

## **ANNEXE I**

### **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Envarsus 0,75 mg comprimés à libération prolongée  
Envarsus 1 mg comprimés à libération prolongée  
Envarsus 4 mg comprimés à libération prolongée

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

### Envarsus 0,75 mg comprimés à libération prolongée

Chaque comprimé à libération prolongée contient 0,75 mg de tacrolimus (sous forme de monohydrate).

#### Excipient à effet notoire

Chaque comprimé contient 41,7 mg de lactose monohydraté.

### Envarsus 1 mg comprimés à libération prolongée

Chaque comprimé à libération prolongée contient 1 mg de tacrolimus (sous forme de monohydrate).

#### Excipient à effet notoire

Chaque comprimé contient 41,7 mg de lactose monohydraté.

### Envarsus 4 mg comprimés à libération prolongée

Chaque comprimé à libération prolongée contient 4 mg de tacrolimus (sous forme de monohydrate).

#### Excipient à effet notoire

Chaque comprimé contient 104 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé à libération prolongée.

### Envarsus 0,75 mg comprimés à libération prolongée

Comprimé non enrobé ovale de couleur blanche à blanc cassé marqué avec les mentions « 0.75 » sur une face et « TCS » sur l'autre face.

### Envarsus 1 mg comprimés à libération prolongée

Comprimé non enrobé ovale de couleur blanche à blanc cassé marqué avec les mentions « 1 » sur une face et « TCS » sur l'autre face.

### Envarsus 4 mg comprimés à libération prolongée

Comprimé non enrobé ovale de couleur blanche à blanc cassé marqué avec les mentions « 4 » sur une face et « TCS » sur l'autre face.

## **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 au traitement par d'autres immunosuppresseurs chez les patients adultes.

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

Envarsus est une formulation orale en une prise par jour de tacrolimus. Le traitement par le tacrolimus exige une surveillance étroite par un personnel médical disposant des compétences et des équipements nécessaires. Seuls les médecins expérimentés dans les traitements immunosuppresseurs et la prise en charge des patients transplantés sont à même de prescrire ce médicament et d'instaurer des modifications du traitement immunosuppresseur.

La substitution par inadvertance, involontaire ou non supervisée entre des formulations à libération immédiate ou à libération prolongée de tacrolimus est risquée. Cela peut entraîner un rejet du greffon ou une augmentation de la fréquence des effets indésirables, y compris une immunosuppression insuffisante ou excessive, en raison de différences cliniquement significatives en termes d'exposition systémique au tacrolimus. Les patients doivent être traités avec une même formulation de tacrolimus en respectant 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). A la suite de la conversion à toute autre formulation, une surveillance thérapeutique médicamenteuse et des ajustements de la dose doivent être effectués afin d'assurer le maintien de l'exposition systémique au tacrolimus.

#### Posologie

Les doses initiales recommandées présentées ci-dessous sont fournies à titre indicatif uniquement. Le tacrolimus est administré en règle générale en association avec d'autres immunosuppresseurs au début de la période postopératoire. La dose peut varier en fonction du protocole immunosuppresseur choisi.

La posologie d'Envarsus doit essentiellement reposer sur l'évaluation clinique des signes de rejet et de la tolérance chez chaque patient, complétée par une surveillance des concentrations sanguines (voir ci-dessous rubrique « Surveillance thérapeutique médicamenteuse »). En cas d'apparition de signes cliniques de rejet, une modification du protocole immunosuppresseur doit être envisagée.

Etant donné la faible clairance du tacrolimus, en cas d'ajustement de posologie, l'état d'équilibre peut n'apparaître qu'après plusieurs jours.

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

Les doses d'Envarsus sont généralement réduites durant la période suivant la transplantation. Les variations de l'état de santé du patient après la transplantation peuvent altérer la pharmacocinétique du tacrolimus et requérir des ajustements ultérieurs de la dose.

#### Dose oubliée

Toute dose oubliée doit être prise aussi rapidement que possible le même jour. Ne pas prendre de dose double le lendemain.

#### Prévention du rejet du greffon rénal

Le traitement par Envarsus doit débuter à une dose de 0,17 mg/kg/jour administrée une fois par jour, le matin. Le traitement doit débuter dans les 24 heures après la transplantation.

### Prévention du rejet du greffon hépatique

Le traitement par Envarsus doit débiter à une dose de 0,11-0,13 mg/kg/jour administrée une fois par jour, le matin. Le traitement doit débiter dans les 24 heures après la transplantation.

### Substitution par Envarsus des patients sous Prograf ou Advagraf – receveurs d'une allogreffe

Envarsus et les autres médicaments contenant du tacrolimus (à libération immédiate ou prolongée) ne sont **pas** interchangeables sans modification de la dose.

Pour les patients receveurs d'une allogreffe traités par Prograf (libération immédiate) deux fois par jour ou Advagraf une fois par jour, la substitution par Envarsus en une prise par jour, devra se faire sur la base d'une dose quotidienne totale selon un rapport 1:0,7 (mg:mg). Par conséquent, la dose d'entretien d'Envarsus doit être inférieure de 30 % à celle de Prograf ou d'Advagraf.

Chez les patients stables, la substitution du tacrolimus à libération immédiate (deux fois par jour) par Envarsus (une fois par jour) se fera sur la base d'une dose quotidienne totale calculée selon le rapport 1:0,7 (mg:mg), l'exposition systémique moyenne au tacrolimus ( $ASC_{0-24}$ ) était similaire à celle du tacrolimus à libération immédiate. La relation entre les concentrations résiduelles de tacrolimus ( $C_{24}$ ) et l'exposition systémique ( $ASC_{0-24}$ ) pour Envarsus est similaire à celle du tacrolimus à libération immédiate. Aucune étude examinant la substitution d'Advagraf par Envarsus n'a été réalisée ; les données obtenues chez des volontaires sains suggèrent cependant que le même taux de conversion que lors de la substitution de Prograf par Envarsus peut s'appliquer.

Lors de la substitution de produits à libération immédiate à base de tacrolimus (par exemple, gélules de Prograf) ou de gélules d'Advagraf à libération prolongée par Envarsus, les concentrations résiduelles doivent être mesurées avant et dans les deux semaines qui suivent la substitution. Des ajustements de la dose doivent être effectués afin d'assurer le maintien d'une exposition systémique similaire après la substitution. Il convient de noter que les patients noirs peuvent nécessiter une dose supérieure pour obtenir les concentrations résiduelles ciblées.

### Substitution de la ciclosporine par le tacrolimus

Une surveillance accrue est recommandée lors de la substitution d'un traitement à base de ciclosporine par un traitement 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 le tacrolimus doit être instauré en tenant compte des concentrations sanguines de ciclosporine et de l'état clinique du patient.

L'administration doit être différée en présence de concentrations sanguines élevées de ciclosporine. En pratique, le traitement à base de tacrolimus a été instauré 12 à 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 des doses de tacrolimus, l'administration de doses supplémentaires de corticoïdes et l'introduction de courtes cures d'anticorps monoclonaux ou polyclonaux ont été utilisées pour prendre en charge les épisodes de rejet. En cas d'apparition de signes de toxicité, comme des effets indésirables graves, (voir rubrique 4.8), il peut être nécessaire de réduire la dose d'Envarsus.

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

Lors de la substitution d'autres immunosuppresseurs par le tacrolimus en une prise par jour, le traitement doit débiter à la dose orale initiale recommandée pour la prévention du rejet du greffon rénal ou hépatique.

### Surveillance thérapeutique médicamenteuse

La posologie doit être basée essentiellement sur l'évaluation clinique des signes de rejet et de la tolérance de chaque patient, à l'aide d'une surveillance de la concentration résiduelle en tacrolimus dans le sang total.

