



Document de réduction des risques dans le cadre du Plan de gestion des risques d'Envarsus®



Envarsus® (tacrolimus) et informations importantes de sécurité

Cher Confrère,

Dans le cadre de la mise à disposition de notre spécialité **Envarsus®** (tacrolimus) dans les pharmacies de ville et à l'hôpital depuis Septembre 2015, nous souhaitons attirer votre attention sur la mise en place d'un **Plan de Gestion des Risques** pour ce produit.

Ces mesures de réduction des risques ont pour objectif de garantir que les professionnels de santé et les patients ont pris connaissance des **risques liés à des possibles erreurs médicamenteuses** en raison de la confusion possible entre Envarsus® et les autres formulations de tacrolimus en 1 ou 2 prises par jour.

À cet effet, vous trouverez ci-joint les éléments suivants :

À votre attention, un document Questions/Réponses qui vous informe de la nécessité de :

- prescrire et de délivrer en prêtant attention à la forme pharmaceutique (libération prolongée) et à la posologie (administration une fois par jour).
- de ne pas substituer un produit à base de tacrolimus par un autre lors de la délivrance (risque d'effets indésirables graves, y compris rejet de la greffe).
- 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.

À remettre au patient : une carte d'alerte patient qui a pour objectif de 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.

Elle a aussi pour but d'informer tout autre professionnel de santé du traitement par Envarsus®.



Nous vous recommandons de prendre connaissance de ces documents avant toute prescription d'Envarsus®. Ils ont été élaborés et validés dans le cadre du Plan de Gestion des Risques d'Envarsus®, par les autorités de santé européennes et françaises.

Tous ces documents sont disponibles et téléchargeables à partir du Site Internet de Chiesi France : www.chiesi.fr ou peuvent être commandés auprès du Laboratoire Chiesi au numéro Vert 0800 10 25 81.

Pour plus d'informations, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit, sur la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé www.signalement-sante.gouv.fr.

Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>.

Nous comptons sur votre précieuse collaboration pour la prise en compte de ces éléments lors de la prescription et de la délivrance d'Envarsus®.

Nous vous prions d'agréer, Cher Confrère, l'expression de nos meilleures salutations.

ELISE ZAFFARONI
Pharmacien Responsable
Laboratoire Chiesi S.A.S



► **Envarsus® comprimés à libération prolongée** (Formulation contenant du tacrolimus)

Matériels éducatifs pour les professionnels de santé (médecins ou pharmaciens). Veuillez lire le Résumé complet des Caractéristiques du Produit avant de prescrire **Envarsus®** situé à la fin de ce livret et également disponible sur la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>, ou en flashant ce QR code.



Cette spécialité n'est pas un générique. Les spécialités contenant du tacrolimus ne sont pas substituables.

Mises en garde : Risque d'erreur entre Envarsus® et d'autres médicaments par voie orale contenant du tacrolimus. Les formulations orales de tacrolimus ne sont pas équivalentes ou librement interchangeables. Durant les actes de prescription, de préparation et de dispensation, toute erreur peut entraîner un sous-dosage, un surdosage et/ou une toxicité. Envarsus® doit toujours être administré **une fois par jour**.

► **1. Qu'est-ce qu'Envarsus® comprimé à libération prolongée et pourquoi est-il utilisé ?**

Les comprimés d'Envarsus® sont une forme à libération modifiée de tacrolimus, un immunosuppresseur qui inhibe l'activation des lymphocytes T. Envarsus® peut être utilisé chez les patients adultes pour la prévention du rejet de la greffe rénale ou hépatique ou le traitement du rejet de l'allogreffe résistant au traitement par d'autres immunosuppresseurs.

► **2. Pourquoi Envarsus® doit-il être prescrit sous sa dénomination commerciale ?**

Afin d'éviter toutes erreurs médicamenteuses, la prescription et la dispensation doivent être effectuées sous la dénomination commerciale **Envarsus®**.

► **3. Quels sont les risques cliniques associés à un sous-dosage et à un surdosage ?**

Le tacrolimus est un médicament dont l'index thérapeutique est étroit, ainsi des différences de concentrations sanguines mêmes mineures pourraient entraîner un rejet de greffe ou des effets indésirables.

