirubinémie.

Infections et infestations : infection bactérienne urinaire, pneumonie bactérienne, sepsies bactériennes, infection des voies biliaires, infection à cytomégalovirus, hépatite C, herpès simple, grippe, nasopharyngite, pneumonie, sinusite, infection des voies respiratoires hautes, infection des plaies.

Lésions, empoisonnement et complications procédurales : dysfonction de la greffe, complication au point d'incision, lésion nécrotique de préservation du greffon, fuite de bile postopératoire.

Examens exploratoires : anomalies des résultats d'analyse de la fonction hépatique, augmentation des concentrations glycémiques, augmentation de la créatinine sérique, élévation des enzymes hépatiques, virus de l'hépatite C.

Troubles des fonctions métaboliques et nutritionnelles : déshydratation, acidose métabolique, hyperkaliémie, hyperuricémie, diabète sucré non insulino-dépendant, hypoalbuminémie, hypocalcémie, hypokaliémie, diabète sucré, hypomagnésémie, hyperlipidémie, hyponatrémie, diabète sucré insulino-dépendant.

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs : arthralgie, dorsalgie, spasmes musculaires, douleurs dans les membres, y compris le syndrome douloureux provoqué par les inhibiteurs de la calcineurine (SDIC).

Troubles du système nerveux (voir Mises en garde et Précautions) : étourdissements, tremblements, céphalées.

Troubles psychiatriques : agitation, anxiété, dépression, confusion, insomnie, trouble psychotique.

Troubles rénaux et urinaires (voir Mises en garde et précautions) : insuffisance rénale aiguë, hématurie, oligurie, atteinte rénale, insuffisance rénale.

Troubles respiratoires et thoraciques : toux, dyspnée, douleurs pharyngo-laryngées, insuffisance respiratoire.

Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés : acné, prurit.

Troubles vasculaires : hypotension, hémorragie.

Effets indésirables moins communs du médicament déterminés au cours des essais cliniques ($\geq 1\%$ à $< 3\%$)

Les manifestations indésirables suivantes ont été signalées lors des essais cliniques chez des receveurs de transplantation d'organe plein traités avec Advagraf à raison d'une fréquence de $\geq 1\%$ à $< 3\%$:

Troubles de la circulation sanguine et du système lymphatique : dépression de la moelle osseuse, coagulopathie, neutropénie fébrile, neutropénie, polyglobulie, thrombocytopénie.

Troubles cardiaques : insuffisance cardiaque.

Troubles oculaires : vision brouillée.

Troubles gastro-intestinaux : inconfort abdominal, distension abdominale, douleurs abdominales basses, gastrite, reflux gastro-œsophagien, hémorroïdes, éventration hernie, selles molles, œsophagite, nausées post-procédurales, maux de dents, hernie ombilicale.

Troubles généraux et au site d'administration : anasarque, inconfort à la poitrine, fatigue, défaillance de plusieurs organes, mauvaise cicatrisation, frissons solennels.

Troubles hépatobiliaires : thrombose de l'artère hépatique, stéatose hépatique, fibrose hépatique, anomalie de la fonction hépatique.

Infections et infestations : infection ascites, infection bactérienne, bronchite, candidose, cellulite, diarrhée, infection urinaire à Escherichia, infection fongique, zona, infection au virus de l'herpès, infection à polyomavirus humains, abcès hépatique, infection des voies respiratoires inférieures, candidose orale, candidose pharyngienne, pharyngite, pyélonéphrite, moniliase respiratoire, infection des voies respiratoires, septicémie bactérienne, infection fongique des voies respiratoires supérieures.

Lésion, empoisonnement et complications procédurales : anémie postopératoire, sténose anastomotique, complications postopératoires de transplantation, contusions, toxicité médicamenteuse, chute, hématome hépatique, hernie incisionnelle, surdosage, écoulement post-procédural, hypotension procédurale, hémorragie post-procédurale, douleur post-procédurale, toxicité pharmacothérapeutique, déhiscence de plaie, sécrétion de plaie.

Examens exploratoires : hausse de la phosphatase alcaline sanguine, hausse de la bilirubine sanguine, fluctuation de la glycémie, baisse de la magnésémie, diminution du phosphore sanguin, diminution du potassium sanguin, hausse de la protéine C-réactive, souffle cardiaque, diminution du niveau médicamenteux, hausse du niveau médicamenteux, hausse de la gamma-glutamyltransférase, hausse du ratio international normalisé, baisse de la numération plaquettaire, diminution du débit urinaire, perte pondérale, gain pondéral, hausse du taux de globules blancs.

Troubles métaboliques et nutritionnels : acidose, anorexie, perte d'appétit, déshydratation, dyslipidémie, surcharge liquidienne, baisse de la tolérance au glucose, goutte, hypercalcémie, hypercholestérolémie, hyperhomocystéinémie, hyperphosphatémie, hypophosphatémie, hypoglycémie, hypertriglycémie.

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs : gonflement articulaire, myalgie, ostéopénie, ostéoporose.

Troubles du système nerveux : convulsion, trouble de l'attention, hypoesthésie, neurotoxicité, neuropathie, neuropathie périphérique, paresthésie.

Troubles psychiatriques : délire, hallucination, agitation.

Troubles rénaux et urinaires : dysurie, néphropathie toxique, protéinurie, pollakiurie, kyste rénal, douleurs urétrales.

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : dysfonction érectile, hypertrophie prostatique.

Troubles respiratoires et thoraciques : atélectasie, dyspnée d'effort, épistaxis, hydrothorax, troubles pulmonaires, congestion nasale, de pneumothorax, toux productive, œdème pulmonaire.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : alopecie, ecchymose, hyperhidrose, sueurs nocturnes, éruptions cutanées, lésions cutanées, douleur aux cicatrices.

Troubles vasculaires : hématome, instabilité hémodynamique, bouffée de chaleur, hypotension orthostatique.

Réactions indésirables au médicament après la mise en marché

Les effets indésirables qui suivent ont été signalés dans le contexte de l'expérience mondiale acquise avec le tacrolimus depuis sa mise en marché (Advagraf [formulation à libération prolongée] et/ou Prograf [formulation à libération immédiate]). Étant donné que ces effets ont été volontairement déclarés au sein d'une population de taille indéterminée, qu'ils sont associés des maladies concomitantes, à des traitements associatifs de plusieurs médicaments et à diverses interventions chirurgicales, il est impossible d'en estimer la fréquence avec certitude ou d'établir un lien de causalité avec le médicament. Les décisions d'inclure de tels effets indésirables dans le libellé d'étiquetage se fondent habituellement sur l'un ou plusieurs des facteurs suivants : (1) la gravité de l'effet indésirable; (2) la fréquence de déclaration d'un tel effet; ou (3) la force du rapport de causalité avec le médicament.

Troubles de la circulation sanguine et du système lymphatique : agranulocytose, coagulation intravasculaire disséminée, éosinophilie, neutropénie fébrile, anémie hémolytique, syndrome hémolytique-urémique, anémie hypoplasique congénitale, purpura thrombocytopénique, purpura thrombocytopénique thrombotique.

Troubles cardiaques : flutter auriculaire, arythmie cardiaque, arrêt cardiaque, trouble cardiaque, cardiomyopathie congestive, anomalie de l'onde T à l'électrocardiographie, infarctus du myocarde, ischémie myocardique, épanchement péricardique, allongement du segment QT avec ou sans torsades de pointe, thrombose veineuse profonde au niveau d'un membre, extrasystoles ventriculaires, fibrillation ventriculaire.

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : baisse de l'acuité auditive incluant surdité, acouphène.

Troubles endocriniens : hypothyroïdie.

Troubles de l'œil : cécité, cécité corticale, diplopie, œdème des paupières, neuropathie optique, photophobie.

Troubles gastro-intestinaux : colite, entérocolite, d'obstruction gastro-intestinale, perforation gastro-intestinale, maladie hépatique granulomateuse, lésions hépatocellulaires, perturbation de la vidange gastrique, stéatose hépatique, ulcération buccale, syndrome de von Mikulicz, pancréatite hémorragique, pancréatite nécrosante, ulcère gastrique.

Troubles généraux et au site d'administration : récurrence de la maladie, effet tardif du médicament, hausse de l'effet du médicament, inefficacité du médicament, interaction médicamenteuse, intolérance médicamenteuse, fatigue, sensations de variation de la température corporelle, énervement, bouffées de chaleur, mobilité réduite, insuffisance pluri-organique, soif.

Troubles hépatobiliaires : cholestase de grossesse, cytolysé hépatique, nécrose hépatique, hépatotoxicité, maladies veino-occlusives du foie.

Infections et infestations : eczéma infecté, Escherichia, infection urinaire, virus BK associé à la néphropathie.

Lésions, empoisonnement et complications procédurales : erreur d'ordonnance du médicament, erreur de prescription du médicament, exposition de la mère durant la grossesse, erreur de médication, dysfonction de greffon primaire.

Examens exploratoires : hausse d'urée dans le sang, médication inférieure au niveau thérapeutique, fluctuation du niveau médicamenteux, baisse du niveau médicamenteux des immunosuppresseurs, hausse de la numération plaquettaire, hausse des transaminases.

Troubles métaboliques et nutritionnels : trouble de l'appétit, contrôle insuffisant du diabète sucré, glycosurie, hyperammoniémie, augmentation de l'amylose, acidocétose.

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs : maladie sclérosante liée à l'immunoglobuline G4, faiblesse musculaire.

Néoplasmes bénins, malins ou non précisés (y compris kystes et polypes) : cancer du sein, malignité hématologique, néoplasme hématologique malin, néoplasme pulmonaire malin, cancers du pharynx à un stade non précisé.

Troubles du système nerveux : aphasie, trouble de l'équilibre, atteinte du plexus brachial, syndrome du tunnel carpien, accident vasculaire cérébral, infarctus cérébral, encéphalopathie, hémiparésie, incohérence, leucoencéphalopathie, mononeuropathie multiple, mutisme, névralgie, neurotoxicité, paresthésie, lésions nerveuses périphériques, neuropathie sensorielle périphérique, neuropathie sensorielle périphérique, polyneuropathie, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR), leucoencéphalopathie multifocale progressive (LMP), quadriplégie, somnolence, trouble de l'élocution, syncopé, tremblements.

Troubles psychiatriques : mauvaise utilisation intentionnelle des médicaments, trouble mental.

Troubles rénaux et urinaires : albuminurie, cystite hémorragique, glycosurie, syndrome hémolytique et urémique, trouble mictionnel, insuffisance rénale, insuffisance rénale chronique.

Troubles respiratoires et thoraciques : œdème pulmonaire aigu, syndrome de détresse respiratoire aiguë, pneumopathie interstitielle, infiltrat pulmonaire, détresse respiratoire.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : dermatose, syndrome de Stevens-Johnson, épidermolyse bulleuse toxique.

Troubles vasculaires : flushing.

Il y a eu de rares rapports spontanés de cas d'hypertrophie du myocarde associée à une dysfonction ventriculaire manifeste en clinique chez des patients recevant un traitement avec Prograf (formulation à libération immédiate) (voir Mises en garde et précautions).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Le tacrolimus subit un métabolisme important par le système enzymatique des oxydases à fonction mixte, notamment le cytochrome P450 (CYP3A). Le tacrolimus n'est pas un inducteur ou un inhibiteur du CYP3A4 ou de tout autre isoenzyme CYP majeur. Il peut être nécessaire de réduire les doses de tacrolimus et de prolonger les intervalles entre les doses lorsqu'il est coadministré avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4, particulièrement télaprévir ou bocéprévir (se reporter au Tableau 4). Il est fortement recommandé de surveiller de près les concentrations de tacrolimus dans le sang, la fonction rénale et d'autres effets secondaires (notamment une surveillance par ÉCG de l'allongement du QT) lorsque le tacrolimus est administré avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4.

Interactions médicament-médicament

Interactions médicamenteuses susceptibles d'affecter la fonction rénale

En raison des effets additifs ou synergiques potentiels sur la fonction rénale, il faut user de prudence lorsqu'on administre Advagraf conjointement avec des médicaments associés à une dysfonction rénale. Ces médicaments comprennent, mais sans toutefois s'y limiter, les aminosides, l'amphotéricine B, le ganciclovir, l'acyclovir et le cisplatine. Les AINS sont susceptibles d'entrer en interaction avec Advagraf et d'entraîner une détérioration de la maîtrise de la tension artérielle (TA) et des taux de créatinine sérique. Il a été démontré que la demi-vie de la cyclosporine augmente lorsqu'elle est administrée conjointement avec le tacrolimus. Selon l'expérience clinique préliminaire de l'administration de Prograf (formulation à libération immédiate) conjointement avec la cyclosporine, des effets néphrotoxiques additifs/synergiques se sont produits lors de l'administration des deux agents en concomitance. Pour ces raisons, il n'est pas recommandé d'administrer la cyclosporine et le tacrolimus en concomitance, et la prudence est de mise lors de l'administration de tacrolimus aux patients qui ont reçu par le passé la cyclosporine. Les patients que l'on fait passer d'un traitement à la cyclosporine à un traitement par Advagraf ne doivent pas recevoir la première dose d'Advagraf moins de 24 heures après la dernière dose de cyclosporine. En présence de taux élevés de cyclosporine, il convient de retarder davantage l'administration de Prograf.

Interactions médicamenteuses susceptibles d'affecter les concentrations sanguines de tacrolimus

Étant donné que le tacrolimus subit un métabolisme important par les systèmes enzymatiques CYP3A (cytochrome P450 3A), les substances exerçant des effets inhibiteurs connus sur ces enzymes peuvent donc ralentir le métabolisme du tacrolimus ou en augmenter la biodisponibilité, comme en fait foi l'augmentation consécutive des concentrations du médicament dans le sang entier ou le plasma. Inversement, les médicaments exerçant des effets inducteurs connus sur ces systèmes enzymatiques risquent d'accentuer le métabolisme du tacrolimus ou d'en réduire la biodisponibilité, comme en fait foi une baisse des concentrations du médicament dans le sang entier ou le plasma.

La surveillance des concentrations sanguines et l'apport d'ajustements posologiques appropriés s'imposent lorsqu'on administre ces médicaments (Tableau 4) en concomitance avec le tacrolimus.