En vue d'optimiser la posologie, plusieurs techniques de dosage immunologique sont disponibles pour déterminer les concentrations de tacrolimus dans le sang total. La comparaison des concentrations décrites dans la littérature aux valeurs individuelles observées dans la pratique clinique doit être évaluée avec prudence et en tenant compte de la méthode de dosage utilisée. Dans la pratique clinique actuelle, les concentrations dans le sang total sont suivies à l'aide de techniques de dosage immunologique. Le rapport entre les concentrations résiduelles de tacrolimus et l'exposition systémique ( $ASC_{0-24}$ ) est bien corrélé et similaire entre la formulation à libération immédiate et Envarsus.

Les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total doivent être surveillées en période post-transplantation. Les concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus doivent être mesurées environ 24 heures après l'administration d'Envarsus, juste avant la dose suivante. Les concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus doivent également être étroitement surveillées après : la substitution d'autres produits à base de tacrolimus, des ajustements posologiques, des modifications du protocole immunosuppresseur ou lors de la coadministration de substances susceptibles d'affecter les concentrations de tacrolimus dans le sang total (voir rubrique 4.5). La fréquence des mesures des concentrations sanguines doit être basée sur l'état clinique. Etant donné la faible clairance du tacrolimus, l'état d'équilibre ciblé peut n'être atteint que plusieurs jours après les ajustements posologiques d'Envarsus.

Les données des études cliniques suggèrent que la majorité des patients peut être prise en charge efficacement si les concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus sont maintenues en dessous de 20 ng/mL. Il est nécessaire de tenir compte de l'état clinique du patient pour interpréter les concentrations du produit dans le sang total. Dans la pratique clinique, les concentrations résiduelles dans le sang total sont généralement comprises entre 5 et 20 ng/mL chez les patients transplantés rénaux au début de la période post-transplantation et entre 5 et 15 ng/mL pendant le traitement d'entretien ultérieur.

### Populations particulières

#### *Patients âgés (> 65 ans)*

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

#### *Anomalies de la fonction hépatique*

Une réduction de la dose peut être nécessaire chez les patients présentant des anomalies sévères de la fonction hépatique afin de maintenir les concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus dans les limites recommandées.

#### *Anomalies de la fonction rénale*

La pharmacocinétique du tacrolimus étant indépendante de la fonction rénale (voir rubrique 5.2), aucun ajustement posologique n'est nécessaire. En raison du potentiel néphrotoxique du tacrolimus, une surveillance attentive de la fonction rénale est toutefois recommandée (notamment par des dosages en série de la créatininémie, le calcul de la clairance de la créatinine et la surveillance du débit urinaire).

#### *Ethnie*

En comparaison avec les patients caucasiens, les patients noirs peuvent exiger une dose supérieure de tacrolimus pour obtenir des concentrations résiduelles similaires. Dans des études cliniques, des patients sont passés de Prograf en deux prises par jour à Envarsus selon un rapport de dose de 1:0,85 (mg:mg).

#### *Sexe*

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

### Population pédiatrique

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

Aucune donnée n'est disponible.

### Mode d'administration

Envarsus est une formulation orale de tacrolimus en une prise par jour. Il est recommandé d'administrer la dose orale quotidienne d'Envarsus une fois par jour le matin.

Les comprimés doivent être avalés entiers avec un liquide (de préférence de l'eau) immédiatement après leur retrait de la plaquette. Envarsus doit être pris à jeun pour permettre une absorption maximale (voir rubrique 5.2).

Les patients doivent être avertis de ne pas avaler le dessiccant.

## **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, involontaire ou non supervisée de formulations de tacrolimus à libération immédiate ou prolongée, ont été observées avec le tacrolimus. Ces erreurs ont provoqué des effets indésirables graves, parmi lesquels le rejet du greffon, ou d'autres effets indésirables qui pourraient être la conséquence d'une exposition insuffisante ou excessive au tacrolimus. Les patients doivent être maintenus sous une même formulation de tacrolimus en respectant 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).

Pour le traitement du rejet de greffe résistant à un traitement par d'autres immunosuppresseurs chez les patients adultes, aucune étude clinique n'est encore disponible concernant la formulation à libération prolongée d'Envarsus.

Pour la prévention du rejet de greffe chez les adultes ayant reçu une allogreffe de cœur, poumon, pancréas ou d'intestin, aucune donnée clinique n'est actuellement disponible sur Envarsus.

Au cours de 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), tests des fonctions hépatique et rénale, paramètres hématologiques, hémostase et dosage des protéines plasmatiques. En cas de modifications cliniquement significatives de ces paramètres, des ajustements du protocole 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 d'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, téli-thromycine, 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 d'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*) doivent être évitées lors de la prise de tacrolimus en raison du risque d'interactions provoquant une diminution des concentrations sanguines des deux substances et de l'efficacité thérapeutique 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 du tacrolimus aux patients ayant préalablement reçu de la ciclosporine (voir rubriques 4.2 et 4.5).

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

Certaines associations de tacrolimus avec des médicaments connus 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 rendre la vaccination moins efficace lors du traitement par du tacrolimus. L'utilisation de vaccins vivants atténués doit être évitée.

## Néphrotoxicité

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

## Affections gastro-intestinales

Une perforation gastro-intestinale a été rapportée chez des patients traités par tacrolimus. Une perforation gastro-intestinale est un événement significatif sur le plan médical, qui peut entraîner une affection grave ou menaçant le pronostic vital. Des traitements appropriés devront être envisagés immédiatement après la survenue de signes ou symptômes suspects.

Les concentrations sanguines de tacrolimus pouvant changer de façon significative pendant des épisodes de diarrhée, une surveillance accrue des concentrations de tacrolimus est recommandée en cas d'épisodes diarrhéiques.

## Affections oculaires

Des affections oculaires, évoluant parfois jusqu'à une perte de la vision, ont été rapportées chez des patients traités par le tacrolimus. Dans certains cas, l'atteinte a été résolue après le passage à un autre traitement immunosuppresseur. Il doit être conseillé aux patients de signaler les modifications de leur acuité visuelle, les modifications de la perception des couleurs, une vision trouble ou des défauts du champ visuel et, le cas échéant, il est recommandé d'orienter le patient vers un ophtalmologiste afin de procéder rapidement à une évaluation appropriée.

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

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 purpura thrombotique thrombocytopénique et syndrome hémolytique et urémique).

## Affections cardiaques

Des hypertrophies ventriculaires ou septales, rapportées comme étant des cardiomyopathies, ont été rarement observées chez des patients traités par tacrolimus. La plupart des cas étaient réversibles et se sont manifestés en présence de concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus beaucoup plus élevées que les concentrations maximales recommandées. Les autres facteurs identifiés comme augmentant le risque d'apparition de ces signes cliniques sont : une cardiopathie préexistante, l'utilisation de corticoïdes, une 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 au moyen de méthodes telles que :



l'échocardiographie ou l'ECG avant et après la transplantation (par exemple, 1<sup>er</sup> examen à 3 mois, puis à 9-12 mois). En cas d'apparition d'anomalies, une réduction de la dose de tacrolimus ou la substitution d'Envarsus par un autre immunosuppresseur doit être envisagée. Le tacrolimus peut allonger l'intervalle QT, mais à ce jour il n'a pas été mis en évidence qu'il favorise la survenue des torsades de pointes. La prudence s'impose chez les patients présentant un syndrome congénital du QT long diagnostiqué ou suspecté.

### Syndromes lymphoprolifératifs et affections malignes

Des syndromes lymphoprolifératifs associés au virus d'Epstein-Barr (EBV) et d'autres affections malignes, telles que des cancers de la peau et un sarcome de Kaposi, ont été rapportés chez des patients traités par tacrolimus (voir rubrique 4.8). Une association d'immunosuppresseurs, tels qu'un traitement concomitant avec des anticorps antilymphocytaires (par exemple, basiliximab et daclizumab) accroît le risque de développer des syndromes lymphoprolifératifs associés à l'EBV. Une augmentation du risque de développer des syndromes lymphoprolifératifs a été rapportée chez les patients séronégatifs à l'antigène de la capsid virale (ACV) de l'EBV. Chez ces patients, une sérologie ACV-EBV doit être effectuée avant d'instaurer le traitement par Envarsus. Pendant le traitement, une surveillance étroite par PCR-EBV (réaction en chaîne par polymérase) est recommandée. Une PCR-EBV positive peut persister pendant plusieurs mois et n'indique pas en soi une maladie lymphoproliférative ou un lymphome.

