

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tacforius 0,5 mg, gélule à libération prolongée  
Tacforius 1 mg, gélule à libération prolongée  
Tacforius 3 mg, gélule à libération prolongée  
Tacforius 5 mg, gélule à libération prolongée

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

### Tacforius 0,5 mg, gélule à libération prolongée

Chaque gélule à libération prolongée contient 0,5 mg de tacrolimus (exprimé en monohydrate).

#### *Excipient à effet notoire :*

Chaque gélule contient 53,725 mg de lactose.

### Tacforius 1 mg, gélule à libération prolongée

Chaque gélule à libération prolongée contient 1 mg de tacrolimus (exprimé en monohydrate).

#### *Excipient à effet notoire :*

Chaque gélule contient 107,45 mg de lactose.

### Tacforius 3 mg, gélule à libération prolongée

Chaque gélule à libération prolongée contient 3 mg de tacrolimus (exprimé en monohydrate).

#### *Excipient à effet notoire :*

Chaque gélule contient 322,35 mg de lactose.

### Tacforius 5 mg, gélule à libération prolongée

Chaque gélule à libération prolongée contient 5 mg de tacrolimus (exprimé en monohydrate).

#### *Excipients à effet notoire :*

Chaque gélule contient 537,25 mg de lactose et 0,0154 mg de ponceau 4R.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule à libération prolongée

### Tacforius 0,5 mg, gélule à libération prolongée

Gélules de gélatine portant les inscriptions « TR » sur la coiffe jaune clair de la gélule et « 0.5 mg » sur le corps orange clair de la gélule.

### Tacforius 1 mg, gélule à libération prolongée

Gélules de gélatine portant les inscriptions « TR » sur la coiffe blanche de la gélule et « 1 mg » sur le corps orange clair de la gélule.

### Tacforius 3 mg, gélule à libération prolongée

Gélules de gélatine portant les inscriptions « TR » sur la coiffe orange clair de la gélule et « 3 mg » sur le corps orange clair de la gélule.

### Tacforius 5 mg, gélule à libération prolongée

Gélules de gélatine portant les inscriptions « TR » sur la coiffe gris-rouge de la gélule et « 5 mg » sur le corps orange clair de la gélule.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Prévention du rejet du greffon chez les adultes transplantés rénaux ou hépatiques.

Traitement du rejet de l'allogreffe résistant à un traitement par d'autres médicaments immunosuppresseurs chez les patients adultes.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Tacforius est une formulation orale en une prise par jour de tacrolimus. Le traitement par Tacforius nécessite une surveillance étroite par un personnel médical disposant des compétences et des équipements nécessaires. Seuls les médecins habitués à manier les médicaments immunosuppresseurs et ayant l'expérience de la prise en charge des patients transplantés sont à même de prescrire ce médicament et d'instaurer les modifications du traitement immunosuppresseur.

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

#### Posologie

Les recommandations posologiques initiales présentées ci-dessous ne sont données qu'à titre indicatif. Tacforius est administré en règle générale en association avec d'autres immunosuppresseurs en période post-opératoire initiale. La dose peut varier en fonction du protocole immunosuppresseur choisi. La posologie de Tacforius doit essentiellement reposer sur l'évaluation clinique des signes de rejet et de la tolérance pour chaque patient, aidée par la surveillance des concentrations sanguines (voir ci-dessous « Suivi thérapeutique pharmacologique »). En cas d'apparition de signes cliniques de rejet, une modification du protocole immunosuppresseur doit être envisagée.

Chez les patients transplantés rénaux et hépatiques *de novo*, l'ASC<sub>0-24</sub> du tacrolimus pour la gélule à libération prolongée le 1<sup>er</sup> jour était, respectivement de 30 % et de 50 % inférieure à celle obtenue pour la gélule à libération immédiate à des doses équivalentes. Le 4<sup>e</sup> jour, l'exposition systémique mesurée grâce aux concentrations résiduelles est similaire chez les patients transplantés rénaux et chez les patients transplantés hépatiques avec les deux formulations. Une surveillance fréquente et attentive des concentrations résiduelles du tacrolimus est recommandée au cours des deux premières semaines qui

suivent la transplantation avec Tacforius afin de s'assurer d'une exposition adéquate au médicament dans la période post-transplantation immédiate. Étant donnée la faible clairance du tacrolimus, en cas d'ajustement de posologie, l'état d'équilibre de Tacforius peut n'apparaître qu'après plusieurs jours.

L'immunosuppression doit être maintenue pour inhiber le rejet du greffon ; par conséquent, aucune limitation de la durée du traitement par voie orale ne peut être donnée.

#### Prévention du rejet du greffon rénal

Le traitement par Tacforius débutera à 0,20 - 0,30 mg/kg/jour, une fois par jour le matin. Le traitement doit débuter au plus tard 24 heures après la transplantation.

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

#### Prévention du rejet du greffon hépatique

Le traitement par Tacforius débutera à 0,10 - 0,20 mg/kg/jour, une fois par jour le matin. Le traitement doit débuter 12 à 18 heures environ après la transplantation.

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

#### Substitution par Tacforius chez les patients sous tacrolimus, gélule à libération immédiate

La substitution par Tacforius une fois par jour chez les patients transplantés maintenus à la posologie de gélules à libération immédiate deux fois par jour devra se faire sur la base d'une posologie quotidienne totale de 1:1 (mg:mg). Tacforius doit être administré le matin.

Chez les patients stables convertis de tacrolimus, gélule à libération immédiate (deux fois par jour) à tacrolimus, gélule à libération prolongée (une fois par jour) sur la base d'une posologie quotidienne totale de 1:1 (mg:mg), l'exposition systémique au tacrolimus ( $ASC_{0-24}$ ) pour tacrolimus, gélule à libération prolongée était environ 10 % inférieure à celle de tacrolimus, gélule à libération immédiate. Le rapport entre les concentrations résiduelles de tacrolimus ( $C_{24}$ ) et l'exposition systémique ( $ASC_{0-24}$ ) pour tacrolimus, gélule à libération prolongée est similaire à celui de tacrolimus, gélule à libération immédiate. Lors de la substitution des gélules de tacrolimus, gélule à libération immédiate par Tacforius, gélule à libération prolongée, les concentrations résiduelles de tacrolimus doivent être mesurées avant la substitution et au cours des deux semaines qui suivent la substitution. Après la substitution, les concentrations résiduelles de tacrolimus doivent être surveillées et si nécessaire des ajustements de la posologie doivent être réalisés afin de maintenir une exposition systémique similaire. Des ajustements de la posologie doivent être réalisés afin de s'assurer qu'une exposition systémique similaire est maintenue.

#### Substitution de la ciclosporine par le tacrolimus

Une surveillance accrue est recommandée lors de la substitution d'un protocole à base de ciclosporine par un protocole à base de tacrolimus (voir rubriques 4.4 et 4.5). L'administration concomitante de ciclosporine et de tacrolimus n'est pas recommandée. Le traitement par Tacforius doit être instauré en tenant compte des concentrations sanguines de ciclosporine et de l'état clinique du patient.

L'administration doit être différée en cas de concentrations sanguines élevées de ciclosporine. En pratique, le traitement par tacrolimus doit être instauré 12 - 24 heures après l'arrêt de la ciclosporine. La surveillance des concentrations sanguines de ciclosporine doit se poursuivre après la substitution car la clairance de la ciclosporine peut être modifiée.

### Traitement du rejet de l'allogreffe

L'augmentation de la posologie du tacrolimus, l'administration de doses supplémentaires de corticoïdes et l'introduction de cures brèves d'anticorps monoclonaux ou polyclonaux ont été utilisées pour traiter les épisodes de rejet. En cas d'apparition de signes de toxicité tels que des effets indésirables graves (voir rubrique 4.8), il peut être nécessaire de réduire la dose de Tacforius.

#### *Traitement du rejet de l'allogreffe après transplantation rénale ou hépatique*

En cas de substitution d'autres immunosuppresseurs par Tacforius une fois par jour, le traitement doit débiter à la dose orale initiale recommandée en prévention du rejet du greffon, respectivement en transplantation rénale et hépatique.

#### *Traitement du rejet de l'allogreffe après transplantation cardiaque*

Chez les patients adultes convertis à Tacforius, une dose orale initiale de 0,15 mg/kg/jour doit être administrée une fois par jour, le matin.

#### *Traitement du rejet de l'allogreffe après transplantation d'autres greffons*

Bien qu'il n'y ait pas d'expérience clinique avec le tacrolimus, gélule à libération prolongée en transplantation pulmonaire, pancréatique ou intestinale, le tacrolimus, gélule à libération immédiate a été utilisé aux doses orales initiales de 0,10 – 0,15 mg/kg/jour en transplantation pulmonaire, de 0,2 mg/kg/jour en transplantation pancréatique et de 0,3 mg/kg/jour en transplantation intestinale.

### Suivi thérapeutique pharmacologique

La posologie doit être basée essentiellement sur l'évaluation clinique des signes de rejet et de la tolérance pour chaque patient à l'aide de la surveillance des concentrations résiduelles du tacrolimus sur sang total.

Afin d'aider à l'optimisation de la posologie, plusieurs techniques d'immunoanalyse sont disponibles pour déterminer les concentrations de tacrolimus dans le sang total. La comparaison des concentrations décrites dans la littérature par rapport aux valeurs individuelles observées en pratique clinique doit être évaluée avec prudence et en tenant compte de la méthode de dosage utilisée. Actuellement, en pratique clinique, le suivi des concentrations sur sang total est effectué par des méthodes d'immunodosage. Le rapport entre les concentrations résiduelles de tacrolimus ( $C_{24}$ ) et l'exposition systémique ( $ASC_{0-24}$ ) est similaire entre les deux formulations tacrolimus, gélule à libération prolongée et tacrolimus, gélule à libération immédiate.

Les concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus doivent être surveillées en période post-transplantation. Les concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus doivent donc être déterminées 24 heures environ après l'administration de la dernière dose de Tacforius, et juste avant la dose suivante. Une surveillance fréquente des concentrations résiduelles au cours des deux premières semaines qui suivent la transplantation est recommandée, suivie par une surveillance régulière pendant le traitement d'entretien. Les concentrations résiduelles de tacrolimus doivent également être étroitement surveillées suite à la substitution de tacrolimus, gélule à libération immédiate par Tacforius, après toute adaptation de la posologie, après des modifications du protocole immunosuppresseur ou après l'administration concomitante de substances susceptibles d'affecter les concentrations sur sang total du tacrolimus (voir rubrique 4.5). La périodicité du suivi des concentrations doit être basée sur l'état clinique. Étant donnée la faible clairance du tacrolimus, en cas d'ajustement de posologie de Tacforius, l'état d'équilibre visé peut n'apparaître qu'après plusieurs jours.