Tableau 4 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles			
Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Référence	Effet sur la concentration de tacrolimus	Commentaire
Antiacides : hydroxyde d'aluminium et de magnésium	EC	↑ tacrolimus	Dans le cadre d'une étude croisée à dose unique menée chez des volontaires en santé, la coadministration de tacrolimus (sous forme de Prograf [formulation à libération immédiate]) et d'hydroxyde d'aluminium et de magnésium a donné lieu à une augmentation de 21 % de l'ASC moyenne du tacrolimus et à une diminution de 10 % de la C _{max} moyenne du tacrolimus par rapport à ce qui se produisait quand ce dernier était administré seul.
Anti-arythmisant : amiodarone [†]	T	↑ tacrolimus	L'utilisation concomitante de Prograf avec l'amiodarone peut conduire à une augmentation des niveaux de tacrolimus et/ou à une interaction pharmacodynamique potentielle, parce que l'amiodarone est déplacée de son site de liaison aux protéines plasmatiques. [†] Lorsqu'il est coadministré avec l'amiodarone, il peut être nécessaire d'ajuster la dose chez la plupart des patients.
Antifongiques azolés : kétoconazole [†]	EC	↑ tacrolimus	Dans une étude auprès de 24 volontaires de sexe masculin en bonne santé, l'administration d'une dose de 4 mg d'Advagraf conjointement avec le kétoconazole (400 mg par jour) a augmenté l'ASC _{inf} et la C _{max} moyennes de tacrolimus par 645 % et 356 %, respectivement. Dans une étude auprès de 24 volontaires de sexe masculin en bonne santé, l'administration d'une dose de 4 mg d'Advagraf conjointement avec le kétoconazole (400 mg par jour) a augmenté l'ASC _{inf} et la C _{max} moyennes de tacrolimus par 645 % et 356 %, respectivement. Dans une étude auprès de 6 volontaires normaux, on a observé une augmentation significative de la biodisponibilité de la forme orale du tacrolimus (administré sous forme de Prograf [formulation à libération immédiate]) (14 ± 5 % vs 30 ± 8 %) reçue en concomitance avec du kétoconazole (200 mg), un puissant inhibiteur du CYP3A4 et de la P glycoprotéine. La clairance apparente du tacrolimus administré par voie orale

Tableau 4 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles			
Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Référence	Effet sur la concentration de tacrolimus	Commentaire
			<p>durant l'administration de kétoconazole était considérablement réduite comparativement au tacrolimus administré seul (0,430 + 0,129 L/h/kg vs 0,148 + 0,043 L/h/kg). Dans l'ensemble, la clairance du tacrolimus administré par voie i.v. n'était pas significativement modifiée par l'administration concomitante de kétoconazole, même si elle variait considérablement d'un patient à l'autre.</p> <p>†Lorsqu'il est administré en concomitance avec le kétoconazole, un ajustement de la dose du tacrolimus est requis chez la plupart des patients.</p>
Antifongiques azolés (suite) : clotrimazole fluconazole‡ itraconazole‡ voriconazole‡	T	↑ tacrolimus	<p>L'administration concomitante d'Advagraf et d'antifongiques azolés lesquels sont des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 et de la P glycoprotéine (p. ex., itraconazole, fluconazole, voriconazole) peut entraîner une augmentation de la concentration d'Advagraf.</p> <p>‡Lorsqu'il est administré en concomitance avec le fluconazole, l'itraconazole et le voriconazole, un ajustement de la dose du tacrolimus est requis chez la plupart des patients.</p>
Inhibiteurs calciques : diltiazem nicardipine nifédipine vérapamil	T	↑ tacrolimus	<p>L'administration concomitante de substrats et/ou d'inhibiteurs du CYP3A4 et de la P glycoprotéine avec Advagraf peut entraîner une augmentation de la concentration sanguine du tacrolimus.</p>
Agents stimulant la motilité g.-i. : cisapride* métoclopramide	T	↑ tacrolimus	<p>L'administration concomitante d'Advagraf et de substrats du CYP3A4 peut entraîner une augmentation de la concentration sanguine du tacrolimus.</p>
Antibiotiques de la classe des macrolides : érythromycine‡‡ clarithromycine troléandomycine	T	↑ tacrolimus	<p>L'administration concomitante d'Advagraf avec des substrats et/ou des inhibiteurs du CYP3A4 et de la P glycoprotéine peut entraîner une augmentation de la concentration sanguine du tacrolimus.</p> <p>‡‡Lorsqu'il est administré en concomitance avec l'érythromycine, un ajustement de la dose du tacrolimus est requis chez la plupart des patients.</p>
Inhibiteurs de la pompe à protons : lansoprazole oméprazole	T	↑ tacrolimus	<p>Le lansoprazole et l'oméprazole (substrat et inhibiteur du CYP2C19 et du CYP3A4) peuvent potentiellement inhiber le métabolisme du tacrolimus par le CYP3A4 et, par conséquent, occasionner une élévation substantielle des concentrations de tacrolimus dans le sang entier, plus particulièrement chez les transplantés métaboliseurs lents ou intermédiaires du CYP2C19 par comparaison aux transplantés métaboliseurs efficaces du CYP2C19.</p>

Tableau 4 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles			
Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Référence	Effet sur la concentration de tacrolimus	Commentaire
Autres médicaments : bromocriptine cimétidine chloramphénicol cyclosporine danazol éthinyloestradiol méthylprednisolone néfazodone	T	↑ tacrolimus	L'administration concomitante d'Advagraf avec des substrats et/ou des inhibiteurs du CYP3A4 et de la P glycoprotéine peut entraîner une augmentation de la concentration sanguine du tacrolimus.
Inhibiteurs de la protéase : bocéprévir nelfinavir ritonavir saquinavir télaprévir	EC	↑ tacrolimus	Aucune étude n'a été menée sur les interactions entre le médicament et les agents anti-VIH/VHC. Cependant, la prudence est de rigueur lorsque des médicaments métabolisés par le CYP3A4 (tels, entre autres, que le bocéprévir, le nelfinavir, le ritonavir, le saquinavir et le télaprévir) sont administrés concomitamment avec le tacrolimus. Dans une étude avec une dose unique chez 9 volontaires sains, la coadministration de tacrolimus (0,5 mg en une dose unique) avec le télaprévir (750 mg trois fois par jour pendant 13 jours) a multiplié d'un facteur 9,3 le C _{max} du tacrolimus normalisé par rapport à la dose et d'un facteur 70 l'ASC. Dans une étude avec une dose unique chez 12 sujets, la coadministration de tacrolimus (0,5 mg en une dose unique) avec le bocéprévir (800 mg trois fois par jour pendant 11 jours) a multiplié d'un facteur 9,9 le C _{max} du tacrolimus normalisé par rapport à la dose et d'un facteur 17 l'ASC, par rapport au tacrolimus seul. Selon une étude clinique auprès de cinq receveurs d'une greffe de foie, la coadministration de tacrolimus (sous forme de Prograf [formulation à libération immédiate]) et de nelfinavir a donné lieu à une augmentation significative des concentrations sanguines de tacrolimus au point que la dose de tacrolimus a dû être réduite de 16 fois en moyenne pour maintenir une concentration sanguine minimale moyenne de 9,7 ng/ml. Par conséquent, une surveillance fréquente des concentrations sanguines et l'apport d'ajustements posologiques appropriés s'imposent lorsqu'on administre des inhibiteurs de protéase en concomitance.
Antiviraux contre les infections à cytomégalovirus (CMV) : létermovir	EC	↑ tacrolimus	La coadministration d'Advagraf et du létermovir peut entraîner des différences cliniquement pertinentes des concentrations plasmatiques d'Advagraf. Il faut surveiller les concentrations sanguines et, au besoin, ajuster la posologie lorsque le létermovir est administré conjointement au tacrolimus.
Anticonvulsivants : carbamazépine phénobarbital phénytoïne ^{††}	T	↓ tacrolimus	La coadministration d'Advagraf et d'inducteurs du CYP3A4 ou de la P glycoprotéine peut se traduire par une diminution de la concentration sanguine du tacrolimus. ^{††} Lorsqu'il est administré en concomitance avec la phénytoïne, un ajustement de la dose du tacrolimus est requis chez la plupart des patients.
Anti-infectieux : rifampicine**	EC	↓ tacrolimus	Dans une étude auprès de 28 volontaires de sexe masculin en bonne santé, l'administration d'une dose simple de 10 mg d'Advagraf conjointement avec la rifampicine (600 mg par jour) a diminué l'ASC _{inf} et la C _{max} moyennes de tacrolimus par 56 % et

Tableau 4 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles			
Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Référence	Effet sur la concentration de tacrolimus	Commentaire
			<p>46 %, respectivement.</p> <p>Dans une étude auprès de 28 volontaires de sexe masculin en bonne santé, l'administration d'une dose simple de 10 mg d'Advagraf et deux doses de 5 mg de Prograf conjointement avec la rifampicine (600 mg par jour) a diminué l'ASC_{inf} et la C_{max} moyennes de tacrolimus par 56 % et 46 %, respectivement.</p> <p>Dans une étude auprès de six volontaires normaux, on a observé une diminution significative de la biodisponibilité du tacrolimus (sous forme de Prograf [formulation à libération immédiate]) oral ($14 \pm 6\%$ vs $7 \pm 3\%$) administré en concomitance avec la rifampicine (600 mg), un puissant inducteur du CYP3A4 et de la P glycoprotéine. De plus, on a observé une augmentation significative de la clairance du tacrolimus ($0,036 \pm 0,008$ L/h/kg vs $0,053 \pm 0,010$ L/h/kg) administré en concomitance avec la rifampicine. Dans une étude de 9 volontaires normaux, l'administration concomitante de doses de 10 ml d'hydroxyde d'aluminium ou de lait de magnésie n'a pas influé sur le taux ou l'importance de la résorption du tacrolimus per os, comme en ont fait foi la C_{max}, le T_{max} et l'ASC_{0-t}.</p> <p>**Lorsqu'il est administré en concomitance avec la rifampicine, un ajustement de la dose du tacrolimus est requis chez la plupart des patients</p>
Anti-infectieux (suite) : caspofungine rifabutine	T	↓ tacrolimus	La coadministration d'Advagraf et d'inducteurs du CYP3A4 ou de la P glycoprotéine peut se traduire par une diminution de la concentration sanguine du tacrolimus.
Inhibiteur de la calcineurine : sirolimus	EC	↓ tacrolimus	Après 14 jours d'administration concomitante de tacrolimus (sous forme de Prograf [formulation à libération immédiate]) et de sirolimus (2 mg/jour ou 5 mg/jour) chez des greffés du rein stables, l'ASC et la C _{min} du tacrolimus ont diminué d'environ 30 % par rapport à ce qui se produisait quand ce dernier était administré seul. L'ASC ₀₋₁₂ et la C _{min} moyennes du tacrolimus suivant la coadministration de 1 mg/jour de sirolimus ont diminué respectivement d'environ 3 % et 11 %. L'innocuité et l'efficacité du tacrolimus administré de pair avec le sirolimus n'ont pas été établies.
Préparations d'herbes médicinales : millepertuis	T	↓ tacrolimus	Le millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>) induit le CYP3A4 et la P glycoprotéine. Étant donné que le tacrolimus est un substrat du CYP3A4, il est possible que la prise de millepertuis par un patient sous Advagraf fasse diminuer les concentrations de tacrolimus.
Extraits de <i>Schisandra sphenanthera</i>	T	↑ tacrolimus	L'administration d'Advagraf en concomitance avec des substrats et/ou des inhibiteurs du CYP3A4 et de la glycoprotéine P peut augmenter les concentrations sanguines de tacrolimus.

*N'est plus commercialisé au Canada EC = essai clinique T = théorique

Advagraf et vaccinations

Les immunosuppresseurs peuvent entraver l'efficacité des vaccins. Par conséquent, un vaccin administré durant le traitement avec Advagraf peut se révéler moins efficace. Il faut également

éviter d'administrer des vaccins atténués vivants, lesquels peuvent comprendre, mais sans s'y limiter, les vaccins antirougeoleux, antiourlien, antirubelleux, antipoliomyélitique oral, BCG, antiamaril et antithyphoïque de type 21a.

Absence d'interactions médicamenteuses avec Advagraf

À une dose donnée de mycophénolate mofétil (MMF), l'administration concomitante de tacrolimus (sous forme de Prograf [formulation à libération immédiate]) donne lieu à une exposition plus marquée à l'acide mycophénolique (AMP) que ce que l'on observe suivant la coadministration de cyclosporine, et ce, en raison de l'action inhibitrice de la cyclosporine sur l'excrétion biliaire de l'AMP-glucuronide par le MRP-2 et de la diminution consécutive de la recirculation entéro-hépatique de l'AMP. Par conséquent, l'exposition à l'AMP lorsque le mycophénolate mofétil est administré en association avec la cyclosporine est d'environ 30 à 40 % inférieure à celle observée lorsqu'il est administré seul ou avec le tacrolimus. Puisque le tacrolimus n'exerce aucun effet sur la recirculation entéro-hépatique de l'AMP-glucuronide, les cliniciens devraient être conscients du risque d'augmentation de l'exposition à l'AMP que pose le passage de la cyclosporine au tacrolimus chez les patients recevant concomitamment du MMF ou du mycophénolate sodique (MPS). Inversement, il existe un risque de diminution de l'exposition à l'AMP suivant le passage du tacrolimus à la cyclosporine chez les patients recevant concomitamment du MMF ou du mycophénolate sodique (MPS).

Interactions médicaments-aliments

Il faut éviter le jus de pamplemousse en raison de ses effets sur le métabolisme à médiation par P450 3A.

Interactions médicaments-herbes médicinales

Le millepertuis (*Hypericum perforatum*) induit le CYP3A4 et la P glycoprotéine. Étant donné que le tacrolimus est un substrat du CYP3A4, il est possible que la prise de millepertuis par un patient sous Advagraf fasse diminuer les concentrations de tacrolimus.

Les extraits de *Schisandra sphenanthera* inhibent le CYP3A4 et la glycoprotéine P, et peuvent augmenter les concentrations sanguines de tacrolimus.

Effets du médicament sur les essais de laboratoire

Les interactions avec les analyses de laboratoire n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur le style de vie

Comme c'est le cas avec les autres agents immunosuppresseurs, en raison d'un risque possible de dégénérescence néoplasique de la peau, il convient de limiter son exposition au soleil et aux rayons ultraviolets (UV) par le port de vêtements protecteurs et l'utilisation d'un écran solaire à indice de protection élevé.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Advagraf est une préparation de tacrolimus à prise une fois par jour par voie orale. Le traitement avec Advagraf exige une surveillance attentive de la part d'un personnel qualifié œuvrant dans

des installations dotées des équipements médicaux nécessaires. Le médicament doit être prescrit uniquement par des médecins familiarisés avec les traitements immunosuppresseurs et la prise en charge des transplantés, et seuls des médecins de ce calibre sont habilités à modifier le schéma immunosuppresseur de ce produit.

Des erreurs de médication, notamment la substitution accidentelle, involontaire ou non supervisée, ont été signalées en rapport avec les préparations de tacrolimus Prograf (à libération immédiate) ou Advagraf (à libération prolongée). Ces erreurs ont donné lieu à des événements indésirables graves, y compris le rejet de greffon ou d'autres effets secondaires susceptibles de résulter d'une sur- ou sous-exposition au tacrolimus. En traitement d'entretien, les patients devraient recevoir une même et unique formulation de tacrolimus et ce, à raison du schéma posologique quotidien homologué pour ladite préparation; les changements de formulation comme les modifications apportées au schéma posologique ne doivent s'effectuer que sous l'étroite supervision d'un spécialiste de la transplantation.

Après le passage à une autre formulation de rechange, quelle qu'elle soit, il faut en assurer la surveillance thérapeutique et apporter les ajustements posologiques qui s'imposent pour veiller à maintenir l'exposition systémique au tacrolimus.

Les patients qui passent de Prograf (formulation à libération immédiate) à Advagraf (formulation à libération prolongée) doivent recevoir une simple dose quotidienne le matin d'Advagraf équivalant à la dose quotidienne totale de Prograf (formulation à libération immédiate) reçue précédemment à l'état stable. Il convient d'ajuster les doses subséquentes d'Advagraf afin de maintenir des concentrations minimales semblables à celles qui prévalaient avant le passage à la formulation à libération prolongée.

En raison de la variabilité intersujets suivant l'administration du tacrolimus, le traitement optimal nécessite l'individualisation du schéma posologique.

Advagraf doit s'utiliser en concomitance avec des corticostéroïdes surréniaux et du mycophénolate mofétil (MMF) chez des receveurs d'une première greffe de rein. Un traitement d'induction par anticorps doit être institué chez les receveurs de transplantation rénale. Advagraf doit s'utiliser en concomitance avec des corticostéroïdes surréniaux chez les receveurs de première greffe de foie.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Le Tableau 5 qui suit présente la posologie initiale et les concentrations minimales de tacrolimus typiquement obtenues à partir d'échantillons de sang entier. Pour plus de détails sur les concentrations sanguines, voir **Mises en garde et précautions - Surveillance et essais de laboratoire.**

Tableau 5 : Advagraf (tacrolimus encapsulé à libération prolongée) – Résumé de la posologie initiale recommandée par voie orale et concentrations minimales types dans le sang entier		
Population de patients	Dose monoquotidienne initiale recommandée par voie orale (LE MATIN)	Concentrations minimales typiques dans le sang entier
Receveurs adultes de transplantation rénale	0,15 à 0,20 mg/kg/jour	Du 1 ^{er} au 3 ^e mois : 7 à 16 ng/ml Du 4 ^e au 12 ^e mois : 5 à 15 ng/ml
Receveurs adultes de transplantation hépatique	0,10 à 0,20 mg/kg/jour	Jour 1 à 60 : 5 à 20 ng/ml Du 3 ^e au 12 ^e mois : 5 à 15 ng/ml

La dose orale de départ recommandée avec Advagraf chez les receveurs de transplantation rénale est de 0,15 à 0,2 mg/kg et de 0,10 à 0,20 mg/kg pour les receveurs de transplantation hépatique administrée une fois par jour le matin. La dose initiale d'Advagraf doit être administrée dans les 24 heures de la transplantation rénale et dans les 12 à 18 heures de la transplantation hépatique. La posologie doit être adaptée pour maintenir les concentrations minimales, mentionnées plus haut, du médicament dans le sang entier. Pour plus de détails sur les concentrations sanguines, voir **Mises en garde et précautions – Surveillance et essais de laboratoire.**

Passage de Prograf (formulation à libération immédiate) à Advagraf (formulation à libération prolongée)

Les receveurs de transplantation rénale et hépatique à l'état d'équilibre peuvent passer de Prograf (formulation à libération immédiate) deux fois par jour à Advagraf (formulation à libération prolongée) une fois par jour. Les patients qui passent de Prograf (formulation à libération immédiate) à Advagraf (formulation à libération prolongée) doivent recevoir une simple dose quotidienne le matin d'Advagraf (formulation à libération prolongée) équivalant à la dose quotidienne totale de Prograf (formulation à libération immédiate) reçue précédemment à l'état stable. Il convient d'utiliser le même éventail de taux minimaux cibles dans le sang entier et de procéder à une même surveillance des concentrations sanguines que dans le cas de Prograf (formulation à libération immédiate), afin de maintenir les concentrations minimales de tacrolimus dans le sang entier à des taux semblables à ceux avant le passage à la formulation à libération prolongée.