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

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

Comme pour d'autres agents immunosuppresseurs, en raison du risque potentiel de survenue de lésions cutanées malignes, l'exposition à la lumière solaire et aux rayons U.V. doit être limitée par le port de vêtements protecteurs et l'application d'un écran solaire à fort indice de protection.

### Infections, y compris infections opportunistes

Les patients traités avec des immunosuppresseurs, dont Envarsus, ont un risque accru de développer des infections, notamment des infections opportunistes (bactériennes, fongiques, virales et à protozoaires) telles que : une infection à CMV, la néphropathie à virus BK et la 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 totale élevée, 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 présentant 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)

Des cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) ont été rapportés chez des patients traités par tacrolimus. Un examen radiologique (par exemple IRM) doit être effectué chez les patients prenant du tacrolimus et présentant des symptômes indiquant un SEPR, tels que céphalées, état mental altéré, convulsions et troubles visuels. 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 appropriées aient été prises.

### 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 associés à une EA

### Populations particulières

L'expérience est limitée chez les patients de type non-caucasien et les patients présentant un risque immunologique élevé (par ex. nouvelle transplantation, signes d'anticorps réactifs sur panel, PRA). Une réduction de la dose peut être nécessaire chez les patients présentant une anomalie sévère de la fonction hépatique (voir rubrique 4.2).

### Excipients

Envarsus contient du 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.

## **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 préparations de phytothérapie connues 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 préparations de phytothérapie 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.

Lors de toute administration concomitante de substances pouvant modifier le métabolisme par le CYP3A4, 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), ainsi que la fonction rénale et les autres effets indésirables tels qu'une neurotoxicité, et d'ajuster la posologie ou d'interrompre la prise de tacrolimus 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 ou neurotoxiques 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.
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	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	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

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

Nom ou classe du médicament/de la substance	Effet de l'interaction médicamenteuse	Recommandations concernant l'administration concomitante
nilvadipine, noréthistérone, quinidine, tamoxifène		ainsi que d'autres effets indésirables.
Inducteurs puissants du CYP3A4 : rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, apalutamide, enzalutamide, mitotane, ou millepertuis ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Peuvent diminuer les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total et augmenter le risque de rejet [voir rubrique 4.4]. L'effet maximal sur les concentrations sanguines de tacrolimus peut être atteint 1 à 2 semaines après l'administration concomitante. L'effet peut perdurer 1 à 2 semaines après la fin du traitement.	Il est recommandé d'éviter l'utilisation concomitante. Si l'administration concomitante ne peut être évitée, les patients peuvent nécessiter une augmentation de la posologie du tacrolimus. 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.
Inducteurs modérés du CYP3A4 : métamizole, phénobarbital, isoniazide, rifabutine, éfavirenz, étravirine, névirapine  Inducteurs faibles du CYP3A4 : flucloxacilline	Peuvent diminuer les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total et augmenter le risque de rejet [voir rubrique 4.4].	Surveiller les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total et augmenter la posologie du tacrolimus si nécessaire [voir rubrique 4.2]. Surveiller étroitement le fonctionnement du greffon.
Caspofungine	Peut diminuer les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total et augmenter le risque de rejet. Le mécanisme d'interaction n'a pas été confirmé.	Surveiller les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total et augmenter la posologie du tacrolimus si nécessaire [voir rubrique 4.2]. Surveiller étroitement le fonctionnement du greffon.

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 procinétiques : métoclopramide, cisapride, cimetidine 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.
Cannabidiol (inhibiteur de la P-gp)	Des cas d'augmentation des taux sanguins de tacrolimus ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante de tacrolimus et de cannabidiol. Cela peut être dû à l'inhibition de la glycoprotéine P	L'administration concomitante de tacrolimus et de cannabidiol doit être faite avec prudence, en surveillant étroitement les effets

Nom ou classe du médicament/de la substance	Effet de l'interaction médicamenteuse	Recommandations concernant l'administration concomitante
	intestinale, entraînant une biodisponibilité accrue du tacrolimus.	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].

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

#### Effet 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 connus pour être 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 du tacrolimus. Des effets néphrotoxiques synergiques/additifs peuvent en outre 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 préalablement reçu 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 de méthodes contraceptives.

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 données 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

La prudence s'impose en cas de changement d'association thérapeutique avec passage de la ciclosporine, qui interfère avec le cycle entérohépatique de l'acide mycophénolique, au tacrolimus, qui n'exerce pas cet effet, car cela pourrait conduire à des modifications de l'exposition à l'acide mycophénolique. Les médicaments qui interfèrent avec le cycle entérohépatique de l'acide mycophénolique sont susceptibles de réduire la concentration plasmatique de l'acide mycophénolique et son efficacité. Une surveillance thérapeutique de l'acide mycophénolique peut être utile lors du passage de la ciclosporine au tacrolimus, ou inversement.

### Autres interactions provoquant des effets nocifs sur le plan clinique

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

### Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

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

### Grossesse

Les données observées chez la femme montrent que le tacrolimus traverse le placenta. Il existe un risque d'hyperkaliémie chez le nouveau-né (p. ex. incidence chez le nouveau-né de 7,2 %, c.-à-d. 8 sur 111), qui a tendance à se normaliser spontanément. Le 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 de potentiels effets indésirables du tacrolimus (effets sur les reins en particulier).

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

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

Chez le rat et le lapin, des effets toxiques sur l'embryon et le fœtus ont été observés à des doses toxiques pour la mère (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 Envarsus.

### Fertilité

Il a été observé un effet nocif du tacrolimus sur la fertilité des rats mâles sous forme d'une diminution du nombre et de la mobilité des spermatozoïdes (voir rubrique 5.3).

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

Envarsus peut avoir une influence mineure 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 Envarsus est administré en association avec de l'alcool.



## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de sécurité

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

### Tableau récapitulatif 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

Les patients recevant du tacrolimus présentent souvent un risque accru d'infections (virales, bactériennes, fongiques et 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 associée au virus BK ainsi que des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) à virus JC ont été rapportés chez des patients traités avec des immunosuppresseurs, dont le tacrolimus.

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

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

#### Affections du système immunitaire

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

Classe de systèmes d'organes	Fréquence des effets indésirables					
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
<u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u>		anémie, thrombocytopénie, leucopénie, anomalies érythrocytaires, leucocytose	coagulopathies, pancytopenie, neutropénie, anomalies de la coagulation et du temps de saignement, microangiopathie thrombotique	purpura thrombopénique idiopathique, hypoprothrombinémie		érythroblastopénie acquise, agranulocytose, anémie hémolytique, neutropénie fébrile
<u>Affections endocriniennes</u>				hirsutisme		

Classe de systèmes d'organes	Fréquence des effets indésirables					
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
<u>Troubles du métabolisme et de la nutrition</u>	diabète sucré, hyperglycémies, hyperkaliémie	anorexie, acidose métabolique, autres anomalies électrolytiques, hyponatrémie, surcharge hydrique, hyperuricémie, hypomagnésémie, hypokaliémie, hypocalcémie, diminution de l'appétit, hypercholestérolémie, hyperlipidémie, hypertriglycéridémie, hypophosphatémie	déshydratation, hypoglycémie, hypoprotéïnémie, hyperphosphatémie			
<u>Affections psychiatriques</u>	insomnies	confusion et désorientation, dépression, signes d'anxiété, hallucinations, troubles mentaux, humeur dépressive, troubles de l'humeur, cauchemars	troubles psychotiques			
<u>Affections du système nerveux</u>	céphalées, tremblements	troubles du système nerveux, convulsions, troubles de la conscience, neuropathies périphériques, vertiges, paresthésies et dysesthésies, altération de l'écriture	encéphalopathie, hémorragies du système nerveux central et accidents vasculaires cérébraux, coma, troubles de l'élocution et du langage, paralysie et parésie, amnésie	hypertonie	myasthénie	Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)
<u>Affections oculaires</u>		troubles oculaires, vision trouble, photophobie	cataracte	cécité		neuropathie optique
<u>Affections de l'oreille et du labyrinthe</u>		acouphènes	hypoacousie	surdité neurosensorielle	troubles de l'audition	

