

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Pr ENVARUSUS PA^{MC}

Comprimés de tacrolimus à libération prolongée

Comprimés de 0,75 mg, 1 mg et 4 mg

Immunosuppresseur

Endo Ventures Ltd.
First Floor, Minerva House, Simmonscourt Road
Ballsbridge, Dublin 4
Irlande

Importateur/distributeur:

Laboratoires Paladin
100 Boulevard Alexis Nihon, Bureau 600
Montréal, QC
H4M 2P2

Date d'approbation initiale :
15 février 2019

Date de révision :
N/A

Version 1.0

Numéro de contrôle de la présentation : 209210

^{MC} Marque de commerce de Veloxis Pharmaceuticals A/S

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et modification posologique.....	5
4.3 Administration	7
4.4 Reconstitution.....	7
4.5 Dose oubliée	7
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7.1 Populations particulières	13
7.1.1 Femmes enceintes	13
7.1.2 Allaitement	13
7.1.3 Enfants.....	13
7.1.4 Personnes âgées.....	13
8 EFFETS INDÉSIRABLES	14
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	14
8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques.....	14
8.3 Effets indésirables moins communs identifiés lors des essais cliniques	15
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives	18
8.5 Effets indésirables observés dans les études cliniques (enfants).....	18
8.6 Effets indésirables identifiés après la mise en marché	18
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	19
9.1 Aperçu	19
9.2 Interactions médicament-médicament	20
9.3 Interactions médicament-aliment	21
9.4 Interactions médicament-plante médicinale	22
9.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	22
9.6 Interactions médicament-style de vie	22

10	MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	22
10.1	Mode d'action	22
10.2	Pharmacodynamique	23
10.3	Pharmacocinétique	23
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	26
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	26
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		27
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	27
14	ÉTUDES CLINIQUES	28
14.1	Méthodologie et aspects démographiques de l'étude.....	28
14.2	Résultats de l'étude.....	30
14.3	Études comparatives de biodisponibilité.....	32
15	MICROBIOLOGIE.....	32
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	32
RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT.....		35

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ENVARUSUS PA^{MC} (comprimés de tacrolimus à libération prolongée) est indiqué pour la prophylaxie du rejet d'organe chez les adultes recevant une allogreffe de rein ou de foie en combinaison avec d'autres immunosuppresseurs.

1.1 Enfants

Enfants (<18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée dans la population pédiatrique. Cette indication n'est donc pas autorisée.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Un nombre limité de patients âgés de 65 ans et plus ont participé aux essais cliniques portant sur ENVARUSUS PA. Il n'existe actuellement aucune preuve indiquant que la dose devrait être ajustée chez les patients gériatriques uniquement sur la base de l'âge.

2 CONTRE-INDICATIONS

ENVARUSUS PA^{MC} (comprimés de tacrolimus à libération prolongée) est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à ce médicament ou à l'un des composants du produit, incluant les ingrédients non-médicinaux, ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- ENVARUSUS PA^{MC} (comprimés de tacrolimus à libération prolongée), comme tout autre immunosuppresseur, peut augmenter le risque de développer des infections graves ou des tumeurs malignes pouvant entraîner l'hospitalisation ou la mort (voir Mises en garde et précautions - Carcinogenèse, et Système immunitaire).
- Seuls les médecins expérimentés dans les traitements immunosuppresseurs et la prise en charge des patients transplantés devraient prescrire ENVARUSUS PA. Les patients recevant le médicament doivent être pris en charge dans des centres équipés de laboratoires et dotés de ressources médicales de soutien adéquates. Le médecin responsable du traitement de suivi doit disposer des informations complètes requises pour le suivi du patient et doit être consulté si un patient est converti à une formulation alternative, afin d'assurer une surveillance adéquate de ce patient.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- ENVARSUS PA^{MC} est une formulation de tacrolimus orale à administrer une fois par jour. La thérapie avec ENVARSUS PA nécessite une surveillance étroite par du personnel médical adéquatement qualifié et équipé. La prescription de ce médicament ainsi que toute modification à la thérapie immunosuppressive ne devraient être initiées que par un médecin expérimenté avec les traitements immunosuppresseurs et la prise en charge des patients transplantés.
- La substitution involontaire, accidentelle ou non supervisée de formulations de tacrolimus à libération immédiate ou prolongée est dangereuse. Elle peut entraîner le rejet du greffon ou une augmentation de l'incidence d'effets indésirables, incluant la sur- ou sous-exposition au tacrolimus. Les changements de formulations ou de posologie devraient se faire sous la surveillance étroite d'un spécialiste des transplantations.
- Le tacrolimus ne devrait pas être utilisé en concomitance avec la cyclosporine.
- Un suivi thérapeutique est nécessaire suite à toute conversion, et des ajustements posologiques doivent être faits pour assurer le maintien des concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total.
- En raison de la variabilité d'un sujet à un autre suivant l'administration de tacrolimus, la personnalisation du régime posologique est nécessaire pour un traitement optimal.
- Un suivi thérapeutique pharmacologique est recommandé pour tous les patients qui reçoivent du tacrolimus.
- Il convient de noter que les patients noirs afro-américains peuvent nécessiter une dose plus élevée pour atteindre les concentrations résiduelles sanguines ciblées.
- ENVARSUS PA doit être pris de façon constante, chaque jour à la même heure, de préférence le matin. Il est recommandé de prendre ENVARSUS PA au moins 1 heure avant ou 2 heures après un repas. Les patients qui sont convertis d'une formulation de tacrolimus à libération immédiate et qui prenaient leur médicament avec un repas devraient continuer à prendre leur médicament de la même manière.

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

Prophylaxie du rejet de greffes rénale et du foie *de novo*

Le Tableau 1 indique la posologie orale d'ENVARSUS PA initiale et ultérieure à prendre une fois par jour afin de maintenir la concentration résiduelle de tacrolimus dans le sang total chez les receveurs de greffe *de novo* de foie ou de rein. La dose initiale d'ENVARSUS PA doit être administrée dans les 24 heures suivant une greffe de rein ou de foie. La posologie doit être ajustée en fonction de l'évaluation clinique pour le rejet et la tolérabilité afin de maintenir les concentrations résiduelles dans le sang total.

Tableau 1: Posologie initiale par voie orale recommandée et concentrations résiduelles typiques dans le sang total

Population	Dose initiale recommandé à prendre une fois par jour	Concentrations résiduelles typiques dans le sang total
Receveurs d'allogreffe de reins <i>de novo</i>	0,17 mg/kg/jour	Jour 1-90 : 7-20 ng/mL Mois 4-12 : 5-15 ng/mL
Receveurs d'allogreffe du foie <i>de novo</i>	0,11-0,13 mg/kg/jour	Jour 1-60 : 5-20 ng/mL Mois 3-12 : 5-15 ng/mL

ENVARUSUS PA devrait être utilisé en concomitance avec des corticostéroïdes et/ou des acides mycophénoliques (mycophénolate mofétil, acide mycophénolique sodique) ou de l'azathioprine, selon le cas. L'induction d'anticorps doit être utilisée chez les patients transplantés *de novo* conformément aux pratiques standards du centre de transplantation.

Conversion du tacrolimus à libération immédiate à ENVARUSUS PA

Les greffés rénaux ou hépatiques stables peuvent passer d'une formulation à libération immédiate deux fois par jour à ENVARUSUS PA, une fois par jour selon une dose quotidienne totale de 1 mg : 0,7 mg. Les concentrations résiduelles de tacrolimus doivent être mesurées avant la conversion et une semaine après la conversion. Des ajustements posologiques doivent être faits pour s'assurer qu'une concentration résiduelle dans le sang total est maintenue après la conversion (Tableau 2).

Des essais cliniques avec ENVARUSUS PA ont démontré que les patients noirs afro-américains peuvent nécessiter une dose d'ENVARUSUS PA plus élevée afin d'atteindre les concentrations résiduelles de tacrolimus désirées. Un taux de conversion de 1mg : 0,85mg a été utilisé lors des études cliniques pour les patients afro-américains (Tableau 2).

Tableau 2: Conversion d'autres formulations de tacrolimus à ENVARUSUS PA

Schéma thérapeutique	Dose
Conversion à partir d'une formulation de tacrolimus à libération immédiate	1mg : 0,70 mg d'ENVARUSUS PA Afro-américains : 1mg : 0,85mg d'ENVARUSUS PA

Conversion de la cyclosporine au tacrolimus ou vice-versa

Le tacrolimus ne devrait jamais être utilisé simultanément avec la cyclosporine. Les patients convertis de la cyclosporine au tacrolimus devraient recevoir leur première dose de tacrolimus au moins 24 heures après leur dernière dose de cyclosporine. L'administration peut être retardée davantage en présence de taux élevés de cyclosporine.

Les patients qui seront convertis du tacrolimus à la cyclosporine devraient recevoir leur première dose de cyclosporine au moins 24 heures après leur dernière dose d'ENVARSUS PA. L'administration peut être retardée davantage en présence de taux élevés de tacrolimus.

Après la conversion, les concentrations résiduelles doivent être surveillées et la posologie ajustée pour atteindre les concentrations résiduelles de tacrolimus ou de cyclosporine souhaitées.

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée sur la conversion de la cyclosporine à ENVARSUS PA ou vice-versa.

4.3 Administration

ENVARSUS PA est une formulation orale de tacrolimus à dose unique quotidienne, à prendre de façon constante, au même moment chaque jour, préférablement le matin. Il est recommandé de prendre ENVARSUS PA au moins 1 heure avant ou 2 heures après un repas; les repas riches en gras devant être évités.