Chez les patients qui ne peuvent recevoir le traitement oral avec Advagraf (à libération prolongée) en capsules, on peut amorcer le traitement avec Prograf injectable et ultérieurement les faire passer à Advagraf par voie orale. La dose d'attaque recommandée de Prograf injectable est de 0,03 à 0,05 mg/kg/jour (transplantation rénale) par perfusion i.v. continue. Les patients adultes doivent recevoir une dose se situant dans les valeurs inférieures de la gamme posologique.

Dans une étude de patients qui passent de Prograf (formulation à libération immédiate) à Advagraf (formulation à libération prolongée) (n = 62), des ajustements posologiques d'Advagraf s'imposaient chez environ 16 % des patients tôt au début de la conversion. Après la conversion, il est fortement recommandé que les concentrations de tacrolimus dans le sang entier soient surveillées tous les 4 à 7 jours jusqu'à atteindre un niveau stable dans la marge thérapeutique désirée.

Dysfonction hépatique ou rénale

Advagraf (formulation à libération prolongée) n'ayant pas fait l'objet d'études dans des cas de dysfonction hépatique ou rénale, les considérations suivantes sont fondées sur l'expérience acquise avec Prograf (formulation à libération immédiate).

En raison d'une clairance réduite et d'une demi-vie prolongée, les patients en insuffisance hépatique sévère (Pugh \geq 10) pourraient nécessiter de moindres doses d'Advagraf. Une surveillance étroite des concentrations sanguines s'impose. En raison du risque de néphrotoxicité, les patients accusant une atteinte rénale ou hépatique devraient recevoir des doses comprises dans les valeurs les plus basses de la gamme posologique recommandée pour le traitement par voie orale. Des réductions posologiques sous ces valeurs peuvent parfois s'avérer nécessaires.

Passage de la cyclosporine à Advagraf

Le tacrolimus ne doit pas être utilisé simultanément avec la cyclosporine. Les patients que l'on fait passer de la cyclosporine au traitement avec Advagraf ne devraient pas recevoir la première dose d'Advagraf moins de 24 heures après la dernière dose de cyclosporine. En présence de taux élevés de cyclosporine, il convient de retarder davantage l'administration de Prograf.

Passage d'Advagraf à la cyclosporine

De même, les patients que l'on fait passer d'Advagraf à la cyclosporine ne doivent pas recevoir la première dose de cyclosporine moins de 24 heures après la dernière dose d'Advagraf. En présence de taux élevés de tacrolimus, on doit retarder davantage l'administration de cyclosporine.

Race

Les données recueillies sur l'administration d'Advagraf auprès de receveurs d'une première greffe de rein indiquent que les patients de race noire nécessitent une dose plus élevée pour l'atteinte de concentrations minimales comparables à celles observées chez les sujets de race blanche (Tableau 6).

Tableau 6 : Concentrations minimales d'Advagraf (tacrolimus encapsulé à libération prolongée) chez des greffés du rein				
Délai écoulé depuis la transplantation	Blancs n = 160		Noirs n = 41	
	Dose (mg/kg)	Concentration minimale moyenne (ng/ml)	Dose (mg/kg)	Concentration minimale moyenne (ng/ml)
Jour 7	0,14	10,79	0,14	7,85
Mois 1	0,14	11,11	0,18	10,83
Mois 6	0,10	7,96	0,13	8,50
Mois 12	0,09	7,54	0,12	7,52

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose d'Advagraf, la dose peut se prendre au cours des 14 heures après le moment prévu de la prise sans risque de surexposition au médicament (p. ex., si la prise de la dose

est prévue à 8 heures le matin, cette dose peut être prise jusqu'à 22 heures ou 10 heures du soir). Au-delà de ce délai de 14 heures, le patient devrait attendre jusqu'à l'heure habituelle de la prise, le lendemain matin, et prendre alors sa dose quotidienne régulière.

Administration

Advagraf peut se prendre avec ou sans nourriture, mais les doses doivent se prendre uniformément de la même manière (voir Mode d'action et pharmacologie clinique).

SURDOSAGE

Pour le traitement d'une surdose soupçonnée de médicament, communiquez avec votre médecin ou votre Centre antipoison régional.

L'expérience de cas de surdosage que l'on a acquise avec le tacrolimus est limitée.

Une surdose correspondant à cinq fois la dose voulue a été signalée en lien avec Advagraf et l'effet indésirable que celle-ci a occasionné, l'hypomagnasémie, a été traité avec de bons résultats au moyen d'un médicament.

Des surdoses aiguës allant jusqu'à 30 fois la dose voulue ont été signalées en rapport avec Prograf (formulation à libération immédiate). Presque tous les cas se sont avérés asymptomatiques et tous les patients s'en sont rétablis sans séquelles. Parfois, une surdose aiguë a donné lieu à des effets indésirables qui concordent à ceux énumérés dans la section des effets indésirables, sauf un cas où urticaire et léthargie transitoires ont été observées. Vu la faible solubilité aqueuse du médicament et sa grande affinité de fixation aux érythrocytes et aux protéines plasmatiques, le tacrolimus, dans une large mesure, ne peut pas être dialysé; par ailleurs, on ne dispose d'aucune expérience de l'hémo-perfusion au charbon dans pareil cas. Dans le traitement de cas aigus de surdosage, on a fait état de l'administration orale de charbon activé, mais nous ne pouvons formuler aucune recommandation quant à son utilisation étant donné que l'expérience avec ce traitement demeure insuffisante. Il convient, dans tous les cas de surdosage, de prodiguer des mesures d'appoint générales et de traiter les symptômes particuliers.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action / Pharmacodynamique

Le tacrolimus, principe actif d'Advagraf, est un macrolide immunosuppresseur produit par *Streptomyces tsukubaensis*.

Le tacrolimus prolonge la survie de l'hôte et du greffon transplanté dans les modèles animaux de transplantation de foie, de rein, de cœur, de moelle osseuse, d'intestin grêle et pancréas, de poumon et trachée, de peau, de cornée et de membre.

Chez des espèces animales, on a démontré l'aptitude du tacrolimus à inhiber certaines réactions de l'immunité humorale et, dans une plus grande mesure, de l'immunité cellulaire telles que le

rejet d'allogreffe, les hypersensibilités du type retardé, la polyarthrite à adjuvant de Freund, l'encéphalomyélite allergique expérimentale et le rejet du greffon contre l'hôte.

Le tacrolimus inhibe l'activation des lymphocytes T, bien que son mécanisme d'action n'ait pas encore été élucidé. Selon des données expérimentales, le tacrolimus se fixe à une protéine intracellulaire, la FKBP-12. Il se forme ensuite un complexe de tacrolimus-FKBP-12, de calcium, de calmoduline et de calcineurine, puis il y a inhibition de l'activité de la phosphatase de la calcineurine. Cet effet peut empêcher la déphosphorylation et la translocation du facteur nucléaire des lymphocytes T activés (NF-AT), une composante nucléaire qui amorcerait la transcription génétique nécessaire à la formation des lymphokines (telles que l'interleukine-2 ou l'interféron gamma). Ce phénomène résulte en une nette inhibition de l'activation des lymphocytes T (c'est-à-dire, une immunosuppression).

Pharmacocinétique

L'activité du tacrolimus est surtout attribuable au composé-mère du médicament. Les paramètres pharmacocinétiques du tacrolimus ont été déterminés après administration orale d'Advagraf chez des volontaires sains et des greffés rénaux et hépatiques (Tableau 7).

Tableau 7 : Paramètres pharmacocinétiques d'Advagraf (tacrolimus encapsulé à libération prolongée)						
Population	n	Dose	Jour[§]	Paramètres pharmacocinétiques		
				C_{max}[‡] (ng/ml)	T_{max}[†] (h)	ASC₀₋₂₄[‡] (ng•h/ml)
Volontaires sains	24	4 mg	Jour 1	6,2	2,0	74,3
			Jour 10	11,6	2,0	155,0
Receveurs adultes d'une première greffe de rein	34	0,19 mg/kg 0,20 mg/kg	Jour 1	18,2	3,0	231,9
			Jour 14	29,9	2,0	363,9
Conversion chez des greffés rénaux adultes	66	5,8 mg 6,1 mg	Jour 1	14,8	2,0	204,6
			Jour 14	14,2	2,0	197,6
Receveurs adultes d'une première greffe de foie	45	0,12 mg/kg 0,22 mg/kg	Jour 1	8,8	4,0	114
			Jour 14	23,4	2,0	305
Conversion chez des greffés hépatiques adultes	62	5,2 mg	Jour 14	12,5	2,0	177
Conversion chez les greffés hépatiques pédiatriques	18	5,4 mg	Jour 7	14,2	2,0	181

La dose est la dose monoquotidienne moyenne pour le groupe (greffés) ou la dose réelle administrée (volontaires sains). Conversion s'entend du passage de Prograf (formulation à libération immédiate) à Advagraf (formulation à libération prolongée) à raison de 1:1 (mg:mg) en fonction de la dose quotidienne totale.

† Valeurs médianes ‡ Moyennes arithmétiques § Jours de traitement par Advagraf

On a noté une réduction marquée de la variabilité intra-individuelle de l'exposition (ASC₀₋₂₄) à l'état d'équilibre chez les receveurs noirs de transplantation rénale qui sont passés de Prograf (formulation à libération immédiate) (coefficient de variation %; CV % : 25,4 %) à Advagraf (formulation à libération prolongée) (CV % : 12,2 %). Chez les receveurs blancs de transplantation rénale, la variabilité intra-individuelle de l'exposition à l'état d'équilibre s'est avérée semblable après le passage de Prograf (formulation à libération immédiate) (CV % : 12,2 %) à Advagraf (formulation à libération prolongée) (CV % : 14,1 %).

On a noté une réduction statistiquement significative ($p = 0,044$) de la variabilité intra-individuelle de l'exposition à dose ajustée (ASC_{24}) chez les receveurs de transplantation hépatique à l'état d'équilibre après le passage de Prograf (CV % : 15 %) à Advagraf (CV % : 12 %).

Compte tenu de la variabilité intra-individuelle de la pharmacocinétique du tacrolimus, il est nécessaire d'individualiser le schéma posologique pour optimiser le traitement (voir Posologie et administration). D'après les données issues des études de pharmacocinétique, le dosage du tacrolimus à partir d'échantillons de sang entier est plus représentatif de la pharmacocinétique du tacrolimus que le dosage des concentrations plasmatiques.

Absorption : L'absorption gastro-intestinale du tacrolimus administré par voie orale est incomplète et variable.

Chez 20 sujets en bonne santé, l'administration orale d'une suspension aqueuse d'Advagraf a été associée à une ASC_{0-inf} plus élevée de 5 % et à une C_{max} plus élevée de 30 % comparativement à l'administration par voie orale de capsules intactes, tandis que l'administration de la suspension aqueuse par sonde nasogastrique a été associée à une ASC_{0-inf} moindre de 17 % et à une C_{max} plus élevée de 28 % comparativement à ce qui s'est produit avec des capsules intactes.

Les receveurs de transplantation rénale et hépatique dont l'état est stable sont passés de Prograf (formulation à libération immédiate) deux fois par jour à Advagraf (formulation à libération prolongée) une fois par jour, à raison d'une dose quotidienne totale de 1:1 (mg:mg), tout en continuant de bénéficier de taux sanguins adéquats de tacrolimus. Le tableau 8 qui suit présente le rapport et l'IC de l'ASC après le passage de Prograf à Advagraf.

Tableau 8 : Pharmacocinétique relative (ASC_{0-24}) à l'état d'équilibre chez des greffés stables ayant passé de Prograf (formulation à libération immédiate) à Advagraf (formulation à libération immédiate)			
	n	Advagraf/Prograf	(IC à 90 %)
Receveurs adultes de transplantation rénale	66	95,0 %	90,7 % ; 99,4 %
Receveurs adultes de transplantation hépatique	62	88,8 %	85,4 % ; 92,3 %
Receveurs pédiatriques de transplantation hépatique	18	100,9 %	90,8 % ; 112,1 %

IC : Intervalle de confiance. Moyennes des moindres carrés selon le modèle d'analyse de covariance des variables. Le rapport des moyennes des moindres carrés et de l'intervalle de confiance à 90 % pour l' ASC_{0-24} a consisté en des valeurs d'une transformation logarithmique naturelle (exprimée en pourcentage) retransformée à l'échelle linéaire. Pour toutes les études auprès de sujets adultes, les données représentent une comparaison des deux profils à l'état d'équilibre pour chacun des médicaments.

On a noté une forte corrélation entre les valeurs minimales (C_{min}) et l'exposition (ASC_{0-24}) après l'administration d'Advagraf chez des receveurs d'une première greffe de rein ($r = 0,83$) et de foie ($r = 0,92$) ainsi qu'après le passage à Advagraf dans le cas de receveurs de transplantation rénale ($r = 0,86$) et hépatique ($r = 0,90$).

Effets de l'ingestion de nourriture : La présence de nourriture exerce un effet sur l'absorption du tacrolimus; le tacrolimus est absorbé le plus rapidement et dans la proportion la plus grande

lorsqu'il est administré à jeun. Chez 24 volontaires sains, l'administration d'Advagraf immédiatement après la prise d'un repas à forte teneur en graisses (150 calories d'origine protidique, 250 calories d'origine glucidique et de 500 à 600 calories d'origine lipidique) a donné lieu à une diminution d'environ 25 % de la C_{max} , de l' ASC_{0-t} et de l' ASC_{0-inf} comparativement aux valeurs notées à jeun. La nourriture a retardé l'atteinte du T_{max} médian obtenu en 2 heures à jeun à 4 heures à l'état non à jeun, mais la demi-vie terminale est restée à 36 heures sans égard aux conditions de prise de la dose.

Chez les 24 volontaires sains, l'heure des repas a par ailleurs exercé un effet sur la biodisponibilité du tacrolimus. Lorsqu'on a administré Advagraf immédiatement après la prise d'un petit déjeuner à forte teneur en graisses, l' ASC_{0-inf} du tacrolimus a baissé d'environ 25 % par rapport à ce qui se produit à jeun. Lorsqu'Advagraf a été administré 1,5 heure après la prise d'un petit déjeuner à forte teneur en graisses, l'exposition au tacrolimus a baissé d'environ 35 %. L'administration d'Advagraf 1 heure avant la prise d'un petit déjeuner à forte teneur en graisses a réduit de 10 % l'exposition au tacrolimus.

Chez 23 volontaires en bonne santé, on a observé un effet diurne sur l'absorption du tacrolimus. La prise d'Advagraf en soirée a donné lieu à une diminution de l' ASC_{0-inf} de 35 % par rapport à la prise le matin.

Distribution : Chez les volontaires sains et les transplantés rénaux et hépatiques, le volume apparent de distribution du tacrolimus (d'après les concentrations déterminées à partir d'échantillons de sang entier) est respectivement d'environ 1,91, 1,41 et 0,85 L/kg (Tableau 9).