Classe de systèmes d'organes	Fréquence des effets indésirables					
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
<u>Affections cardiaques</u>		coronaropathies ischémiques, tachycardie	insuffisances cardiaques, arythmies ventriculaires et arrêt cardiaque, arythmies supraventriculaires, cardiomyopathies, hypertrophie ventriculaire, palpitations	épanchement péricardique	torsades de pointes	
<u>Affections vasculaires</u>	hypertension	accidents thromboemboliques et ischémiques, troubles vasculaires hypotensifs, hémorragies, troubles vasculaires périphériques	thrombose veineuse profonde d'un membre, collapsus, infarctus			
<u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</u>		affections du parenchyme pulmonaire, dyspnée, épanchement pleural, toux, pharyngite, congestion et inflammations nasales	insuffisances respiratoires, affections des voies respiratoires, asthme	syndrome de détresse respiratoire aiguë		
<u>Affections gastro-intestinales</u>	diarrhées, nausées	signes et symptômes gastro-intestinaux, vomissements, douleurs gastro-intestinales et abdominales, inflammations gastro-intestinales, hémorragies gastro-intestinales, ulcération et perforation gastro-intestinales, ascite, stomatite et ulcération, constipation, signes et symptômes dyspeptiques, flatulences, ballonnements et météorisme, selles molles	pancréatite aiguë et chronique, péritonite, iléus paralytique, reflux gastro-œsophagien, altération de la vidange gastrique	pseudokyste pancréatique, subiléus		

Classe de systèmes d'organes	Fréquence des effets indésirables					
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
<u>Affections hépatobiliaires</u>		troubles des canaux biliaires, lésions hépatocellulaires et hépatite, cholestase et ictère		maladie veino-occlusive hépatique, thrombose de l'artère hépatique	insuffisance hépatique	
<u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u>		rash, prurit, alopecie, acné, hypersudation	dermatite, photosensibilite	nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell)	syndrome de Stevens-Johnson	
<u>Affections musculosquelettiques et systémiques</u>		arthralgies, dorsalgies, crampes musculaires, douleurs dans les membres	troubles articulaires	diminution de la mobilité		
<u>Affections du rein et des voies urinaires</u>	anomalie de la fonction rénale	insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë, néphropathie toxique, nécrose tubulaire rénale, troubles urinaires, oligurie, symptômes vésicaux et urétraux	syndrome hémolytique et urémique, anurie		néphropathie, cystite hémorragique	
<u>Affections des organes de reproduction et du sein</u>			dysménor-rhées et saignements utérins			
<u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u>		fièvre, douleur et gêne, asthénie, œdème, altérations de la perception de la température corporelle	syndrome grippal, sensation d'énervement, impression de ne pas être dans son état normal, défaillance multiviscérale, sensation d'oppression thoracique, intolérance à la chaleur et au froid	chute, ulcère, oppression thoracique, soif	augmentation du tissu adipeux	

Classe de systèmes d'organes	Fréquence des effets indésirables					
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
<u>Investigations</u>	anomalies des tests de la fonction hépatique	augmentation de la phosphatase alcaline sanguine, prise de poids	hyperamylasémie, anomalies à l'ECG, anomalies de la fréquence cardiaque et du pouls, perte de poids, augmentation de la lactate déshydrogénase sanguine		anomalies à l'échocardiogramme	
<u>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</u>		dysfonction primaire du greffon				

Des erreurs médicamenteuses, dont la substitution par inadvertance, involontaire ou non supervisée de formulations à libération immédiate ou prolongée de tacrolimus, ont été observées. Un certain nombre de cas de rejet du greffon associés ont été rapportés.

Dans des études cliniques chez des patients transplantés rénaux recevant Envarsus, les effets indésirables les plus fréquents (survenant chez au moins 2 % des patients) étaient: tremblements, diabète sucré, hypercréatininémie, infections des voies urinaires, hypertension, infection par le virus BK, anomalies de la fonction rénale, diarrhée, toxicité causée par diverses substances et néphropathie toxique ; tous ces effets sont connus pour survenir dans cette population de patients sous traitement immunosuppresseur. Dans l'ensemble, aucune différence significative n'a été observée dans le profil des événements indésirables vraisemblablement causés par le médicament à l'étude entre Envarsus en une prise par jour et les gélules à libération immédiate de tacrolimus (Prograf).

Dans les études cliniques chez des patients transplantés hépatiques recevant Envarsus, les effets indésirables les plus fréquents (survenant chez au moins 2 % des patients) étaient : tremblements, céphalées, fatigue, hyperkaliémie, hypertension, insuffisance rénale, hypercréatininémie, vertiges, hépatite C, spasmes musculaires, teigne, leucopénie, sinusite et infections des voies respiratoires supérieures (IVRS) ; tous ces effets sont connus pour survenir dans cette population de patients sous traitement immunosuppresseur. Comme chez les patients transplantés rénaux, aucune différence significative n'a été observée dans le profil des effets indésirables suspectés liés au médicament entre Envarsus en une prise par jour et les gélules à libération immédiate de tacrolimus (Prograf).

#### 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. Les symptômes comprenaient tremblements, céphalées, nausées et vomissements, infections, urticaire, léthargie et hyperurémie, hyperazotémie, hypercréatininémie et élévation des alanine-aminotransférases.

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

Étant donné son poids moléculaire élevé, sa faible solubilité aqueuse et sa forte liaison aux érythrocytes et aux protéines plasmatiques, on suppose que le tacrolimus n'est pas dialysable. Chez

certaines des patients présentant des concentrations plasmatiques très élevées, l'hémodiafiltration ou l'hémodiafiltration ont permis de diminuer les concentrations toxiques. En cas d'intoxication par voie orale, un lavage gastrique et/ou l'utilisation de produits adsorbants (tels que le charbon activé) peuvent être efficaces s'ils sont administrés rapidement après l'ingestion du médicament. Il convient toutefois de noter qu'aucune expérience de surdosage n'a été réalisée avec Envarsus.

## **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 et inhibe la calcineurine, conduisant à une inhibition calcium-dépendante de la voie de transduction du signal des lymphocytes T qui empêche la transcription d'une partie des gènes des cytokines.

#### Effets pharmacodynamiques

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

Le tacrolimus inhibe notamment la formation des lymphocytes cytotoxiques qui sont les principaux 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.

#### Efficacité et sécurité cliniques

##### Résultats des études cliniques réalisées avec le tacrolimus en une prise par jour

###### *Transplantation rénale*

L'efficacité et la tolérance d'Envarsus et de Prograf, tous deux en association avec le mycophénolate mofétil (MMF) et des corticoïdes, et avec un antagoniste du récepteur IL-2 selon la norme de soins, ont été comparées dans une étude randomisée, en double aveugle et double placebo menée chez 543 patients transplantés rénaux de novo.

Le pourcentage de patients ayant présenté au moins un épisode de rejet cliniquement suspecté et traité au cours des 360 jours de l'étude était de 13,8 % pour le groupe Envarsus (N = 268), et 15,6 % pour le groupe Prograf (N = 275). Le taux de rejet aigu confirmé par biopsie et déterminé par un laboratoire central au cours des 360 jours de l'étude était de 13,1 % dans le groupe Envarsus (N = 268), et 13,5 % dans le groupe Prograf (N = 275). Le taux d'échec de l'efficacité mesuré d'après le critère composite comprenant les décès, perte du greffon, rejet aigu confirmé par biopsie déterminé par un laboratoire central et les perdus de vue était de 18,3 % dans le groupe Envarsus, et de 19,6 % dans le groupe Prograf. La différence entre les traitements (Envarsus-Prograf) était de -1,35 % (intervalle de confiance à 95 % [-7,94 % à 5,27 %]). Des événements indésirables fatals sont survenus en cours de traitement chez 1,8 % des patients traités par Envarsus et 2,5 % des patients traités par Prograf.