Les données des études cliniques suggèrent que, lorsque les concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus sont maintenues en dessous de 20 ng/mL, la majorité des patients peut être traitée efficacement. Il est nécessaire de tenir compte de l'état clinique du patient lors de l'interprétation des concentrations du produit dans le sang total. En pratique clinique, les concentrations résiduelles sur sang total sont généralement comprises entre 5 et 20 ng/mL chez les transplantés hépatiques et entre

10 et 20 ng/mL chez les transplantés rénaux et cardiaques dans la période post-transplantation immédiate. Au cours du traitement d'entretien, les concentrations sanguines sont généralement comprises entre 5 et 15 ng/mL chez les transplantés hépatiques, rénaux et cardiaques.

### Populations particulières

#### *Insuffisance hépatique*

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

#### *Insuffisance rénale*

Comme la pharmacocinétique du tacrolimus n'est pas affectée par la fonction rénale (voir rubrique 5.2), aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire. Cependant, en raison du potentiel néphrotoxique du tacrolimus, il est recommandé de surveiller étroitement la fonction rénale (notamment par des dosages de la créatininémie, le calcul de la clairance de la créatinine et la surveillance du débit urinaire).

#### *Ethnie*

Par comparaison avec les patients caucasiens, les patients noirs peuvent nécessiter des doses de tacrolimus supérieures pour atteindre des concentrations résiduelles similaires.

#### *Sexe*

Les données actuellement disponibles ne montrent pas que les hommes et les femmes nécessitent des doses différentes pour atteindre des concentrations résiduelles similaires.

#### *Personnes âgées*

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

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de Tacforius chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies.

Des données limitées sont disponibles mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

### Mode d'administration

Tacforius est une formulation orale de tacrolimus en prise unique quotidienne. Il est recommandé d'administrer la dose orale quotidienne de Tacforius une fois par jour, le matin. Tacforius, gélule à libération prolongée doit être pris immédiatement après avoir été sorti de la plaquette. Il convient d'avertir les patients de ne pas avaler le dessicant. Les gélules doivent être avalées entières avec un liquide (de l'eau de préférence). En général, Tacforius doit être pris à jeun ou au moins 1 heure avant ou 2 à 3 heures après un repas pour permettre une absorption maximale (voir rubrique 5.2). Une dose oubliée le matin doit être prise le plus rapidement possible le même jour. Une dose double ne doit pas être prise le matin suivant.

Pour les patients qui ne peuvent pas prendre de médicaments par voie orale pendant la période post-transplantation immédiate, un traitement par tacrolimus peut être initié par voie intraveineuse (voir le Résumé des caractéristiques du produit de tacrolimus 5 mg/mL solution à diluer pour perfusion) à la dose d'environ 1/5<sup>e</sup> de la dose orale recommandée pour l'indication correspondante.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Hypersensibilité à d'autres macrolides.

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

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

Tacforius n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans en raison des données limitées de sécurité et/ou d'efficacité.

Pour le traitement du rejet de greffe résistant à un traitement par d'autres immunosuppresseurs chez les patients adultes, les données cliniques ne sont pas encore disponibles pour la formulation à libération prolongée de tacrolimus.

Pour la prévention du rejet en transplantation cardiaque, les données cliniques ne sont pas encore disponibles pour la formulation à libération prolongée de tacrolimus.

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

##### Substances ayant un potentiel d'interaction

Les inhibiteurs ou les inducteurs du CYP3A4 ne doivent être co-administrés avec le tacrolimus qu'après consultation d'un spécialiste en transplantation, en raison d'interactions médicamenteuses potentielles conduisant à des effets indésirables graves, y compris un rejet ou une toxicité (voir rubrique 4.5).

##### *Inhibiteurs du CYP3A4*

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

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

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

### *Inducteurs du CYP3A4*

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

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

### *Glycoprotéine P*

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

### *Préparations de phytothérapie*

Les préparations de phytothérapie à base de millepertuis (*Hypericum perforatum*) ou d'autres préparations de phytothérapie doivent être évitées lors de la prise de tacrolimus en raison du risque d'interaction qui conduit soit à une diminution de la concentration sanguine du tacrolimus et à une diminution de son efficacité clinique, soit à une augmentation de la concentration sanguine du tacrolimus et à un risque de toxicité du tacrolimus (voir rubrique 4.5).

### *Autres interactions*

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

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

Certaines associations de tacrolimus avec des substances connues pour avoir des effets neurotoxiques peuvent augmenter le risque de ces effets (voir rubrique 4.5).

### Vaccination

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

### Néphrotoxicité

Le tacrolimus peut provoquer une atteinte de la fonction rénale chez les patients après la transplantation. Une insuffisance rénale aiguë sans intervention active peut évoluer vers une insuffisance rénale chronique. Les patients présentant une atteinte de la fonction rénale doivent être étroitement surveillés, car il peut être nécessaire de réduire la posologie de tacrolimus. Le risque de néphrotoxicité peut augmenter en cas d'administration concomitante de tacrolimus et de médicaments associés à une néphrotoxicité (voir rubrique 4.5). L'utilisation concomitante de tacrolimus et de



médicaments connus pour avoir des effets néphrotoxiques doit être évitée. S'il n'est pas possible d'éviter une administration concomitante, il convient de surveiller étroitement la concentration résiduelle sanguine de tacrolimus et la fonction rénale et d'envisager une réduction de la posologie, en cas de néphrotoxicité.

### Affections gastro-intestinales

Des cas de perforation gastro-intestinale ont été rapportés chez des patients traités par tacrolimus. La perforation gastro-intestinale étant un événement médicalement important pouvant engager le pronostic vital ou être responsable d'un état grave, un traitement adéquat devra être considéré dès l'apparition de signes ou symptômes suspectés.

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

### Affections cardiaques

Des hypertrophies ventriculaires ou septales, rapportées comme étant des cardiomyopathies, ont été observées en de rares occasions chez les patients traités par tacrolimus à libération immédiate et pourraient être aussi observées avec le tacrolimus à libération prolongée. La plupart de ces cas étaient réversibles, se présentant lors des concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus beaucoup plus élevées que les taux maximums recommandés. Les autres facteurs identifiés comme augmentant le risque d'apparition de ces signes cliniques sont une cardiopathie préexistante, l'utilisation de corticoïdes, l'hypertension, un dysfonctionnement rénal ou hépatique, des infections, une surcharge hydrique et des œdèmes. Par conséquent, les patients à haut risque recevant une immunosuppression importante doivent être surveillés par des méthodes telles que l'échocardiographie ou l'ECG avant et après la transplantation (par exemple, le premier examen à 3 mois, puis à 9 - 12 mois). En cas d'anomalies, une diminution de la posologie de Tacforius ou un changement du traitement immunosuppresseur doit être envisagé. Le tacrolimus peut allonger l'intervalle QT et peut provoquer la survenue de torsades de pointes. La prudence s'impose chez les patients présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT, y compris les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux d'allongement de l'intervalle QT, d'insuffisance cardiaque congestive, de bradyarythmie et d'anomalies électrolytiques. La prudence s'impose également chez les patients avec un diagnostic établi ou une suspicion de syndrome du QT long congénital ou d'allongement de l'intervalle QT acquis ou chez les patients recevant des traitements concomitants connus pour allonger l'intervalle QT, provoquer des anomalies électrolytiques ou augmenter l'exposition au tacrolimus (voir rubrique 4.5).

### Syndromes lymphoprolifératifs et affections malignes

Des syndromes lymphoprolifératifs associés à l'Epstein-Barr-Virus (EBV) ont été rapportés chez des patients traités par tacrolimus (voir rubrique 4.8). L'utilisation d'immunosuppresseurs en association, tels qu'un traitement concomitant avec des anticorps antilymphocytaires (par exemple : basiliximab, daclizumab) augmente le risque de développer des syndromes lymphoprolifératifs associés à l'EBV. Il a été rapporté que les patients séronégatifs à l'antigène de la capsid virale (VCA) de l'EBV ont un risque accru de développer des syndromes lymphoprolifératifs. Une sérologie EBV-VCA doit donc être vérifiée chez ces patients avant d'instaurer le traitement par Tacforius. Une surveillance étroite avec une PCR-EBV est recommandée pendant le traitement. Une PCR-EBV positive peut persister pendant plusieurs mois et n'indique pas en soi une maladie lymphoproliférative ou un lymphome.

Comme avec les autres agents immunosuppresseurs puissants, le risque de cancer secondaire est inconnu (voir rubrique 4.8).

Comme avec les autres agents immunosuppresseurs, en raison du risque potentiel de survenue de lésions cutanées malignes, l'exposition au soleil et aux rayons UV doit être limitée par le port de vêtements protecteurs et l'utilisation d'un écran solaire à fort indice de protection.

## Infections, y compris infections opportunistes

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

## Syndrome d'Encéphalopathie Postérieure Réversible (SEPR)

Il a été rapporté que des patients traités par tacrolimus ont développé un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR). Si les patients sous tacrolimus consultent pour certains symptômes d'un SEPR tels que céphalées, état mental altéré, convulsions et troubles de la vision, un examen radiologique (par exemple, IRM) doit être effectué. Si un SEPR est diagnostiqué, il est recommandé de contrôler étroitement la pression artérielle ainsi que le statut épileptique et d'interrompre immédiatement le tacrolimus systémique. La plupart des patients se rétablissent complètement après que des mesures adéquates aient été prises.

## Affections oculaires

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

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

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

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

## Érythroblastopénie acquise

Des cas d'érythroblastopénie acquise (EA) ont été rapportés chez des patients traités par tacrolimus. Tous ces patients présentaient des facteurs de risque d'EA tels qu'une infection à parvovirus B19, une maladie sous-jacente ou des traitements concomitants en lien avec une EA.

## Populations particulières

L'expérience est limitée chez les patients non caucasiens et chez les patients à risque immunologique élevé (par exemple, retransplantation, présence d'anticorps anti-HLA [PRA]).

Une diminution de la dose peut être nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.2).

#### Excipients

- *Lactose*

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

- *Ponceau 4R*

Peut provoquer des réactions allergiques.

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

#### Interactions métaboliques

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

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

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

Les médicaments ayant un effet sur le tacrolimus sont répertoriés dans le tableau ci-dessous. Les exemples d'interactions médicamenteuses n'ont pas vocation à être complets ou exhaustifs et, par conséquent, les informations concernant la voie métabolique, les voies d'interactions, les risques potentiels et les mesures spécifiques à prendre concernant une administration concomitante doivent être consultées dans l'information produit de chaque médicament associé au tacrolimus.