Les patients qui prenaient auparavant du tacrolimus à libération immédiate avec un repas devraient continuer à prendre leur médicament avec un repas si tel était le cas avant.

Les comprimés doivent être avalés entiers (ne pas croquer, couper ou broyer les comprimés) avec du liquide (préférablement de l'eau) immédiatement après avoir été sortis du contenant.

Le pamplemousse, le jus de pamplemousse et l'alcool doivent être évités pendant le traitement par ENVARSUS PA.

4.4 Reconstitution

Non applicable.

4.5 Dose oubliée

Toute dose oubliée doit être prise dès que possible le même jour. Une dose double ne doit pas être prise le lendemain.

5 SURDOSAGE

Plusieurs cas de surdosage accidentel de tacrolimus ont été rapportés. Les symptômes comprenaient des tremblements, maux de tête, nausées et vomissements, infections, urticaire, léthargie et une élévation des concentrations sanguines d'azote uréique, de créatinine et d'alanine aminotransférase.

Aucun antidote spécifique au 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 affinité de fixation aux érythrocytes et aux protéines plasmatiques, il n'est pas anticipé que le tacrolimus soit dialysable.

Chez certains patients présentant des concentrations plasmatiques très élevées, l'hémofiltration ou la diafiltration ont permis de diminuer les concentrations toxiques. En cas d'intoxication par voie orale, un lavage gastrique et/ou l'utilisation de produits adsorbants (tel le charbon activé) peuvent être efficaces s'ils sont administrés rapidement après l'ingestion du médicament.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT

Tableau 3: Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique / teneur / composition	Ingrédients non-médicinaux
Orale	Comprimés à libération prolongée de 0,75, 1 et 4 mg	Acide tartrique, diméthicone, hydroxytoluène butylé, hypromellose, lactose monohydraté, poloxamère 188, polyéthylène glycol, stéarate de magnésium

Comprimés de 0,75 mg : comprimés ovales, de couleur blanche à blanc cassé, gravés « 0.75 » d'un côté et « TCS » sur l'autre.

Comprimés de 1 mg : comprimés ovales, de couleur blanche à blanc cassé, gravés « 1 » d'un côté et « TCS » sur l'autre.

Comprimés de 4 mg : comprimés ovales, de couleur blanche à blanc cassé, gravés « 4 » d'un côté et « TCS » sur l'autre.

ENVARSUS PA^{MC} est emballé dans des bouteilles de PEHD contenant 30 ou 100 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez voir l'ENCADRÉ « **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES** » au début de la Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

Généralités

La conversion d'une formulation à libération immédiate à ENVARSUS PA (formulation à libération prolongée) doit être effectuée sous la supervision d'un spécialiste de la transplantation. Le remplacement accidentel, involontaire ou non supervisé de formulations de

tacrolimus à libération immédiate ou d'autres formulations à libération prolongée n'est pas sécuritaire. Cela peut entraîner le rejet de la greffe ou une augmentation de l'incidence des effets indésirables, notamment une sous- ou sur-immunosuppression, en raison de différences cliniquement significatives liées à l'exposition systémique au tacrolimus. Les patients ne doivent recevoir qu'une seule formulation de tacrolimus en suivant le schéma posologique quotidien correspondant; les changements de formulation tout comme les modifications au schéma posologique ne doivent s'effectuer que sous l'étroite surveillance d'un spécialiste de la transplantation (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

L'efficacité et l'innocuité de la conversion d'autres formulations à libération prolongée à ENVARSUS PA n'ont pas fait l'objet d'études adéquates et bien contrôlées; cela n'est donc pas recommandé.

ENVARSUS PA contient du lactose et n'est pas recommandé chez les patients présentant des maladies héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de syndrome de malabsorption du glucose-galactose.

Le tacrolimus est largement métabolisé par le système enzymatique des oxydases à fonction mixte, principalement les cytochromes P450 (CYP3A). Le tacrolimus n'est pas un inducteur ou un inhibiteur du CYP3A4 ou de tout autre isoenzyme CYP majeur.

Puisque le tacrolimus est métabolisé principalement par le système enzymatique P450 3A, les substances connues pour inhiber ces enzymes peuvent diminuer le métabolisme ou accroître la biodisponibilité du tacrolimus, entraînant une augmentation des concentrations dans le sang total. Les médicaments connus pour induire ces systèmes enzymatiques peuvent entraîner une augmentation du métabolisme du tacrolimus ou une diminution de la biodisponibilité, tel qu'indiqué par une diminution des concentrations dans le sang total. La surveillance des taux sanguins et un ajustement approprié de la posologie chez les patients transplantés sont essentiels lorsque ces médicaments sont utilisés simultanément (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Carcinogénèse

Les immunosuppresseurs, incluant ENVARSUS PA, augmentent le risque de développer des lymphomes et autres malignités, particulièrement de la peau. Le risque semble relié à l'intensité et la durée de l'immunosuppression plutôt qu'à la nature de l'agent utilisé. Examinez les patients pour détecter tout changement au niveau de la peau et conseillez-leur d'éviter ou de limiter leur exposition au soleil et aux rayons UV.

Des syndromes lymphoprolifératifs post-transplantation (SLPT) associés au virus Epstein-Barr (VEB) ont été rapportés chez des receveurs d'allogreffe immunodéprimés. Le risque de SLPT semble plus important chez les individus séronégatifs au VEB. Au cours du traitement, une surveillance du VEB par sérologie est nécessaire.

Appareil cardiovasculaire

Des cas d'insuffisance cardiaque, d'hypertrophie ventriculaire ou septale, rapportées comme étant des cardiomyopathies, ont été observés en de rares occasions chez des patients recevant du 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: cardiopathie préexistante, utilisation de corticoïdes, hypertension, dysfonctionnement rénal ou hépatique, infections, surcharge hydrique et œdèmes. Par conséquent, les patients à haut risque fortement immunodéprimés doivent être surveillés au moyen de méthodes tels l'échocardiographie ou l'ECG avant et après la transplantation (p. ex., 1^{er} examen à 3 mois, puis à 9-12 mois). En cas d'apparition d'anomalies, une réduction de la dose d'ENVARSUS PA ou une modification du traitement pour un autre immunosuppresseur doit être envisagée.

Le tacrolimus peut prolonger l'intervalle QT/QTc et causer la torsade de pointes. ENVARSUS PA est à éviter chez les patients présentant un allongement congénital de l'intervalle QT. Pour les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive ou de bradyarythmie, les patients prenant des médicaments antiarythmiques ou autres produits augmentant l'intervalle QT, et les patients présentant des troubles électrolytiques (p. ex., hypokaliémie, hypocalcémie ou hypomagnésémie), il faut envisager d'obtenir périodiquement des électrocardiogrammes et de surveiller les électrolytes (magnésium, potassium, calcium).

L'hypertension est un effet indésirable commun du traitement par le tacrolimus et peut nécessiter un traitement antihypertenseur. Certains antihypertenseurs peuvent augmenter le risque d'hyperkaliémie. Les inhibiteurs calciques peuvent augmenter les concentrations sanguines de tacrolimus ce qui peut nécessiter une réduction de la dose d'ENVARSUS PA.

Appareil digestif

Des cas de perforation gastro-intestinale ont été rapportés chez des patients traités au tacrolimus. Puisque la perforation gastro-intestinale est une manifestation médicale importante qui peut être grave, voire même mortelle, des traitements appropriés doivent être envisagés immédiatement après la survenue de signes ou symptômes suspects.

Puisque les concentrations sanguines de tacrolimus peuvent changer de façon significative pendant des épisodes de diarrhée, une surveillance accrue des concentrations de tacrolimus est donc recommandée dans ce cas.

Hématologie

Des cas d'érythroblastopénie acquise (EA) et de leucopénie ont été rapportés chez des patients traités avec du tacrolimus. Tous ces patients présentaient des facteurs de risque d'EA, tels

qu'une infection au parvovirus B19, une maladie sous-jacente ou des traitements concomitants associés à une EA.

Le mécanisme d'EA induit par le tacrolimus n'a pas été établi. Si une EA est diagnostiquée, l'arrêt du traitement par ENVARSUS PA doit être envisagé.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Le tacrolimus, y compris ENVARSUS PA, peut provoquer le diabète d'apparition récente chez les patients ayant subi une transplantation de foie ou de rein. Le diabète peut être réversible chez certains patients. Les greffés rénaux de race noire ou d'origine hispanique présentent un risque accru. Surveillez la glycémie et traitez en conséquence.

Système immunitaire

Les immunosuppresseurs, y compris ENVARSUS PA, augmentent le risque de développer des infections bactériennes, virales, fongiques et protozoaires, incluant des infections opportunistes. Les infections préexistantes peuvent être aggravées. Des infections généralisées et localisées peuvent survenir. Ces infections sont souvent liées à un haut degré d'immunosuppression et peuvent entraîner des complications graves, voire mortelles. Le médecin devrait tenir compte de cette possibilité lors du diagnostic différentiel chez les patients immunodéprimés présentant une détérioration de la fonction rénale ou des symptômes neurologiques. Les infections virales graves signalées comprennent:

- Néphropathie associée aux polyomavirus (due particulièrement au virus BK),
- Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LMP) associée au virus JC, et
- Infections au cytomégalovirus (CMV). Les patients transplantés séronégatifs pour le CMV qui ont reçu un organe d'un donneur séropositif au CMV présentent un risque accru de développer une maladie ou virémie à CMV.

Surveillez le développement de l'infection et ajustez la posologie de l'immunosuppresseur pour équilibrer le risque de rejet et le risque d'infection.