Des substitutions accidentelles, non intentionnelles ou non supervisées, par une formulation de tacrolimus à libération immédiate ou prolongée ont été constatées. Elles ont entraîné des effets indésirables graves, y compris un rejet de greffe ou d'autres effets indésirables pouvant être la conséquence d'une exposition insuffisante ou excessive au tacrolimus.

Les patients doivent être maintenus sous une même formulation de tacrolimus à la posologie adaptée ; si des modifications de la formulation ou de la posologie sont cliniquement indiquées, elles ne doivent être effectuées que sous l'étroite supervision d'un clinicien

spécialisé, une surveillance étroite des taux sanguins de tacrolimus étant nécessaire.

Un sous-dosage peut entraîner un rejet aigu de greffe confirmé par biopsie. Un surdosage peut induire une toxicité due à une exposition excessive au tacrolimus. L'expérience de surdosage est limitée. Plusieurs cas de surdosage accidentel ont été rapportés ; les symptômes étaient les suivants : tremblements, céphalées, nausées et vomissements, infections, urticaire, léthargie, hyperurémie, hypercréatininémie et élévation de l'alanine-aminotransférases (ALAT).

► **4. Comment éviter les erreurs de prescription ?**

- Les prescripteurs doivent bien connaître le résumé des caractéristiques du produit (RCP) d'Envarsus® avant de prescrire ce médicament à un patient.
- Que vous utilisiez des ordonnances électroniques ou papier, veillez à spécifier clairement la dénomination commerciale **Envarsus®**.
- Envarsus® est une formulation comprimé à **libération prolongée** et doit être pris **une fois par jour**.
- En cas de doute, vérifiez la boîte du médicament si elle est disponible ainsi que le dossier médical, et discutez avec le pharmacien si nécessaire pour vous assurer que vous prescrivez le bon médicament pour ce patient. Pour un patient, si la décision clinique de changer la marque de tacrolimus est prise, une surveillance étroite par un spécialiste est requise.

► **5. Comment éviter des erreurs de dispensation par la pharmacie ?**

- Les pharmaciens doivent bien connaître le RCP d'Envarsus®.
- À la lecture des prescriptions, penser qu'il existe différentes spécialités contenant du tacrolimus, afin de s'assurer de bien délivrer le bon médicament.
- Vérifiez attentivement que le médicament prescrit est Envarsus® comprimés.
- En cas de doute, contactez le médecin prescripteur.
- Familiarisez-vous avec les différentes boîtes, étiquettes et couleurs de comprimés afin de sélectionner le bon médicament.

► **6. Quel est le rôle de la carte patient ?**

Une carte patient sera remise aux patients prenant Envarsus® afin de les sensibiliser à la nécessité de prendre la même marque de tacrolimus oral.

► **7. Comment déclarer des effets indésirables suspectés ?**

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé **www.signalement-sante.gouv.fr**.

Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : **<http://ansm.sante.fr>**.



Résumé des caractéristiques du produit Envarsus®

1. DÉNOMINATION

Envarsus® 0,75 mg ; 1 mg ; 4 mg comprimés à libération prolongée.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé à libération prolongée contient 0,75 mg, 1 mg ou 4 mg de tacrolimus (sous forme de monohydrate).

Excipient à effet notoire : chaque comprimé contient du lactose monohydraté : 41,7 mg pour les comprimés dosés à 0,75 mg et 1 mg, et 104 mg pour les comprimés dosés à 4 mg.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée, non enrobé ovale de couleur blanche à blanc cassé marqué avec les mentions « 0.75 » ; « 1 » ou « 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). À 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.

Étant 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 débiter à une dose de 0,17 mg/kg/jour administrée une fois par jour, le matin. Le traitement doit débiter 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 (ASC0-24) était similaire à celle du tacrolimus à libération immédiate. La relation entre les concentrations résiduelles de tacrolimus (C24) et l'exposition systémique (ASC0 -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.



Résumé des caractéristiques du produit Envarsus®

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 débuter 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 (ASC0-24) 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. Étant 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



Résumé des caractéristiques du produit Envarsus®

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.