Médicaments ayant des effets sur le tacrolimus

Nom ou classe du médicament/de la substance	Effet de l'interaction médicamenteuse	Recommandations concernant l'administration concomitante
Pamplemousse ou jus de pamplemousse	Peuvent augmenter les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total et augmenter le risque d'effets indésirables graves (p. ex., neurotoxicité, allongement de l'intervalle QT) (voir rubrique 4.4).	Éviter le pamplemousse ou le jus de pamplemousse
Ciclosporine	Peut augmenter les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total. En outre, des effets néphrotoxiques synergiques/additifs peuvent se produire.	L'administration concomitante de ciclosporine et de tacrolimus doit être évitée (voir rubrique 4.4).
Médicaments connus pour avoir des effets néphrotoxiques ou neurotoxiques : aminosides, inhibiteurs de la gyrase, vancomycine, sulfaméthoxazole + triméthoprim, AINS, ganciclovir, aciclovir, amphotéricine B, ibuprofène, cidofovir, foscarnet	Peuvent augmenter les effets néphrotoxiques ou neurotoxiques du tacrolimus.	L'utilisation concomitante de tacrolimus et de médicaments connus pour avoir des effets néphrotoxiques doit être évitée. S'il n'est pas possible d'éviter une administration concomitante, surveiller la fonction rénale et d'autres effets indésirables et ajuster la posologie du tacrolimus si nécessaire.

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

Nom ou classe du médicament/de la substance	Effet de l'interaction médicamenteuse	Recommandations concernant l'administration concomitante
<p>Inhibiteurs modérés ou faibles du CYP3A4 :</p> <p>agents antifongiques (p. ex., fluconazole, isavuconazole, clotrimazole, miconazole), antibiotiques macrolides (p. ex., azithromycine), inhibiteurs calciques (p. ex., nifédipine, nicardipine, diltiazem, vérapamil), amiodarone, danazol, éthinylestradiol, lansoprazole, oméprazole, antiviraux ciblant le VHC elbasvir/grazoprévir et glécaprévir/pibrentasvir, antiviral ciblant le CMV létermovir, et inhibiteurs de la tyrosine kinase nilotinib, crizotinib, imatinib et remèdes à base de plantes (chinoises) contenant des extraits de <i>Schisandra sphenanthera</i></p>	<p>Peuvent augmenter les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total et augmenter le risque d'effets indésirables graves (p. ex., neurotoxicité, allongement de l'intervalle QT) (voir rubrique 4.4). La concentration de tacrolimus peut augmenter rapidement.</p>	<p>Surveiller fréquemment les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total, dès les premiers jours qui suivent l'administration concomitante. Réduire la posologie du tacrolimus si nécessaire (voir rubrique 4.2). Surveiller étroitement la fonction rénale, l'allongement de l'intervalle QT par ECG, ainsi que d'autres effets indésirables.</p>
<p>Il a été montré <i>in vitro</i> que les substances suivantes sont des inhibiteurs potentiels du métabolisme du tacrolimus :</p> <p>bromocriptine, cortisone, dapsonne, ergotamine, gestodène, lidocaïne, méphénytoïne, midazolam, nilvadipine, noréthistérone, quinidine, tamoxifène</p>	<p>Peuvent augmenter les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total et augmenter le risque d'effets indésirables graves (p. ex., neurotoxicité, allongement de l'intervalle QT) (voir rubrique 4.4).</p>	<p>Surveiller les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total et réduire la posologie du tacrolimus si nécessaire (voir rubrique 4.2). Surveiller étroitement la fonction rénale, l'allongement de l'intervalle QT par ECG, ainsi que d'autres effets indésirables.</p>

Nom ou classe du médicament/de la substance	Effet de l'interaction médicamenteuse	Recommandations concernant l'administration concomitante
<p>Inducteurs puissants du CYP3A4 : rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, apalutamide, enzalutamide, mitotane, ou millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)</p>	<p>Peuvent diminuer les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total et augmenter le risque de rejet (voir rubrique 4.4). L'effet maximal sur les concentrations sanguines de tacrolimus peut être atteint 1 à 2 semaines après l'administration concomitante. L'effet peut perdurer 1 à 2 semaines après la fin du traitement.</p>	<p>Il est recommandé d'éviter l'utilisation concomitante. Si l'administration concomitante ne peut être évitée, les patients peuvent nécessiter une augmentation de la posologie du tacrolimus. Les modifications de la posologie du tacrolimus doivent être individualisées et ajustées si nécessaire en fonction des concentrations de tacrolimus résiduelles, qui doivent être évaluées à l'instauration du traitement, surveillées régulièrement pendant toute la durée du traitement (dès les premiers jours) et ré-évaluées pendant et après la fin du traitement par inducteur du CYP3A4. Après utilisation de l'inducteur du CYP3A4, il se peut que la posologie du tacrolimus doive être ajustée progressivement. Surveiller étroitement le fonctionnement du greffon.</p>
<p>Inducteurs modérés du CYP3A4 : métamizole, phénobarbital, isoniazide, rifabutine, éfavirenz, étravirine, névirapine Inducteurs faibles du CYP3A4 : flucloxacilline</p>	<p>Peuvent diminuer les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total et augmenter le risque de rejet (voir rubrique 4.4).</p>	<p>Surveiller les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total et augmenter la posologie du tacrolimus si nécessaire (voir rubrique 4.2). Surveiller étroitement le fonctionnement du greffon.</p>
<p>Caspofungine</p>	<p>Peut diminuer les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total et augmenter le risque de rejet. Le mécanisme d'interaction n'a pas été confirmé.</p>	<p>Surveiller les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total et augmenter la posologie du tacrolimus si nécessaire (voir rubrique 4.2). Surveiller étroitement le fonctionnement du greffon.</p>
<p>Cannabidiol (inhibiteur de la P-gp)</p>	<p>Des cas d'augmentation des taux sanguins de tacrolimus ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante de tacrolimus et de cannabidiol. Cela peut être dû à l'inhibition de la glycoprotéine P intestinale, entraînant une biodisponibilité accrue du tacrolimus.</p>	<p>L'administration concomitante de tacrolimus et de cannabidiol doit être faite avec prudence, en surveillant étroitement les effets indésirables. Surveillez les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total et ajustez la dose de tacrolimus si nécessaire (voir rubriques 4.2 et 4.4).</p>

Nom ou classe du médicament/de la substance	Effet de l'interaction médicamenteuse	Recommandations concernant l'administration concomitante
Médicaments connus pour avoir une forte affinité pour les protéines plasmatiques, par exemple : AINS, anticoagulants oraux, antidiabétiques oraux	Le tacrolimus est fortement lié aux protéines plasmatiques. Des interactions possibles avec d'autres substances actives connues pour avoir une forte affinité pour les protéines plasmatiques doivent être prises en considération.	Surveiller les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total et ajuster la posologie du tacrolimus si nécessaire (voir rubrique 4.2).
Agents prokinétiques : métoprolamide, cimétidine et hydroxyde de magnésium - aluminium	Peuvent augmenter les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total et augmenter le risque d'effets indésirables graves (p. ex., neurotoxicité, allongement de l'intervalle QT).	Surveiller les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total et réduire la posologie du tacrolimus si nécessaire (voir rubrique 4.2). Surveiller étroitement la fonction rénale, l'allongement de l'intervalle QT par ECG, ainsi que d'autres effets indésirables.
Doses d'entretien de corticoïdes	Peuvent diminuer les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total et augmenter le risque de rejet (voir rubrique 4.4).	Surveiller les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total et augmenter la posologie du tacrolimus si nécessaire (voir rubrique 4.2). Surveiller étroitement le fonctionnement du greffon.
Doses élevées de prednisolone ou de méthylprednisolone	Peuvent avoir un impact sur les concentrations sanguines de tacrolimus (augmentation ou diminution) lorsqu'elles sont administrées pour le traitement du rejet aigu.	Surveiller les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total et ajuster la posologie du tacrolimus si nécessaire.
Traitement par antiviraux à action directe (AAD)	Peut avoir un impact sur la pharmacocinétique du tacrolimus du fait des modifications de la fonction hépatique lors d'un traitement par AAD, liées à la clairance du virus de l'hépatite. La concentration sanguine de tacrolimus peut diminuer. Toutefois, le potentiel d'inhibition du CYP3A4 de certains AAD peut contrecarrer cet effet ou conduire à une augmentation des concentrations sanguines de tacrolimus.	Surveiller les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total et ajuster la posologie du tacrolimus si nécessaire pour garantir une efficacité et une sécurité continues.

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

Le traitement par tacrolimus pouvant être associé à une hyperkaliémie, ou pouvant augmenter une hyperkaliémie préexistante, des apports élevés en potassium ou des diurétiques hyperkaliémisants (par



exemple, amiloride, triamterène ou spironolactone) doivent être évités (voir rubrique 4.4). Il convient d'être prudent lorsque le tacrolimus est co-administré avec d'autres agents qui augmentent le potassium sérique, tels que le triméthoprime et le cotrimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole), car le triméthoprime est connu pour agir comme un diurétique hyperkaliémiant comme l'amiloride. Une surveillance étroite du potassium sérique est recommandée.

#### Effets du tacrolimus sur le métabolisme d'autres médicaments

Le tacrolimus est un inhibiteur connu du CYP3A4 ; par conséquent, l'utilisation concomitante de tacrolimus et de médicaments métabolisés par le CYP3A4 peut modifier le métabolisme de ces derniers. La demi-vie de la ciclosporine est prolongée en cas d'administration concomitante avec le tacrolimus. En outre, des effets néphrotoxiques synergiques/cumulatifs peuvent se produire. Pour ces raisons, l'administration concomitante de ciclosporine et de tacrolimus n'est pas recommandée et il convient d'être prudent lors de l'administration de tacrolimus à des patients qui ont reçu préalablement de la ciclosporine (voir rubriques 4.2 et 4.4).

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

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

Des informations limitées sont disponibles sur les interactions entre le tacrolimus et les statines. Les données cliniques suggèrent que la pharmacocinétique des statines n'est quasiment pas modifiée en cas d'association avec le tacrolimus.

Les études chez l'animal ont montré que le tacrolimus pouvait potentiellement diminuer la clairance et prolonger la demi-vie du pentobarbital et de l'antipyrine.

#### Acide mycophénolique

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

Les immunosuppresseurs peuvent affecter la réponse à la vaccination et la vaccination pendant le traitement par tacrolimus peut être moins efficace. L'utilisation de vaccins vivants atténués doit être évitée (voir rubrique 4.4).

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

#### Grossesse

Les données observées chez l'Homme montrent que le tacrolimus traverse le placenta. Des données limitées issues de patientes transplantées n'ont pas mis en évidence de risque accru d'effets indésirables sur le déroulement et l'issue de la grossesse pendant le traitement par tacrolimus, comparativement aux autres immunosuppresseurs. Cependant, des cas d'avortement spontané ont été rapportés. À ce jour, il n'existe aucune autre donnée pertinente de nature épidémiologique.

Le tacrolimus peut être envisagé chez la femme enceinte s'il n'existe pas d'alternative plus sûre et si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel pour le fœtus. En cas d'exposition *in utero*, la surveillance du nouveau-né est recommandée pour détecter des effets indésirables potentiels du tacrolimus (en particulier, effets sur les reins). Il existe un risque d'accouchement prématuré (< 37 semaines) (incidence de 66 naissances sur 123, soit 53,7 % ; cependant, les données montrent que la majorité des nouveau-nés avaient un poids de naissance normal pour leur âge gestationnel). Chez le nouveau-né, un risque d'hyperkaliémie se normalisant spontanément a été identifié (incidence de 8 nouveau-nés sur 111, c'est-à-dire 7,2 %).