Si possible, administrez l'ensemble des vaccins avant la transplantation et le traitement par ENVARSUS PA. Évitez l'utilisation de vaccins vivants atténués pendant le traitement par ENVARSUS PA (p. ex., les vaccins contre la grippe (intranasal), la rougeole, les oreillons, la rubéole, la polio (oral), le BCG, la fièvre jaune, la varicelle et la typhoïde TY 21a). Les vaccins inactivés, reconnus sécuritaires pour une utilisation après transplantation, peuvent ne pas être suffisamment immunogènes pendant le traitement par ENVARSUS PA.

Système nerveux

Le tacrolimus peut causer un éventail de neurotoxicités, particulièrement à forte dose. Les neurotoxicités les plus sévères incluent le syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible

(SEPR), le délire, les crises d'épilepsie et le coma. Les autres cas incluent des tremblements, des paresthésies, des maux de tête, des changements d'état mental et des changements dans les fonctions motrices et sensorielles. Puisque les symptômes peuvent être associés à des concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total égales ou supérieures aux niveaux recommandés, surveillez les symptômes neurologiques et envisagez une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement par ENVARSUS PA en cas de neurotoxicité.

Système rénal

ENVARSUS PA, comme d'autres inhibiteurs de la calcineurine, peut provoquer une néphrotoxicité aiguë ou chronique, notamment lorsqu'il est administré à forte dose. Considérez une réduction de la dose chez les patients présentant un taux sérique de créatinine élevé et une concentration sanguine résiduelle de tacrolimus supérieurs aux niveaux recommandés. Les risques de néphrotoxicité peuvent augmenter lorsqu'ENVARSUS PA est administré conjointement avec des inhibiteurs du CYP3A (en augmentant les concentrations de tacrolimus dans le sang total) ou des médicaments pouvant causer une néphrotoxicité (p. ex., aminoglycosides, ganciclovir, amphotéricine B, cisplatine, inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse) (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). La fonction rénale doit être surveillée au cours du traitement et une réduction de la dose doit être envisagée en cas de néphrotoxicité.

Des cas d'hyperkaliémie légère à sévère, pouvant nécessiter un traitement, ont été rapportés avec le tacrolimus, incluant ENVARSUS PA. L'utilisation concomitante d'agents associés à l'hyperkaliémie (p. ex., les diurétiques épargneurs de potassium, les inhibiteurs de l'ECA, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine) peut augmenter le risque d'hyperkaliémie. Surveiller les taux sériques de potassium périodiquement durant le traitement.

La pharmacocinétique du tacrolimus chez les patients atteints d'insuffisance rénale était semblable à celle observée chez les sujets sains ayant une fonction rénale normale. Cependant, en raison de son potentiel de néphrotoxicité, le suivi de la fonction rénale chez les patients souffrant d'insuffisance rénale est recommandé; la dose de tacrolimus devrait être réduite si nécessaire.

L'utilisation d'ENVARSUS PA chez les greffés du foie présentant une insuffisance hépatique post-greffe peut être associée à un risque accru de développer une insuffisance rénale liée à des taux élevés de tacrolimus dans le sang total. Ces patients doivent être étroitement surveillés et un ajustement de la posologie doit être envisagé.

Santé sexuelle

Voir la section TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée auprès des femmes enceintes. Le tacrolimus traverse la barrière placentaire et un fœtus exposé au tacrolimus *in utero* peut être à risque de prématurité, de malformations ou d'anomalies congénitales, d'insuffisance pondérale à la naissance et de détresse fœtale. L'utilisation de tacrolimus durant la grossesse est associée à des accouchements prématurés, de l'hyperkaliémie néonatale et un dysfonctionnement rénal.

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

Le tacrolimus peut aggraver l'hypertension chez les femmes enceintes et accentuer la prééclampsie. Surveillez et contrôlez la pression artérielle.

Les femmes et les hommes en âge de procréer doivent envisager l'utilisation d'un moyen de contraception approprié avant de commencer le traitement avec du tacrolimus.

ENVARUSUS PA ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si le bénéfice potentiel pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus.

7.1.2 Allaitement

Les données chez l'humain démontrent que le tacrolimus est excrété dans le lait. En raison du risque de réactions indésirables graves causées par le tacrolimus chez les nourrissons, il faut choisir entre l'interruption de l'allaitement ou du traitement, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

7.1.3 Enfants

Enfants (<18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée dans la population pédiatrique. Cette indication n'est donc pas autorisée.

7.1.4 Personnes âgées

Un nombre limité de patients âgés de 65 ans et plus ont participé aux essais cliniques portant sur ENVARUSUS PA. Il n'existe actuellement aucune preuve indiquant que la dose devrait être ajustée chez les patients âgés uniquement sur la base de l'âge. En général, la prudence est de rigueur lors de la sélection de la dose chez les patients âgés, compte tenu de la fréquence plus élevée de la diminution de la fonction rénale, hépatique ou cardiaque, et des maladies ou traitements médicamenteux concomitants.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus couramment rapportés avec le tacrolimus sont : diarrhée, infection des voies urinaires, anémie, hypertension, constipation.

8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques

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

Reins

Une analyse intégrée de quatre (4) études de phase 2 et de deux (2) études de phase 3 chez des receveurs *de novo* et chez des greffés rénaux stables a permis de comparer l'innocuité (ENVARUSUS PA^{MC} versus formulation à libération immédiate). Parmi les 1049 patients randomisés dans les études regroupées, 551 patients étaient dans le groupe ENVARUSUS PA et 498 dans le groupe de formulation à libération immédiate.

Tableau 4: EIT survenus chez ≥ 15% des receveurs d'allogreffe de reins traités par ENVARUSUS PA, par terme préférentiel

	ENVARUSUS PA n = 460 (%)	Prograf [®] n = 464 (%)	Total n = 924 (%)
Nombre de patients avec ≥1 EIT	427 (92,8%)	432 (93,1%)	859 (93,0%)
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Anémie	87 (18,9%)	94 (20,3%)	181 (19,6%)
Affections gastro-intestinales			
Diarrhée	120 (26,1%)	124 (26,7%)	244 (26,4%)
Constipation	71 (15,4%)	83 (17,9%)	154 (16,7%)
Infections et infestations			
Infection des voies urinaires	92 (20,0%)	102 (22,0%)	194 (21,0%)
Affections vasculaires			
Hypertension	78 (17,0%)	80 (17,2%)	158 (17,1%)

EIT : Effets indésirables survenus au cours du traitement

Les EIT ont été codés conformément au Dictionnaire médical des affaires réglementaires (MedDRA) version 14.0.

« Au cours du traitement » a été défini comme tout EI ayant débuté après la première dose et dans les 30 jours suivant la dernière dose du médicament à l'étude.

Les effets indésirables survenus au cours du traitement (EIT) les plus couramment observés chez les patients ayant subi une transplantation de rein recevant ENVARUSUS PA étaient les

tremblements, le diabète, l'élévation des taux sanguins de créatinine et les infections des voies urinaires avec 51 (11,1%), 39 (8,5%), 19 (4,1%) et 11 (2,4%) patients, respectivement.

Sept cas (1.5%) d'EIT avec un résultat fatal chez les patients ayant subi une transplantation de rein recevant ENVARSUS PA sont survenus dans les études de phase 2 et 3 regroupées, sans égard à l'évaluation de causalité. Les EIT fatals comprenaient : arrêt cardiaque (n = 2; 0,4%), infarctus aigu du myocarde (n = 1; 0,2%), insuffisance cardiopulmonaire (n = 1; 0,2%), septicémie bactérienne (n = 1; 0,2%), détresse respiratoire (n = 1; 0,2%) et lymphome (n = 1; 0,2%).

Foie

Une analyse intégrée de deux (2) études de phase 2 chez des greffés hépatiques *de novo* et des greffés hépatiques stables a permis la comparaison de données d'innocuité (ENVARSUS PA versus formulation à libération immédiate). Sur les 117 patients randomisés dans les études regroupées, 88 patients étaient dans le groupe ENVARSUS PA et 29 dans le groupe de formulation à libération immédiate.

Tableau 5: EIT survenus chez ≥ 15% des receveurs d'allogreffe de foie traités avec ENVARSUS PA, par terme préférentiel

	ENVARSUS PA n = 88 (%)	Prograf® n = 29 (%)	Total n = 117 (%)
Nombre de patients avec ≥1 EIT	78 (88,6%)	29 (100,0%)	107 (91,5%)
Affections gastro-intestinales			
Diarrhée	20 (22,7%)	11 (37,9%)	31(26,5%)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Œdème périphérique	18 (20,5%)	10 (34,5%)	28 (23,9%)
Fatigue	20 (22,7%)	3 (10,3%)	23 (19,7%)
Affections du système nerveux			
Maux de tête	23 (26,1%)	11 (37,9%)	34 (29,1%)

Les EIT les plus communs tel que rapportés chez les patients transplantés du foie recevant ENVARSUS PA étaient les tremblements et les maux de tête, chacun avec 11,4% des patients.

8.3 Effets indésirables moins communs identifiés lors des essais cliniques

Les effets indésirables suivants ont aussi été rapportés au cours des essais cliniques portant sur des greffés traités par ENVARSUS PA, à une fréquence de ≥ 1% à < 15%.

