

## MENTIONS LEGALES COMPLETES

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

**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 « *liste des excipients* » **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. **INFORMATIONS CLINIQUES** : **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. **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 « *mises en garde spéciales et précautions d'emploi* » et « *effets indésirables* »). 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 débuter à une dose de 0,11-0,13 mg/kg/jour administrée une fois par jour, le matin. Le traitement doit débuter 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 « mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). 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 « effets indésirables »), 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 « *interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions* »). 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 « *propriétés pharmacocinétiques* »), 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 « *propriétés pharmacocinétiques* »). Les patients doivent être avertis de ne pas avaler le dessiccant. **Contre-indications** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique *Liste des excipients*. Hypersensibilité à d'autres macrolides. **Mises en garde et précautions particulières 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 « *posologie et mode d'administration* » et « *effets indésirables* »). 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. Lorsque des substances ayant un potentiel d'interaction (voir rubrique « *interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions* »), particulièrement les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (comme le télaprévir, le bocéprévir, 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 « *interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'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 « *posologie et mode d'administration* » et « *interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions* »). Les apports élevés de potassium ou les diurétiques hyperkaliémisants (épargneurs de potassium) doivent être évités (voir rubrique « *interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions* »). Certaines associations de tacrolimus avec des médicaments connus pour avoir des effets néphrotoxiques ou neurotoxiques peuvent augmenter le risque de ces effets (voir rubrique « *interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions* »). 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, 1er 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 « *effets indésirables* »). 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 « *effets indésirables* »). 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.

**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 « *posologie et mode d'administration* »).

**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. **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 « *posologie et mode d'administration* » et « *mises en garde spéciales et précautions d'emploi* »). **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) ou 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), 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 nifédipine, 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, dapsons, 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 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 « *Posologie et mode d'administration* » et « *mises en garde spéciales et précautions d'emploi* »). 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** 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, triamtèrene ou spironolactone) doivent être évités (voir rubrique « *mises en garde spéciales et précautions d'emploi* »). 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 « *mises en garde spéciales et précautions d'emploi* »). **Population pédiatrique** : Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte. **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 « *données de sécurité préclinique* »). **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 « *données de sécurité préclinique* »).

**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.

**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 « *mises en gardes spéciales et précautions d'emploi* »).

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, pancytopénie, neutropénie, anomalies de la coagulation et du temps de saignement	purpura thrombopénique idiopathique, hypoprothrombinémie, microangiopathie thrombotique		erythroblastopénie acquise, agranulocytose, anémie hémolytique
<u>Affections endocriniennes</u>				hirsutisme		
<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, hypoprotéinémie, 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			

Classe de systèmes d'organes	Fréquence des effets indésirables					
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
<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	
<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	
<u>Affections cardiaques</u>		coronaropathies ischémiques, tachycardie	insuffisances cardiaques, arythmies ventriculaires et arrêt cardiaque, arythmies supraventriculaires, cardiomyopathies, hypertrophie ventriculaire, palpitations	épanchement péricardique		
<u>Affections vasculaires</u>	hypertension	accidents thromboemboliques et ischémiques, troubles vasculaires hypotensifs, hémorragies, troubles vasculaires périphériques	thrombose veineuse profonde d'un membre, collapsus, infarctus			

Classe de systèmes d'organes	Fréquence des effets indésirables					
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
<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		
<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, photosensibilité	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		

Classe de systèmes d'organes	Fréquence des effets indésirables					
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
<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>			dysménorrhées 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	
<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 bénéfique/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](http://www.signalement-sante.gouv.fr). **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 certains des patients présentant des concentrations plasmatiques très élevées, l'hémodilution ou l'hémodiafiltration ont permis de diminuer les concentrations toxiques. En cas d'intoxication par voie orale, un lavage gastrique et/ou l'utilisation de produits adsorbants (tels que le charbon 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.

**PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES** : **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. **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 (Cmax) atteinte en moyenne en environ 6 heures (tmax) 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<sub>mo</sub> 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 moindres 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. 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.

**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.

**DONNEES PHARMACEUTIQUES** : **Liste des excipients** : Hypromellose ; Lactose monohydraté ; Macrogol 6000 ; Poloxamère 188 ; Stéarate de magnésium ; Acide tartrique (E334) ; Hydroxytoluène butylé (E321) ; Diméthicone 350

**Durée de conservation** : 30 mois. Après ouverture du suremballage en aluminium : 45 jours.

**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.

**Nature et contenu de l'emballage extérieur** : Plaquettes en PVC contenant 10 comprimés à

libération prolongée. Les plaquettes sont emballées par trois dans un suremballage en aluminium contenant un dessiccant. Présentation par 30 comprimés à libération prolongée.

**PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE** : comprimés à libération prolongée sous plaquette thermoformée, boîte de 30 : 34009 300 011 9 6 : ENVARSUS 0,75 mg, comprimé à libération prolongée – Plaquette (PVC/alu) – B/ 30 – Remb. Séc. Soc à 100 %, Collect. Prix : 53,90 €. / 34009 300 012 2 6 : ENVARSUS 1 mg, comprimé à libération prolongée – Plaquette (PVC/alu) – B/ 30 – Remb. Séc. Soc à 100 %, Collect. Prix : 71,34 € / 34009 300 012 6 4 : ENVARSUS 4 mg, comprimé à libération prolongée – Plaquette (PVC/alu) – Boîte de 30 – Remb. Séc. Soc à 100 %, Collect. Prix : 280,63 €.

**CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** : Liste I. Médicament soumis à prescription initiale hospitalière de 6 mois 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.

**NOM ET ADRESSE DU REPRESENTANT LOCAL** : CHIESI SAS - 17, avenue de l'Europe - 92270 BOIS-COLOMBES. Tél. 01.47.68.88.99. Information médicale et pharmacovigilance : tél. 08 00 10 25 81.

**DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** : Juin 2019. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne des Médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

*Vous pouvez nous faire part de vos observations relatives à la qualité des pratiques et/ou de l'information délivrée par les visiteurs médicaux Chiesi SAS. Pour cela veuillez contacter le Pharmacien Responsable du laboratoire via le site Internet [www.chiesi.fr](http://www.chiesi.fr) (Responsabilité / Formulaire de qualité de l'information promotionnelle) ou par courrier postal au siège de CHIESI : CHIESI SAS - A l'attention du Pharmacien Responsable - Siège Social - 17, avenue de l'Europe – 92277 Bois-Colombes cedex France.*