Chez le rat et le lapin, des effets toxiques sur l'embryon et le fœtus ont été observés à des doses materno-toxiques (voir rubrique 5.3).

#### Allaitement

Les données chez l'Homme montrent que le tacrolimus est excrété dans le lait maternel. Des effets nocifs sur le nouveau-né ne pouvant pas être exclus, les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par Tacforius.

#### Fertilité

La fertilité des rats mâles a été affectée par le tacrolimus au travers d'une diminution du nombre et de la motilité des spermatozoïdes (voir rubrique 5.3).

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

Le tacrolimus peut provoquer des troubles visuels et neurologiques. Ces effets peuvent être majorés si le tacrolimus est administré en association avec de l'alcool.

Les effets du tacrolimus sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

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

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (survenant chez > 10 % des patients) sont tremblements, anomalies de la fonction rénale, hyperglycémie, diabète sucré, hyperkaliémie, infections, hypertension et insomnies.

#### Tableau des effets indésirables

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

#### *Infections et infestations*

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

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

### *Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)*

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

### *Affections hématologiques et du système lymphatique*

Fréquent : anémie, thrombocytopénie, leucopénie, anomalies érythrocytaires, leucocytose  
Peu fréquent : coagulopathies, pancytopénie, neutropénie, anomalies de la coagulation et du temps de saignement, microangiopathie thrombotique  
Rare : purpura thrombopénique idiopathique, hypoprothrombinémie  
Fréquence indéterminée : érythroblastopénie acquise, agranulocytose, anémie hémolytique, neutropénie fébrile

### *Affections du système immunitaire*

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

### *Affections endocriniennes*

Rare : hirsutisme

### *Troubles du métabolisme et de la nutrition*

Très fréquent : diabète sucré, hyperglycémie, hyperkaliémie  
Fréquent : acidose métabolique, autres anomalies électrolytiques, hyponatrémie, surcharge hydrique, hyperuricémie, hypomagnésémie, hypokaliémie, hypocalcémie, diminution de l'appétit, hypercholestérolémie, hyperlipidémie, hypertriglycéridémie, hypophosphatémie  
Peu fréquent : déshydratation, hypoglycémie, hypoprotéïnémie, hyperphosphatémie

### *Affections psychiatriques*

Très fréquent : insomnies  
Fréquent : confusion et désorientation, dépression, signes d'anxiété, hallucinations, troubles mentaux, humeur dépressive, troubles de l'humeur, cauchemars  
Peu fréquent : troubles psychotiques

### *Affections du système nerveux*

Très fréquent : céphalées, tremblements  
Fréquent : troubles du système nerveux, convulsions, troubles de la conscience, neuropathies périphériques, vertiges, paresthésies et dysesthésies, altération de l'écriture  
Peu fréquent : encéphalopathie, hémorragies du système nerveux central et accidents vasculaires cérébraux, coma, troubles de l'élocution et du langage, paralysie et parésie, amnésie  
Rare : hypertonie  
Très rare : myasthénie  
Fréquence indéterminée : Syndrome d'Encéphalopathie Postérieure Réversible (SEPR)

### *Affections oculaires*

Fréquent : troubles oculaires, vision trouble, photophobie  
Peu fréquent : cataracte  
Rare : cécité  
Fréquence indéterminée : neuropathie optique

### *Affections de l'oreille et du labyrinthe*

Fréquent : acouphènes  
Peu fréquent : hypoacousie  
Rare : surdité neurosensorielle  
Très rare : troubles de l'audition

#### *Affections cardiaques*

Fréquent : coronaropathies ischémiques, tachycardie  
Peu fréquent : insuffisance cardiaque, arythmies ventriculaires et arrêt cardiaque, arythmies supraventriculaires, cardiomyopathies, hypertrophie ventriculaire, palpitations  
Rare :  panchements péricardiques  
Très rare : torsades de pointes

#### *Affections vasculaires*

Très fréquent : hypertension  
Fréquent : accidents thromboemboliques et ischémiques, troubles vasculaires hypotensifs, hémorragies, maladie vasculaire périphérique  
Peu fréquent : thrombose veineuse profonde d'un membre, collapsus, infarctus

#### *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales*

Fréquent : affections du parenchyme pulmonaire, dyspnée, épanchement pleural, toux, pharyngite, congestion et inflammations nasales  
Peu fréquent : insuffisance respiratoire, affection des voies respiratoires, asthme  
Rare : syndrome de détresse respiratoire aiguë

#### *Affections gastro-intestinales*

Très fréquent : diarrhées, nausées  
Fréquent : signes et symptômes gastro-intestinaux, vomissements, douleurs gastro-intestinales et abdominales, inflammations gastro-intestinales, hémorragies gastro-intestinales, ulcérations et perforation des voies digestives, ascite, stomatite et ulcération, constipation, signes et symptômes dyspeptiques, flatulences, météorisme et ballonnements, selles molles  
Peu fréquent : pancréatite aiguë et chronique, iléus paralytique, reflux gastro-œsophagien, altération de la vidange gastrique  
Rare : pseudokyste pancréatique, subil us

#### *Affections hépatobiliaires*

Fréquent : troubles des canaux biliaires, lésions hépatocellulaires et hépatite, cholestase et ic tere  
Rare : maladie veino-occlusive hépatique, thrombose de l'artère hépatique  
Très rare : insuffisance hépatique

#### *Affections de la peau et du tissu sous-cutané*

Fréquent : rash, prurit, alopecie, acné, hypersudation  
Peu fréquent : dermatite, photosensibilité  
Rare :  rythrodermie bulleuse avec épidermolyse (syndrome de Lyell)  
Très rare : syndrome de Stevens-Johnson

#### *Affections musculo-squelettiques et systémiques*

Fréquent : arthralgies, dorsalgies, spasmes musculaires, douleur des extrémités  
Peu fréquent : troubles articulaires  
Rare : diminution de la mobilité

#### *Affections du rein et des voies urinaires*

Très fréquent : anomalies de la fonction rénale

Fréquent : insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë, néphropathie toxique, nécrose tubulaire rénale, troubles urinaires, oligurie, symptômes vésicaux et urétraux  
Peu fréquent : syndrome hémolytique et urémique, anurie  
Très rare : néphropathie, cystite hémorragique

#### *Affections des organes de reproduction et du sein*

Peu fréquent : dysménorrhées et saignements utérins

#### *Troubles généraux et anomalies au site d'administration*

Fréquent : fièvre, douleur et gêne, asthénie, œdème, altérations de la perception de la température corporelle

Peu fréquent : état pseudo-grippal, sensation d'énervement, impression de ne pas être dans son état normal, défaillance multiviscérale, sensation d'oppression thoracique, intolérance au chaud et au froid

Rare : chutes, ulcères, oppression thoracique, soif

Très rare : augmentation du tissu adipeux

#### *Investigations*

Très fréquent : anomalies des tests de la fonction hépatique

Fréquent : augmentation des phosphatases alcalines sanguines, prise de poids

Peu fréquent : augmentation de l'amylase, anomalies de l'ECG, anomalies du pouls et de la fréquence cardiaque, perte de poids, augmentation de la lactate déshydrogénase sanguine

Très rare : anomalies de l'échocardiogramme, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme

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

Fréquent : dysfonction primaire du greffon

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

#### Description des effets indésirables sélectionnés

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

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via [le système national de déclaration – voir Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

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

Aucun antidote spécifique du tacrolimus n'est disponible. En cas de surdosage, maintenir les fonctions vitales et assurer un traitement symptomatique.

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

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, inhibiteurs de la calcineurine,  
Code ATC : L04AD02

#### Mécanisme d'action

Au niveau moléculaire, les effets du tacrolimus semblent être induits par la liaison à une protéine cytosolique (FKBP12) responsable de l'accumulation intracellulaire du produit. De manière spécifique et compétitive, le complexe FKBP12-tacrolimus se lie à, et inhibe la calcineurine, conduisant à une inhibition calcium-dépendante du signal de transduction des lymphocytes T, empêchant ainsi la transcription d'une partie des gènes des cytokines.

Le tacrolimus est un immunosuppresseur très puissant dont l'activité a été démontrée *in vitro* et *in vivo*.

Le tacrolimus inhibe notamment la formation des lymphocytes cytotoxiques qui sont principalement responsables du rejet du greffon. Le tacrolimus supprime l'activation des lymphocytes T et la prolifération T-dépendante des lymphocytes B, ainsi que la production de lymphokines (telles que les interleukines-2 et 3 et l'interféron- $\gamma$ ) et l'expression du récepteur de l'interleukine-2.

#### Résultats des essais cliniques réalisés avec tacrolimus, gélule à libération prolongée une fois par jour

##### Transplantation hépatique

L'efficacité et la sécurité du tacrolimus, gélule à libération prolongée et du tacrolimus, gélule à libération immédiate, tous deux en association avec des corticoïdes, ont été comparées chez 471 receveurs d'une transplantation hépatique *de novo*. Le taux de rejets aigus confirmés par biopsie au cours des 24 premières semaines suivant la transplantation était de 32,6 % dans le groupe tacrolimus, gélule à libération prolongée (n = 237) et de 29,3 % dans le groupe tacrolimus, gélule à libération immédiate (n = 234). La différence entre les traitements (tacrolimus, gélule à libération prolongée – tacrolimus, gélule à libération immédiate) était de 3,3 % (intervalle de confiance à 95 % [-5,7 %, 12,3 %]). Les taux de survie des patients à 12 mois étaient de 89,2 % pour le tacrolimus, gélule à libération prolongée et de 90,8 % pour le tacrolimus, gélule à libération immédiate ; dans le bras tacrolimus, gélule à libération prolongée, 25 patients sont décédés (14 femmes, 11 hommes) et dans le bras tacrolimus, gélule à libération immédiate, 24 patients sont décédés (5 femmes, 19 hommes). La survie du greffon à 12 mois était de 85,3 % pour le tacrolimus, gélule à libération prolongée et de 85,6 % pour le tacrolimus, gélule à libération immédiate.

##### Transplantation rénale

L'efficacité et la sécurité du tacrolimus, gélule à libération prolongée et du tacrolimus, gélule à libération immédiate, tous deux en association avec le mycophénolate mofétil (MMF) et des corticoïdes, ont été comparées chez 667 receveurs d'une transplantation rénale *de novo*. Le taux de rejets aigus confirmés par biopsie au cours des 24 premières semaines après la transplantation était de

18,6 % dans le groupe tacrolimus, gélule à libération prolongée (n = 331) et de 14,9 % dans le groupe tacrolimus, gélule à libération immédiate (n = 336). La différence entre les traitements (tacrolimus, gélule à libération prolongée – tacrolimus, gélule à libération immédiate) était de 3,8 % (intervalle de confiance à 95 % [-2,1 %, 9,6 %]). Les taux de survie des patients à 12 mois étaient de 96,9 % pour le tacrolimus, gélule à libération prolongée et de 97,5 % pour le tacrolimus, gélule à libération immédiate ; dans le bras tacrolimus, gélule à libération prolongée, 10 patients sont décédés (3 femmes, 7 hommes) et dans le bras tacrolimus, gélule à libération immédiate, 8 patients sont décédés (3 femmes, 5 hommes). La survie du greffon à 12 mois était de 91,5 % pour le tacrolimus, gélule à libération prolongée et de 92,8 % pour le tacrolimus, gélule à libération immédiate.