Affections hématologiques et du système lymphatique: Neutropénie fébrile, hyperbilirubinémie, anémie ferriprive, leucocytose, leucopénie, neutropénie, polycythémie, thrombocytopénie

Affections cardiaques: Angine de poitrine, fibrillation auriculaire, souffle cardiaque, malaise

thoracique, douleur thoracique, infarctus du myocarde, palpitations, extrasystoles supraventriculaires, tachycardie

Affections de l'oreille et du labyrinthe: Surdit e unilatérale, douleur à l'oreille, baisse de l'acuité auditive, acouphène

Affections endocriniennes: Saignements utérins dysfonctionnels, hyperparathyroïdie

Affections oculaires: Inflammation de l' eil, glaucome, augmentation du larmoiement

Affections gastro-intestinales: Abscès abdominal, inconfort abdominal, distension abdominale, hernie abdominale, douleur abdominale, douleur abdominale inférieure, douleur abdominale supérieure, inconfort anorectal, entérite à cytomégalovirus, bouche sèche, dyspepsie, flatulence, gastro-entérite, reflux gastro-œsophagien, hoquet, hernie inguinale, ulcères buccaux, nausée, candidose buccale, candidose œsophagienne, douleur oropharyngée, hémorragie rectale, obstruction de l'intestin grêle, mal de dents, vomissements

Troubles généraux et anomalies au site d'administration: Asthénie, frissons, fatigue, œdème généralisé, altération de la cicatrisation, irritabilité, léthargie, malaise, sueurs nocturnes, œdème, œdème périphérique, douleur, pyrexie, écoulement de sécrétion

Affections hépatobiliaires: Ascite, sténose des voies biliaires, dilatation biliaire, drainage biliaire, trouble des voies biliaires, cholestase, hypertransaminasémie, hypoalbuminémie, jaunisse

Affections du système immunitaire: Bronchite allergique, allergie saisonnière, enflure du visage

Infections et infestations: Aspergillose, bactériémie, infection par le virus BK, teigne corporelle, candidose, cellulite, infection à cytomégalovirus, syndrome du cytomégalovirus, virémie   cytomégalovirus, infection liée à un instrument médical, infection entérococcique, infection urinaire à *Escherichia*, infection fongique, infection fongique cutanée, hépatite C, infection par le virus de l'herpès, herpès zoster, herpès oral, péritonite bactérienne, pneumonie, infection des voies respiratoires, septicémie, phlébite septique, abcès dentaire, infection des voies respiratoires supérieures, infection des voies urinaires, urosepsie

Lésions, intoxications et complications procédurales: Thrombose de la fistule artérioveineuse, décharge du site du cathéter, complications du rein greffé, contusion, occlusion du dispositif, excoriation, complication du greffon, dysfonction du greffon, douleur au site d'implantation, complication au site d'incision, érythème au site d'incision, hémorragie au site d'incision, douleur au site d'incision, drainage incisionnel, extravasation du site de perfusion, lacération, surdosage, néphropathie associée au polyomavirus, complication post-opératoire, œdème post-opératoire, douleur procédurale, lésion de reperfusion, s rome, toxicité pharmacothérapeutique, rejet de la greffe, douleur au site de ponction vasculaire, virémie, plaie, complication de la plaie, infection de la plaie

Investigations: Alanine aminotransférase augmentée, bruits respiratoires anormaux, augmentation de l'albumine sanguine, augmentation de la phosphatase alcaline sanguine, augmentation de la créatinine sanguine, augmentation de l'urée sanguine, augmentation de la gamma-glutamyl transférase, augmentation des enzymes hépatiques, augmentation du

magnésium sanguin, augmentation du taux de médicament immunosuppresseur, test de la fonction hépatique anormal, saturation d'oxygène diminuée, diminution du nombre de plaquettes, réaction en chaîne de la polymérase, diminution des protéines totales, augmentation des transaminases, diminution du poids, augmentation du poids, augmentation du nombre de globules blancs

Troubles du métabolisme et de la nutrition: Acidose, désordre grassex, perte d'appétit, déshydratation, diabète sucré, complication diabétique, dyslipidémie, surcharge liquidienne, hypercalcémie, hypercholestérolémie, hyperglycémie, hyperkaliémie, hyperlipidémie, hyperphosphatémie, hyperuricémie, hypertriglycéridémie, hypocalcémie, hypoglycémie, hypokaliémie, hypomagnésémie, hyponatrémie, hypophosphatémie, carence en fer, carence en magnésium, malnutrition, acidose métabolique, obésité, fracture par compression de la colonne vertébrale, diabète de type 2, carence en vitamine D

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif: Arthralgie, masse axillaire, douleur dorsale, douleur osseuse, goutte, enflure des articulations, spasmes musculaires, contractions musculaires, douleurs thoraciques musculosquelettiques, douleurs musculosquelettiques, raideur musculosquelettique, myalgie, cervicalgie, ostéopénie, ostéoporose, douleur aux extrémités, sciatique

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées: Carcinome basocellulaire, cancer biliaire métastatique, néoplasme métastatique

Affections du système nerveux: Agitation, désorientation, étourdissements, dysesthésies, troubles de la marche, maux de tête, hypoesthésie, migraine, faiblesse musculaire, paresthésie, tremblements, vision trouble, acuité visuelle réduite

Affections psychiatriques: Rêves anormaux, anxiété, aphasie, état confusionnel, dépression, insomnie, insomnie modérée, sautes d'humeur, troubles du sommeil, somnolence

Affections du rein et des voies urinaires: Anurie, bactériurie asymptomatique, bactériurie, spasme de la vessie, chromaturie, dysurie, douleur au flanc, taux de filtration glomérulaire diminué, rejet de greffe rénale, hématurie, néphropathie toxique, oligurie, polyurie, protéinurie, pyélonéphrite, insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë, nécrose tubulaire rénale, rhinite, rétention urinaire, obstruction des voies urinaires

Affections des organes de reproduction et du sein: Hyperplasie bénigne de la prostate, dysfonction érectile, diminution de la libido, ménométrorragie, hémorragie pénienne, hypertension pulmonaire, œdème scrotal

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: Atélectasie, bronchite, toux, dyspnée, hypoxie, sécrétion accrue des voies aériennes supérieures, grippe, congestion nasale, rhinopharyngite, douleur thoracique non cardiaque, érythème pharyngé, pharyngite, épanchement pleural, toux productive, pyothorax, râles, maladie pulmonaire restrictive, ronchi, congestion des sinus, sinusite

Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Acné, alopécie, ulcère de décubitus, ecchymose, eczéma, érythème, folliculite, lésion cutanée précancéreuse, prurit, prurit généralisé, éruption cutanée, gale, lésion cutanée, ulcère de la peau

Affections vasculaires: Choc cardiogénique, coagulopathie, cushing, thrombose veineuse profonde, hémorroïdes, hématome hépatique, hypertension, hypotension, lymphocèle, froideur périphérique, sténose de l'artère rénale, infarctus splénique, syncope, hématome au site de ponction vasculaire

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Tableau 6: Incidence de tests de laboratoire potentiellement cliniquement significatifs prédéfinis, dans les 12 mois suivant la randomisation des patients transplantés - Programme clinique d'ENVARUSUS PA

Paramètre et critère	Receveur de reins	Receveurs de foie
	N = 460	N = 88
	Nouveau cas/À risque - n/N (%)	Nouveau cas/À risque - n/N (%)
Glycémie à jeun ≥ 126 mg/dL (6,993 mmol/L)	84/241 (34,85%)	7/50 (14,00%)
Plaquettes $< 100 \times 10^9$ cellules/L	15/442 (3,39%)	5/58 (8,62%)
Globules blancs $< 2,0 \times 10^9$ cellules/L	18/452 (3,98%)	6/87 (6,90%)
AST ≥ 100 U/L	2/436 (0,46%)	5/62 (8,06%)
ALT ≥ 100 U/L	7/434 (1,61%)	5/61 (8,20%)
DFG < 30 mL/min/1,73m ² basé sur MDRD7	22/410 (5,37%)	4/86 (4,65%)
Cholestérol total ≥ 240 mg/dL (6,216 mmol/L)	45/388 (11,60%)	
Cholestérol LDL ≥ 190 mg/dL (4,920 mmol/L)	11/397 (2,77%)	
Triglycérides ≥ 200 mg/dL (2,258 mmol/L)	110/357 (30,81%)	

8.5 Effets indésirables observés dans les études cliniques (enfants)

Les études cliniques portant sur ENVARUSUS PA n'incluaient pas de patients pédiatriques.

8.6 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été signalés depuis la mise en marché du tacrolimus. Étant donné que ces effets sont déclarés volontairement par une population de taille indéterminée, il n'est pas toujours possible d'estimer de façon fiable leur fréquence ou d'établir le lien de causalité avec le médicament.