L'efficacité et la tolérance d'Envarsus et de Prograf, tous deux en association avec le mycophénolate mofétil (MMF) ou le mycophénolate de sodium (MPS) et des corticoïdes, ont été comparées chez 324 patients transplantés rénaux stables. Le taux de rejet aigu confirmé par biopsie déterminé localement au cours des 360 jours de l'étude s'est élevé à 1,2 % dans le groupe Envarsus (N = 162) après la substitution de Prograf selon un rapport de dose de 1:0,7 (mg:mg) et à 1,2 % dans le groupe continuant de recevoir Prograf (N = 162). Le taux d'échec de l'efficacité mesuré d'après le critère composite

comprenant les décès, perte du greffon, rejet aigu confirmé par biopsie déterminé localement et les perdus de vue était de 2,5 % dans les 2 groupes Envarsus et Prograf. La différence entre les traitements (Envarsus-Prograf) était de 0 % (intervalle de confiance à 95 % [-4,21 %, 4,21 %]). Le taux d'échec au traitement selon le même critère d'évaluation composite avec un rejet aigu confirmé par biopsie déterminé par un laboratoire central était de 1,9 % dans le groupe Envarsus et de 3,7 % dans le groupe Prograf (intervalle de confiance à 95 % [-6,51 %, 2,31 %]). Des événements indésirables fatals sont survenus en cours de traitement chez 1,2 % des patients traités par Envarsus et 0,6 % des patients traités par Prograf.

#### *Transplantation hépatique*

La pharmacocinétique, l'efficacité et la tolérance d'Envarsus et du tacrolimus en gélules à libération immédiate (Prograf), tous deux en association avec des corticoïdes, ont été comparées chez 117 patients transplantés hépatiques, dont 88 ont reçu un traitement par Envarsus. Dans l'étude sur les transplantations hépatiques de novo, 29 sujets ont été traités par Envarsus. Le taux de rejet aigu confirmé par biopsie au cours des 360 jours de l'étude n'était pas significativement différent entre le groupe Envarsus et le groupe tacrolimus à libération immédiate. L'incidence globale d'événements indésirables fatals survenant en cours de traitement dans la population combinée de patients transplantés hépatiques de novo et stables n'était pas significativement différent entre le groupe Envarsus et le groupe tacrolimus à libération immédiate.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

La biodisponibilité orale d'Envarsus diminuait lorsque le médicament était administré après un repas ; l'étendue de l'absorption diminuait de 55 % et la concentration plasmatique maximale de 22 % lorsque le traitement était pris directement après un repas riche en graisses. Par conséquent, Envarsus doit généralement être pris à jeun pour obtenir une absorption maximale.

Chez l'homme, il a été montré que le tacrolimus peut être absorbé à tous les niveaux du tractus gastro-intestinal. Le tacrolimus disponible est généralement rapidement absorbé. Envarsus est une forme à libération prolongée de tacrolimus permettant un profil d'absorption oral prolongé, avec une concentration sanguine maximale ( $C_{max}$ ) atteinte en moyenne en environ 6 heures ( $t_{max}$ ) à l'état d'équilibre.

L'absorption est variable et la biodisponibilité orale moyenne du tacrolimus est comprise entre 20 % et 25 % (valeurs individuelles allant de 6 % à 43 % chez les patients adultes). La biodisponibilité orale est environ 40 % supérieure pour Envarsus à la même dose de tacrolimus en libération immédiate (Prograf) chez les patients transplantés rénaux.

Une  $C_{moy}$  plus élevée (environ 50 %), une réduction de la variation entre les concentrations maximale et minimale ( $C_{max}/C_{min}$ ) et un  $T_{max}$  plus long ont été observés avec Envarsus lorsqu'il est comparé aux deux formulations de tacrolimus à libération immédiate (Prograf) et en une prise par jour (Advagraf). La variation des valeurs moyennes de la  $C_{max}$  ainsi que les fluctuations de la concentration plasmatique basale et à l'équilibre étaient significativement moindre lors de la prise de comprimés d'Envarsus.

Il existe une forte corrélation entre l'ASC et les concentrations résiduelles dans le sang total à l'état d'équilibre pour Envarsus. La surveillance des concentrations résiduelles dans le sang total permet donc d'obtenir une bonne estimation de l'exposition systémique.

Les résultats des tests *in vitro* indiquent qu'il n'existe pas de risque *in vivo* de libération massive liée à la prise d'alcool.

## Distribution

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

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

Le tacrolimus se distribue largement 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 dérivée des concentrations dans le sang total était de 47,6 L en moyenne.

## Biotransformation

Le tacrolimus est largement métabolisé dans le foie, principalement par le cytochrome P450-3A4 (CYP3A4) et le cytochrome P450-3A5 (CYP3A5). Le tacrolimus subit également un métabolisme important dans la paroi intestinale. Plusieurs métabolites ont été identifiés, mais un seul a fait preuve *in vitro* d'une activité immunosuppressive similaire à celle du tacrolimus. Les autres métabolites ne présentent qu'une activité immunosuppressive faible ou 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.

## Elimination

La clairance du tacrolimus est faible. Chez des sujets sains, une clairance corporelle totale moyenne de 2,25 L/h a été estimée à partir des concentrations dans le sang total. Chez des patients adultes ayant reçu une transplantation hépatique, rénale ou cardiaque, des valeurs de 4,1 L/h, 6,7 L/h et 3,9 L/h, ont respectivement été observées. Des facteurs tels que de faibles taux d'hématocrite et de protéines, entraînant une augmentation de la fraction libre du tacrolimus, ainsi qu'une induction du métabolisme par les corticoïdes, sont considérés comme responsables de l'augmentation des taux de clairance observée 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 30 heures.

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

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

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

Chez le rat et le lapin une toxicité embryofœtale a été observée et se limitait aux doses materno-toxiques de l'animal. Chez le rat femelle, la fonction reproductrice, y compris la parturition, a été altérée aux doses toxiques et il a été observé une diminution du poids à la naissance, de la viabilité et de la croissance de la descendance.

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



## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Hypromellose  
Lactose monohydraté  
Macrogol 6000  
Poloxamère 188  
Stéarate de magnésium  
Acide tartrique (E334)  
Hydroxytoluène butylé (E321)  
Diméthicone 350

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

30 mois.

Après ouverture du suremballage en aluminium : 45 jours.

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

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

À conserver dans le suremballage en aluminium d'origine à l'abri de la lumière.

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

Plaquettes en PVC/alu contenant 10 comprimés à libération prolongée. Les plaquettes sont emballées par trois dans un suremballage en aluminium contenant un dessiccant.

Présentations par 30, 60 et 90 comprimés à libération prolongée.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Pas d'exigences particulières.

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

Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Via Palermo, 26/A  
43122 Parma  
Italie

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

Envarsus 0,75 mg comprimés à libération prolongée

EU/1/14/935/001  
EU/1/14/935/002  
EU/1/14/935/003

Envarsus 1 mg comprimés à libération prolongée

EU/1/14/935/004

EU/1/14/935/005

EU/1/14/935/006

Envarsus 4 mg comprimés à libération prolongée

EU/1/14/935/007

EU/1/14/935/008

EU/1/14/935/009

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

Date de première autorisation : 18 juillet 2014

Date du dernier renouvellement : 06 juin 2019

**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 <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) 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. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

### **Chiesi Farmaceutici S.p.A.**

Via San Leonardo 96  
43122 Parma  
Italie

### **Rottendorf Pharma GmbH**

Ostenfelder Strasse 51-61  
D-59320 Ennigerloh  
Allemagne

### **Chiesi Pharmaceuticals GmbH**

Gonzagagasse 16/16  
1010 Wien  
Autriche

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.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant la commercialisation dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) doit valider le contenu et le format d'un programme pédagogique avec l'autorité compétente au niveau national. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer, à la commercialisation du produit, que tous les professionnels de santé susceptibles de prescrire ou de délivrer Envarsus reçoivent un dossier pédagogique.