L'efficacité et la sécurité du tacrolimus, gélule à libération immédiate, de la ciclosporine et du tacrolimus, gélule à libération prolongée, tous trois en association avec un traitement d'induction par basiliximab, MMF et corticoïdes, ont été comparées chez 638 receveurs d'une transplantation rénale *de novo*. L'incidence de l'échec du traitement à 12 mois (défini comme le décès, la perte du greffon, le rejet aigu confirmé par biopsie, ou les patients perdus de vue) était de 14,0 % dans le groupe tacrolimus, gélule à libération prolongée (n = 214), de 15,1 % dans le groupe tacrolimus, gélule à libération immédiate (n = 212) et de 17,0 % dans le groupe ciclosporine (n = 212). La différence entre les traitements était de -3,0 % (tacrolimus, gélule à libération prolongée – ciclosporine) (intervalle de confiance à 95,2 % [-9,9 %, 4,0 %]) pour tacrolimus, gélule à libération prolongée *versus* ciclosporine et -1,9 % (tacrolimus, gélule à libération immédiate – ciclosporine) (intervalle de confiance à 95,2 % [-8,9 %, 5,2 %]) pour tacrolimus, gélule à libération immédiate *versus* ciclosporine. Les taux de survie des patients à 12 mois ont été de 98,6 % pour tacrolimus, gélule à libération prolongée, de 95,7 % pour tacrolimus, gélule à libération immédiate et de 97,6 % pour la ciclosporine ; dans le bras tacrolimus, gélule à libération prolongée, 3 patients sont décédés (3 hommes), dans le bras tacrolimus, gélule à libération immédiate, 10 patients sont décédés (3 femmes, 7 hommes) et dans le bras ciclosporine, 6 patients sont décédés (3 femmes, 3 hommes). La survie du greffon à 12 mois était de 96,7 % pour tacrolimus, gélule à libération prolongée, de 92,9 % pour tacrolimus, gélule à libération immédiate et de 95,7 % pour la ciclosporine.

#### Efficacité et sécurité cliniques du tacrolimus, gélule à libération immédiate deux fois par jour en transplantation d'organes *de novo*

Dans des études prospectives, le tacrolimus, gélule à libération immédiate par voie orale a été étudié en immunosuppression primaire chez environ 175 patients transplantés pulmonaires, 475 patients transplantés pancréatiques et 630 patients transplantés intestinaux. Dans l'ensemble, le profil de sécurité du tacrolimus, gélule à libération immédiate par voie orale dans ces études publiées apparaît similaire à celui qui a été rapporté dans les grandes études où le tacrolimus, gélule à libération immédiate était utilisé comme immunosuppresseur primaire en transplantation hépatique, rénale et cardiaque. Les résultats d'efficacité des plus grandes études dans chaque indication sont récapitulés ci-dessous.

##### *Transplantation pulmonaire*

L'analyse intermédiaire d'une étude multicentrique récente utilisant le tacrolimus, gélule à libération immédiate par voie orale a porté sur 110 patients randomisés (1:1) dans le groupe tacrolimus ou ciclosporine. Le traitement par tacrolimus a été initié en perfusion intraveineuse continue à une dose de 0,01 à 0,03 mg/kg/jour, puis poursuivi par voie orale à une dose de 0,05 à 0,3 mg/kg/jour. Pendant la première année post-transplantation, l'incidence des épisodes de rejets aigus a été plus faible chez les patients traités par tacrolimus que chez ceux recevant de la ciclosporine (11,5 % *versus* 22,6 %), tout comme l'incidence des rejets chroniques (syndrome de bronchiolite oblitérante) (2,86 % *versus* 8,57 %). Le taux de survie des patients à un an a été de 80,8 % dans le groupe tacrolimus et de 83 % dans le groupe ciclosporine.

Une autre étude randomisée a été menée sur 66 patients traités par tacrolimus *versus* 67 patients traités par ciclosporine. Le traitement par tacrolimus a été initié en perfusion intraveineuse continue à une dose de 0,025 mg/kg/jour et le tacrolimus par voie orale a été administré à la dose de 0,15 mg/kg/jour avec ensuite des adaptations de la posologie pour obtenir des concentrations résiduelles cibles

comprises entre 10 et 20 ng/mL. Le taux de survie des patients à un an a été de 83 % dans le groupe tacrolimus et de 71 % dans le groupe ciclosporine, et respectivement de 76 % et 66 % à deux ans. Les épisodes de rejet aigu pour 100 patient-jours ont été moins nombreux sous tacrolimus (0,85 épisode) que sous ciclosporine (1,09 épisode). 21,7 % des patients sous tacrolimus ont développé une bronchiolite oblitérante *versus* 38,0 % sous ciclosporine ( $p = 0,025$ ). Significativement plus de patients sous ciclosporine ( $n = 13$ ) ont dû être convertis au tacrolimus, que de patients sous tacrolimus convertis à la ciclosporine ( $n = 2$ ) ( $p = 0,02$ ) (Keenan *et al.*, Ann Thoracic Surg 1995;60:580).

Dans une autre étude bicentrique, 26 patients ont été randomisés dans le groupe tacrolimus *versus* 24 patients dans le groupe ciclosporine. Le traitement par tacrolimus a été initié en perfusion intraveineuse continue à la dose de 0,05 mg/kg/jour, puis poursuivi par voie orale à une dose de 0,1 à 0,3 mg/kg/jour avec ensuite des adaptations de la posologie pour obtenir des concentrations résiduelles cibles comprises entre 12 et 15 ng/mL. Les taux de survie à un an ont été de 73,1 % dans le groupe tacrolimus *versus* 79,2 % dans le groupe ciclosporine. Après transplantation pulmonaire, les patients ne présentant pas de rejet aigu ont été plus nombreux dans le groupe tacrolimus à 6 mois (57,7 % *versus* 45,8 %) et à 1 an (50 % *versus* 33,3 %).

Ces trois études ont montré des taux de survie similaires. Les incidences de rejets aigus ont été numériquement plus faibles avec le tacrolimus dans ces trois études, et dans l'une d'entre elles, l'incidence du syndrome de bronchiolite oblitérante a été significativement plus faible avec le tacrolimus.

### *Transplantation pancréatique*

Une étude multicentrique utilisant du tacrolimus, gélule à libération immédiate par voie orale a inclus 205 receveurs d'une double transplantation rein-pancréas, randomisés dans le groupe tacrolimus ( $n = 103$ ) ou dans le groupe ciclosporine ( $n = 102$ ). La dose initiale orale de tacrolimus per protocole était de 0,2 mg/kg/jour, avec ensuite des adaptations de la posologie pour obtenir des concentrations résiduelles cibles comprises entre 8 et 15 ng/mL au 5<sup>e</sup> jour et entre 5 et 10 ng/mL après le 6<sup>e</sup> mois. La survie à un an du pancréas a été significativement supérieure avec le tacrolimus : 91,3 % *versus* 74,5 % avec la ciclosporine ( $p < 0,0005$ ), alors que la survie du greffon rénal a été similaire dans les deux groupes. Au total, chez 34 patients, la ciclosporine a été substituée par le tacrolimus, alors que 6 patients seulement traités par tacrolimus ont dû recevoir un autre traitement.

### *Transplantation intestinale*

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

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

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

Le tacrolimus disponible est généralement rapidement absorbé. Tacforius est une formulation à libération prolongée de tacrolimus entraînant un profil d'absorption oral prolongé avec une concentration maximale sanguine ( $C_{max}$ ) atteinte en moyenne en environ 2 heures ( $t_{max}$ ).



L'absorption est variable et la biodisponibilité orale moyenne du tacrolimus (établie avec la formulation en gélule à libération immédiate) est comprise entre 20 % et 25 % (valeurs individuelles allant de 6 % à 43 % chez les patients adultes). La biodisponibilité orale du tacrolimus, gélule à libération prolongée est réduite lorsqu'il est administré après un repas. La vitesse et le taux d'absorption du tacrolimus, gélule à libération prolongée sont diminués en présence d'aliments. La bile ne modifie pas l'absorption du tacrolimus et, par conséquent, le traitement par Tacforius peut débuter par voie orale.

Il existe une forte corrélation entre l'ASC et les concentrations résiduelles sur sang total à l'état d'équilibre pour le tacrolimus, gélule à libération prolongée. Le suivi thérapeutique des concentrations résiduelles sur sang total permet donc une bonne estimation de l'exposition systémique.

### Distribution

Chez l'Homme, la cinétique du tacrolimus après perfusion intraveineuse peut être décrite par un modèle bicompartimental.

Dans la circulation systémique, le tacrolimus est fortement lié aux érythrocytes, avec pour résultat un rapport de distribution des concentrations sang total/plasma d'environ 20 pour 1. Dans le plasma, le tacrolimus est fortement lié (> 98,8 %) aux protéines plasmatiques, essentiellement à l'albumine sérique et à la  $\alpha$ -1-glycoprotéine acide.

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

### Métabolisme

Le tacrolimus est largement métabolisé dans le foie, principalement par le cytochrome P450-3A4 (CYP3A4) et le cytochrome P450-3A5 (CYP3A5), et dans la paroi intestinale. Plusieurs métabolites ont été identifiés mais un seul présente *in vitro* une activité immunosuppressive similaire à celle du tacrolimus, les autres métabolites ne présentant qu'une activité immunosuppressive faible voire nulle. Dans la circulation systémique, un seul des métabolites inactifs est présent à faible concentration. Par conséquent, les métabolites ne contribuent pas à l'activité pharmacologique du tacrolimus.

### Excrétion

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

La demi-vie du tacrolimus est longue et variable. Chez les sujets sains, la demi-vie moyenne dans le sang total est d'environ 43 heures.

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

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Le rein et le pancréas ont été les principaux organes affectés au cours des études de toxicologie menées chez le rat et le babouin. Chez le rat, le tacrolimus a également provoqué des effets toxiques

sur le système nerveux et l'œil. Des effets cardiotoxiques réversibles ont été observés chez le lapin après administration intraveineuse de tacrolimus.

Lorsque le tacrolimus est administré par voie intraveineuse sous forme de perfusion rapide/bolus à la dose de 0,1 à 1,0 mg/kg, un allongement de l'intervalle QTc a été observé chez certaines espèces animales. Le pic de concentration sanguine atteint avec ces doses était supérieur à 150 ng/mL, ce qui est plus que 6 fois supérieur au pic moyen de concentration observé avec le tacrolimus, gélule à libération prolongée en transplantation clinique.