Tableau 9 : Distribution chez des volontaires sains et des transplantés rénaux et hépatiques			
Paramètre	Volontaires (n = 8)	Transplantés du rein (n = 26)	Transplantés du foie (n = 17)
Dose i.v. moyenne	0,025 mg/kg/4 h	0,02 mg/kg/4 h	0,05 mg/kg/12 h
V (L/kg)	1,91 ± 0,31	1,41 ± 0,66	0,85 ± 0,3
Cl (L/h/kg)	0,040 ± 0,009	0,083 ± 0,050	0,053 ± 0,017

La fixation du tacrolimus aux protéines plasmatiques est d'environ 99 % et elle est indépendante de la concentration sur une plage de valeurs comprises entre 5 et 50 ng/ml. Parmi les protéines, le tacrolimus se lie surtout à l'albumine et à la glycoprotéine alpha-1-acide, et il a une forte affinité d'association avec les érythrocytes. La distribution du tacrolimus entre le sang entier et le plasma dépend de plusieurs facteurs tels que l'hématocrite, la température à la séparation du plasma, la concentration du médicament et la concentration de protéines dans le plasma. Dans une étude américaine au cours de laquelle le tacrolimus était administré sous forme de Prograf (formulation à libération immédiate), le rapport entre la concentration déterminée à partir d'échantillons de sang entier et la concentration à partir d'échantillons de plasma s'est chiffré à 35 en moyenne (plage de 12 à 67).

Métabolisme : Le tacrolimus subit un métabolisme important par le système enzymatique des oxydases à fonction mixte, notamment le cytochrome P450 (CYP3A). Une voie métabolique

menant à la formation de 8 métabolites possibles a été évoquée. Il a été établi que la déméthylation et l'hydroxylation sont les principaux mécanismes de biotransformation *in vitro*. L'incubation de microsomes de foies humains a révélé que le principal métabolite est le 13-déméthyle tacrolimus. On a signalé, dans les études *in vitro*, que le métabolite 31-déméthyle exerce la même activité que le tacrolimus. On a par ailleurs établi que l'activité des métabolites 13-déméthyle, 15-déméthyle ainsi que 15- et 31- doubles déméthylés était inférieure à 10 % de celle du tacrolimus.

Excrétion : La clairance du tacrolimus administré par voie i.v. est de 0,040, 0,083 et 0,053 L/h/kg respectivement chez les volontaires sains et les transplantés adultes du rein et du foie. Chez l'humain, moins de 1 % de la dose administrée est excrétée sous forme inchangée dans l'urine.

Populations et situations particulières

Pédiatrie : On ne dispose que d'une expérience limitée du tacrolimus en pédiatrie chez des greffés du rein.

Gériatrie : La pharmacocinétique du tacrolimus n'a pas été établie en gériatrie.

Sexe : Les données recueillies auprès de greffés du rein ayant passé de Prograf (formulation à libération immédiate) à Advagraf (formulation à libération prolongée) lors d'une étude en mode ouvert de phase II font état d'une équivalence entre les deux sexes pour ce qui est de l'exposition; le rapport des moyennes des moindres carrés de l'ASC₀₋₂₄ (Advagraf:Prograf) à l'état d'équilibre était de 92,0 % [IC à 90 % : 86,1 %; 98,3 %] dans le cas des femmes (n = 24) et de 96,7 % [IC à 90 % : 90,9 %; 102,9 %] dans le cas des hommes (n = 42).

Les données similaires recueillies auprès de greffés du foie étant passés de Prograf à Advagraf lors d'une étude en mode ouvert de phase II font état d'une équivalence entre les deux sexes pour ce qui est de l'exposition; le rapport des moyennes des moindres carrés de l'ASC₂₄ (Advagraf:Prograf) à l'état d'équilibre était de 89,2 % [IC à 90 % : 82,7 %; 96,1 %] dans le cas des femmes (n = 26) et de 88,5 % [IC à 90 % : 84,9 %; 92,3 %] dans le cas des hommes (n = 36).

Race : Les données recueillies sur l'administration d'Advagraf auprès de receveurs d'une première greffe de rein indiquent que les patients de race noire nécessitent une dose plus élevée pour l'atteinte de concentrations minimales comparables à celles observées chez les sujets de race blanche.

Des receveurs noirs de transplantation rénale (n = 12) sont passés de Prograf (formulation à libération immédiate) à Advagraf (formulation à libération prolongée), à raison d'une dose quotidienne totale de 1:1 (mg:mg). Le rapport des moyennes des moindres carrés de l'ASC₀₋₂₄ (Advagraf:Prograf) à l'état d'équilibre était de 109,8 % [IC à 90 % : 99,0 %, 121,7 %] dans le cas des sujets noirs. La variabilité intra-individuelle de l'exposition chez les patients de race noire était moindre avec Advagraf comparativement à Prograf.

Insuffisance hépatique : Après l'administration par voie i.v. et par voie orale d'une dose unique du médicament sous la version Prograf (formulation à libération immédiate), on a analysé la

pharmacocinétique du tacrolimus chez six patients présentant une légère dysfonction hépatique (score moyen de Pugh : 6,2). Les paramètres pharmacocinétiques obtenus ont été les suivants :

Tableau 10 : Paramètres pharmacocinétiques du tacrolimus (formulation à libération immédiate) chez des patients présentant une légère insuffisance hépatique		
Paramètre (n = 6)	Dose et voie	
	7,7 mg p.o.	1,3 mg i.v.
Plage d'âges (ans)	52-63	
Biodisponibilité absolue (%)	22,3 ± 11,4	-
C _{max} (ng/ml)	48,2 ± 17,9	-
T _{max} (h)	1,5 ± 0,6	-
ASC ₀₋₇₂ (ng•h/ml)	488 ± 320	367 ± 107
V (L/kg)	3,7 ± 4,7*	3,1 ± 1,6
Cl (L/h/kg)	0,034 ± 0,019*	0,042 ± 0,020
t _{1/2} (h)	66,1 ± 44,8	60,6 ± 43,8

*Après correction pour la biodisponibilité.

L'élimination du tacrolimus chez les patients ayant une légère dysfonction hépatique n'a pas différé substantiellement de celle chez les volontaires normaux (voir tableaux précédents). En général, la demi-vie d'élimination du tacrolimus s'est avérée plus longue et le volume de distribution plus important chez les patients accusant une légère dysfonction hépatique que chez les volontaires normaux. La clairance s'étant révélée semblable dans les deux populations, les patients atteints d'une légère dysfonction hépatique pourraient ne pas requérir de moindres doses d'entretien de tacrolimus que les patients dont la fonction hépatique est normale, étant donné que le tacrolimus subit un métabolisme important à plusieurs sites.

On a analysé la pharmacocinétique du tacrolimus chez 6 patients atteints de dysfonction hépatique sévère (score moyen de Pugh > 10) qui avaient reçu Prograf (formulation à libération immédiate). La clairance moyenne du médicament s'est révélée substantiellement moins importante dans les cas de dysfonction hépatique sévère, et ce, indépendamment de la voie d'administration.

Tableau 11 : Paramètres pharmacocinétiques du tacrolimus (formulation à libération immédiate) chez des patients présentant une grave insuffisance hépatique					
Voie, n	Dose	ASC ng•h/ml (0-t)	t _{1/2} (h)	V (L/kg)	Cl (L/h/kg)
i.v., n = 6	0,02 mg/kg/4 h i.v. (n = 2)	762 (t = 120 h)	198 ± 158	-	-
	0,01 mg/kg/8 h i.v. (n = 4)	289 ± 117 (t = 144 h)	Plage : 81-436	3,9 ± 1,0	0,017 ± 0,013
p.o., n = 5†	8 mg p.o. (n = 1)	658 (t = 120 h)	119 ± 35 Plage : 85-178	3,1 ± 3,4	0,016 ± 0,011
	5 mg p.o. (n = 4)	533 ± 156 (t = 144 h)			
	4 mg p.o. (n = 1)	-			

† 1 patient n'a pas reçu la dose per os (p.o.).

Insuffisance rénale : La pharmacocinétique du tacrolimus après l'administration d'une dose unique par voie i.v. a été déterminée chez 12 patients (7 non dialysés et 5 dialysés). Le tableau suivant présente les paramètres pharmacocinétiques relevés :

Tableau 12 : Paramètres pharmacocinétiques du tacrolimus chez des insuffisants rénaux	
Créatinine sérique (mg/dl)	3,9 ± 1,6 (non dialysés) 12,0 ± 2,4 (dialysés)
Plage d'âges (ans)	25-65
Voie	i.v.
Dose (mg)	1,17 ± 0,28
ASC ₀₋₆₀ (ng•h/ml)	393 ± 123
ASC _{0-inf} (ng•h/ml)	499 ± 155
V (L/kg)	1,07 ± 0,20
Cl (L/h/kg)	0,038 ± 0,014
t _{1/2} (h)	26,3 ± 9,2

L'élimination du tacrolimus chez les patients atteints de dysfonction rénale ne différait pas de son élimination chez les volontaires normaux (voir les tableaux précédents). La clairance était semblable, mais le volume de distribution était moindre et la demi-vie moyenne d'élimination terminale était plus brève que chez les volontaires normaux.

Diabète : Les receveurs stables de transplantation de rein atteints de diabète ou présentant un diabète sucré d'installation nouvelle après la transplantation que l'on a fait passer à Advagraf affichaient un rapport des moyennes des moindres carrés de l'ASC₀₋₂₄ (Advagraf:Prograf) de 92,0 % [IC à 90 % : 84,8 %; 99,7 %] (n = 13).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver le médicament et le dispenser à la température ambiante contrôlée, entre 15 °C et 30 °C.


INSTRUCTIONS SPÉCIALES POUR LA MANIPULATION

Aucune n'est requise.


FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Advagraf, pour l'administration par voie orale, est présenté sous forme de capsules de gélatine dure (tacrolimus encapsulé à libération prolongée) renfermant l'équivalent de 0,5 mg, de 1 mg, de 3 mg ou de 5 mg de tacrolimus anhydre. Les ingrédients inactifs comprennent : éthylcellulose, hypromellose, hydroxypropyl méthylcellulose, stéarate de magnésium et lactose. Les ingrédients sont directement proportionnés en fonction du dosage des capsules. La coquille des capsules renferme de la gélatine, du dioxyde de titane, du laurylsulfate de sodium et de l'oxyde ferrique.


Advagraf encapsulé (tacrolimus encapsulé à libération prolongée) à 0,5 mg

Capsules oblongues ayant une coiffe jaune pâle et un corps orange. Les capsules, présentées en boîtes de plaquettes alvéolées de 50 (10 capsules par plaquette), portent en rouge le logo «  647 » sur le corps de la capsule et la mention « 0,5 mg » sur la coiffe de celle-ci.


Advagraf encapsulé (tacrolimus encapsulé à libération prolongée) à 1 mg

Capsules oblongues ayant une coiffe blanche et un corps orange. Les capsules, présentées en boîtes de plaquettes alvéolées de 50 (10 capsules par plaquette), portent en rouge le logo «  677 » sur le corps de la capsule et la mention « 1 mg » sur la coiffe de celle-ci.

Advagraf encapsulé (tacrolimus encapsulé à libération prolongée) à 3 mg

Capsules oblongues ayant une coiffe orange et un corps orange. Les capsules, présentées en boîtes de plaquettes alvéolées de 50 (10 capsules par plaquette), portent en rouge le logo «  637 » sur le corps de la capsule et la mention « 3 mg » sur la coiffe de celle-ci.

Advagraf encapsulé (tacrolimus encapsulé à libération prolongée) à 5 mg

Capsules oblongues ayant une coiffe rouge grisâtre et un corps orange. Les capsules, présentées en boîtes de plaquettes alvéolées de 50 (10 capsules par plaquette), portent en rouge le logo «  687 » sur le corps de la capsule et la mention « 5 mg » sur la coiffe de celle-ci.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

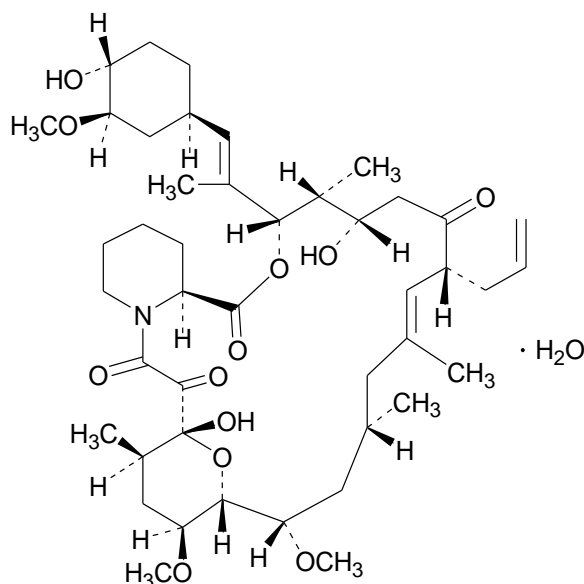
Nom propre : tacrolimus

Nom chimique : [3*S*-[3*R**[*E*(1*S**,3*S**,4*S**),4*S**,5*R**,8*S**,9*E*,12*R**,14*R**,15*S**,16*R**,18*S**,19*S**,26*aR**]]-5,6,8,11,12,13,14,15,16,17,18,19,24,25,26,26*a*-hexadécahydro-5,19-dihydroxy-3-[2-(4-hydroxy-3-méthoxycyclohexyl)-1-méthylethényl]-14,16-diméthoxy-4,10,12,18-tétraméthyl-8-(2-propényl)-15,19-époxy-3*H*-pyrido[2,1-*c*][1,4]oxaazacyclotricosine-1,7,20,21(4*H*,23*H*)-tétrade, monohydrate.

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₄₄H₆₉NO₁₂•H₂O

Masse moléculaire : 822,03

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le tacrolimus se présente sous forme de cristaux blancs ou de poudre cristalline. Pratiquement insoluble dans l'eau, il est aisément soluble dans l'éthanol et très soluble dans le méthanol et le chloroforme.

Point de fusion : Entre 124,9 et 126,8 °C, déterminé par analyse thermique

Coefficient de partage : > 1 000 (dans le n-octanol/l'eau)

ESSAIS CLINIQUES

Grefe de rein

Données démographiques de l'étude et méthodologie de l'essai

Tableau 13 : Résumé des données d'ordre démographique des essais en transplantation rénale

Étude n°	Organisation de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets dans l'étude	Âge moyen (plage)	Sexe	Race (B/N/O/A)
REIN – Première greffe						
02-0-158	Multicentrique, comparatif, randomisé, en mode ouvert de phase III	Advagraf (à libération prolongée) : dose initiale : 0,15 mg - 0,20 mg/kg/j, p.o., 1 f.p.j. le matin, 1 an.*	214	47,84 ± 12,995 (17-77)	H = 138 F = 76	160/41/5/8
		Prograf (à libération immédiate) : dose initiale : 0,075 mg - 0,1 mg/kg, p.o., b.i.d., 1 an.*	212	48,62 ± 12,855 (19-74)	H = 136 F = 76	152/51/5/4
		Neoral : dose initiale : 4 - 5 mg/kg, p.o., b.i.d., 1 an.*	212	47,63 ± 12,953 (17-77)	H = 130 F = 82	163/36/8/5
FG-506E-12-01	Multicentrique, comparatif, randomisé, en mode ouvert de phase II	Advagraf (à libération prolongée) : Dose initiale : 0,20 mg/kg, p.o., 1 f.p.j. le matin#. Durée de l'étude : 6 semaines.	60	44,0 (19-66)	H = 34 F = 26	58/0/0/2
		Prograf (à libération immédiate) : Dose initiale : 0,20 mg/kg, p.o., b.i.d.#. Durée de l'étude : 6 semaines	59	43,6 (21-65)	H = 44 F = 15	59/0/0/0
REINS – Greffés passés de Prograf (formulation à libération immédiate) à Advagraf (formulation à libération prolongée)						
02-0-131	Étude de pharmacocinétique après conversion (1:1), multicentrique, en mode ouvert de phase II sur l'innocuité	Dose orale individualisée (tacrolimus – concentrations minimales de 5 à 20 ng/ml). La dose b.i.d. de Prograf (à libération immédiate) a été administrée pendant 1 semaine suivie de 1 dose monoquotidienne d'Advagraf (à libération prolongée) pendant 4 semaines.	68	46,7 ± 12,57 (22-71)	H = 42 F = 26	54/12/1/1

Étude n°	Organisation de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets dans l'étude	Âge moyen (plage)	Sexe	Race (B/N/O/A)
FG-506E-12-02 (Alloway, 2005) ¹	Étude comparative de la pharmacocinétique, multicentrique, ouverte, de phase II, croisée avec réplication sur quatre périodes.	Dose orale individualisée (tacrolimus – concentrations minimales de 5 à 15 ng/ml). Prograf (à libération immédiate) b.i.d. ou Advagraf (à libération prolongée) 1 f.p.j. pendant 14 jours pour chacune des 4 périodes de traitement.	69	44,8 (20-65)	H = 49 F = 20	52/1/8/8

B = Blancs; N = Noirs, O = Orientaux, A = autres (comprenant Indiens d'Asie, aborigènes d'autres îles du Pacifique, Hawaïens autochtones, Philippins et autochtones du Brésil). *L'éventail des concentrations cibles de tacrolimus (Advagraf [formulation à libération prolongée] et Prograf [formulation à libération immédiate]) était de 7 à 16 ng/ml des jours 0 à 90 et de 5 à 15 ng/ml par la suite. †Concentrations minimales cibles de 10 à 20 ng/ml (jours 1 à 14) et de 5 à 15 ng/ml (jour 15 à semaine 6).