Lorsque des substances ayant un potentiel d'interaction (voir rubrique 4.5), particulièrement les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (comme le télaprèvir, le bocéprèvir, le ritonavir, le kétoconazole, le voriconazole, l'itraconazole, la télichromycine ou la clarithromycine) ou inducteurs du CYP3A4 (comme la rifampicine ou la rifabutine), sont associées au tacrolimus, les concentrations sanguines de tacrolimus doivent être surveillées afin d'ajuster la dose de tacrolimus pour maintenir une exposition au tacrolimus similaire.

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).

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 hyperkaliémants (épargneurs de potassium) doivent être évités (voir rubrique 4.5).

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

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.

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.

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^{er} 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) 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.

Comme pour d'autres agents immunosuppresseurs puissants, le risque de cancer secondaire est inconnu (voir rubrique 4.8).

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 : 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 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.



Résumé des caractéristiques du produit Envarsus®

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

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 substances connues comme étant des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP3A4 peut modifier le métabolisme du tacrolimus et donc augmenter ou diminuer ses concentrations sanguines.

Lors de toute administration concomitante de substances pouvant modifier le métabolisme par le CYP3A4 ou les concentrations sanguines de tacrolimus, il est fortement recommandé de surveiller étroitement les concentrations sanguines de tacrolimus, ainsi que la fonction rénale et les autres effets indésirables, et d'interrompre la prise ou d'adapter la dose de tacrolimus de manière à maintenir une exposition constante du tacrolimus (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Effets des autres médicaments sur le métabolisme du tacrolimus

Inhibiteurs du CYP3A4 susceptibles d'augmenter les concentrations sanguines de tacrolimus

En clinique, il a été montré que les substances suivantes augmentent les concentrations sanguines de tacrolimus. Des interactions fortes ont été observées avec des antifongiques tels que le kétoconazole, le fluconazole, l'itraconazole, le voriconazole et l'isavuconazole, un antibiotique macrolide l'érythromycine, les inhibiteurs de la protéase du VIH (par exemple ritonavir, nelfinavir, saquinavir), les inhibiteurs de la protéase du virus de l'hépatite C (VHC) (par exemple, télaprévir, bocéprévir et l'association d'ombitasvir et de paritaprévir avec le ritonavir, avec ou sans dasabuvir), ou l'antiviral létermovir ciblant le CMV, le potentialisateur pharmacocinétique cobicistat, et les inhibiteurs de la tyrosine kinase nilotinib et imatinib. Chez presque tous les patients, il peut être nécessaire de diminuer la dose de tacrolimus en cas d'administration concomitante de ces substances.

Les études pharmacocinétiques ont montré que l'augmentation des concentrations sanguines est principalement due à une augmentation de la biodisponibilité orale du tacrolimus en raison de l'inhibition de son métabolisme gastro-intestinal. L'effet sur la clairance hépatique est moins prononcé.

Des interactions plus faibles ont été observées avec le clotrimazole, la clarithromycine, la josamycine, la nifédipine, la nicardipine, le diltiazem, le vérapamil, l'amiodarone, le danazol, l'éthinylestradiol, l'oméprazole et la néfazodone.

Il a été montré *in vitro* que les substances suivantes sont des inhibiteurs potentiels du métabolisme du tacrolimus : bromocriptine, cortisone, dapsonne, ergotamine, gestodène, lidocaïne, méphénytoïne, miconazole, midazolam,

nilvadipine, noréthindrone, quinidine, tamoxifène et (triacétyl) oléandomycine.

Il a été rapporté que le jus de pamplemousse augmente la concentration sanguine de tacrolimus et il doit donc être évité.

Le lansoprazole et la ciclosporine pourraient potentiellement inhiber le métabolisme du tacrolimus par le cytochrome CYP3A4 et ainsi augmenter les concentrations de tacrolimus dans le sang total.

Autres interactions susceptibles d'augmenter les concentrations sanguines de tacrolimus

Le tacrolimus est fortement lié aux protéines plasmatiques. D'éventuelles interactions avec d'autres substances actives connues pour avoir une forte affinité pour les protéines plasmatiques (par exemples AINS, anticoagulants oraux ou antidiabétiques oraux) doivent donc être prises en considération.