Celui doit contenir les éléments suivants :

- Résumé des caractéristiques du produit et notice
- Documents pédagogiques destinés aux professionnels de santé
- Fiches patient à remettre aux patients avec le produit

Les documents pédagogiques destinés aux professionnels de santé doivent inclure des informations sur les éléments clés suivants :

- Indications autorisées.
- Nécessité de prescrire et de délivrer en prêtant attention à la forme pharmaceutique (libération prolongée) et à la posologie (administration une fois par jour).
- Importance d'éviter le passage d'un produit à base de tacrolimus à un autre par inadvertance ; risque de sous-dosage et de surdosage en cas de surveillance inadéquate.
- Risques cliniques associés à un sous-dosage et à un surdosage.
- Nécessité de faire appel à un spécialiste pour la surveillance et le monitoring du patient si la décision clinique est prise de faire passer le patient à d'autres produits à base de tacrolimus.
- La fiche patient doit garantir que les patients ont conscience du produit pris et des recommandations à suivre pour une utilisation sûre et efficace, en particulier concernant la posologie (une dose une fois par jour) et l'importance de ne pas passer d'un produit à base de tacrolimus à un autre sans le conseil et la surveillance de leur médecin.

La fiche patient doit inclure des informations sur les éléments clés suivants :

- Nom du produit
- Prise d'une seule dose par jour
- Importance d'éviter de passer d'un produit à base de tacrolimus à un autre en l'absence de conseil et de surveillance d'un médecin

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

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****BOÎTES DE PLAQUETTES****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Envarsus 0,75 mg comprimés à libération prolongée  
tacrolimus

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

Chaque comprimé à libération prolongée contient 0,75 mg de tacrolimus (sous forme de monohydrate).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Lire la notice pour plus informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 comprimés à libération prolongée  
60 comprimés à libération prolongée  
90 comprimés à libération prolongée

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

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

**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 dessiccant.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Après ouverture du suremballage en aluminium, tous les comprimés à libération prolongée peuvent être conservés au maximum 45 jours.



**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

À conserver dans le suremballage en aluminium d'origine à l'abri de la lumière.

**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**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Via Palermo 26/A  
43122 Parma  
Italie

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

EU/1/14/935/001  
EU/1/14/935/002  
EU/1/14/935/003

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

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

Envarsus 0.75 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**

Envarsus 0,75 mg comprimés à libération prolongée  
tacrolimus

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

Chiesi

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

Une fois par jour.

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

**SUREMBALLAGE EN ALUMINIUM**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Envarsus 0,75 mg comprimés à libération prolongée  
tacrolimus  
Voie orale.

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

30 comprimés

**6. AUTRE**

Après ouverture du suremballage en aluminium, tous les comprimés à libération prolongée peuvent être conservés au maximum 45 jours. À conserver dans le suremballage en aluminium d'origine à l'abri de la lumière.  
Une fois par jour.

Chiesi

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****BOÎTES DE PLAQUETTES****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Envarsus 1 mg comprimés à libération prolongée  
tacrolimus

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

Chaque comprimé à libération prolongée contient 1 mg de tacrolimus (sous forme de monohydrate).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Lire la notice pour plus informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 comprimés à libération prolongée  
60 comprimés à libération prolongée  
90 comprimés à libération prolongée

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

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

**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 dessiccant.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP  
Après ouverture du suremballage en aluminium, tous les comprimés à libération prolongée peuvent être conservés au maximum 45 jours.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

À conserver dans le suremballage en aluminium d'origine à l'abri de la lumière.

**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**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Via Palermo 26/A  
43122 Parma  
Italie

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

EU/1/14/935/004

EU/1/14/935/005

EU/1/14/935/006

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

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

Envarsus 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  
THERMOSOUDES**

**PLAQUETTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Envarsus 1 mg comprimés à libération prolongée  
tacrolimus

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

Chiesi

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

Une fois par jour.

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

**SUREMBALLAGE EN ALUMINIUM**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Envarsus 1 mg comprimés à libération prolongée  
tacrolimus  
Voie orale.

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

30 comprimés

**6. AUTRE**

Après ouverture du suremballage en aluminium, tous les comprimés à libération prolongée peuvent être conservés au maximum 45 jours. À conserver dans le suremballage en aluminium d'origine à l'abri de la lumière.  
Une fois par jour.

Chiesi

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****BOÎTES DE PLAQUETTES****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Envarsus 4 mg comprimés à libération prolongée  
tacrolimus

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

Chaque comprimé à libération prolongée contient 4 mg de tacrolimus (sous forme de monohydrate).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Lire la notice pour plus informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 comprimés à libération prolongée  
60 comprimés à libération prolongée  
90 comprimés à libération prolongée

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

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

**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 dessiccant.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Après ouverture du suremballage en aluminium, tous les comprimés à libération prolongée peuvent être conservés au maximum 45 jours.



**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

À conserver dans le suremballage en aluminium d'origine à l'abri de la lumière.

**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**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Via Palermo 26/A  
43122 Parma  
Italie

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

EU/1/14/935/007

EU/1/14/935/008

EU/1/14/935/009

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

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

Envarsus 4 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**

Envarsus 4 mg comprimés à libération prolongée  
tacrolimus

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

Chiesi

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

Une fois par jour.

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

**SUREMBALLAGE EN ALUMINIUM**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Envarsus 4 mg comprimés à libération prolongée  
tacrolimus  
Voie orale.

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

30 comprimés

**6. AUTRE**

Après ouverture du suremballage en aluminium, tous les comprimés à libération prolongée peuvent être conservés au maximum 45 jours. À conserver dans le suremballage en aluminium d'origine à l'abri de la lumière.  
Une fois par jour.

Chiesi

## **B. NOTICE**

## Notice : Information du patient

### **Envarsus 0,75 mg comprimés à libération prolongée Envarsus 1 mg comprimés à libération prolongée Envarsus 4 mg comprimés à libération prolongée**

tacrolimus

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

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

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

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

#### **1. Qu'est-ce qu'Envarsus et dans quels cas est-il utilisé**

Envarsus contient la substance active tacrolimus, un immunosuppresseur. Après votre transplantation de rein ou de foie, le système immunitaire de votre organisme va essayer de rejeter le nouvel organe.

Envarsus est utilisé pour contrôler la réponse immunitaire de votre organisme, permettant à ce dernier d'accepter l'organe transplanté.

Vous pouvez également recevoir Envarsus 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.

Envarsus est utilisé chez l'adulte.

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

##### **Ne prenez jamais Envarsus**

- 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**

Envarsus contient la substance active tacrolimus, sous la forme d'une présentation à libération prolongée. Envarsus est pris une fois par jour et n'est **pas** interchangeable avec d'autres médicaments existants contenant du tacrolimus (à libération immédiate ou prolongée) sans modification de la dose.

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

- si vous avez ou avez eu des problèmes de foie ;
- si vous avez des diarrhées depuis plus d'un jour ;
- si vous prenez l'un des médicaments mentionnés dans la rubrique « Autres médicaments et Envarsus » ;
- si vous présentez une altération de l'activité électrique de votre cœur appelée « allongement de l'intervalle QT ».
- si vous avez de fortes douleurs abdominales accompagnées ou non d'autres symptômes tels que des frissons, de la fièvre, des nausées ou des vomissements ;
- une infection, entraînant des problèmes aux reins ou des symptômes neurologiques ;
- des maux de tête, une altération de l'état mental, des crises convulsives et des troubles visuels ;
- une faiblesse, une modification de la couleur de la peau ou des yeux, des ecchymoses apparaissant facilement, une infection, une toux, une anémie ;
- 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 inexplicable, 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 d'Envarsus 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 pourrait devoir ajuster la dose d'Envarsus ou décidera d'arrêter le traitement par le tacrolimus.