Affections hématologiques et lymphatique: Agranulocytose, diminution du fibrinogène sanguin, coagulation intravasculaire disséminée, anémie hémolytique, syndrome hémolytique et urémique, pancytopénie, temps de thromboplastine partielle activée prolongée, aplasie érythrocytaire pure, purpura thrombocytopénique, purpura thrombotique thrombocytopénique

Affections cardiaques: Fibrillation auriculaire, flutter auriculaire, arythmie cardiaque, arrêt cardiaque, électrocardiogramme onde T anormale, thrombose veineuse profonde des membres, bouffées vasomotrices, hypertrophie myocardique, infarctus du myocarde, ischémie myocardique, épanchement péricardique, allongement de l'intervalle QT, extrasystoles supraventriculaires, tachycardie supraventriculaire, torsade de pointes, fibrillation ventriculaire

Affections de l'oreille: Baisse de l'acuité auditive incluant la surdité

Affections oculaires: Cécité, photophobie, atrophie optique

Affections gastro-intestinales: Colite, dysphagie, perforation gastro-intestinale, altération de la vidange gastrique, obstruction intestinale, ulcères buccaux, péritonite, ulcères d'estomac

Affections hépatobiliaires: Sténose des voies biliaires, cholangite, cirrhose, foie gras, cytolysé hépatique, insuffisance hépatique, nécrose hépatique, stéatose hépatique, jaunisse, pancréatite hémorragique, pancréatite nécrosante, maladie hépatique veino-occlusive

Réactions d'hypersensibilité: Hypersensibilité, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, urticaire

Affections du système immunitaire: Réaction du greffon contre l'hôte (aiguë et chronique)

Troubles du métabolisme et de la nutrition: Glycosurie, augmentation de l'amylase, pancréatite

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif: Myalgie, polyarthrite, rhabdomyolyse

Néoplasmes: Leucémie, lymphome y compris syndrome lymphoprolifératif associé à l'EBV, syndrome lymphoprolifératif post-transplantation (SLPG)

Affections du système nerveux: Syndrome du canal carpien, infarctus cérébral, coma, dysarthrie, paralysie flasque, hémiparésie, troubles mentaux, mutisme, compression nerveuse, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR), leucoencéphalopathie multifocale progressive (LMP) parfois fatale, quadriplégie, trouble de la parole, état de mal épileptique, syncope

Affections du rein et des voies urinaires: Insuffisance rénale aiguë, cystite hémorragique, syndrome hémolytique et urémique, trouble de la miction

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: Syndrome de détresse respiratoire aiguë, maladie pulmonaire interstitielle, infiltration pulmonaire, hypertension pulmonaire, détresse respiratoire, insuffisance respiratoire

Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Hyperpigmentation, photosensibilité

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Aperçu

Le tacrolimus n'induit et n'inhibe pas le CYP3A4 ni aucune autre isoenzyme majeure du CYP.

Puisque le tacrolimus est principalement métabolisé par les enzymes du CYP3A, des médicaments ou des substances connus pour inhiber ces enzymes peuvent augmenter les concentrations de tacrolimus dans le sang total. Les médicaments connus pour induire les enzymes CYP3A peuvent diminuer les concentrations de tacrolimus dans le sang total. En cas d'administration concomitante d'ENVARUS PA^{MC} avec des inhibiteurs puissants du CYP3A (p. ex. : télaprévir, bocéprévir, ritonavir, kétoconazole, itraconazole, voriconazole,

clarithromycine) ou d'inducteurs puissants du CYP3A (p. ex., rifampine, rifabutine), il est recommandé de procéder à un ajustement de la posologie ainsi qu'une surveillance subséquente fréquente des concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total et des effets indésirables associés au tacrolimus.

À une certaine dose d'acide mycophénolique (AMP), l'administration concomitante d'ENVARUSUS PA donne lieu à une exposition plus marquée à l'AMP que ce que l'on observe suivant l'administration concomitante de cyclosporine, car la cyclosporine interrompt la recirculation entérohépatique de l'AMP, contrairement au tacrolimus. Surveillez les effets indésirables associés à l'AMP et réduisez la dose de produits d'acide mycophénolique administrés en concomitance, au besoin.

9.2 Interactions médicament-médicament

Les interactions d'ENVARUSUS PA avec d'autres médicaments n'ont pas été établies. Par conséquent, les interactions médicamenteuses décrites ci-dessous sont basées sur des données générées avec d'autres produits de tacrolimus.

Tableau 7: Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Classe et/ou nom du médicament	Effet	Commentaire clinique
Inducteurs puissants du CYP3A tels que: <ul style="list-style-type: none"> - antimycobactériens (p. ex., rifampicine, rifabutine) - anticonvulsivants (p. ex., phénytoïne, carbamazépine et phénobarbital) - millepertuis 	↓ tacrolimus	Peut augmenter le risque de rejet. Surveillez les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total et augmentez la dose d'ENVARUSUS PA si nécessaire.
Inducteurs légers ou modérés du CYP3A, tels que: <ul style="list-style-type: none"> - méthylprednisolone - prednisone 	↓ tacrolimus	Surveillez les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total et ajustez la dose d'ENVARUSUS PA si nécessaire.
Inhibiteurs puissants du CYP3A tels que: <ul style="list-style-type: none"> - inhibiteurs de protéase (p. ex., nelfinavir, télaprévir, bocéprévir, ritonavir) - antifongiques azolés (p. ex., voriconazole, posaconazole, itraconazole, kétoconazole) - antibiotiques (par ex. clarithromycine, troléandomycine, chloramphénicol) - néfazodone 	↑ tacrolimus	Peut augmenter le risque d'effets indésirables graves. Surveillez les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total et réduisez la dose d'ENVARUSUS PA si nécessaire.

Classe et/ou nom du médicament	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs légers ou modérés du CYP3A, tels que: <ul style="list-style-type: none"> - antibiotiques (par ex. érythromycine) - inhibiteurs des canaux calciques (par ex. vérapamil, diltiazem, nifédipine, nicardipine) - amiodarone - danazol - éthinylestradiol - cimétidine - lansoprazole et oméprazole - antifongiques azolés (par ex. : clotrimazole, fluconazole) 	↑ tacrolimus	Peut augmenter le risque d'effets indésirables graves. Surveillez les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total et réduisez la dose d'ENVARUSUS PA si nécessaire.
Autres médicaments, tels que: <ul style="list-style-type: none"> - antiacides d'hydroxyde de magnésium et d'aluminium - métoclopramide 	↑ tacrolimus	Peut augmenter le risque d'effets indésirables graves. Surveillez les concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total et réduisez la dose d'ENVARUSUS PA si nécessaire.
Sirolimus		L'utilisation du sirolimus avec le tacrolimus dans les études portant sur des receveurs <i>de novo</i> de greffe de foie était associée à une augmentation de la mortalité, de la perte du greffon et des thromboses de l'artère hépatique (THA). L'utilisation du sirolimus avec le tacrolimus chez les transplantés cardiaques était associée à un risque accru d'insuffisance rénale, de complications de la cicatrisation et de diabète insulino-dépendant post-transplantation.

ENVARUSUS PA et les vaccins

Les immunosuppresseurs peuvent affecter la vaccination. Par conséquent, pendant le traitement par ENVARUSUS PA, la vaccination peut être moins efficace. L'utilisation de vaccins vivants doit être évitée; les vaccins vivants incluent, entre autres, les vaccins contre la grippe (intranasal), la rougeole, les oreillons, la rubéole, la polio (oral), le BCG, la fièvre jaune, la varicelle et la typhoïde TY 21a.

9.3 Interactions médicament-aliment

Alcool: La consommation d'alcool avec ENVARUSUS PA peut altérer la vitesse de libération du tacrolimus et/ou altérer les propriétés pharmacocinétiques ainsi que l'efficacité et l'innocuité d'ENVARUSUS PA. Par conséquent, les boissons alcoolisées doivent être évitées.

Jus de pamplemousse/pamplemousse: Le pamplemousse et son jus inhibent les enzymes CYP3A, ce qui entraîne une augmentation des concentrations résiduelles de tacrolimus dans le sang total, augmentant ainsi le risque de réactions indésirables graves. Les patients traités par du tacrolimus doivent éviter de consommer du pamplemousse ou boire du jus de pamplemousse.

Petit-déjeuner riche en gras et en calories: Suite à l'administration concomitante d'un petit-déjeuner riche en gras et en calories, le taux et le degré d'absorption du tacrolimus diminuent par rapport à une administration à jeun (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

9.4 Interactions médicament-plante médicinale

Millepertuis (*Hypericum perforatum*): Le millepertuis induit les enzymes du CYP3A et peut diminuer les concentrations de tacrolimus dans le sang total. Il est recommandé de surveiller les concentrations dans le sang total et de modifier la posologie du tacrolimus lorsque du millepertuis est administré en concomitance.

9.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

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

9.6 Interactions médicament-style de vie

Comme c'est le cas avec les autres immunosuppresseurs, en raison du risque potentiel d'apparition de mélanomes, l'exposition à la lumière du soleil et à la lumière ultraviolette (UV) doit être limitée en portant des vêtements protecteurs et en utilisant un écran solaire à indice de protection élevé.

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le tacrolimus est un macrolide de lactone immunosuppresseur, extrait du champignon *Streptomyces tsukubaensis*. Il appartient au groupe pharmacothérapeutique des inhibiteurs de la calcineurine.

Au niveau moléculaire, les effets du tacrolimus semblent être médiés par la liaison à une protéine cytosolique (FKBP12) responsable de l'accumulation intracellulaire du composé. Le complexe FKBP12-tacrolimus se lie de manière spécifique et compétitive à la calcineurine (sérine thréonine phosphatase dépendante du calcium et de la calmoduline), ce qui entraîne une inhibition dépendante du calcium des voies de transduction du signal des cellules T, c'est-à-dire la déphosphorylation et la translocation nucléaire de divers facteurs nucléaires tels que la sous-unité cytosolique du facteur nucléaire des cellules T activées (NFAT) et le facteur nucléaire kappa-amplificateur de la chaîne légère des cellules B activées (NFkB). Ainsi survient l'inhibition de la transcription d'un ensemble discret de gènes de lymphokine comprenant ceux codant

pour IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IFN- γ , GM-CSF, TNF- α et des proto-oncogènes tels que c-myc et c-rel. La suppression de l'activation des lymphocytes T inhibe la formation de lymphocytes cytotoxiques, régulant ainsi à la baisse les processus responsables du rejet aigu de la greffe. Le tacrolimus inhibe également l'activation et la prolifération T-dépendante des lymphocytes B.