Les autres interactions potentielles pouvant augmenter l'exposition systémique du tacrolimus incluent des agents procinétiques (tels que le métoclopramide et le cisapride), la cimétidine et l'hydroxyde de magnésium-aluminium.

Inducteurs du CYP3A4 susceptibles de diminuer les concentrations sanguines de tacrolimus

En clinique, il a été montré que les substances suivantes diminuent les concentrations sanguines de tacrolimus. Des interactions ont été observées avec la rifampicine, la phénytoïne et le millepertuis (*Hypericum perforatum*), ce qui peut nécessiter une augmentation des doses de tacrolimus chez presque tous les patients. Des interactions cliniquement significatives ont également été observées avec le phénobarbital. Il a été montré que les doses d'entretien de corticoïdes diminuent les concentrations sanguines de tacrolimus.

L'administration de doses élevées de prednisolone ou de méthylprednisolone dans le cadre du traitement du rejet aigu est susceptible d'augmenter ou de diminuer les concentrations sanguines de tacrolimus.

La carbamazépine, le métamizole et l'isoniazide peuvent diminuer les concentrations de tacrolimus.

Effet d'un traitement antiviral à action directe (AAD)

La pharmacocinétique du tacrolimus peut être affectée par les modifications de la fonction hépatique associées à un traitement par AAD, en lien avec la clairance du virus de l'hépatite C (VHC). Une étroite surveillance doit être assurée et un ajustement posologique du tacrolimus peut s'avérer nécessaire pour conserver l'efficacité du traitement.

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.



Résumé des caractéristiques du produit Envarsus®

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

L'administration concomitante de tacrolimus et de médicaments connus pour avoir des effets néphrotoxiques ou neurotoxiques peut augmenter ces effets par exemple aminoglycosides, inhibiteurs de la gyrase, vancomycine, cotrimoxazole, AINS, ganciclovir ou aciclovir.

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

Comme le traitement par tacrolimus peut provoquer une hyperkaliémie ou majorer une hyperkaliémie préexistante, les apports élevés de potassium ou les diurétiques hyperkaliémisants (par exemple amiloride, triamtérène ou spironolactone) doivent être évités (voir rubrique 4.4).

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 l'Homme montrent que le tacrolimus traverse le placenta. Des données limitées provenant de patients transplantés n'ont pas mis en évidence de risque accru d'effets indésirables affectant le déroulement et l'issue de la grossesse en cas de traitement par tacrolimus, comparativement aux autres immunosuppresseurs. Toutefois, des cas d'avortement spontané ont été rapportés. À ce jour, il n'existe aucune autre donnée pertinente de nature épidémiologique. Le tacrolimus peut être envisagé chez la femme enceinte s'il n'existe pas d'alternative plus sûre et si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel pour le fœtus. En cas d'exposition *in utero*, la surveillance du nouveau-né est recommandée pour détecter de potentiels effets indésirables du tacrolimus (effets sur les reins en particulier). Il existe un risque d'accouchement prématuré (< 37 semaines) (fréquence de 53,7 %, 66 naissances sur 123) ; toutefois, les données ont indiqué que la majorité des nouveau-nés présentait un poids de naissance normal pour leur âge gestationnel, ainsi que d'hyperkaliémie chez le nouveau-né (fréquence de 7,2 %, 8 nouveau-nés sur 111) qui se normalise toutefois spontanément. 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 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 et des cancers cutanés, ont été décrites en relation avec le traitement par tacrolimus.