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

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

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Contenu de la gélule

Éthylcellulose  
Hypromellose 2910  
Lactose monohydraté  
Stéarate de magnésium

#### Enveloppe de la gélule

*Tacforius 0,5 mg / 1 mg / 3 mg, gélule à libération prolongée*

Oxyde de fer rouge (E172)  
Oxyde de fer jaune (E172)  
Dioxyde de titane (E171)  
Gélatine

*Tacforius 5 mg, gélule à libération prolongée*

Oxyde de fer rouge (E172)  
Oxyde de fer jaune (E172)  
Dioxyde de titane (E171)  
Oxyde de fer noir (E172)  
Ponceau 4R (E124)  
Gélatine

#### Encre d'impression

Gomme laque  
Propylène glycol  
Oxyde de fer noir (E172)  
Hydroxyde de potassium

### **6.2 Incompatibilités**

Le tacrolimus n'est pas compatible avec le PVC (polychlorure de vinyle). Les tubulures, seringues et autres équipements utilisés pour préparer une suspension à partir du contenu de la gélule de Tacforius ne doivent pas contenir de PVC.

### **6.3 Durée de conservation**

Tacforius 0,5 mg / 1 mg, gélule à libération prolongée

2 ans

Tacforius 3 mg / 5 mg, gélule à libération prolongée

30 mois

Après ouverture du suremballage en aluminium : 1 an

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

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

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

Plaquette transparente en PVC/PVDC et aluminium ou plaquette prédécoupée unitaire suremballée dans un sachet en aluminium et contenant un dessicant, contenant 10 gélules par plaquette.

Tacforius 0,5 mg / 3 mg / 5 mg, gélule à libération prolongée

Présentations : 30, 50 ou 100 gélules à libération prolongée en plaquettes ou 30 x 1, 50 x 1 et 100 x 1 gélules à libération prolongée en plaquettes prédécoupées unitaires.

Tacforius 1 mg gélule à libération prolongée

Présentations : 30, 50, 60 ou 100 gélules à libération prolongée en plaquettes ou 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1 et 100 x 1 gélules à libération prolongée en plaquettes prédécoupées unitaires.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Le tacrolimus ayant des effets immunosuppresseurs, l'inhalation ou le contact direct avec la peau ou les muqueuses par la poudre contenue dans les gélules doivent être évités. Si un tel contact se produit, laver la peau et rincer l'œil ou les yeux atteint(s).

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

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Pays-Bas

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Tacforius 0,5 mg, gélule à libération prolongée

EU/1/17/1244/001  
EU/1/17/1244/002  
EU/1/17/1244/003  
EU/1/17/1244/004

EU/1/17/1244/005  
EU/1/17/1244/006

Tacforius 1 mg, gélule à libération prolongée

EU/1/17/1244/007  
EU/1/17/1244/008  
EU/1/17/1244/009  
EU/1/17/1244/010  
EU/1/17/1244/011  
EU/1/17/1244/012  
EU/1/17/1244/013  
EU/1/17/1244/014

Tacforius 3 mg, gélule à libération prolongée

EU/1/17/1244/015  
EU/1/17/1244/016  
EU/1/17/1244/017  
EU/1/17/1244/018  
EU/1/17/1244/019  
EU/1/17/1244/020

Tacforius 5 mg, gélule à libération prolongée

EU/1/17/1244/021  
EU/1/17/1244/022  
EU/1/17/1244/023  
EU/1/17/1244/024  
EU/1/17/1244/025  
EU/1/17/1244/026

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 8 décembre 2017  
Date du dernier renouvellement : 5 août 2022

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

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

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

### Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Merckle GmbH  
Ludwig-Merckle-Strasse 3  
89143 Blaubeuren  
Allemagne

PLIVA Hrvatska d.o.o.  
Prilaz baruna Filipovica 25  
10 000 Zagreb  
Croatie

TEVA Czech Industries s.r.o.  
Ostravská 29, č.p. 305  
Opava - Komárov  
747 70  
République tchèque

Teva Operations Poland Sp. z o.o.  
ul. Mogilska 80  
31-546 Krakow  
Pologne

Teva Pharma S.L.U.  
C/C, n. 4, Poligono Industrial Malpica  
ES-50016 Zaragoza  
Espagne

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi Ut 13  
4042 Debrecen  
Hongrie

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**



## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**ÉTUI CARTON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Tacforius 0,5 mg, gélule à libération prolongée  
tacrolimus

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

Chaque gélule contient 0,5 mg de tacrolimus (exprimé en monohydrate).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 gélules à libération prolongée  
30 x 1 gélules à libération prolongée  
50 gélules à libération prolongée  
50 x 1 gélules à libération prolongée  
100 gélules à libération prolongée  
100 x 1 gélules à libération prolongée

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Une fois par jour.  
Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

Ne pas avaler le dessicant.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP  
Utiliser toutes les gélules dans l'année qui suit l'ouverture du suremballage en aluminium et avant la date de péremption.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Pays-Bas

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1244/001 30 capsules  
EU/1/17/1244/002 30 x 1 capsules  
EU/1/17/1244/003 50 capsules  
EU/1/17/1244/004 50 x 1 capsules  
EU/1/17/1244/005 100 capsules  
EU/1/17/1244/006 100 x 1 capsules

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Tacforius 0,5 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOUSOUDÉS**

**PLAQUETTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Tacforius 0,5 mg, gélule à libération prolongée  
tacrolimus

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

Teva B.V.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

Une fois par jour.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**SACHET EN ALUMINIUM**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Tacforius 0,5 mg, gélule à libération prolongée  
tacrolimus

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

Teva B.V.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Utiliser toutes les gélules dans l'année qui suit l'ouverture du suremballage en aluminium et avant la date de péremption.

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

Une fois par jour.

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**ÉTUI CARTON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Tacforius 1 mg, gélule à libération prolongée  
tacrolimus

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

Chaque gélule contient 1 mg de tacrolimus (exprimé en monohydrate).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 gélules à libération prolongée  
30 x 1 gélules à libération prolongée  
50 gélules à libération prolongée  
50 x 1 gélules à libération prolongée  
60 gélules à libération prolongée  
60 x 1 gélules à libération prolongée  
100 gélules à libération prolongée  
100 x 1 gélules à libération prolongée

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Une fois par jour.  
Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

Ne pas avaler le dessicant.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Utiliser toutes les gélules dans l'année qui suit l'ouverture du suremballage en aluminium et avant la date de péremption.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

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

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Pays-Bas

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1244/007 30 capsules  
EU/1/17/1244/008 30 x 1 capsules  
EU/1/17/1244/009 50 capsules  
EU/1/17/1244/010 50 x 1 capsules  
EU/1/17/1244/011 60 capsules  
EU/1/17/1244/012 60 x 1 capsules  
EU/1/17/1244/013 100 capsules  
EU/1/17/1244/014 100 x 1 capsules

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Tacforius 1 mg



**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOUSOUDÉS**

**PLAQUETTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Tacforius 1 mg, gélule à libération prolongée  
tacrolimus

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

Teva B.V.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

Une fois par jour.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**SACHET EN ALUMINIUM**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Tacforius 1 mg, gélule à libération prolongée  
tacrolimus

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

Teva B.V.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Utiliser toutes les gélules dans l'année qui suit l'ouverture du suremballage en aluminium et avant la date de péremption.

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

Une fois par jour.

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****ÉTUI CARTON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Tacforius 3 mg, gélule à libération prolongée  
tacrolimus

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

Chaque gélule contient 3 mg de tacrolimus (exprimé en monohydrate).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 gélules à libération prolongée  
30 x 1 gélules à libération prolongée  
50 gélules à libération prolongée  
50 x 1 gélules à libération prolongée  
100 gélules à libération prolongée  
100 x 1 gélules à libération prolongée

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Une fois par jour.  
Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

Ne pas avaler le dessicant.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP  
Utiliser toutes les gélules dans l'année qui suit l'ouverture du suremballage en aluminium et avant la date de péremption.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Pays-Bas

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1244/015 30 capsules  
EU/1/17/1244/016 30 x 1 capsules  
EU/1/17/1244/017 50 capsules  
EU/1/17/1244/018 50 x 1 capsules  
EU/1/17/1244/019 100 capsules  
EU/1/17/1244/020 100 x 1 capsules

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Tacforius 3 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**PLAQUETTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Tacforius 3 mg, gélule à libération prolongée  
tacrolimus

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

Teva B.V.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

Une fois par jour.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**SACHET EN ALUMINIUM**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Tacforius 3 mg, gélule à libération prolongée  
tacrolimus

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

Teva B.V.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Utiliser toutes les gélules dans l'année qui suit l'ouverture du suremballage en aluminium et avant la date de péremption.

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

Une fois par jour.



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****ÉTUI CARTON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Tacforius 5 mg, gélule à libération prolongée  
tacrolimus

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

Chaque gélule contient 5 mg de tacrolimus (exprimé en monohydrate).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose et du ponceau 4R. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 gélules à libération prolongée  
30 x 1 gélules à libération prolongée  
50 gélules à libération prolongée  
50 x 1 gélules à libération prolongée  
100 gélules à libération prolongée  
100 x 1 gélules à libération prolongée

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Une fois par jour.  
Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

Ne pas avaler le dessicant.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP  
Utiliser toutes les gélules dans l'année qui suit l'ouverture du suremballage en aluminium et avant la date de péremption.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Pays-Bas

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1244/021 30 capsules  
EU/1/17/1244/022 30 x 1 capsules  
EU/1/17/1244/023 50 capsules  
EU/1/17/1244/024 50 x 1 capsules  
EU/1/17/1244/025 100 capsules  
EU/1/17/1244/026 100 x 1 capsules

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Tacforius 5 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOUSOUDÉS**

**PLAQUETTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Tacforius 5 mg, gélule à libération prolongée  
tacrolimus

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

Teva B.V.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

Une fois par jour.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**SACHET EN ALUMINIUM**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Tacforius 5 mg, gélule à libération prolongée  
tacrolimus

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

Teva B.V.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Utiliser toutes les gélules dans l'année qui suit l'ouverture du suremballage en aluminium et avant la date de péremption.

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

Une fois par jour.

**B. NOTICE**

## Notice : Information du patient

**Tacforius 0,5 mg, gélule à libération prolongée**  
**Tacforius 1 mg, gélule à libération prolongée**  
**Tacforius 3 mg, gélule à libération prolongée**  
**Tacforius 5 mg, gélule à libération prolongée**  
tacrolimus

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

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

### **Que contient cette notice ?**

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

#### **1. Qu'est-ce que Tacforius et dans quels cas est-il utilisé**

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

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

Tacforius est utilisé chez l'adulte.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Tacforius**

##### **Ne prenez jamais Tacforius**

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

##### **Avertissements et précautions**

Les gélules à libération immédiate de tacrolimus (par exemple, Tacni) et Tacforius, gélule à libération prolongée contiennent tous deux la substance active, tacrolimus. Cependant, Tacforius, gélule à libération prolongée est pris une fois par jour, alors que les gélules à libération immédiate sont prises deux fois par jour. En effet, les gélules de Tacforius permettent une libération prolongée (libération plus lente sur une plus longue période) du tacrolimus. Tacforius, gélule à libération prolongée et le tacrolimus, gélule à libération immédiate ne sont pas interchangeables.