Vous devez rester en contact régulier avec votre médecin. De temps en temps, votre médecin peut avoir besoin de pratiquer des tests sanguins, urinaires, cardiaques ou oculaires afin de déterminer la dose appropriée d'Envarsus.

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

### **Enfants et adolescents**

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

### **Autres médicaments et Envarsus**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance ou un produit à base de plantes.

Il n'est pas recommandé de prendre Envarsus 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 d'Envarsus peuvent être modifiées par les autres médicaments que vous prenez et Envarsus peut modifier les concentrations sanguines de ces autres médicaments, ce qui peut nécessiter une interruption de la prise, une augmentation ou une diminution de la dose d'Envarsus.

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 d'Envarsus 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 d'Envarsus 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 l'un des médicaments ci-dessous :

- des 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 létermovir, utilisé pour prévenir la maladie causée par le CMV (cytomégalo virus humain) ;
- des inhibiteurs de la protéase du VIH (par exemple ritonavir, nelfinavir, saquinavir), le médicament appelé cobicistat utilisé comme potentialisateur pharmacocinétique ou « booster », et les comprimés combinés, ou les inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH (éfavirenz, étravirine, névirapine) utilisés pour traiter l'infection à VIH ;
- des inhibiteurs de la protéase du VHC (par exemple télaprévir, bocéprévir et l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans dasabuvir, elbasvir/grazoprévir et glécaprévir/pibrentasvir), utilisés pour traiter l'hépatite C ;
- du nilotinib et de l'imatinib, de l'idélalisib, du cécitinib, du crizotinib, de l'apalutamide, de l'enzalutamide ou du mitotane (utilisés pour traiter certains cancers) ;
- de l'acide mycophénolique, utilisé pour inhiber le système immunitaire afin de prévenir le rejet de greffe ;
- des médicaments utilisés pour traiter les ulcères d'estomac et le reflux acide (par exemple oméprazole, lansoprazole ou cimétidine) ;
- des antiémétiques, utilisés pour traiter les nausées et les vomissements (par exemple métoclopramide) ;
- le cisapride ou l'antiacide hydroxyde de magnésium-aluminium, utilisés pour traiter les brûlures d'estomac ;
- la pilule contraceptive ou d'autres traitements hormonaux contenant de l'éthinylestradiol, des traitements hormonaux contenant du danazol ;
- des médicaments utilisés pour traiter l'hypertension ou les troubles cardiaques (par exemple nifédipine, nicardipine, diltiazem et vérapamil) ;
- des antiarythmiques (par exemple amiodarone), utilisés pour contrôler l'arythmie (battements irréguliers du cœur) ;
- des 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 métamizole, utilisé pour traiter la douleur et la fièvre ;
- les corticoïdes prednisolone et méthylprednisolone, des substances de la classe des corticoïdes utilisés pour traiter les inflammations ou pour déprimer le système immunitaire (par exemple dans le rejet du greffon) ;
- la néfazodone, utilisée pour traiter la dépression ;
- des préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) ou des extraits de *Schisandra sphenanthera* ;
- le cannabidiol (utilisé notamment pour le traitement des convulsions).

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 d'Envarsus 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 les 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 Envarsus.

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).

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

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

### **Envarsus avec des aliments et boissons**

Évitez de consommer du pamplemousse (y compris sous forme de jus) pendant le traitement par Envarsus, parce que cet aliment peut modifier les concentrations sanguines.

### **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 de prendre ce médicament. Une étude a évalué l'issue de grossesses chez des femmes traitées par tacrolimus et des femmes traitées par d'autres immunosuppresseurs. Bien que les preuves dans cette étude soient insuffisantes pour tirer des conclusions, des taux plus élevés de fausses couches ont été rapportés parmi les patientes ayant reçu une transplantation du rein ou du foie traitées par tacrolimus, ainsi que des taux plus élevés d'hypertension persistante associée à une perte de protéines dans les urines se développant pendant la grossesse ou la période post-partum (une pathologie appelée pré-éclampsie) parmi les patientes ayant reçu une transplantation du rein. Aucune augmentation du risque de malformation congénitale majeure associée à l'utilisation d'Envarsus n'a été observée.

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

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

Ne pas conduire ou utiliser des outils ou machines si vous avez des vertiges ou en cas de somnolence ou si vous avez des difficultés à bien voir après la prise d'Envarsus. Ces effets sont plus fréquents si vous buvez également de l'alcool.

### **Envarsus contient du lactose**

Envarsus contient du lactose (le sucre du lait).

- Envarsus 0,75 mg comprimés : 41,7 mg
- Envarsus 1 mg comprimés : 41,7 mg
- Envarsus 4 mg comprimés : 104 mg

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



### 3. Comment prendre Envarsus

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.

#### Informations importantes

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 vous prescrire 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.

#### Quelle quantité d'Envarsus dois-je prendre ?

La dose d'attaque pour prévenir le rejet de votre organe transplanté sera déterminée par votre médecin en fonction de votre poids corporel.

Les premières doses journalières immédiatement après la transplantation seront généralement comprises dans la fourchette suivante : 0,11-0,17 mg par kg de poids corporel et par jour, en fonction de l'organe transplanté. Les mêmes doses peuvent être utilisées dans le traitement du rejet.

Votre dose dépend de votre état général et des autres médicaments immunosuppresseurs que vous prenez. Après l'initiation de votre traitement avec ce médicament, des analyses de sang seront effectuées fréquemment par votre médecin afin de déterminer la dose appropriée et de l'adapter périodiquement. En général, votre médecin diminuera la dose d'Envarsus une fois votre état stabilisé.

#### Comment dois-je prendre les comprimés d'Envarsus ?

Envarsus doit être pris par voie orale une fois par jour, en général dans un estomac vide.

Prenez les comprimés immédiatement après leur retrait de la plaquette. Les comprimés doivent être avalés **entiers** avec un verre d'eau. Ne pas avaler le dessiccant qui se trouve dans le suremballage en aluminium.

#### Combien de temps dois-je prendre les comprimés d'Envarsus ?

Vous devrez prendre Envarsus 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.

#### **Si vous avez pris plus d'Envarsus que vous n'auriez dû**

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

#### **Si vous oubliez de prendre Envarsus**

Ne prenez pas de dose double pour compenser le comprimé que vous avez oublié de prendre. Prenez le comprimé dès que possible le même jour.

#### **Si vous arrêtez de prendre Envarsus**

L'arrêt du traitement par Envarsus peut augmenter le risque de rejet de votre organe transplanté. N'arrêtez pas votre traitement, sauf sur recommandation de votre médecin.

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.

Le tacrolimus diminue le mécanisme de défense de votre organisme (système immunitaire), qui sera alors moins efficace pour combattre les infections. Vous pourriez donc être plus sensible aux infections pendant que vous prenez Envarsus. 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 [LEMP])

Veuillez contacter votre médecin immédiatement si vous êtes victime d'effets sévères.

Des effets sévères peuvent se manifester, dont des réactions allergiques et anaphylactiques. Des tumeurs bénignes et malignes ont été observées après le traitement par Envarsus.

**Veuillez 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 inexplicquée, 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 inexplicquée, 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, notamment des cancers malins de la peau et un type rare de cancer pouvant causer des lésions de la peau, appelé sarcome de Kaposi. Les symptômes incluent des changements cutanés tels que des décolorations nouvelles ou changeantes, des lésions ou des bosses.
- 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 (urticaire), 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 Envarsus et pourraient être sévères :**

**Effets indésirables très fréquents** (pouvant toucher plus de 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
- Problèmes rénaux.