10.2 Pharmacodynamique

Le tacrolimus est un agent immunosuppresseur puissant et son activité a été démontrée dans les études *in vitro* et *in vivo*. En particulier, le tacrolimus inhibe la formation de lymphocytes cytotoxiques, qui sont principalement responsables du rejet de la greffe. Le tacrolimus inhibe l'activation des cellules T et la prolifération T-dépendante des lymphocytes B, ainsi que la formation de lymphokines (telles que les interleukines [IL] -2, -3 et l'interféron gamma) et l'expression du récepteur de l'IL-2.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 8: Résumé des paramètres pharmacocinétiques d'ENVARUSUS PA

	N	Dose	Jour	Paramètres pharmacocinétiques			
				C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	ASC ₀₋₂₄ (ng•hr/mL)	C ₂₄ (ng/mL)
Volontaires sains, dose unique	25	5 mg	1	12,21 ± 4,84	6,00 (1,00 – 10,00)	143,02 ± 54,22	3,91 ± 1,74
	24	7 mg	1	16,73 ± 5,22	6,00 (1,00 – 12,00)	212,67 ± 77,28	6,11 ± 2,57
	25	10 mg	1	24,91 ± 7,15	6,00 (3,00 – 8,00)	307,04 ± 98,04	8,63 ± 3,43
Receveurs de reins <i>de novo</i>	31	*	1	11,56 ± 6,83	11,97 (4,02 – 24,0)	131,04 ± 76,73	5,70 ± 3,74
	29		7	27,41 ± 17,53	6,00 (1,52 – 12,10)	319,85 ± 124,07	9,18 ± 4,26
	28		14	28,21 ± 13,68	4,00 (1,33 – 8,07)	349,31 ± 112,41	10,37 ± 4,24
Receveurs de foie <i>de novo</i>	29	**	1	5,95 ± 3,46	12,00 (1,48 – 24,2)	68,18 ± 37,40	3,22 ± 2,39
	23		7	17,15 ± 7,90	4,00 (0,00 – 12,00)	251,29 ± 102,60	7,33 ± 3,54
	21		14	21,30 ± 9,93	4,00 (1,00 – 16,00)	279,59 ± 139,86	7,41 ± 4,17
Receveurs de reins stables	47	***	14	13,45 ± 4,84	6,00 (1,00 – 16,00)	215,71 ± 63,14	6,96 ± 2,32
	46		21	13,94 ± 5,84	6,00 (1,5 – 16,00)	218,03 ± 68,23	6,94 ± 2,20
Receveurs de foie stables	57	***	14	12,49 ± 4,06	6,31 ± 3,47	195,06 ± 59,00	6,37 ± 2,38
	56		21	13,70 ± 5,95	5,92 ± 3,31	215,66 ± 79,40	6,85 ± 2,63

* Dose initiale de 0,14 mg/kg/jour chez les patients non-noirs et de 0,17 mg/kg/jour chez les patients noirs, ajustée pour atteindre les concentrations thérapeutiques résiduelles de tacrolimus (7-20 ng/ml)

** Dose initiale de de 0,07 à 0,11 mg/kg chez les patients non-noirs; 0,09 à 0,13 mg/kg chez les patients noirs, ajustée pour atteindre les concentrations thérapeutiques résiduelles de tacrolimus (5-20 ng/ml)

*** Multiplicateur de conversion de dose de 0,7 à partir d'une formulation de tacrolimus une fois par jour (concentrations résiduelles thérapeutiques minimales de tacrolimus chez les patients stables: 5-15 ng/mL)

Absorption : L'absorption du tacrolimus par le tractus gastro-intestinal après l'administration orale est incomplète et variable. La formulation d'ENVARUSUS PA prolonge et augmente l'absorption de tacrolimus dans le sang par rapport à d'autres formulations de tacrolimus. Chez les sujets sains, la biodisponibilité orale d'ENVARUSUS PA était supérieure d'environ 50% à celle des préparations à libération immédiate et des autres formulations à libération prolongée de tacrolimus à l'état d'équilibre. Chez les sujets sains ayant reçu des doses uniques d'ENVARUSUS

PA allant de 5 mg à 10 mg, la ASC et la C_{24} moyennes du tacrolimus ont augmenté linéairement et la demi-vie d'élimination n'a pas changé avec l'augmentation des doses.

Effet de la nourriture

Suivant l'administration d'une dose unique de 5 mg d'une formulation expérimentale d'ENVARUSUS PA après un petit déjeuner riche en gras et en calories chez 26 sujets sains (hommes et femmes), l'ASC et la C_{max} ont été réduites d'environ 55% et 22% respectivement, alors que le temps pour atteindre la concentration plasmatique maximale (T_{max}) était similaire comparativement à l'administration d'ENVARUSUS PA à jeun.

Distribution : Après l'absorption, le tacrolimus est principalement distribué aux érythrocytes et est fortement lié aux protéines (environ 99%) d'albumine et de glycoprotéine alpha-1-acide. Le tacrolimus est largement distribué dans la plupart des tissus du corps. Les données humaines montrent que le tacrolimus traverse le placenta. Le tacrolimus est excrété dans le lait maternel humain.

Métabolisme : Le tacrolimus est largement métabolisé dans le foie et l'intestin grêle par les enzymes du système 3A du cytochrome P-450 (CYP3A), notamment le CYP3A2 de rat et les CYP3A4 et CYP3A5 humains. La déméthylation et l'hydroxylation ont été identifiées comme les principaux mécanismes de biotransformation *in vitro*. La 13-O-déméthylation était le principal métabolite identifié *in vitro* dans les microsomes du foie humain. Dans les études *in vitro*, un métabolite de 31-déméthyle a montré la même activité que le tacrolimus; les métabolites 13-déméthyle, 15-déméthyle et 15 et 31-double déméthylés se sont avérés avoir une activité inférieure à 10%.

Élimination : Après l'administration orale, les métabolites du tacrolimus sont principalement éliminés par excrétion fécale (93%). L'excrétion rénale joue seulement un faible rôle dans l'élimination du tacrolimus, représentant $\leq 2\%$ de la dose administrée.

Le taux de clairance du tacrolimus est faible. La clairance corporelle totale de tacrolimus moyenne chez l'adulte est d'environ 2,25 L / h chez les sujets sains, de 6,7 L / h chez les transplantés rénaux et de 4,05 L / h chez les transplantés hépatiques.

La demi-vie d'élimination du tacrolimus après administration orale de 2 mg d'ENVARUSUS PA une fois par jour pendant 10 jours était de $31,0 \pm 8,1$ heures (moyenne \pm écart-type) chez 25 sujets sains.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : Les comprimés d'ENVARUSUS PA ne sont pas indiqués chez les enfants.

Personnes âgées : Il n'y a aucune évidence suggérant que le dosage devrait être ajusté chez les patients âgés.

Sexe : Aucune étude formelle visant à évaluer la pharmacocinétique du tacrolimus en fonction du sexe n'a été menée. Aucune différence en termes d'exposition systémique au tacrolimus entre le sexe des sujets n'a été observée au cours du programme clinique d'ENVARUSUS PA.

Origine ethnique : Les données provenant de l'administration de tacrolimus chez des patients transplantés rénaux indiquent que les patients noirs afro-américains peuvent nécessiter des doses plus élevées pour atteindre des concentrations sanguines résiduelles comparables à celles des caucasiens.

Sur la base des résultats des essais cliniques portant sur ENVARUSUS PA, il a été déterminé que les patients noirs afro-américains passant d'une formulation à libération immédiate (formulation à prise deux fois par jour) à ENVARUSUS PA nécessitent une réduction de dose moins importante (~ 15%), soit une conversion de 1 mg: 0,85 mg (formulation à libération immédiate: ENVARUSUS PA) par rapport aux patients caucasiens qui nécessitent généralement ~30% de réduction de dose.

Insuffisance hépatique : La pharmacocinétique du tacrolimus a été établie chez 6 patients présentant un dysfonctionnement hépatique léger (score de Pugh moyen: 6,2) à la suite de l'administration d'une dose unique de tacrolimus par voie intraveineuse et par voie orale (sous forme de tacrolimus à libération immédiate). La clairance moyenne du tacrolimus chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique léger n'était pas substantiellement différente de celle observée chez les sujets sains.

La pharmacocinétique du tacrolimus a été étudiée chez 6 patients présentant un dysfonctionnement hépatique sévère (score de Pugh moyen: >10). La clairance moyenne était significativement plus faible chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique sévère, quelle que soit la voie d'administration. Une surveillance fréquente des concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus est nécessaire, en particulier chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. En raison de la clairance réduite et de la demi-vie prolongée, les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Pugh \geq 10) peuvent nécessiter des doses plus faibles de tacrolimus.