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Tacforius :

- si vous prenez l'un des médicaments mentionnés dans la rubrique « Autres médicaments et Tacforius » ;
- si vous avez ou avez eu des problèmes de foie ;
- si vous avez des diarrhées depuis plus d'un jour ;
- si vous ressentez de fortes douleurs abdominales associées ou non à d'autres symptômes, tels que frissons, fièvre, nausées ou vomissements ;
- si vous présentez une altération de l'activité électrique de votre cœur appelée « allongement de l'intervalle QT ».
- si vous avez ou avez eu des lésions des plus petits vaisseaux sanguins connues sous le nom de microangiopathie thrombotique/purpura thrombotique thrombocytopénique/syndrome hémolytique et urémique. Prévenez votre médecin si vous avez de la fièvre, des ecchymoses sous la peau (qui peuvent apparaître sous forme de points rouges), une fatigue inexplicée, une confusion, un jaunissement de la peau ou des yeux, une diminution du débit urinaire, une perte de la vision et des convulsions (voir rubrique 4). Lorsque le tacrolimus est pris en même temps que le sirolimus ou l'évérolimus, le risque de développer ces symptômes peut augmenter.

Veillez éviter de prendre des remèdes à base de plantes, par exemple le millepertuis (*Hypericum perforatum*) ou tout autre produit à base de plantes, car ils peuvent affecter l'efficacité et la posologie de Tacforius que vous devez recevoir. En cas de doute, veuillez consulter votre médecin avant de prendre tout produit ou remède à base de plantes.

Votre médecin peut avoir besoin d'adapter votre posologie de Tacforius.

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

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

Précaution de manipulation :

Le contact direct avec une partie de votre corps comme la peau ou les yeux, ou l'inhalation de poudre contenue dans les gélules doivent être évités. Si un tel contact se produit, laver la peau et les yeux.

### **Enfants et adolescents**

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

### **Autres médicaments et Tacforius**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

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

**Si vous devez consulter un médecin autre que votre spécialiste en transplantation, indiquez au médecin que vous prenez du tacrolimus. Votre médecin aura peut-être besoin de consulter votre spécialiste en transplantation si vous devez utiliser un autre médicament qui pourrait augmenter ou diminuer votre concentration sanguine de tacrolimus.**

Les concentrations sanguines de Tacforius peuvent être modifiées par les autres médicaments que vous prenez et Tacforius peut modifier les concentrations sanguines de ces autres médicaments, ce qui peut nécessiter une interruption de prise, une augmentation ou une diminution de la posologie de Tacforius.



Chez certains patients, les concentrations sanguines de tacrolimus ont augmenté lors de la prise d'autres médicaments. Ces augmentations pourraient conduire à des effets indésirables graves, tels que des troubles rénaux, du système nerveux et du rythme cardiaque (voir rubrique 4).

Un effet sur les concentrations sanguines de Tacforius peut survenir très rapidement après le début de l'utilisation d'un autre médicament, par conséquent il peut être nécessaire de surveiller fréquemment et en continu votre concentration sanguine de Tacforius dans les premiers jours qui suivent le début de la prise d'un autre médicament, puis fréquemment pendant la poursuite du traitement par cet autre médicament. Certains autres médicaments peuvent provoquer une diminution des concentrations sanguines de tacrolimus, ce qui peut augmenter le risque de rejet de l'organe transplanté. Vous devez notamment informer votre médecin si vous prenez ou si vous avez récemment pris les médicaments ci-dessous :

- médicaments antifongiques et antibiotiques, en particulier les antibiotiques appelés macrolides, utilisés pour traiter des infections, par exemple, kétoconazole, fluconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, clotrimazole, isavuconazole, miconazole, caspofungine, télichromycine, érythromycine, clarithromycine, josamycine, azithromycine, rifampicine, rifabutine, isoniazide et flucloxacilline ;
- le letermovir, utilisé pour prévenir les maladies causées par le CMV (cytomégalovirus humain) ;
- des inhibiteurs de la protéase du VIH (par exemple, ritonavir, nelfinavir, saquinavir), le médicament « booster » cobicistat, et les comprimés combinés, ou les inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH (éfavirenz, étravirine, névirapine) utilisés pour traiter les infections à VIH ;
- des inhibiteurs de la protéase du VHC (par exemple, télaprévir, bocéprévir, l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans dasabuvir, elbasvir/grazoprévir, et glécaprévir/pibrentasvir), utilisés pour traiter les infections à hépatite C ;
- le nilotinib et l'imatinib, l'idélalisib, le cécitinib, le crizotinib, l'apalutamide, l'enzalutamide, ou le mitotane (utilisés pour traiter certains cancers) ;
- l'acide mycophénolique, utilisé pour inhiber le système immunitaire afin de prévenir le rejet de greffe ;
- les médicaments utilisés pour traiter les ulcères d'estomac et les reflux acides (par exemple, oméprazole, lansoprazole ou cimétidine) ;
- les antiémétiques utilisés pour traiter les nausées et les vomissements (par exemple, métoprolamide) ;
- le cisapride ou l'anti-acide hydroxyde de magnésium-aluminium, utilisés pour traiter les brûlures d'estomac ;
- la pilule contraceptive ou d'autres traitements hormonaux contenant de l'éthinylestradiol, les traitements hormonaux contenant du danazol ;
- les médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle ou les troubles cardiaques (par exemple, nifédipine, nicardipine, diltiazem et vérapamil) ;
- les anti-arythmiques (amiodarone) utilisés pour contrôler l'arythmie (battements irréguliers du cœur) ;
- les médicaments appelés « statines » utilisés pour traiter les taux élevés de cholestérol et de triglycérides ;
- la carbamazépine, la phénytoïne ou le phénobarbital, utilisés pour traiter l'épilepsie ;
- le cannabidiol (utilisé notamment pour le traitement des convulsions) ;
- le métamizole, utilisé pour traiter la douleur et la fièvre ;
- les corticoïdes prednisolone et méthylprednisolone, appartenant à la classe des corticoïdes utilisés pour traiter les inflammations ou pour affaiblir le système immunitaire (par exemple, dans le rejet du greffon) ;
- la néfazodone, utilisée pour traiter la dépression ;
- les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) ou des extraits de *Schisandra sphenanthera*.

Prévenez votre médecin si vous recevez un traitement pour l'hépatite C. Le traitement médicamenteux de l'hépatite C peut modifier votre fonction hépatique et affecter vos concentrations sanguines de tacrolimus. Les concentrations sanguines de tacrolimus peuvent chuter ou augmenter selon les médicaments prescrits pour l'hépatite C. Votre médecin peut devoir surveiller étroitement vos

concentrations sanguines de tacrolimus et procéder aux ajustements nécessaires de la posologie de Tacforius une fois le traitement de l'hépatite C démarré.

Prévenez votre médecin si vous prenez ou si vous avez besoin de prendre de l'ibuprofène (utilisé pour traiter la fièvre, l'inflammation et la douleur), des antibiotiques (cotrimoxazole, vancomycine, ou aminosides comme la gentamicine), de l'amphotéricine B (utilisée pour traiter des infections fongiques) ou des antiviraux (utilisés pour traiter des infections virales, par exemple aciclovir, ganciclovir, cidofovir, foscarnet). Ils peuvent aggraver des problèmes rénaux ou du système nerveux lorsqu'ils sont pris avec Tacforius.

Prévenez votre médecin si vous prenez du sirolimus ou de l'évérolimus. Lorsque le tacrolimus est pris en même temps que le sirolimus ou l'évérolimus, le risque de développer une microangiopathie thrombotique, un purpura thrombotique thrombocytopénique et un syndrome hémolytique et urémique peut augmenter (voir rubrique 4).

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

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

#### **Tacforius avec des aliments et boissons**

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

#### **Grossesse et allaitement**

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

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

#### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

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

#### **Tacforius contient du lactose**

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

#### **Tacforius 5 mg, gélule contient du ponceau 4R**

Peut provoquer des réactions allergiques.

### **3. Comment prendre Tacforius**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Ce médicament doit vous être prescrit uniquement par un médecin ayant l'expérience du traitement des patients transplantés.

Assurez-vous d'obtenir le même médicament à base de tacrolimus chaque fois que vous recevez votre ordonnance, sauf si votre spécialiste en transplantation a accepté de changer pour un autre médicament

à base de tacrolimus. Ce médicament doit être pris une fois par jour. Si l'aspect de ce médicament n'est pas le même que d'habitude, ou si les instructions posologiques ont changé, parlez-en dès que possible à votre médecin ou à votre pharmacien afin de vous assurer que vous avez le bon médicament.

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

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

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

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

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

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

Tacforius doit être pris par voie orale une fois par jour le matin. Prenez Tacforius l'estomac vide ou 2 à 3 heures après un repas. Attendez au moins 1 heure avant le prochain repas. Prenez les gélules immédiatement après les avoir sorties de la plaquette. Les gélules doivent être avalées **entières** avec un verre d'eau.

N'avez pas le dessicant contenu dans le suremballage en aluminium.

#### **Si vous avez pris plus de Tacforius que vous n'auriez dû**

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

#### **Si vous oubliez de prendre Tacforius**

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

#### **Si vous arrêtez de prendre Tacforius**

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

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

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels**

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

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

Certaines infections peuvent être graves ou mortelles et peuvent inclure des infections causées par des bactéries, des virus, des champignons, des parasites ou d'autres infections.

Informez immédiatement votre médecin si vous présentez des signes d'infection, notamment :

- Fièvre, toux, maux de gorge, sensation de faiblesse ou de malaise général.
- Perte de mémoire, troubles de la pensée, difficultés à marcher ou perte de vision - ces symptômes peuvent être dus à une infection cérébrale très rare et grave, qui peut être mortelle (leucoencéphalopathie multifocale progressive ou LEMP).

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

**Veillez informer immédiatement votre médecin si vous avez ou si vous pensez avoir un des effets indésirables suivants :**

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

- une perforation gastro-intestinale : forte douleur abdominale accompagnée ou non d'autres symptômes tels que frissons, fièvre, nausées ou vomissements.
- un fonctionnement insuffisant de votre organe transplanté.
- une vision trouble.

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

- une microangiopathie thrombotique (lésions des plus petits vaisseaux sanguins) y compris un syndrome hémolytique et urémique, une maladie ayant les symptômes suivants : pas ou faible production d'urine (insuffisance rénale aiguë), fatigue extrême, jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse), saignements ou bleus anormaux et signes d'infection.