**Effets indésirables fréquents** (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

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

- Bourdonnement dans les oreilles
- Diminution du débit sanguin dans les vaisseaux du cœur, augmentation de la fréquence cardiaque
- Saignements, obstruction partielle ou complète de vaisseaux sanguins, hypotension
- Essoufflement, modifications du tissu pulmonaire, accumulation de liquide autour des poumons, inflammation du pharynx, toux, symptômes de type grippal
- Inflammation ou ulcères provoquant des douleurs abdominales ou de la diarrhée, saignements dans l'estomac, inflammations ou ulcères dans la bouche, accumulation de liquide dans l'abdomen, vomissements, douleurs abdominales, indigestion, constipation, flatulences (« gaz »), ballonnement, selles molles, troubles gastriques
- Troubles des canaux biliaires, coloration jaune de la peau due à des problèmes hépatiques, atteinte du tissu hépatique et inflammation du foie
- Démangeaisons, éruptions cutanées, perte de cheveux, acné, transpiration accrue
- Douleurs dans les articulations, les membres ou le dos, crampes musculaires
- Fonctionnement insuffisant 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

**Effets indésirables peu fréquents** (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :

- Modifications de la coagulation, diminution du nombre de tous les types de cellules sanguines (constatées dans les analyses sanguines)
- Déshydratation
- Comportement psychotique, tel que délires, hallucinations et confusion
- Diminution des taux de protéines ou de sucre dans le sang, augmentation du taux de phosphate 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, incapacité totale ou partielle à entendre
- Battements cardiaques irréguliers, arrêt cardiaque, diminution des performances du cœur, affection du muscle cardiaque, augmentation du volume du muscle cardiaque, battements cardiaques plus puissants, anomalies à l'ECG, anomalies de la fréquence cardiaque et du pouls
- Caillot sanguin dans une veine d'un membre, choc
- Difficultés à respirer, troubles des voies respiratoires, asthme
- Inflammation aiguë ou chronique du pancréas, inflammation de la muqueuse de la paroi interne de l'abdomen, 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 saignements menstruels anormaux
- Défaillance multi-viscérale, syndrome de type grippal, augmentation de la sensibilité à la chaleur et au froid, sensation d'oppression dans la poitrine, sensation d'énervement et de ne pas être dans son état normal, augmentation de l'enzyme lactate déshydrogénase dans le sang, perte de poids.

**Effets indésirables rares** (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- Petits saignements cutanés dus à des caillots sanguins
- Augmentation de la raideur musculaire
- Surdité
- Accumulation de liquide autour du cœur
- Essoufflement aigu
- Formation de kyste dans le pancréas, phase précédant une occlusion intestinale
- 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
- Accroissement de la pilosité

- Soif, chute, sensation d'oppression dans la poitrine, diminution de la mobilité, ulcère.

**Effets indésirables très rares** (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000) :

- Faiblesse musculaire
- Troubles de l'audition
- Anomalies à 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 Envarsus**

Tenez 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, la plaquette et le suremballage après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

À conserver dans le suremballage en aluminium d'origine à l'abri de la lumière.

Utilisez tous les comprimés à libération prolongée dans les 45 jours qui suivent 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 Envarsus**

- La substance active est le tacrolimus.

#### Envarsus 0,75 mg comprimés à libération prolongée

Chaque comprimé à libération prolongée contient 0,75 mg de tacrolimus (sous forme de monohydrate).

#### Envarsus 1 mg comprimés à libération prolongée

Chaque comprimé à libération prolongée contient 1,0 mg de tacrolimus (sous forme de monohydrate).

#### Envarsus 4 mg comprimés à libération prolongée

Chaque comprimé à libération prolongée contient 4,0 mg de tacrolimus (sous forme de monohydrate).

- Les autres composants sont l'hypromellose, le lactose monohydraté, le macrogol 6000, le poloxamère 188, le stéarate de magnésium, l'acide tartrique (E334), l'hydroxytoluène butylé (E321) et le diméthicone 350.

**Comment se présente Envarsus et contenu de l'emballage extérieur**

Envarsus 0,75 mg comprimés à libération prolongée sont des comprimés non enrobés ovales de couleur blanche à blanc cassé, marqué avec les mentions « 0.75 » sur une face et « TCS » sur l'autre face.

Envarsus 1 mg comprimés à libération prolongée sont des comprimés non enrobés ovales de couleur blanche à blanc cassé, marqué avec les mentions « 1 » sur une face et « TCS » sur l'autre face.

Envarsus 4 mg comprimés à libération prolongée sont des comprimés non enrobés ovales de couleur blanche à blanc cassé, marqué avec les mentions « 4 » sur une face et « TCS » sur l'autre face.

Envarsus est conditionné sous plaquettes en PVC/alu contenant 10 comprimés. Les plaquettes sont emballées par trois dans un suremballage en aluminium protecteur contenant un dessiccant. Ce produit est disponible en boîtes de 30, 60 et 90 comprimés à libération prolongée.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Via Palermo, 26/A  
43122 Parma  
Italie

**Fabricant**

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Straße 51 - 61  
59320 Ennigerloh  
Allemagne

ou

Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Via San Leonardo 96  
43122 Parma  
Italie

ou

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Gonzagagasse 16/16  
1010 Wien  
Autriche

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**

Chiesi sa/nv  
Tél/Tel: +32 (0)2 788 42 00

**Lietuva**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +43 1 4073919

**България**

Chiesi Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 29201205

**Luxembourg/Luxemburg**

Chiesi sa/nv  
Tél/Tel: +32 (0)2 788 42 00

**Česká republika**

Chiesi CZ s.r.o.  
Tel: +420 261221745

**Magyarország**

Chiesi Hungary Kft.  
Tel.: +36-1-429 1060

**Danmark**

Chiesi Pharma AB  
Tlf: +46 8 753 35 20

**Deutschland**

Chiesi GmbH  
Tel: +49 40 89724-0

**Eesti**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +43 1 4073919

**Ελλάδα**

Chiesi Hellas AEBE  
Τηλ: +30 210 6179763

**España**

Chiesi España, S.A.U.  
Tel: +34 93 494 8000

**France**

Chiesi S.A.S  
Tél: +33 1 47688899

**Hrvatska**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +43 1 4073919

**Ireland**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Tel: +39 0521 2791

**Ísland**

Chiesi Pharma AB  
Sími: +46 8 753 35 20

**Italia**

Chiesi Italia S.p.A.  
Tel: +39 0521 2791

**Κύπρος**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Τηλ: +39 0521 2791

**Latvija**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +43 1 4073919

**Malta**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Tel: +39 0521 2791

**Nederland**

Chiesi Pharmaceuticals B.V.  
Tel: +31 0 88 5016400

**Norge**

Chiesi Pharma AB  
Tlf: +46 8 753 35 20

**Österreich**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +43 1 4073919

**Polska**

Chiesi Poland Sp. z.o.o.  
Tel.: +48 22 620 1421

**Portugal**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Tel: +39 0521 2791

**România**

Chiesi Romania S.R.L.  
Tel: +40 212023642

**Slovenija**

CHIESI SLOVENIJA, d.o.o.  
Tel: +386-1-43 00 901

**Slovenská republika**

Chiesi Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 259300060

**Suomi/Finland**

Chiesi Pharma AB  
Puh/Tel: +46 8 753 35 20

**Sverige**

Chiesi Pharma AB  
Tel: +46 8 753 35 20

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Tel: +39 0521 2791

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

**Autres sources d'informations**

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

#### **ANNEXE IV**

### **CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES TERMES DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**



## **Conclusions scientifiques**

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSURs concernant le tacrolimus (formulations systémiques), les conclusions scientifiques du PRAC sont les suivantes :

Compte tenu des informations disponibles concernant des cas de sarcome de Kaposi issues des données d'études cliniques, de la littérature et de signalements spontanés, y compris des cas présentant une relation temporelle étroite ainsi qu'un certain nombre de cas à l'issue fatale, et compte tenu d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'une relation de cause à effet entre le tacrolimus systémique et le sarcome de Kaposi constitue au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC a conclu que les informations sur les produits contenant du tacrolimus systémique devraient être modifiées en conséquence.

Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP approuve les conclusions générales du PRAC et les motifs de sa recommandation.

## **Motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché**

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au tacrolimus (formulations systémiques), le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque des médicaments contenant le tacrolimus (formulations systémiques) demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes des autorisations de mise sur le marché soient modifiés.