Insuffisance rénale : La pharmacocinétique du tacrolimus après une administration unique de tacrolimus (sous forme de perfusion intraveineuse continue) a été déterminée chez 12 patients (7 non dialysés et 5 dialysés, créatinine sérique de $3,9 \pm 1,6$ et $12,0 \pm 2,4$ mg/dL, respectivement) avant leur transplantation rénale. Les paramètres pharmacocinétiques obtenus étaient similaires pour les deux groupes. La clairance moyenne du tacrolimus chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal était similaire à celle observée chez les sujets normaux. Cependant, en raison de son potentiel de néphrotoxicité, une surveillance fréquente de la fonction rénale est recommandée; la dose de tacrolimus doit être réduite si nécessaire. Chez les greffés rénaux souffrant d'oligurie post-opératoire, la dose initiale de tacrolimus doit être administrée au plus tôt 6 heures et dans les 48 heures suivant la transplantation, mais peut être retardée jusqu'à ce que la fonction rénale montre des signes d'amélioration.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver entre 15-25°C, dans la bouteille d'origine pour protéger de la lumière.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

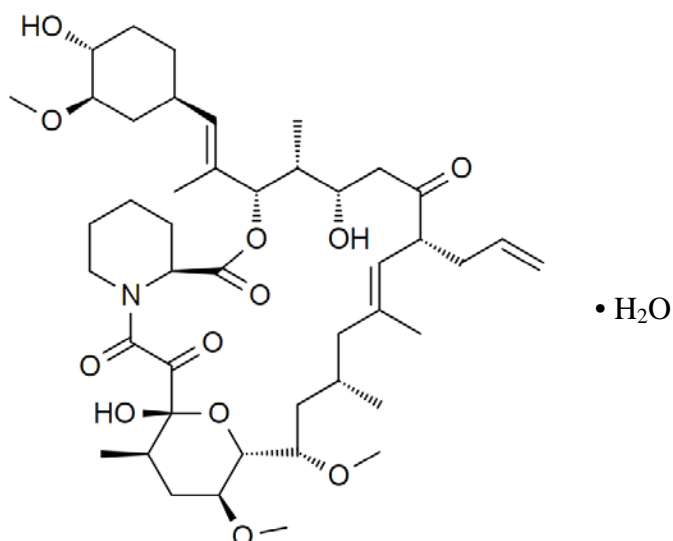
Substance pharmaceutique

Nom propre : tacrolimus

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{44}H_{69}NO_{12} \cdot H_2O$, 822 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Cristaux ou poudre cristalline, de couleur blanche à blanc-cassé. Le tacrolimus est soluble dans le méthanol, l'éthanol, l'acétone, l'acétate d'éthyle et le chloroforme. Insoluble dans l'eau.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Méthodologie et aspects démographiques de l'étude

Tableau 9: Résumé des données démographiques des études cliniques chez les greffés rénaux

No de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (ET)	Sexe
2017	Phase 2, ouvert, multicentrique, randomisée	<p>ENVARUSUS PA^{MC} qd, dose initiale: 0,14 mg/kg/jour (0,17mg/kg/jour pour les patients noirs)</p> <p>ou</p> <p>Capsules de Prograf® bid, dose initiale: 0,2 mg/kg/jour</p> <p>Les doses de médicaments ont été ajustées pour maintenir les concentrations résiduelles cibles de tacrolimus entre 7 et 20ng/mL.</p> <p>Première dose dans les 48 heures suivant la transplantation</p> <p>Administration orale</p> <p>12 mois</p>	<p>Greffés rénaux <i>de novo</i> (≥18 ans)</p> <p>ENVARUSUS PA: n=32</p> <p>Prograf®: n=31</p>	47,7 (12,9)	<p>♂: 43 (68,3%)</p> <p>♀: 20 (31,7%)</p>
3001	Phase 3, ouverte, multicentrique, prospective, randomisée, avec deux groupes en parallèle	<p>Capsules de Prograf® bid, ≥ 0,2 mg/kg/jour</p> <p>ENVARUSUS PA qd, facteur de conversion 0,7 (0,85 pour les patients noirs)</p> <p>Les doses de médicaments ont été ajustées pour maintenir les concentrations résiduelles cibles de tacrolimus entre 4 et 15 ng/mL.</p> <p>Administration orale</p> <p>12 mois</p>	<p>Greffés rénaux stables (≥18 ans)</p> <p>Greffe de rein 3 mois à 5 ans avant l'enrôlement.</p> <p>ENVARUSUS PA: n=163</p> <p>Prograf®: n=163</p> <p>Historique de diabète : n=114 (35,0%)</p> <p>Rein d'un donneur décédé : n=213 (65.3%)</p>	<p>50.3 (12.61)</p> <p>Plage: 18-77</p> <p>ENVARUSUS PA: 50,4 (11,7)</p> <p>Prograf®: 50,2 (13,5)</p>	<p>♂: 219 (67,2%)</p> <p>♀: 107 (32,8%)</p>

No de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (ET)	Sexe
3002	Phase 3, double-insu, double-placébo, multicentrique, prospective, randomisée, avec deux groupes en parallèle	ENVARUSUS PA qd, dose initiale: 0,17 mg/kg/jour ou Capsules de Prograf® bid, dose initiale: 0,1 mg/kg/jour Les doses de médicaments ont été ajustées pour maintenir les concentrations résiduelles cibles de tacrolimus entre 6 et 11 ng/mL pour les 30 premiers jours, puis 4 à 11 ng/mL pour le reste de l'étude. Administration orale 12 mois	Greffés rénaux <i>de novo</i> (≥18 ans) ENVARUSUS PA: n=268 Prograf®: n=275 Diabète au moment de la greffe : n=106 (19,5%) Pas de greffe préalable : n=520 (95,8%) Greffe préalable d'un donneur décédé : 2,7%	45.8 (0.59) Plage: 18-70 ENVARUSUS PA: 44,8 (13,3) Prograf®: 46,9 (14,3)	♂: 355 (65,4%) ♀: 188 (34,6%)

ET : écart-type

Tableau 10: Résumé des données démographiques des études cliniques chez les greffés hépatiques

No de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (ET)	Sexe
2012	Phase 2, tri-séquence, ouverte, multicentrique, prospective, conversion	Prograf® (bid) pour 1 semaine, suivi de comprimés d'ENVARUSUS PA (qd) pour 2 semaines (ratio de conversion de 0,66 à 0,8) Les doses de médicaments ont été ajustées pour maintenir les concentrations résiduelles cibles de tacrolimus entre 5 et 15 ng/mL. Administration orale 7,5 semaines	Greffés hépatiques stables (≥18 ans) Greffe ≥6 mois avant l'enrôlement ENVARUSUS PA: n=59	49,8 (11,2) Plage : 20 - 66	♂: 33 (55,9%) ♀: 26 (44,1%)
2018	Phase 2, ouverte, randomisée	Comprimés d'ENVARUSUS PA (qd) Dose initiale 0,07-0,11 mg/kg/jour (0,09-0,13 mg/kg/jour)	Greffés hépatiques <i>de novo</i> (≥18 ans) ENVARUSUS PA:	54,4 (8,55) Plage: 21-72 ENVARUSUS PA:	♂*: 40 (69,0%) ♀: 18

No de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (ET)	Sexe
		pour patients noirs) ou Capsules de Prograf® (bid) dose initiale 0,10-0,15 mg/kg/jour Les doses de médicaments ont été ajustées pour maintenir les concentrations résiduelles cibles de tacrolimus entre 5 et 20 ng/mL. Administration orale 12 mois	n=29 Prograf®: n=29	54,1 (7,3) Prograf®: 54,6 (9,8)	(31,0%)

ET : écart-type

* La proportion de patients de sexe masculin était plus élevée dans le groupe ENVARSUS PA que dans le groupe Prograf® (82,8% contre 55,2%).

14.2 Résultats de l'étude

Patients transplantés rénaux

Selon l'analyse de l'échec du traitement des résultats combinés des études 3001, 3002 et 2017, le taux d'échec de l'efficacité était similaire dans les groupes ENVARSUS PA et Prograf® (formulation à libération immédiate) à 6 mois et était maintenu à 12 mois. Les principaux résultats d'efficacité sont résumés pour chacune des études dans le Tableau 11.

Tableau 11: Principaux critères d'évaluation de l'efficacité chez les patients transplantés rénaux, dans les 12 mois suivant la randomisation

Étude # Population	Principaux critères d'évaluation	Nombre de patients		Valeur p
		ENVARUSUS PA (q.d)	Prograf® (bid)	
Étude 3001 Greffés rénaux stables	Échec d'efficacité global, %	2,5%	2,5%	>0,999
	Décès	1,2%	0,6%	>0,999
	Échec de la greffe	0	0	ND
	RACB évalué localement	1,2%	1,2%	>0,999
	Perdu au suivi	0	0,6%	>0,999
Étude 3002 Greffés rénaux <i>de novo</i>	Échec du traitement, %	18,3	19,6	
	Mortalité, toutes causes	3,0	2,9	>0,999
	Échec de la greffe	3,4	4,0	0,821
	RACB	13,1	13,5	0,900
	Perdu au suivi	1,5	1,8	>0,999
Étude 2017* Greffés rénaux <i>de novo</i>	Échec du traitement, %	6,3	9,7	
	Mortalité, toutes causes	0	0	
	Échec de la greffe	0	0	
	RACB	1	2	
	Perdu au suivi	1	1	

* Les critères d'efficacité étaient des paramètres secondaires dans l'Étude 2017.

RACB: rejet aigu confirmé par biopsie

Patients transplantés hépatiques

Étude 2012

L'étude LCP-Tacro 2012 a été réalisée chez des patients transplantés hépatiques stables et les patients ont été convertis de Prograf® à ENVARUSUS PA. Cette étude était principalement une étude pharmacocinétique sans critère d'efficacité dans la méthodologie de l'étude. Cependant, dans l'étude, les paramètres d'innocuité suivants ont été surveillés tout au long de la période d'étude (52 semaines): la survie du greffon, la survie du patient et les épisodes de rejet aigu. Il n'y a pas eu de décès et aucun patient n'a subi de perte de greffe ou d'épisode de rejet aigu d'allogreffe au cours de l'étude.