Affections du système immunitaire

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



Résumé des caractéristiques du produit Envarsus®

Classe de systèmes d'organes	Fréquence des effets indésirables					
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie, thrombocytopénie, leucopénie, anomalies érythrocytaires, leucocytose	Coagulopathies, pancytopénie, neutropénie, anomalies de la coagulation et du temps de saignement	Purpura thrombopénique idiopathique hypoprothrombinémie		Érythroblastopénie acquise, agranulocytose, anémie hémolytique
Affections endocriniennes				Hirsutisme		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	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, hypoprotéinémie, hyperphosphatémie			
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie, thrombocytopénie, leucopénie, anomalies érythrocytaires, leucocytose	Coagulopathies, pancytopénie, neutropénie, anomalies de la coagulation et du temps de saignement	Purpura thrombopénique idiopathique hypoprothrombinémie, microangiopathie thrombotique, hirsutisme		Érythroblastopénie acquise, agranulocytose, anémie hémolytique
Affections endocriniennes				Hirsutisme		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	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, hypoprotéinémie, hyperphosphatémie			
Affections psychiatriques	Insomnies	Confusion et désorientation, dépression, signes d'anxiété, hallucinations, troubles mentaux, humeur dépressive, troubles de l'humeur, cauchemars	Troubles psychotiques			
Affections du système nerveux	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	
Affections oculaires		Troubles oculaires, vision trouble, photophobie	Cataracte	Cécité		Neuropathie optique

Classe de systèmes d'organes	Fréquence des effets indésirables					
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Acouphènes	Hypoacousie	Surdité neurosensorielle	Troubles de l'audition	
Affections cardiaques		Coronaropathies ischémiques, tachycardie	Insuffisances cardiaques, arythmies ventriculaires et arrêt cardiaque, arythmies supraventriculaires, cardiomyopathies, hypertrophie ventriculaire, palpitations	Épanchement péricardique		
Affections vasculaires	Hypertension	Accidents thromboemboliques et ischémiques, troubles vasculaires hypotensifs, hémorragies, troubles vasculaires périphériques	Thrombose veineuse profonde d'un membre, collapsus, infarctus			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		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		
Affections gastro-intestinales	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		
Affections hépatobiliaires		Troubles des canaux biliaires, lésions hépatocellulaires et hépatite, cholestase et ictère		Maladie veino-occlusive hépatique, thrombose de l'artère hépatique	Insuffisance hépatique	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash, prurit, alopecie, acné, hypersudation	Dermatite, photosensibilité	Nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell)	Syndrome de Stevens-Johnson	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgies, dorsalgies, crampes musculaires, douleurs dans les membres	Troubles articulaires	Diminution de la mobilité		
Affections du rein et des voies urinaires	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	



Résumé des caractéristiques du produit Envarsus®

Classe de systèmes d'organes	Fréquence des effets indésirables					
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affection des organes de reproduction et du sein			Dysménorrhées et saignements utérins			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fièvre, douleur et gêne, asthénie, œdème, altérations de la perception de la température corporelle	Syndrome grippal, sensation d'engourdissement, 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	Neutropénie fébrile
Investigations	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	
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		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, hypercréatinémie, 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, hypercréatinémie, 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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

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, hypercréatinémie 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 certains des patients présentant des concentrations plasmatiques très élevées, l'hémofiltration ou l'hémodiafiltration ont permis de diminuer les concentrations toxiques. En cas d'intoxication par voie orale, un lavage gastrique 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-γ) 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



Résumé des caractéristiques du produit Envarsus®

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' α -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. 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.

Élimination

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}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 Durée de conservation

30 mois.

Après ouverture du suremballage en aluminium : 45 jours.

6.3 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.

6.4 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 : 30 comprimés à libération prolongée.

7. PRÉSENTATION ET NUMÉRO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

- 34009 300 011 9 6 : Envarsus® 0,75 mg, comprimé à libération prolongée - Boîte de 30 comprimés sous plaquettes en PVC - Prix : 46,96 €.
- 34009 300 012 3 3 : Envarsus® 1 mg, comprimé à libération prolongée - Boîte de 30 comprimés sous plaquettes en PVC - Prix : 62,48 €.
- 34009 300 012 6 4 : Envarsus® 4 mg, comprimé à libération prolongée - Boîte de 30 comprimés sous plaquettes en PVC - Prix : 248,34 €.

Médicament Remb. Sec. Soc à 100 % - Agréé aux collectivités.

8. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Liste I.

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière et réservée aux spécialistes expérimentés dans les traitements immunosuppresseurs et la prise en charge des patients transplantés.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

9. NOM ET ADRESSE DE L'EXPLOITANT

CHIESI S.A.S - 17 avenue de l'Europe - 92270 BOIS-COLOMBES.

Tél. : 01.47.68.88.89.

Tél. : information médicale et pharmacovigilance : 08.00.10.25.81.