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

- un Purpura Thrombotique Thrombocytopénique : une maladie impliquant des lésions des plus petits vaisseaux sanguins et caractérisée par de la fièvre et des bleus sous la peau, pouvant apparaître comme des points rouges localisés, avec ou sans fatigue extrême inexplicée, une confusion, un jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse), avec des symptômes d'insuffisance rénale aiguë (pas ou faible production d'urine), une perte de la vision et des convulsions.
- un syndrome de nécrolyse épidermique toxique : lésions bulleuses et érosives de la peau ou des muqueuses, peau rouge et gonflée qui se détache sur une grande partie du corps.
- une cécité.

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

- un syndrome de Stevens-Johnson : douleur cutanée très répandue inexplicée, gonflement de la face, maladie grave avec formation de vésicules sur la peau, la bouche, les yeux, les organes génitaux, urticaire, gonflement de la langue, éruption cutanée rouge ou violette qui se diffuse, desquamation de la peau.
- des torsades de pointes : modification de la fréquence cardiaque qui peut, ou pas, être accompagnée de symptômes tels qu'une douleur dans la poitrine (angine), évanouissement, vertige ou nausées, palpitations (sentir les battements de cœur) et difficulté à respirer.

**Effets indésirables sévères – fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :**

- des infections opportunistes (bactériennes, fongiques, virales et à protozoaires) : diarrhée prolongée, fièvre et gorge irritée.
- des tumeurs bénignes et malignes résultant d'une immunodépression ont été rapportées.
- des cas d'érythroblastopénie acquise (réduction très importante du nombre de globules rouges), d'anémie hémolytique (diminution du nombre de globules rouges du fait de leur dégradation anormale accompagnée de fatigue) et de neutropénie fébrile (diminution du type de globules blancs qui combattent les infections, accompagnée de fièvre) ont été rapportés. On ne connaît pas exactement à quelle fréquence surviennent ces effets secondaires. Vous pouvez ne pas avoir de symptôme ou, selon la sévérité de la maladie, vous pouvez ressentir : fatigue, apathie, pâleur anormale de la peau (teint pâle), souffle court, vertige, mal de tête, douleur dans la poitrine et froideur dans les mains et les pieds.

- des cas d'agranulocytose (diminution très importante du nombre de globules blancs accompagnée d'ulcères dans la bouche, de fièvre et d'infection(s)). Vous pouvez ne pas avoir de symptôme ou vous pouvez ressentir une fièvre soudaine, une rigidité et une gorge irritée.
- des réactions allergiques et anaphylactiques avec les symptômes suivants : une éruption cutanée soudaine qui démange (urticair), gonflement des mains, des pieds, des chevilles, de la face, des lèvres, de la bouche ou de la gorge (qui peut entraîner des difficultés à avaler ou à respirer) et vous pouvez ressentir que vous allez vous évanouir.
- un syndrome d'Encéphalopathie Postérieure Réversible (SEPR) : maux de tête, confusion, modifications de l'humeur, convulsions et troubles de la vision. Ils pourraient être les signes d'un trouble appelé Syndrome d'Encéphalopathie Postérieure Réversible, qui a été rapporté chez certains patients traités par tacrolimus.
- une neuropathie optique (anomalie du nerf optique) : problèmes au niveau de votre vision tels qu'une vision trouble, un changement de la vision des couleurs, des difficultés à voir les détails ou restriction de votre champ de vision.

Les effets indésirables listés ci-dessous peuvent également apparaître sous Tacforius et pourraient être sévères :

**Très fréquents (pouvant toucher plus d'1 personne sur 10) :**

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

**Fréquents (pouvant toucher 1 personne sur 10 au maximum) :**

- Diminution du nombre de cellules sanguines (plaquettes, globules rouges ou globules blancs), augmentation du nombre de globules blancs, modification du nombre de globules rouges (vues dans les analyses sanguines)
- Diminution du taux sanguin de magnésium, phosphate, potassium, calcium ou sodium, surcharge hydrique, augmentation du taux d'acide urique ou des lipides dans le sang, diminution de l'appétit, augmentation de l'acidité dans le sang, autres modifications des sels minéraux dans le sang (vues dans les analyses sanguines)
- Signes d'anxiété, confusion et désorientation, dépression, modifications de l'humeur, cauchemars, hallucinations, troubles mentaux
- Convulsions, troubles de la conscience, fourmillements et engourdissement (parfois douloureux) dans les mains et les pieds, vertiges, difficultés à écrire, troubles du système nerveux
- Augmentation de la sensibilité à la lumière, troubles oculaires
- Bourdonnements dans les oreilles
- Diminution du flux sanguin dans les vaisseaux du cœur, augmentation de la fréquence cardiaque
- Saignements, obstruction partielle ou complète des vaisseaux sanguins, hypotension
- Essoufflement, modifications du tissu pulmonaire, accumulation de liquide autour des poumons, inflammation du pharynx, toux, état pseudo-grippal
- Inflammations ou ulcères provoquant des douleurs abdominales ou des diarrhées, saignement dans l'estomac, inflammations ou ulcères dans la bouche, accumulation de liquide dans l'abdomen, vomissements, douleurs abdominales, indigestion, constipation, flatulences (« gaz »), ballonnements, selles molles, troubles gastriques
- Troubles des canaux biliaires, coloration jaune de la peau due à des troubles hépatiques, atteinte du tissu hépatique et inflammation du foie
- Démangeaisons, éruptions cutanées, perte de cheveux, acné, transpiration excessive
- Douleurs dans les articulations, les membres, le dos et les pieds, spasmes musculaires
- Insuffisance du fonctionnement des reins, diminution de la production d'urine, gêne ou douleur à la miction

- Faiblesse générale, fièvre, accumulation de liquide dans le corps, douleur et gêne, augmentation de l'enzyme phosphatase alcaline dans le sang, prise de poids, altération de la perception de la température

**Peu fréquents (pouvant toucher 1 personne sur 100 au maximum) :**

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

**Rares (pouvant toucher 1 personne sur 1 000 au maximum) :**

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

**Très rares (pouvant toucher 1 personne sur 10 000 au maximum) :**

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

**Déclaration des effets secondaires**

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

## 5. Comment conserver Tacforius

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

Utilisez toutes les gélules à libération prolongée dans l'année qui suit l'ouverture du suremballage en aluminium.

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

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient Tacforius

- La substance active est le tacrolimus.  
Chaque gélule de Tacforius 0,5 mg contient 0,5 mg de tacrolimus (exprimé en monohydrate).  
Chaque gélule de Tacforius 1 mg contient 1 mg de tacrolimus (exprimé en monohydrate).  
Chaque gélule de Tacforius 3 mg contient 3 mg de tacrolimus (exprimé en monohydrate).  
Chaque gélule de Tacforius 5 mg contient 5 mg de tacrolimus (exprimé en monohydrate).
- Les autres composants sont :  
*Contenu de la gélule*  
Hypromellose 2910, éthylcellulose, lactose, stéarate de magnésium.  
*Enveloppe de la gélule*  
Tacforius 0,5 mg / 1 mg / 3 mg, gélule à libération prolongée : oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172), dioxyde de titane (E171), gélatine.  
Tacforius 5 mg, gélule à libération prolongée : oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172), dioxyde de titane (E171), oxyde de fer noir (E172), ponceau 4R (E124), gélatine.  
*Encre d'impression*  
Gomme laque, propylène glycol, oxyde de fer noir (E 172), hydroxyde de potassium.

### Comment se présente Tacforius et contenu de l'emballage extérieur

*Tacforius 0,5 mg, gélule à libération prolongée*

Gélules en gélatine dure portant les inscriptions « TR » sur la coiffe jaune clair de la gélule et « 0.5 mg » sur le corps orange clair de la gélule.

*Tacforius 1 mg, gélule à libération prolongée*

Gélules en gélatine dure portant les inscriptions « TR » sur la coiffe blanche de la gélule et « 1 mg » sur le corps orange clair de la gélule.

*Tacforius 3 mg, gélule à libération prolongée*

Gélules en gélatine dure portant les inscriptions « TR » sur la coiffe orange clair de la gélule et « 3 mg » sur le corps orange clair de la gélule.

*Tacforius 5 mg, gélule à libération prolongée*

Gélules en gélatine dure portant les inscriptions « TR » sur la coiffe rouge-grisâtre de la gélule et « 5 mg » sur le corps orange clair de la gélule.

*Tacforius 0,5 mg / 3 mg / 5 mg, gélule à libération prolongée*

Conditionné sous plaquettes de 10 gélules ou sous plaquettes prédécoupées unitaires de 10 gélules, dans un suremballage en aluminium contenant un dessiccant. Des présentations de 30, 50 et 100 gélules à libération prolongée sont disponibles sous plaquettes et des présentations de 30 x 1, 50 x 1 et 100 x 1 gélules à libération prolongée sont disponibles sous plaquettes prédécoupées unitaires.

*Tacforius 1 mg, gélule à libération prolongée*

Conditionné sous plaquettes de 10 gélules ou sous plaquettes prédécoupées unitaires de 10 gélules, dans un suremballage en aluminium contenant un dessiccant. Des présentations de 30, 50, 60 et 100 gélules à libération prolongée sont disponibles sous plaquettes et des présentations de 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1 et 100 x 1 gélules à libération prolongée sont disponibles sous plaquettes prédécoupées unitaires.

**Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Pays-Bas

**Fabricant**

Merckle GmbH  
Ludwig-Merckle-Straße 3  
89143 Blaubeuren  
Allemagne

PLIVA Hrvatska d.o.o.  
Prilaz baruna Filipovića 25  
10 000 Zagreb  
Croatie

Teva Czech Industries s.r.o.  
Ostravská 29, c.p. 305  
Opava-Komárov  
74770  
République tchèque

Teva Operations Poland Sp. z.o.o.  
ul. Mogilska 80  
31-546 Krakow  
Pologne

Teva Pharma S.L.U.  
C/C, n. 4, Poligono Industrial Malpica  
ES-50016 Zaragoza  
Espagne

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13  
4042 Debrecen  
Hongrie

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

**België/Belgique/Belgien**  
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG

**Lietuva**  
UAB Teva Baltics



Tél/Tel: +32 38207373

**България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251007111

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

**Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 73140208

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Ελλάδα**

Specifar A.B.E.E.  
Τηλ: +30 2118805000

**España**

Nordic Pharma, S.A.U.  
Tel.: +34 916404041

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: + 385 13720000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Ísland**

Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028917981

**Κύπρος**

Specifar A.B.E.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 2118805000

Tel: +370 52660203

**Luxembourg/Luxemburg**

ratiopharm GmbH  
Allemagne/Deutschland  
Tél/Tel: +49 73140202

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt  
Tel: +36 12886400

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 223459300

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 214767550

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +40 212306524

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 15890390

**Slovenská republika**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 257267911

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā

Tel: +371 67323666

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Teva Pharmaceuticals Ireland

Ireland

Tel: +44 2075407117

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

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