Résultats de l'étude

Receveurs de transplantation rénale

L'efficacité et l'innocuité d'Advagraf[®] (formulation à libération prolongée) + mycophénolate mofétil (MMF) et corticostéroïdes (S) (n = 214) ont été comparées à celles de Prograf[®] (formulation à libération immédiate) + MMF + S (n = 212) et à celles de Neoral[®] + MMF + S (n = 212) au cours d'une étude multicentrique, comparative, randomisée en mode ouvert à raison de (1:1:1) visant à démontrer la non-infériorité chez des receveurs d'une première greffe du rein. On a administré les doses initiales suivantes des médicaments à l'étude : Prograf (formulation à libération immédiate) 0,075 à 0,10 mg/kg b.i.d., Advagraf (formulation à libération prolongée) 0,15 à 0,20 mg/kg 1 f.p.j. LE MATIN; Neoral 4 à 5 mg/kg b.i.d. Le MMF fut administré conformément aux directives du feuillet d'emballage (CellCept[®]). On a ajusté la dose de ces immunosuppresseurs en fonction des signes cliniques d'efficacité, d'innocuité et/ou du dosage des concentrations minimales à partir d'échantillons de sang entier. Les patients ont reçu deux doses i.v. de 20 mg de basiliximab comme traitement d'induction. Les échecs thérapeutiques ont consisté en un paramètre mixte regroupant les patients qui sont décédés, les cas d'insuffisance du greffon (retour à la dialyse en > 30 jours ou retransplantation), les cas de rejet aigu confirmés par biopsie et les sujets perdus de vue en cours de suivi. Les taux d'échecs par inefficacité après 1 an se sont avérés semblables parmi les groupes de traitements (Tableaux 14, 15, 16 et 17).

Tableau 14 : Échecs par inefficacité chez des receveurs d'une première greffe de rein 1 an après la transplantation			
	Advagraf (à libération prolongée)/MMF (n = 214)	Prograf (à libération immédiate)/MMF (n = 212)	Neoral/MMF (n = 212)
Échec par inefficacité	14,0 %	15,1 %	17,0 %
Différence entre les traitements	-3,0 %	-1,9 %	
IC à 95,2 %	-9,9 %; 4,0 %	-8,9 %; 5,2 %	

IC : Intervalle de confiance. Les différences entre les traitements étaient établies par rapport au groupe de traitement sous Neoral (Advagraf moins Neoral; Prograf moins Neoral).

Tableau 15 : Survie des patients et des greffons parmi les receveurs d'une première greffe de rein 1 an après la transplantation			
	Advagraf (à libération prolongée)/MMF (n = 214)	Prograf (à libération immédiate)/MMF (n = 212)	Neoral/MMF (n = 212)
Survie du patient	98,6 %	95,7 %	97,6 %
Différence d'après les estimations de Kaplan-Meier	1,0 %	-1,9 %	-
IC à 95 %	-1,6 %; 3,6 %	-5,3 %; 1,5 %	
Survie du greffon	96,7 %	92,9 %	95,7 %
Différence d'après les estimations de Kaplan-Meier	1,0 %	-2,9 %	-
IC à 95 %	-2,7 %; 4,6 %	-7,3 %; 1,6 %	

IC : Intervalle de confiance. Les différences d'après les estimations de Kaplan-Meier étaient établies par rapport au groupe de traitement sous Neoral (Advagraf moins Neoral; Prograf moins Neoral). Données tronquées au moment de la dernière visite de suivi.

Tableau 16 : Fonction rénale chez les receveurs d'une première greffe de rein 6 et 12 mois après la transplantation					
	Advagraf (à libération prolongée)/MMF (n = 214)	Prograf (à libération immédiate)/MMF (n = 212)	Neoral/ MMF (n = 212)	Valeurs p	
				Advagraf (libération prolongée vs Neoral)	Prograf (à libération immédiate) vs Neoral
<i>Taux moyens de créatinine sérique (mg/dl) :</i>					
6 mois	1,46 ± 0,55	1,42 ± 0,43	1,51 ± 0,50	0,238	0,015
12 mois	1,39 ± 0,44	1,42 ± 0,56	1,48 ± 0,51	0,047	0,057
<i>Taux moyens de clairance de la créatinine (ml/min) :</i>					
6 mois	56,7 ± 18,24	56,8 ± 17,25	53,6 ± 15,92	0,036	0,015
12 mois	58,7 ± 18,26	57,7 ± 18,81	54,6 ± 17,60	0,008	0,013

Tableau 17 : Données supplémentaires sur l'efficacité chez des receveurs d'une première greffe de rein 1 an après la transplantation					
	Advagraf (à libération prolongée)/MMF (n = 214)	Prograf (à libération immédiate)/MMF (n = 212)	Neoral/MMF (n = 212)	Valeurs p	
				Advagraf (libération prolongée vs Neoral)	Prograf (à libération immédiate) vs Neoral
Échec thérapeutique	14,5 %	15,6 %	28,8 %	< 0,001	0,001
Permutation due à un échec thérapeutique	4,7 %	2,8 %	18,4 %	< 0,001	< 0,001
Abandons par les patients					
Effets indésirables	8,9 %	10,8 %	17,5 %	0,010	0,069
Inobservance thérapeutique	0,9 %	1,9 %	2,4 %	0,283	1,000
Rejet	0,5 %	0	7,5 %	< 0,001	< 0,001

L'échec thérapeutique est défini par l'arrêt du médicament lors d'une étude randomisée, peu importe la raison.

Receveurs de transplantation passés de Prograf à Advagraf

D'après les données issues d'études randomisées, comparatives, ouvertes de phase II, les receveurs de transplantation rénale sont passés sans danger de Prograf (deux fois par jour) à Advagraf (une fois par jour) à raison d'une dose quotidienne totale de 1:1 (mg:mg), tout en continuant de bénéficier de taux adéquats de tacrolimus dans le sang entier. La majorité des patients de ces études n'ont pas nécessité d'ajustement posologique d'Advagraf (formulation à libération prolongée) dans la phase précoce après la conversion (Tableau 18).

Tableau 18 : Survie des patients et des greffons parmi des receveurs de transplantation stables 1 ou 2 ans après le passage de Prograf (formulation à libération immédiate) à Advagraf (formulation à libération prolongée)		
	Survie du patient	Survie du greffon
Étude américaine de greffés rénaux adultes (2 ans)	100 %	98,5 %
Étude européenne de greffés rénaux adultes (1 an)	97,0 %	97,0 %

Estimations de Kaplan-Meier.

Il ne s'est produit aucune perte de greffon causé par un rejet au cours des études de conversion auprès de greffés du rein.

Greffe de foie

Données démographiques de l'étude et méthodologie de l'essai

Tableau 19 : Résumé des données d'ordre démographique des essais en transplantation hépatique						
Étude n°	Organisation de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets dans l'étude	Âge moyen (plage)	Sexe	Race (B/N/O/A)
FOIE – Première greffe						
FG-506E-11-03 (Trunecka 2010) ¹³	Essai comparatif multicentrique, randomisé, à double insu de phase III (24 semaines, en mode ouvert 12 mois), avec sous-étude de pharmacocinétique	Advagraf (à libération prolongée) : dose initiale 0,20 mg/kg/j + corticostéroïdes, p.o., 1 f.p.j. le matin Durée de l'étude : 14 jours de pharmacocinétique et 1 an efficacité et innocuité	237	52,7 ± 9,1 (24-70)	H = 161 F = 76	233/1/0/3
		Prograf (à libération immédiate) : dose initiale 0,05 mg/kg + corticostéroïdes, p.o., b.i.d. Durée de l'étude : 14 jours de pharmacocinétique et 1 an efficacité et innocuité	234	52,8 ± 9,5 (19-72)	H = 170 F = 64	225/1/2/6
FG-506E-11-01	Multicentrique, comparatif, randomisé, en mode ouvert de phase II	Advagraf (à libération prolongée) : Dose initiale 0,10 à 0,15 mg/kg/j + corticostéroïdes, p.o., 1 f.p.j. le matin [‡] . Durée de l'étude : 6 semaines.	67	49,4 ± 10,2 (24-65)	H = 49 F = 18	65/1/0/1
		Prograf (à libération immédiate) : Dose initiale 0,05 à 0,075 mg/kg + corticostéroïdes, p.o., b.i.d. Durée de l'étude : 6 semaines	62	52,4 ± 9,1 (27-68)	H = 45 F = 17	61/0/1/0

Tableau 19 : Résumé des données d'ordre démographique des essais en transplantation hépatique						
Étude n°	Organisation de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets dans l'étude	Âge moyen (plage)	Sexe	Race (B/N/O/A)
FOIE – Greffés passés de Prograf (formulation à libération immédiate) à Advagraf (formulation à libération prolongée)						
02-0-152 (Florman, 2007) ⁴ et (Florman, 2005) ⁵	Étude de phase II d'innocuité de la pharmacocinétique, multicentrique, en mode ouvert, croisée sur quatre périodes	Dose orale individualisée (tacrolimus – concentrations minimales de 10 à 20 ng/ml). La dose b.i.d. de Prograf (à libération immédiate) a été administrée le jour 1, 14, 29 et 42. Le passage à Advagraf s'est effectué (à libération prolongée) s'est effectué le jour 15, 28, 43 et 56. Certains patients ont été suivis sur une période de 5 ans.	70	49,6 ± 9,08 (24-68)	H = 40 F = 30	65/5/0/1
02-0-160 (Heffron, 2007) ⁶	Étude de phase II, en mode ouvert, multicentrique, avec double conversion parallèle de receveurs pédiatriques stables de greffe du foie	Dose orale individualisée (tacrolimus – concentrations minimales de 5 à 15 ng/ml). Prograf (à libération immédiate) b.i.d ou Advagraf (à libération prolongée) 1 f.p.j. pour 7 jours suivi par une étude d'innocuité sur le long terme.	19	9 (5-13)	H = 6 F = 13	11/8/8/0

B = Blancs; N = Noirs, O = Orientaux, A = autres

Résultats de l'étude

Receveurs de transplantation hépatique

Dans l'étude FG-506E-11-03, le critère d'efficacité principal était le taux d'évènement des patients souffrant de RACB lors des 24 premières semaines (selon l'évaluation de biopsie locale) et à 12 mois. Les échecs thérapeutiques ont également été évalués dans l'étude FG-506E-11-03 ainsi que la survie du patient et du greffon.

Pour le critère d'efficacité principal des RACB à 24 semaines, les taux d'évènements de RACB locaux (analyse de Kaplan-Meier) étaient de 32,6 % pour le groupe Advagraf et de 29,3 % pour le groupe Prograf. La différence dans les taux d'évènements (Advagraf moins Prograf) était de 3,3 % avec 95 % d'intervalle de confiance [IC] de -5,7 % à 12,3 % [Tableau 19]. L'IC pour la différence entre les groupes de traitement se trouvait dans la marge de non-infériorité prédéfinie de 15 %, démontrant ainsi la non-infériorité d'Advagraf vs Prograf.

La fréquence globale des évènements RACB et les taux d'évènement d'épisodes de RACB à 12 mois étaient similaires aux résultats de 24 semaines et étaient similaires pour les deux groupes de

traitement. Globalement, la fréquence globale des évènements RACB et les taux d'évènement d'épisodes de RACB à 12 mois étaient similaires aux résultats de 24 semaines et étaient similaires pour les deux groupes de traitement. De même, la différence dans les taux d'évènements (Advagraf moins Prograf) était de 3,3 % avec un IC de 95 % de -5,9 % à 12,5 % à 12 mois.

Tableau 20 : Taux d'évènement des patients atteints de RACB local lors des premières 24 semaines et à 12 mois dans l'étude FG-506E-11-03		
	Advagraf (libération prolongée)/corticostéroïde (n = 237)	Prograf (libération immédiate)/corticostéroïde (n = 234)
Taux d'évènement de RACB (FAS) - 24 semaines	32,6 %	29,3 %
Différence entre les traitements† IC à 95 % valeur p‡	3,3 % -5,7 %, 12,3 % 0,354	
Taux d'évènement de RACB (FAS) - 12 mois	33,8 %	30,5 %
Différence entre les traitements† IC à 95 % valeur p‡	3,3 % -5,9 %, 12,5 % 0,356	
Fréquence des RACB (12 mois)	29,5 %	26,9 %
Différence entre les traitements† IC à 95 % valeur p‡	2,6 % -5,5 %, 10,7 % 0,490	

RACB : rejet aigu confirmé par biopsie; FAS : série complète des analyses;

† Taux du groupe Advagraf moins le taux du groupe Prograf

‡ Test Wilcoxon-Gehan pour une différence entre les traitements sur 24 semaines

Dans l'étude de phase III, le taux d'évènement des patients souffrant de RACB local à 12 mois était similaire avec Advagraf et Prograf. La différence dans les taux d'évènements (Advagraf moins Prograf) était de 2,6 % avec un IC de 90 % de -5,5 % à 10,7 %.

Les taux de survie du patient d'après les estimations de Kaplan-Meier étaient similaires à 24 semaines (Advagraf : 92,2 %; Prograf : 93,5 %) et 12 mois après la transplantation (Advagraf : 89,2 %; Prograf : 90,8 %) [Tableau 21]. Les taux de survie du patient d'après les estimations de Kaplan-Meier étaient également similaires à 24 semaines et 12 mois après la transplantation.

Les taux de survie du greffon d'après les estimations de Kaplan-Meier étaient similaires à 24 semaines (Advagraf : 88,8 %; Prograf : 89,1 %) et 12 mois après la transplantation (Advagraf : 85,3 %; Prograf : 85,3 %). Les taux de survie du greffon d'après les estimations de Kaplan-Meier étaient également similaires à 24 semaines et 12 mois après la transplantation.

Tableau 21 : Estimations de Kaplan-Meier de la survie du patient et de la survie du greffon dans l'étude FG-506E-11-03		
Paramètre	Advagraf (n = 237)	Prograf (n = 234)
Survie du patient		
24 semaines	92,2 %	93,5 %
12 mois	89,2 %	90,8 %
Survie du greffon		
24 semaines	88,8 %	89,1 %
12 mois	85,3 %	85,6 %

Dans une analyse post-hoc de l'étude FG-506E-11-03, étude des receveurs de première greffe du foie (n = 571), un taux de mortalité supérieur à 12 mois a été observé chez les patients femmes traitées avec Advagraf (14/76, 18,4 %) en comparaison avec les patients femmes traitées avec Prograf (5/64, 7,8 %) ou les patients hommes traités avec Advagraf (11/161, 6,8 %).