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE : Février 2020

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



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 quel 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 quel 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 (listés à 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 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 ».

Prévenez immédiatement votre médecin si, au cours du traitement, vous ressentez :

- des problèmes de vision tels qu'une vision trouble, des modifications de la perception des couleurs, des difficultés à voir les détails ou un rétrécissement de votre champ visuel ;
- 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.

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).

Informez votre médecin si vous avez une hépatite C. Le fonctionnement de votre foie peut être modifié par le traitement contre l'hépatite C et cela pourrait avoir des conséquences sur les taux de tacrolimus dans votre sang. Votre médecin devra peut-être surveiller étroitement vos taux sanguins de tacrolimus et ajuster la dose après le début de votre traitement contre l'hépatite C.

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®. 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, voriconazole, clotrimazole, et isavuconazole, érythromycine, clarithromycine, josamycine, isoniazide et rifampicine) ;
- le létermovir, utilisé pour prévenir la maladie causée par le CMV (cytomégalovirus 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 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), utilisés pour traiter l'hépatite C ;



- du nilotinib et de l'imatinib (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 phénytoïne ou le phénobarbital, utilisés pour traiter l'épilepsie ;
- la 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 carbamazépine, utilisée pour prévenir et contrôler les crises convulsives ;
- le métamizole, utilisé pour traiter la douleur et la forte fièvre ;
- la néfazodone, utilisée pour traiter la dépression ;
- des préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*).

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), de l'amphotéricine B (utilisée pour traiter les infections fongiques), des antibiotiques (utilisés pour traiter les infections bactériennes, par exemple des aminoglycosides, de la vancomycine ou du clotrimazole) ou des antiviraux (utilisés pour traiter des infections virales, par exemple aciclovir). Ils peuvent aggraver des problèmes rénaux ou du système nerveux lorsqu'ils sont pris avec Envarsus®.

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, triamtérène ou spironolactone), 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 les aliments et les 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.

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 et 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 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 pas 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®.

Veillez 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®.

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
- Vision trouble, 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, affections du tissu pulmonaire, accumulation de liquide autour des poumons, inflammation du pharynx, toux, symptômes de type grippal
- Troubles gastriques tels qu'inflammation ou ulcère provoquant des douleurs abdominales ou de la diarrhée, saignements dans l'estomac, inflammation ou ulcère dans la bouche, accumulation de liquide dans l'abdomen, vomissements, douleurs abdominales, indigestion, constipation, flatulences, ballonnement, selles molles
- 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
- Fonctionnement insuffisant de l'organe transplanté

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, impossibilité d'uriner
- Comportement psychotique, tel que délires, hallucinations et confusion
- Anomalies des résultats des analyses sanguines : diminution des taux de protéines ou de sucre, augmentation du taux de phosphate, augmentation de l'enzyme lactate déshydrogénase
- 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
- 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'énerverment et de ne pas être dans son état normal, 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
- Cécité, 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

Effets indésirables dont la fréquence est indéterminée (fréquence inconnue) :

- Cas d'érythroblastopénie (réduction très importante du nombre de globules rouges)
- Agranulocytose (réduction très importante du nombre de globules blancs)
- Anémie hémolytique (réduction du nombre de globules rouges due à une destruction anormale)
- Anomalie du nerf optique (neuropathie optique)
- Neutropénie fébrile (diminution du type de globules blancs qui combattent les infections, accompagnée de fièvre)

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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

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.

Chaque comprimé à libération prolongée contient 0,75 mg, 1 mg ou 4 mg de tacrolimus (sous forme de monohydrate).

Les autres composants sont l'hypermellose, 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, 1 mg et 4 mg comprimés à libération prolongée sont des comprimés non enrobés ovales de couleur blanche à blanc cassé, marqué avec les mentions « 0.75 », « 1 mg » ou « 4 mg » 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 comprimés à libération prolongée.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo, 26/A

43122 Parma

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 Vienne - 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.

France

Chiesi S.A.S - Tél. : + 33(0)1.47.68.88.99.

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est Février 2020.

Autres sources d'information

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



Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé
www.signalement-sante.gouv.fr

Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : **<http://ansm.sante.fr>**