Receveurs de transplantation passés de Prograf à Advagraf

D'après les données issues d'études randomisées, comparatives, ouvertes de phase II, les receveurs adultes et pédiatriques de transplantation hépatique sont passés sans danger de Prograf (deux fois par jour) à Advagraf (une fois par jour) à raison d'une dose quotidienne totale de 1:1 (mg:mg), tout en continuant de bénéficier de taux adéquats de tacrolimus dans le sang entier. La majorité des patients de ces études n'ont pas nécessité d'ajustement posologique d'Advagraf (formulation à libération prolongée) dans la phase précoce après la conversion. Les estimations de Kaplan-Meier de survie du patient et du greffon à 4 ans pour l'étude 02-0-160 étaient de 94,4 % et 94,7 %, et 93,0 % pour la survie du patient et du greffon après 5 ans dans l'étude 02-0152 (Tableau 22).

Tableau 22 : Survie des patients et des greffons parmi des receveurs de transplantation stables 4 ou 5 ans après le passage de Prograf (formulation à libération immédiate) à Advagraf (formulation à libération prolongée)		
	Survie du patient	Survie du greffon
Étude 02-0-160 des receveurs pédiatriques de greffe du foie (4 ans)	94,4 %	94,4 %
Étude 02-0-152 des receveurs adultes de greffe du foie (5 ans)	94,7 %	93,0 %

Dix-huit receveurs pédiatriques stables de greffe du foie (de 5 à 13 ans) sont passés de Prograf à Advagraf à raison d'une dose quotidienne totale de 1:1 (mg:mg). Les erreurs de posologie étaient la principale raison d'ajustements de la dose après la conversion. 16 patients étaient concernés par la prolongation de 5 ans de l'étude. Aucun épisode de rejet aigu ou d'insuffisance du greffon n'a été signalé, aucun décès et aucun abandon de l'étude par un patient en raison d'un évènement indésirable lors des 2 années après la conversion. Des augmentations significatives des doses d'Advagraf ont été observées lors de cet essai clinique, de 4,0 mg par jour en moyenne au début de l'étude, à 8,0 mg par jour en moyenne à la fin de la période d'étude de 4 ans.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Études animales

Suivant une transplantation, le mécanisme primaire de rejet implique l'activation des lymphocytes T et la formation subséquente de certains facteurs tels que l'interleukine-2 (IL-2). Le tacrolimus inhibe l'activation des lymphocytes T chez les animaux aussi bien que chez l'humain, surtout l'activation dépendante du calcium. Dans les cultures de tissus, la concentration minimale inhibitrice du tacrolimus apte à empêcher la stimulation antigénique des lymphocytes T se situe entre 0,1 nM et 0,3 nM. Le tacrolimus interfère avec la formation du facteur de transcription active NF-AT (facteur nucléaire des lymphocytes T activés) et inhibe la formation de lymphokines telles que l'IL-2, l'IL-3, l'IL-4 et l'interféron- γ . L'immunosuppression en est le résultat net.

On a mené des études de pharmacologie et d'innocuité chez des souris, des rats, des chiens, des chats et des lapins, ainsi que sur divers tissus *in vitro*, dans le cadre du programme de mise au point de Prograf (formulation à libération immédiate) en capsules à libération immédiate aux fins de transplantations hépatique et rénale.

Aux doses de 0,32 à 3,2 mg/kg administrées par voie intraveineuse, ainsi qu'aux doses per os de 3,2 à 32 mg/kg, le tacrolimus a exercé peu d'effets sur l'activité générale et sur le système nerveux central, ainsi que peu ou pas d'effets sur les systèmes nerveux somatique et autonome et sur le muscle lisse.

Chez le chien et le chat, la plupart des effets du tacrolimus i.v. ont également été observés avec la formulation i.v. de tacrolimus-placebo. Le tacrolimus intraveineux, à raison de doses $\geq 0,1$ mg/kg, a augmenté la fréquence respiratoire chez le chien seulement; le tacrolimus i.v. a donné lieu à une diminution de la pression sanguine de 0,1 mg/kg chez le chien et, dans une moindre mesure, de 3,2 mg/kg chez le chat. On a également observé cet effet avec le tacrolimus per os chez le rat à la dose de 32 mg/kg. Le tacrolimus i.v. a entraîné une diminution de la fréquence cardiaque aux doses $\geq 0,1$ mg/kg chez le chien et aux doses $\geq 0,32$ mg/kg chez le chat, ainsi qu'à la dose de 3,2 mg/kg chez le rat. Pour le tacrolimus per os, cet effet ne s'est manifesté qu'aux doses de 10 et 32 mg/kg chez le rat. Chez le chien, on a constaté une diminution du débit sanguin dans l'artère fémorale après administration d'une dose de tacrolimus i.v. $\geq 0,1$ mg/kg, tandis que chez le chat, la dose i.v. de 3,2 mg/kg a produit une augmentation du débit sanguin dans l'artère carotide.

L'administration intraveineuse de tacrolimus à des doses $\geq 1,0$ mg/kg a entraîné une augmentation de la sécrétion salivaire induite par la pilocarpine chez le lapin, mais une diminution de la sécrétion des sucs gastriques chez le rat. Par contre, la dose de 3,2 mg/kg a produit une accumulation de liquide intestinal et a légèrement inhibé la vitesse du transit gastro-intestinal chez le rat. Le tacrolimus intraveineux n'a pas modifié la sécrétion biliaire ni occasionné d'irritation de la muqueuse gastrique chez le rat. Par ailleurs, le tacrolimus per os n'a pas modifié la vitesse du transit intestinal ni l'accumulation de liquide intestinal chez le rat. Le temps de saignement chez la souris et le temps de prothrombine, et le temps de céphaline activée chez le rat n'ont pas été modifiés par le tacrolimus intraveineux ou per os. Le tacrolimus n'a pas influé sur l'adénosine-diphosphate (ADP) ni sur l'agrégation plaquettaire induite par le collagène chez le lapin, ni entraîné d'hémolyse sanguine chez le lapin. Chez le rat, le tacrolimus per os, à

raison de 32 mg/kg, a produit une légère augmentation du volume urinaire et de l'excrétion de Na⁺ mais pas de l'excrétion du K⁺, du Cl⁻ ou de l'acide urique. On n'a pas observé cet effet avec le tacrolimus intraveineux à la dose de 3,2 mg/kg. Chez le rat, le tacrolimus per os n'a pas influé sur l'œdème des pattes causé par la carraghénine.

Suivant l'administration de tacrolimus per os marqué au ¹⁴C à des rates gravides ou qui allaitaient, on a retrouvé d'infimes quantités de tacrolimus dans le foie des fœtus ainsi que dans le lait maternel, respectivement.

Suivant l'administration de tacrolimus marqué au ¹⁴C par voie intraveineuse ou orale à des rats, plus de 95 % de la radioactivité totale a été récupérée dans les urines et les fèces. D'infimes quantités de tacrolimus non métabolisé, ainsi que de minuscules quantités de divers métabolites ont été décelées dans les urines, les fèces et la bile, ce qui indique que le médicament subit un métabolisme important. *Selon les études in vitro*, le principal métabolite du tacrolimus chez l'humain et les animaux est le tacrolimus 13-déméthylé.

Le tacrolimus sous forme de Prograf (formulation à libération immédiate) a prolongé significativement la survie de l'hôte et du greffon transplanté dans les modèles animaux de foie, rein, cœur, intestin grêle, poumon, pancréas, îlots pancréatiques, moelle osseuse, peau, membre, cornée et trachée. Dans la plupart des études, on a eu recours à un éventail de doses, allant de 0,1 à 1 mg/kg/jour, administrées p.o. ou par voie i.v., et ce, selon différents schémas posologiques (administration pré- et postchirurgicale de courte comme de longue durée).

Dans un contexte d'évaluation du lien entre la concentration maximale et l'aire sous la courbe (ASC) à l'état d'efficacité, on a mené une étude pour évaluer l'effet du tacrolimus dans la prévention du rejet d'allogreffes cutanées, lorsque le médicament est administré en un bolus (comparable à celui de la préparation à libération immédiate) ou en perfusion continue (à raison d'un profil à libération prolongée un peu représentatif de la préparation à libération prolongée). Dans cette étude, des greffons de lambeaux cutanés prélevés d'oreilles de rats Fisher ont été transplantés sur le thorax de receveurs MCH-incompatibles (rats WKAH). Le tacrolimus (0,01 mg/kg, 0,1 mg/kg, 1,0 mg/kg) ou un placebo était administré à quatre groupes de rats mâles (7 ou 8/groupe) par injections bolus quotidiennes par voie intramusculaire (i.m.) ou par perfusion intraveineuse continue (i.v.) pendant 14 jours au moyen de pompes mini-osmotiques à partir du jour de la transplantation du greffon. La durée de survie médiane des allogreffes était calculée en jours écoulés après la transplantation (Tableau 23).

Tableau 23 : Effet du tacrolimus (FK506) sur la survie d'allogreffes cutanées chez le rat				
	Dose i.m.		Dose i.v.	
	n	DSM (jours)	n	DSM (jours)
Témoins (placebo)	7	5	7	6
FK506 0,01 mg/kg	7	6	7	7
FK506 0,1 mg/kg	8	10	8	10*
FK506 1,0 mg/kg	8	20**	8	22**

*p < 0,05; **p < 0,01 vs chaque témoin; i.m. : injection intramusculaire; i.v. : perfusion intraveineuse; DSM : durée de survie médiane exprimée en jours après la transplantation

À chacune des doses administrées, aucune différence significative n'a été notée quant à la durée de survie médiane des allogreffes cutanées entre les rats qui ont reçu le tacrolimus par injections bolus intramusculaires et ceux qui ont reçu la perfusion intraveineuse continue, ce qui confirme le concept voulant que l'exposition totale (c.-à-d., l'ASC) soit l'élément crucial de l'efficacité d'une formulation à libération prolongée.

Études chez l'humain

Le profil pharmacocinétique du tacrolimus sous la forme de Prograf (formulation à libération immédiate) après administration par voie intraveineuse ou orale est bien défini³. Le tacrolimus sous forme de Prograf (formulation à libération immédiate) requiert une administration biquotidienne. Le tacrolimus en formulation à libération prolongée (Advagraf) a été mis au point en tant que formulation à prise quotidienne unique le matin. Les données amassées jusqu'à présent sur le tacrolimus sous forme de Prograf (formulation à libération immédiate) indiquent que l'exposition totale à raison d'un intervalle posologique établi en fonction de l'ASC ou par dosage de la concentration du médicament à partir d'échantillons de sang entier est le facteur le plus important pour déterminer le risque de rejet aigu après une transplantation d'organe.

Par contre, les concentrations maximales de tacrolimus dans le sang entier (C_{max}) lorsqu'il est administré sous forme de Prograf (formulation à libération immédiate) ne semblent pas être prédictives d'un risque de rejet aigu confirmé par biopsie ou de la probabilité de survenue d'un effet indésirable. Aucun lien statistiquement significatif entre les concentrations maximales de tacrolimus dans le sang entier, la survenue d'effets indésirables ou un phénomène de rejet confirmé par biopsie n'a été mis en évidence à la suite d'une analyse de régression Cox (le délai avant la survenue de la première manifestation servant de variable dépendante et la valeur maximale du pic des concentrations servant de covariable) des données provenant de 181 receveurs de transplantation rénale ayant reçu Prograf (formulation à libération immédiate). Cependant, bien qu'elle ne soit pas prédictive d'un quelconque effet indésirable particulier, une C_{max} plus élevée pourrait potentiellement accroître le risque global sur le plan de l'innocuité.

Les objectifs biopharmaceutiques visés dans le contexte de la mise au point d'une formulation monoquotidienne de tacrolimus étaient donc l'atteinte d'une ASC relative en fonction de celle de Prograf (formulation à libération immédiate) et à l'intérieur des critères d'équivalence, ainsi que d'une C_{max} égale ou moindre par comparaison à celle de Prograf (formulation à libération immédiate). De plus, l'élaboration clinique d'une formulation monoquotidienne exige une bonne corrélation entre la concentration minimale par rapport à l'ASC [similairement à ce qui est obtenu avec Prograf (formulation à libération immédiate)] et un même éventail de concentrations minimales cibles analogues à celles de Prograf (formulation à libération immédiate), tout en ayant recours au même système de surveillance thérapeutique.

Les paramètres pharmacocinétiques de la formulation à libération prolongée de tacrolimus (Advagraf) ont fait l'objet d'études auprès de patients (voir Tableau 7). Les résultats indiquent que le même type de surveillance thérapeutique que celui employé avec Prograf (formulation à libération immédiate) convient dans le cas de la formulation à libération prolongée de tacrolimus. De plus, le même éventail de valeurs minimales cibles utilisées avec Prograf (formulation à libération immédiate) convient dans le cas de la formulation à libération prolongée de tacrolimus. Chez les patients après conversion, l'exposition au tacrolimus (ASC_{0-24}) à l'état d'équilibre s'avère non seulement équivalente entre Prograf (formulation à libération immédiate) et la

formulation à libération prolongée, mais elle favorise aussi la prophylaxie continue du rejet d'organe (Tableau 24). Les données issues des études auprès de receveurs de transplantation indiquent que l'administration monoquotidienne de la formulation à libération prolongée de tacrolimus donne lieu à des valeurs de C_{max} constamment moindres que celles associées à l'administration biquotidienne de Prograf (formulation à libération immédiate). De plus, les profils pharmacocinétiques de la formulation à libération prolongée de tacrolimus n'ont fait foi d'aucun signe de libération accélérée de la dose (c.-à-d., libération plus rapide de la dose complète à partir de la forme posologique) lors de tout traitement.

Tableau 24 : Paramètres biopharmaceutiques relatifs (ASC₀₋₂₄) à l'état d'équilibre			
Population étudiée	n	Advagraf (à libération prolongée) / Prograf (à libération immédiate) (rapport des moyennes des moindres carrés)	IC à 90 %
Greffés rénaux adultes	66	95,0 %	90,7 % ; 99,4 %
Greffés hépatiques adultes	62	88,8 %	85,4 % ; 92,3 %
Greffés hépatiques pédiatriques	18	100,9 %	90,8 % ; 112,1 %

Base de patients : Receveurs stables de transplantation passés de Prograf (formulation à libération immédiate) à la formulation à libération prolongée de tacrolimus (Advagraf). Les paramètres de moyennes des moindres carrés ont été générés selon le modèle d'analyse de covariance des variables d'ANOVA. Le rapport des moyennes paramétriques et les intervalles de confiance à 90 % consistent en des paramètres à transformation logarithmique naturelle (exprimés en pourcentage) retransformés à l'échelle linéaire. Pour toutes les études auprès de sujets adultes, les données représentent une comparaison des deux profils à l'état d'équilibre pour chacun des médicaments. IC : Intervalle de confiance

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée auprès de femmes enceintes. Le tacrolimus traverse la barrière placentaire; les nourrissons exposés au tacrolimus *in utero* risquent de naître prématurément et de présenter des anomalies/malformations congénitales, un faible poids à la naissance et une souffrance fœtale. Son administration durant la grossesse a été reliée à des cas d'accouchement avant terme, d'hyperkaliémie néonatale et de dysfonction rénale. Le tacrolimus peut aggraver l'hyperglycémie chez les femmes enceintes atteintes de diabète (y compris de diabète gestationnel). Surveiller régulièrement la glycémie maternelle. Le tacrolimus peut exacerber l'hypertension chez les femmes enceintes et accentuer la pré-éclampsie. Surveiller et maîtriser la tension artérielle. Les femmes et les hommes en âge de procréer doivent envisager l'utilisation d'une méthode contraceptive appropriée avant l'instauration du traitement par le tacrolimus. Advagraf ne devrait être administré en période de grossesse que si les bienfaits escomptés pour la mère l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus.

Dans un essai de l'Université de Pittsburgh, onze receveuses de transplantation qui avaient fait l'objet d'un traitement d'entretien au tacrolimus en période de grossesse ont accouché de douze bébés, l'une d'entre elles ayant conçu deux fois. Ces patientes avaient reçu du tacrolimus, d'une semaine à 20 mois, avant de concevoir. Dix des grossesses furent menées à terme, quatre naissances ayant eu lieu par césarienne. Les nouveau-nés n'ont accusé aucun retard de croissance ou anomalies congénitales, mais la majorité d'entre eux souffraient d'hyperkaliémie, problème qui s'est résorbé au bout de 24 à 48 heures, et ce, sans effets indésirables. Deux bébés (prématurés de 22 et de 24 semaines) sont décédés peu après la naissance. Dans un cas, diabète,

hypertension et protéinurie avaient compliqué la grossesse, alors que dans l'autre, une infection à CMV avait nécessité un traitement au ganciclovir. On a par ailleurs fait état d'un nouveau-né atteint d'anurie passagère associée à une forte concentration sanguine de tacrolimus dans le cordon ombilical, bien que la fonction rénale soit revenue à la normale en l'espace d'une semaine. On a rapporté également le cas d'une femme de 28 ans, mère d'un garçon en bonne santé, qui avait dû recevoir une corticothérapie par injections bolus ainsi que de plus fortes doses de tacrolimus en raison d'un rejet de greffon hépatique. Dans ce cas, la concentration plasmatique du médicament relevée dans le cordon ombilical était à peu près la moitié de celle mesurée dans le plasma de la mère.

TOXICOLOGIE

Le profil de toxicologie du tacrolimus est bien défini et il a été établi dans le cadre du programme de mise au point de Prograf (formulation à libération immédiate). Aucune étude supplémentaire de toxicologie n'a été menée dans le cadre de la mise au point de la formulation à libération prolongée du tacrolimus (Advagraf). Les Tableaux 25-27 présentés ci-après et issus de la monographie de Prograf font la synthèse des données toxicologiques.

Toxicologie aiguë

Tableau 25 : Études de toxicologie aiguë du tacrolimus chez le rat et le babouin					
Espèce	Nbre/groupe (M/F)	Voie	Gamme des doses (mg/kg)	Signes évidents de toxicité	DL ₅₀ (mg/kg)
Rat, Sprague-Dawley	5/5	Gavage	32-320	Tremblements, ptose, salivation, hyperréactivité, diminution de la motilité spontanée	134 (M) 194 (F)
	5/5	i.v.	10-100	Hématurie, position couchée, ptose, hyperréactivité, salivation, diminution de la motilité	57,0 (M) 23,6 (F)
Rat, Sprague-Dawley (âgés de 21 jours)	5/5	Gavage	10-320	Hyperréactivité, salivation, diminution de la motilité	70 (M) 32-100 (F)
Babouin	1/1	Gavage	5-250	Position blottie, vomissements	ND*
	1/1	i.v.	2-50	Affaiblissement et épuisement : 1 de 2	ND*

*Non déterminé

Toxicité des doses répétées

Tableau 26 : Aperçu des études de toxicologie sur l'administration de doses répétées de tacrolimus						
Espèce	Souche	Nbre/ groupe	Voie	Dose (mg/kg/jour)	Durée (semaines)	NOAEL (mg/kg/jour)
Rat	CrI:CD(SD)BR	20/sexe	Gavage	0; 0,15; 0,5; 1,5	52	0,15
	CrI:CD(SD)BR	12/sexe	Gavage	0; 0,32; 1; 3,2	13	1
	Jcl:SD †	12/sexe	Gavage	0; 0,32; 1; 3,2	4	0,32
	CrI:SC(SD)BR	12/sexe	i.v.	0; 0,032; 0,1; 0,32; 1	4	0,032
Babouin	<i>Espèce Papio.</i>	4/sexe	Gavage	0; 1; 3,2; 10	52	1
		3/sexe	Gavage	0; 18; 36	13	-
		3/sexe	Gavage	0; 1; 3; 6; 9	13	1
		3/sexe	i.v.	0; 0,5; 1; 2	4	-

NOAEL (pour No Observable Adverse Effect Level) = niveau sans effet indésirable observable

† Rats immatures

Dans les deux cas, rats et babouins ont présenté un profil toxicologique semblable suivant l'administration par voie orale ou intraveineuse de tacrolimus. Chez le rat comme chez le babouin, les effets toxiques observés après l'administration intraveineuse étaient évidents aux doses plus faibles que ceux notés après l'administration orale. De même, des effets toxiques ont été observés à des doses plus faibles chez le rat que chez le babouin. Les principaux organes cibles où se sont manifestés les effets toxiques étaient le rein, les îlots pancréatiques de Langerhans et le pancréas exocrine, la rate, le thymus, le tractus gastro-intestinal et les ganglions lymphatiques. En outre, on a noté des diminutions dans les paramètres érythrocytaires. Des effets tels que l'atrophie de la rate, des ganglions lymphatiques et du thymus pourraient refléter l'activité immunosuppressive du tacrolimus. Chez le rat, l'administration prolongée de fortes doses de tacrolimus par voie orale s'est soldée par des altérations des organes génitaux ainsi que par des modifications du glaucome/des yeux.

Génotoxicité

Lors des tests du pouvoir mutagène *in vitro* du médicament sur des bactéries (*Salmonella* et *E. coli*) ou des mammifères (cellules de poumon de hamster chinois), on n'a noté aucun signe de génotoxicité. Au cours des tests du pouvoir mutagène *in vitro* du médicament sur des cellules CHO/HGRPT et des tests du pouvoir clastogène *in vivo* chez des souris, le tacrolimus n'a entraîné aucune synthèse imprévue d'ADN dans les hépatocytes de rongeurs.

Cancérogénicité

On a mené des études de cancérogénicité alimentaire chez le rat (104 semaines) et chez la souris (80 semaines). Dans l'étude chez le rat, on n'a observé aucune augmentation de l'incidence de tumeurs comparativement aux animaux témoins contemporains et l'incidence de toutes les tumeurs se situait dans la gamme des groupes témoins historiques. De même dans l'étude chez la souris, le tacrolimus n'a pas été associé à une incidence plus marquée de tumeurs et l'on n'a pas signalé une incidence de tumeurs qui répondaient à la dose administrée, comparativement aux

animaux témoins.

Toxicité pour la reproduction et le développement

On a évalué la toxicité du tacrolimus pour la reproduction dans le cadre d'études comme suit : segment 1 (rats); segment 2 (rats et lapins) et segment 3 (rats). Le Tableau 27 ci-après fait le résumé de ces études.

Tableau 27 : Études de la toxicité pour la reproduction et le développement portant sur le tacrolimus administré par voie orale			
Étude	Dose orale (mg/kg/jour)	Constatations principales	
		Géniteurs	Génération F1
Segment 1, rat	0,32	Aucun effet notable	Aucun effet notable
	1	Mise bas incomplète	Aucun effet notable
	3,2	↓ du poids corporel et ↓ de la consommation alimentaire ↓ de l'indice de copulation chez les mâles ↑ de l'intervalle entre les copulations Mise bas incomplète ↑ du diestrus chez la femelle	Une certaine létalité; ↓ des implantations ↑ des pertes post-implantations ↓ de la viabilité embryonnaire/progéniture
Segment 2, rat	0,32	Aucun effet notable	Aucun effet notable
	1	Aucun effet notable	↓ de poids corporel des fœtus
	3,2	Une certaine létalité; ↓ du poids corporel et ↓ de la consommation alimentaire	↓ de poids corporel des fœtus ↑ des pertes post-implantations ↓ de la viabilité de la progéniture ↑ des altérations du squelette
Segment 2, lapin	0.1	↓ du poids corporel	Aucun effet notable
	0,32	↓ du poids corporel Avortements	↑ des altérations de développement
	1	↓ du poids corporel Avortements	↑ des altérations de développement ↑ des pertes post-implantations ↓ des fœtus viables ↑ des altérations morphologiques
Segment 3, rat	0,32; 1	Aucun effet notable	Aucun effet notable
	3,2	↓ du poids corporel	↓ du poids corporel

L'administration du tacrolimus par voie sous-cutanée à des rats mâles à des doses de 2 ou 3 mg/kg/jour (1,6 à 6,4 fois l'intervalle posologique clinique basé sur la surface corporelle) a entraîné une diminution proportionnelle à la dose du nombre de spermatozoïdes.

Études spéciales

On a évalué sur des souris la toxicité aiguë de produits thermodégradables et photodégradables connus du tacrolimus administrés par voie i.v., soit un tautomère du tacrolimus, des composés apparentés et un métabolite du tacrolimus. La toxicité aiguë de ces composés ne s'est pas révélée supérieure à celle du tacrolimus sous forme de médicament grand format ou de préparation i.v.

Les études sur le pouvoir antigénique n'ont résulté en aucune formation d'anticorps chez la souris, ni réaction cutanée, sensibilisation ou réaction d'hypersensibilité retardée.

Chez le rat, le tacrolimus a entraîné des effets toxiques réversibles et reliés à la dose sur les cellules des îlots pancréatiques, mais aucun effet sur la fonction pancréatique exocrine.

Le pouvoir irritant de la formulation i.v. du tacrolimus s'est révélé semblable à celui de l'acide acétique à 0,425 %.

RÉFÉRENCES

1. Alloway R, et al. Conversion of stable kidney transplant recipients from a twice daily Prograf based regimen to a once daily modified release tacrolimus based regimen. *Transplant Proc.* 2005 Mar 37(2):867-70.
2. Alloway R, Steinberg S, Khalil K, et al. Two years postconversion from a Prograf-based regimen to a once-daily tacrolimus extended-release formulation in stable kidney transplant recipients. *Transplantation* 2007;83:1648-51.
3. CDC: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices: Use of vaccines and immune globulins in persons with altered immunocompetence. *MMWR* 2002;51(RR-2):22-23.
4. Cumulative Analysis of Pregnancy During Use of Systemic Tacrolimus. Global Astellas Group, 2017.
5. Florman S, Alloway R, Kalayoglu M, et al. Once-Daily Tacrolimus Extended Release Formulation: Experience at 2 Years Postconversion From a Prograf-Based Regimen in Stable Liver Transplant Recipients. *Transplantation* 2007; 83: 1639-1642.
6. Florman S, Alloway R, Kalayoglu K, et al. Conversion Stable Liver Transplant Recipients From a Twice-Daily Prograf-Based Regimen to a Once-Daily Modified Release Tacrolimus-Based Regimen. *Transplantation* 2005; 37: 1211-1213.
7. Heffron T.G, Pescovitz M.D, Florman S et al. Once-Daily Tacrolimus Extended-Release Formulation: 1-Year Post-Conversion in Stable Pediatric Liver Transplant Recipients. *Amer Jour of Trans* 2007; 7: 1609-1615.
8. Jusko WJ, Thomson AW, Fung J, McMaster P, Wong SH, Zylber-Katz E et al. Consensus document: Therapeutic monitoring of tacrolimus (FK-506). *Ther Drug Monit* 1995 Dec; 17(6):606-14.
9. Jusko WJ. Analysis of tacrolimus (FK 506) in relation to therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit* 1995 Dec; 17(6):595-601.
10. McMaster P, Mirza DF, Ismail T, Vennarecci G, Patapis P, Mayer AD. Therapeutic drug monitoring of tacrolimus in clinical transplantation. *Ther Drug Monit* 1995 Dec; 17(6):602-5.
11. Prograf[®] tacrolimus immediate release capsules, tacrolimus injection (for intravenous infusion only), Product Monograph, Markham, ON. Astellas Pharma Canada, Inc, August 27, 2009.
12. Silva HT, Yang HC, Abouljoud M, et al. One-year results with extended-release tacrolimus/MMF, tacrolimus/MMF and cyclosporine/MMF in de novo kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2007; 7:595-608.
13. Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate in solid organ transplant recipients. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46(1):13-58.
14. Trunecka P, Boillot O, Seehofer D, et al. Once-Daily Prolonged-Release Tacrolimus (ADVAGRAF) Versus Twice-Daily Tacrolimus (PROGRAF) in Liver Transplantation. *Am J Transplant* 2010; 10: 2313-2323.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr Advagraf®
tacrolimus encapsulé à libération prolongée

Veillez lire attentivement les renseignements qui suivent avant de commencer à prendre Advagraf ainsi que chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance.

Ce dépliant est la partie III d'une « monographie de produit » qui a été publiée lorsqu'Advagraf® a été approuvé pour la vente au Canada et il a été conçu particulièrement à l'intention des consommateurs. Ce dépliant constitue un aperçu et ne vous fournira pas tous les renseignements sur Advagraf. Si vous avez des questions au sujet du médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Advagraf est la marque de commerce du tacrolimus encapsulé à libération prolongée. Advagraf aide à empêcher votre corps de rejeter le rein ou le foie que vous avez reçu. Advagraf s'utilise en concomitance avec des corticostéroïdes surréniaux (foie et rein) et du mycophénolate mofétil (rein).

Les effets de ce médicament :

Le système immunitaire de votre organisme est votre système de défense. L'immunité est la façon dont l'organisme se protège contre les infections et d'autres matières étrangères. Après une transplantation, le système immunitaire perçoit le nouvel organe comme un corps étranger, et ainsi, tente de le rejeter. Advagraf est un médicament antirejet qui favorise l'acceptation par l'organisme, de l'organe que vous avez reçu.

Les circonstances dans lesquelles il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas Advagraf si vous êtes allergique à l'un des ingrédients d'Advagraf (voir « Les ingrédients non médicinaux importants sont les suivants : »).

L'ingrédient médicinal est :


Tacrolimus


Les ingrédients non médicinaux sont les suivants :


éthylcellulose, hypromellose, stéarate de magnésium, lactose, laurylsulfate de sodium, gélatine, dioxyde de titane et oxyde ferrique.


Les formes posologiques sont :

Advagraf est présenté sous forme de capsules à libération prolongée, à prendre une fois par jour. Une capsule contient soit 0,5 mg, 1 mg, 3 mg ou 5 mg de tacrolimus.

La capsule de 0,5 mg possède une coiffe jaune pâle et un corps orange. La capsule porte en rouge le logo «  647 » sur son corps et la mention « 0.5 mg » sur sa coiffe.

La capsule de 1 mg possède une coiffe blanche et un corps orange. La capsule porte en rouge le logo «  677 » sur son corps et la mention « 1 mg » sur sa coiffe.

La capsule de 3 mg possède une coiffe orange et un corps orange. La capsule porte en rouge le logo «  637 » sur son corps et la mention « 3 mg » sur sa coiffe.

La capsule de 5 mg possède une coiffe rouge grisâtre et un corps orange. La capsule porte en rouge le logo «  687 » sur son corps et la mention « 5 mg » sur sa coiffe.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Seuls les médecins expérimentés dans le traitement avec les immunosuppresseurs devraient prescrire Advagraf dans la prise en charge de transplantations d'organe. Advagraf réprime le système immunitaire de votre corps. Par conséquent, il peut accroître votre vulnérabilité aux infections et à certains types de cancers, notamment le cancer de la peau et le cancer des ganglions lymphatiques (lymphome). Portez des vêtements protecteurs et utilisez un écran solaire offrant un facteur de protection solaire élevé (FPS ≥ 30) pour limiter l'exposition à la lumière du soleil et aux rayons UV. Cependant, le fait de développer un cancer lié à la prise d'un médicament antirejet n'est pas fréquent.

AVANT de commencer le traitement avec Advagraf, assurez-vous que vous prenez la bonne dose et la bonne formulation de tacrolimus (Advagraf, tacrolimus encapsulé à libération prolongée) et d'avoir informé votre médecin de tout ce qui suit :

- si vous avez déjà éprouvé des réactions indésirables, inhabituelles ou allergiques après avoir reçu du Prograf®, de l'Advagraf ou du tacrolimus;
- vous lui avez bien mentionné tous les autres médicaments ou traitements que vous prenez, y compris tous les médicaments achetés en vente libre et tous les remèdes maison ou de plantes médicinales.
- si vous avez un trouble cardiaque, ou un allongement congénital ou acquis de l'intervalle QT;
- vous lui avez mentionné tous vos autres problèmes de santé, y compris les troubles rénaux et/ou hépatiques, dont vous souffrez actuellement ou que vous avez eus dans le passé;
- si vous êtes enceinte ou envisagez de le devenir, ou si vous allaitez présentement. Advagraf peut causer des anomalies fœtales ainsi que des malformations congénitales. Pendant votre traitement avec Advagraf, vous **devez éviter de devenir enceinte**, car on ignore les effets qu'il peut avoir sur votre grossesse et sur le fœtus. Vous devez utiliser une méthode de contraception fiable avant et durant votre traitement par Advagraf, de même que pendant une période de 6 semaines suivant l'arrêt de votre traitement. Il ne faut pas allaiter durant le traitement avec Advagraf étant donné que le médicament passe dans le lait maternel. Si vous devenez enceinte ou si vous engendrez un enfant pendant que vous prenez Advagraf, il est important d'en aviser sans tarder votre médecin. Il est recommandé de ne pas prendre Advagraf si vous êtes enceinte ou le devenez. Cependant, ne cessez jamais votre traitement par Advagraf sans en parler d'abord à votre médecin.
- si vous souffrez de galactosémie, une maladie héréditaire rare, de déficit en lactase de Lapp ou d'un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose, car ce produit renferme du lactose.

Advagraf peut causer le diabète sucré d'apparition récente chez les patients ayant subi une transplantation rénale. Votre médecin peut prescrire des tests afin de surveiller votre glycémie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Certains médicaments et même certains aliments peuvent affecter la manière dont Advagraf agit. Après avoir commencé à prendre Advagraf :

- Assurez-vous d'avoir mentionné à votre équipe de transplantation, votre médecin de famille, votre dentiste, votre pharmacien ainsi qu'à tout autre professionnel de la santé qui vous traite, le nom de tous les médicaments que vous prenez. Cela est la seule façon dont votre équipe de soins de santé peut aider à éviter que des interactions médicamenteuses soient graves. Assurez-vous qu'on vous informe si vous devez cesser ou continuer votre traitement avec le ou les autres médicaments que vous prenez.
- Consultez toujours votre équipe de transplantation avant de commencer à prendre tout nouveau médicament et tout nouveau produit médicamenteux que vous pouvez vous procurer en vente libre, y compris les suppléments à base de plantes médicinales, surtout le millepertuis (*Hypericum perforatum*), les extraits de *Schisandra sphenanthera*, les vitamines et les remèdes maison.
- Pendant votre traitement avec Advagraf, **ne recevez aucun vaccin sans en avoir reçu l'autorisation de votre équipe de transplantation**. Un tel vaccin peut ne pas agir aussi bien qu'il le devrait ou risque d'entraîner de graves effets secondaires.
- Il faut éviter la consommation élevée de potassium lors du traitement avec Advagraf.
- Ne mangez et ne buvez aucun produit contenant du pamplemousse ou du jus de pamplemousse conjointement avec votre médicament à moins d'y avoir été autorisé par votre équipe de transplantation.

Non seulement les autres médicaments que vous prenez peuvent-ils avoir un effet sur votre taux sanguin d'Advagraf, mais Advagraf peut aussi exercer un effet sur le taux sanguin de vos autres médicaments; voilà pourquoi une augmentation ou une diminution de la dose d'Advagraf pourra s'avérer nécessaire. Votre médecin devrait donc savoir quels autres médicaments vous avez pris récemment, et plus particulièrement, les suivants :

- Antiacides : chlorhydrate de magnésium ou d'aluminium.
- Anti-arythmiant : amiodarone
- Antifongiques : clotrimazole, fluconazole, kétoconazole, itraconazole, voriconazole.

- Inhibiteurs calciques : diltiazem, nicardipine, nifédipine, vérapamil.
- Agents favorisant la motilité gastro-intestinale : cisapride*, métoprolol.
- Antibiotiques de la famille des macrolides : érythromycine, clarithromycine, troléandomycine.
- Inhibiteurs de la pompe à protons : lansoprazole, oméprazole.
- Autres médicaments : bromocriptine, cimétidine, chloramphénicol, cyclosporine, danazol, éthinylestradiol, méthylprednisolone, néfazodone.
- Inhibiteurs de la protéase : bocéprévir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, télaprévir.
- Antiviraux pour les infections à cytomégalovirus (CMV) : létermovir
- Anticonvulsivants : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne
- Anti-infectieux : rifampicine, rifabutine, capsosungine
- Inhibiteur de la calcineurine : sirolimus
- Diurétiques d'épargne potassique
- Préparations d'herbes médicinales : millepertuis (*Hypericum perforatum*), extraits de *Schisandra sphenanthera*

* médicament qui n'est plus commercialisé au Canada

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Advagraf peut protéger votre nouveau rein ou foie seulement si vous prenez le médicament comme il se doit.

Votre nouvel organe nécessite une protection 24 heures sur 24 de sorte que votre corps ne le rejette pas. La réussite de votre transplantation dépend beaucoup de la façon dont vous aidez Advagraf à exercer son activité. Voici donc ce que vous devez faire.

1. Prenez Advagraf exactement comme on l'a prescrit

Votre équipe de transplantation vous indiquera la dose à prendre et comment la prendre. Il est important de prendre les capsules d'Advagraf exactement comme votre équipe de transplantation vous l'a indiqué. Votre équipe de transplantation pourra devoir ajuster votre dose jusqu'à l'obtention de celle qui procure les meilleurs résultats dans votre cas. Ne changez jamais votre dose de votre propre chef. N'arrêtez jamais de prendre Advagraf même si vous vous sentez bien. Cependant, si vous vous

sentez mal durant votre traitement avec Advagraf, parlez-en avec votre équipe de transplantation.

2. Prenez Advagraf une fois par jour, le matin

Tentez de choisir un moment qui vous facilitera la tâche. Ne variez pas le moment choisi. Vous devez prendre Advagraf au même moment chaque jour. Si vous décidez de prendre Advagraf à 7 heures le matin, prenez-le au même moment tous les jours. Cela veillera à ce que vous ayez toujours une quantité suffisante du médicament dans votre corps pour conférer à votre nouvel organe la protection 24 heures sur 24 dont il a besoin.

3. Prenez Advagraf de la même manière chaque jour

Dans la plupart des cas, Advagraf doit se prendre sans nourriture, soit 2 heures avant ou après un repas. Cependant, certaines personnes préfèrent prendre Advagraf avec un aliment afin de réduire les malaises d'estomac possibles. Que vous preniez Advagraf avec ou sans nourriture, l'important c'est de prendre Advagraf de la même manière tous les jours. Par exemple, si vous prenez Advagraf avec un aliment, vous devriez toujours le prendre avec un aliment. Ne changez pas la façon dont vous prenez ce médicament sans en parler avec votre équipe de transplantation, étant donné qu'une telle décision peut changer le degré de protection dont vous bénéficiez avec Advagraf.

4. Prenez toute la dose du médicament, et ce, tous les jours

Il est important de prendre votre dose, exactement comme votre médecin vous l'a prescrit. Si vous oubliez même une seule dose, il est possible que votre nouveau rein perde la protection dont il a besoin contre le rejet de celui-ci par votre corps.

Si vous voyagez et changez de fuseau horaire, assurez-vous de vous renseigner auprès de votre équipe de transplantation sur la façon d'ajuster votre schéma posologique de sorte que votre nouvel organe ne soit pas privé de sa protection.

5. Prenez la même formulation de tacrolimus tout le temps

Assurez-vous qu'on vous remet toujours la même préparation ou formulation de tacrolimus (la marque de commerce du médicament devrait toujours être la même) chaque fois que vous ramassez votre ordonnance, à moins que votre spécialiste de la transplantation ait accepté de vous faire passer à une préparation différente de tacrolimus. Ce médicament devrait se prendre une fois par jour. Si l'apparence du produit reçu n'est pas la même que celle que vous

recevez habituellement ou si les instructions posologiques ont changé, ou encore, si la marque de commerce est différente, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien dès que possible pour vous assurer qu'on vous a remis le bon médicament.

6. Faites renouveler votre ordonnance à l'avance pour ne pas vous trouver à court d'Advagraf

Assurez-vous de faire renouveler votre ordonnance d'Advagraf et d'en avoir une provision à la maison avant d'en manquer. Encerchez la date sur le calendrier qui correspond à la journée où vous devez renouveler votre ordonnance. Prévoyez un supplément de temps si vos médicaments vous sont envoyés par la poste.

7. Quand subir une analyse de sang pour mesurer le taux d'Advagraf

Les jours où vous subirez une analyse de sang pour mesurer le taux d'Advagraf dans votre corps, votre équipe de transplantation vous demandera de ne pas prendre votre dose avant le prélèvement de l'échantillon de sang nécessaire.

8. Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose d'Advagraf, la dose peut se prendre au cours des 14 heures après le moment prévu de la prise sans risque de surexposition au médicament (p. ex., si la prise de la dose est prévue à 8 heures le matin, cette dose peut être prise jusqu'à 22 heures ou 10 heures du soir). Au-delà de ce délai de 14 heures, le patient devrait attendre jusqu'à l'heure habituelle de la prise, le lendemain matin, et prendre alors sa dose quotidienne régulière.

Il ne faut pas doubler les doses.

9. Surdose

En cas de surdosage du médicament, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé (p. ex. un médecin), le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, et ce, même si vous ne présentez aucun symptôme.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Cette monographie n'énumère pas tous les effets secondaires susceptibles de survenir avec Advagraf. Si vous présentez des effets secondaires non mentionnés ici, veuillez informer votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires courants peuvent inclure :

- Anxiété

- Constipation
- Œdème (enflure) des bras et des jambes
- Insomnie
- Tremblements, en particulier au niveau des mains

Advagraf peut provoquer des résultats anormaux aux analyses de sang. Votre médecin peut effectuer des analyses de sang et en interpréter les résultats.

Comme tous les autres médicaments, Advagraf peut causer des effets secondaires chez certaines personnes. Au moindre soupçon d'effets secondaires, consultez immédiatement votre médecin. **Surtout, NE CESSEZ PAS de prendre Advagraf sans en parler à votre médecin.**

Des erreurs de médication, notamment la substitution accidentelle, involontaire ou non supervisée, ont été signalées en rapport avec les préparations orales de tacrolimus à libération immédiate ou prolongée. De telles erreurs ont donné lieu à des événements indésirables graves, y compris le rejet de greffon, ou à d'autres effets secondaires susceptibles de résulter d'une sur- ou sous-exposition au tacrolimus. En traitement d'entretien, les patients devraient recevoir une même et unique formulation de tacrolimus, et ce, à raison du schéma posologique quotidien homologué qui correspond à la formulation reçue; les changements de formulation comme les modifications apportées au schéma posologique ne doivent s'effectuer que sous l'étroite supervision d'un spécialiste de la transplantation.

Il est important de faire part régulièrement à votre médecin de votre état de santé et de lui signaler l'apparition du moindre nouveau symptôme durant le traitement avec Advagraf.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Adressez-vous à votre professionnel de la santé		Obtenez immédiatement une aide médicale
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Anémie (baisse du nombre de globules rouges) : étourdissements, évanouissements,		✓	

fatigue, malaise, manque d'énergie, peau pâle, selles pâles, rythme cardiaque rapide, essoufflement, faiblesse.			
Diabète (taux élevé de sucre dans le sang) : vision trouble, confusion, somnolence, miction fréquente, odeur fruitée de l'haleine, soif et faim accrues, perte d'appétit, nausées, maux d'estomac ou vomissements.		✓	
Hypertension (tension artérielle élevée) : habituellement sans symptômes, mais peut se manifester par une altération de la vision, des étourdissements, des évanouissements, des maux de tête, une sensation de tête « légère », des acouphènes (bourdonnement ou sifflement dans les oreilles), des vertiges.		✓	
Infections des voies urinaires : miction fréquente, douleur ou sensation de brûlure en urinant, douleur ou pression dans le bas du dos ou l'abdomen, odeur ou apparence anormale de l'urine.		✓	
Leucopénie : (baisse du nombre de globules blancs) : douleurs, fatigue, fièvre, infections, ulcères buccaux, douleurs et symptômes pseudo-		✓	

grippaux, transpiration.			
Troubles hépatiques : douleur au dos, jaunissement des yeux ou de la peau		✓	
Troubles rénaux : douleurs dorsales et abdominales, changement de couleur de l'urine (pâle ou foncée), diminution de la production d'urine, douleur ou inconfort à la miction, enflure des jambes et des chevilles.		✓	
FRÉQUENT			
Infections des voies respiratoires supérieures (sinus, nez, gorge) : symptômes du rhume, toux, douleur ou pression au visage, fièvre, maux de tête, congestion nasale, nez bouché ou qui coule, éternuements, mal de gorge.		✓	
Perturbation des électrolytes (concentrations élevées/faibles de calcium, de magnésium et/ou de phosphate dans le sang) : déshydratation, diarrhée, troubles alimentaires, vomissements.		✓	
RARE / INCONNU			
Syndrome d'encéphalopathie postérieure (trouble du système nerveux) : altération de l'état mental, coma, confusion, engourdissement et picotements, maux		✓	

de tête, convulsions, troubles visuels.			
Troubles cardiaques : rythmes cardiaques anormaux, douleurs thoraciques, étourdissements, évanouissements, pouls faible ou inexistant, nausées, douleurs irradiant dans le bras, le cou ou le dos, palpitations, souffle court, transpiration.			✓
Perforation gastro-intestinale (trou dans l'estomac ou les intestins) : frissons ou fièvre, nausées, douleurs abdominales sévères, vomissements.			✓
Détresse respiratoire : douleur thoracique, difficulté à respirer, souffle court.			✓
Septicémie : confusion, fièvre, basse température corporelle, respiration rapide, rythme cardiaque rapide, enflure.			✓
Cancer : apparition récente ou aspect anormal d'un grain de beauté sur la peau, tache sur la peau qui ne guérit pas, ou qui démange, saigne ou suinte, tache ou forme d'un grain de beauté existant, ulcères cutanés (peau craquelée avec plaie ouverte), apparition de bosses dans vos seins ou ailleurs sur votre corps, toux ou enrrouement rebelle,		✓	

maux de tête graves et persistants, gonflement des ganglions lymphatiques, changement dans vos habitudes d'évacuation intestinales ou urinaires.			
Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LMP) (infection rare du cerveau) : changements dans la pensée, maladresse des membres, confusion, troubles visuels, faiblesse progressive d'un côté du corps, changements dans la mémoire et l'orientation, changements de la personnalité.		✓	
Anémie hypoplasique congénitale (PRCA) (la moelle osseuse cesse de produire des globules rouges) : étourdissements, évanouissements, fatigue, malaise, peau pâle, selles pâles, rythme cardiaque rapide, essoufflement, faiblesse.		✓	
Neutropénie fébrile (baisse du nombre de globules blancs) : fièvre		✓	
Neuropathie optique (atteinte du nerf de l'œil) : changement ou perte de vision.		✓	

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez Advagraf dans un lieu sûr, hors de la portée des enfants. Advagraf peut causer un tort sérieux à l'enfant qui le prendrait accidentellement. Tous les médicaments devraient être gardés sous clef dans un tiroir ou une armoire, partout où des enfants risquent de les prendre accidentellement. En cas de prise par inadvertance ou par erreur d'Advagraf, communiquez immédiatement avec un médecin.

Conserver Advagraf dans un lieu sec et à la température ambiante de la pièce (25 °C), et ce, dans le contenant ou l'emballage dans lequel votre pharmacien vous l'a remis. Ne gardez pas le médicament à une température ambiante de moins de 15 °C ou de plus de 30 °C. Par exemple, ne laissez pas Advagraf dans la boîte à gants de votre véhicule au cours de l'été ou de l'hiver. Ne rangez pas les capsules d'Advagraf dans un endroit chaud ou humide comme l'armoire à pharmacie de la salle de bains ou à proximité de la cuisinière ou de l'évier dans la cuisine.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- **En ligne au www.healthcanada.gc.ca/medeffect**
- **Par téléphone, sans frais, au 1 866 234-2345**
- **En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :**
 - **Par télécopieur, sans frais, au 1 866 678-6789, ou**
 - **Par la poste à : Programme Canada Vigilance**

**Santé Canada
Indice postal 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9**

Les étiquettes affranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffetMC Canada au : www.santecanada.gc.ca/medeffect.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour toute autre question ou explication au sujet de votre traitement, adressez-vous à votre médecin, infirmière ou pharmacien. Ces personnes constituent la meilleure source de conseils et d'information concernant votre cas.

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

<http://www.astellas.ca/>

ou en communiquant avec le promoteur, Astellas Pharma Canada, Inc., au :

1 888 338-1824

Astellas Pharma Canada, Inc. a rédigé ce dépliant.

Prograf® et Advagraf® sont des marques déposées d'Astellas Pharma Inc. Toutes les autres marques de commerce ou marques déposées appartiennent à leurs propriétaires respectifs.

Dernière révision : 18 mars 2019