La C_{max} et le pourcentage de fluctuation et de changement étaient statistiquement significativement réduits lorsque les comprimés d'ENVARUSUS PA ont été administrés qd comparativement à Prograf® bid, tandis que le T_{max} était statistiquement significativement différé. Les corrélations entre l'ASC_t et la C_{min} aux jours 14 et 21 (ENVARUSUS PA) étaient numériquement plus élevées qu'avec Prograf® (jour 7) mais la différence n'était pas statistiquement significative. Les concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus sont demeurées stables tout au long des périodes d'étude.

Étude 2018

L'étude 2018 était principalement une étude de pharmacocinétique et de surveillance de l'innocuité sur 12 mois. La proportion de patients atteignant les concentrations minimales de tacrolimus thérapeutiques à partir du jour 4 était la même avec ENVARUSUS PA (qd) et Prograf®

(bid). Les concentrations résiduelles de tacrolimus (5-20 ng / mL) ont été atteintes par une proportion similaire de patients dans les groupes ENVARSUS PA et Prograf[®], atteignant un maximum de 79,3% des patients dans les deux groupes de traitement au jour 7. Tel qu'attendu d'une formulation à libération prolongée, la vitesse à laquelle les patients du groupe ENVARSUS PA ont atteint des concentrations thérapeutiques résiduelles de tacrolimus était initialement plus faible par rapport au groupe Prograf[®].

Au total, quatre patients sont décédés au cours de l'étude (deux dans chaque groupe de traitement). Aucune autre cause de perte de greffe n'a été observée. Pour l'ensemble d'analyse mITT (n = 58), les taux cumulatifs de survie des patients et des greffes au jour 365 étaient de 90,34% pour le groupe ENVARSUS PA et de 91,10% pour le groupe Prograf[®] (p = 0,952 pour les deux comparaisons). L'incidence de RACB était faible et, au jour 365, six patients du groupe ENVARSUS PA et quatre patients du groupe Prograf[®] avaient présenté des épisodes de RACB. La sévérité de la plupart des épisodes de RACB était ≤ grade de Banff 2 avec seulement deux patients dans le groupe Prograf[®] ayant subi un RACB de grade de Banff 3. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans l'absence totale de RACB entre le groupe ENVARSUS PA et le groupe Prograf[®] (jour 180 : 79,03% contre 87,00%, jour 365: 73,76% contre 81,88%). L'incidence du rejet cliniquement suspecté et traité était faible, seuls deux patients du groupe Prograf[®] ayant présenté un léger rejet. Deux autres patients du groupe Prograf[®] ont présenté un léger rejet aigu résistant aux stéroïdes.

Dans l'ensemble, il n'y avait pas de différences significatives dans l'efficacité et l'innocuité entre ENVARSUS PA (qd) et Prograf[®] (bid).

14.3 Études comparatives de biodisponibilité

Non applicable.

15 MICROBIOLOGIE

Non applicable.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Les études de toxicité animale portant sur le tacrolimus ont été bien établies; aucune nouvelle étude n'a été menée en utilisant les comprimés à libération prolongée ENVARSUS PA^{MC}.

Les signes de toxicité générale ainsi que les organes cibles de la toxicité ont été identifiés. Les organes cibles de la toxicité comprennent les reins, le pancréas, le cœur, le système nerveux, les yeux et les organes lymphoïdes.

Génotoxicité

Le tacrolimus ne présentait aucun potentiel mutagène ou clastogène discernable dans une batterie de tests de génotoxicité standard incluant les tests de mutagénicité *in vitro*

bactérienne (*Salmonella* et *E. coli*) ou mammalienne (cellules dérivées du poumon de hamster chinois), le test de mutagénicité *in vitro* CHO/HGPRT, et des essais de clastogénicité *in vivo* chez la souris; de plus, le tacrolimus n'a pas entraîné de synthèse d'ADN non programmée dans les hépatocytes de rongeurs.

Carcinogénicité

Des études de carcinogénicité ont été menées chez le rat et la souris. Il n'y a pas eu de signe de tumorigénicité chez les souris et les rats ayant reçu du tacrolimus par voie orale pendant 80 et 104 semaines, respectivement. Les doses les plus élevées utilisées chez les souris et les rats équivalaient respectivement à 0,84 et 0,24 de l'exposition humaine chez des patients transplantés rénaux adultes stables convertis du tacrolimus à libération immédiate vers ENVARSUS PA.

Une étude de cancérogénicité cutanée de 104 semaines a été réalisée chez des souris avec un onguent de tacrolimus (0,03%-3%), équivalant à des doses de tacrolimus de 1,1-118 mg/kg/jour ou de 3,3-354 mg/m²/jour. Dans l'étude, l'incidence des tumeurs cutanées était minime et l'application topique du tacrolimus n'était pas associée à la formation de tumeurs cutanées dans des conditions d'éclairage ambiant. Cependant, à forte dose, une élévation statistiquement significative de l'incidence de lymphomes pléomorphes chez les animaux mâles (25/50) et femelles (27/50) et de l'incidence de lymphomes indifférenciés chez les femelles (13/50) a été observée dans l'étude sur la carcinogénicité cutanée chez la souris. Des lymphomes ont été observés dans l'étude de carcinogénicité cutanée chez la souris à une dose quotidienne de 3,5 mg/kg (onguent de tacrolimus à 0,1%), soit 2,5 fois l'exposition humaine chez des transplantés rénaux adultes stables convertis du tacrolimus à libération immédiate vers ENVARSUS PA. Aucune tumeur liée au médicament n'a été notée dans l'étude de carcinogénicité cutanée chez la souris à une dose quotidienne de 1,1 mg/kg (onguent de tacrolimus à 0,03%). La pertinence de l'administration topique de tacrolimus dans le cadre de l'utilisation systémique du tacrolimus est inconnue.

Les implications de ces études de carcinogénicité sont limitées. Les doses de tacrolimus administrées ont vraisemblablement induit une immunosuppression chez ces animaux, ce qui a nui à la capacité de leur système immunitaire d'inhiber la carcinogénèse.

Toxicité sur la reproduction et le développement

Le tacrolimus administré par voie orale à une dose de 1,0 mg/kg (0,9 fois la dose initiale clinique de 0,17 mg/kg/jour en fonction de la surface corporelle) chez les rats mâles et femelles, avant et pendant l'accouplement, ainsi que chez les femelles gravides pendant la gestation et la lactation, était associé à une embryoléthalité et à des effets indésirables sur la reproduction féminine, tel qu'indiqué par un taux plus élevé de pertes d'embryons avant implantation et un nombre accru de ratons non livrés et non viables. Lorsqu'administré à une dose supérieure de 3,2 mg/kg (3 fois la dose initiale clinique en fonction de la surface corporelle), le tacrolimus a été associé à une toxicité maternelle et paternelle ainsi qu'à une toxicité sur la reproduction

comprenant des effets indésirables marqués sur le cycle de l'œstrus, la parturition, la viabilité et malformations des petits.

Chez les lapines gravides, le tacrolimus à des doses orales de 0,32 et 1,0 mg/kg (0,6 et 1,9 fois la dose initiale clinique de 0,17 mg/kg/jour en fonction de la surface corporelle, respectivement) a été associé une toxicité maternelle ainsi qu'à une augmentation de l'incidence des avortements. À une dose de 1 mg/kg, les fœtus de lapin présentaient une incidence accrue de malformations (cardiaques, squelettiques, omphalocèle et agénésie de la vésicule biliaire) et des anomalies de développement.

Chez les rates gravides, le tacrolimus à des doses de 3,2 mg/kg (3 fois la dose initiale clinique de 0,17 mg/kg/jour en fonction de la surface corporelle) était associé à une toxicité maternelle, à une augmentation des résorptions tardives, à une diminution du nombre de naissances viables et à une diminution du poids et de la viabilité des petits. Le tacrolimus, administré par voie orale à des rates gravides après l'organogenèse et pendant la lactation à des doses de 1,0 et 3,2 mg/kg (0,9 et 3 fois la dose initiale en fonction de la surface corporelle, respectivement), a été associé à une réduction du poids et de la viabilité des ratons (3,2 mg/kg seulement); parmi les ratons exposés à une forte dose qui sont décédés précocement, une incidence accrue d'hydronéphrose rénale a été observée.

Altération de la fertilité

Le tacrolimus administré par voie sous-cutanée à des rats mâles pendant deux semaines à des doses de 1 ou 3 mg/kg/jour (0,95 à 2,9 fois la dose initiale clinique de 0,17 mg/kg/jour en fonction de la surface corporelle) a entraîné une diminution dépendante de la dose du nombre et la motilité des spermatozoïdes, sans effet sur la testostérone sérique, qui retourne à la normale après l'arrêt du médicament. Lorsque les mâles traités au tacrolimus dans le groupe recevant la dose de 3 mg/kg/jour ont été accouplés à des femelles n'ayant jamais reçu le médicament, une diminution du nombre de fœtus vivants associée à une perte d'implantation, probablement due à une diminution du nombre de spermatozoïdes et de leur motilité, a été observée.

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT
RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Pr **ENVARSUS PA^{MC}**

Comprimés de tacrolimus à libération prolongée

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre ENVARSUS PA et chaque fois que votre prescription est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'ENVARSUS PA.

Mises en garde et précautions importantes

- ENVARSUS PA peut accroître le risque **d'infections graves** et de **certain types de cancer, comme le cancer de la peau et des lymphomes**, qui peuvent provoquer une hospitalisation ou la mort.
- ENVARSUS PA ne doit être prescrit que par des docteurs expérimentés dans l'utilisation d'immunosuppresseurs (anti-rejet) et la gestion des greffes d'organes.

Pourquoi ENVARSUS PA est-il utilisé?

- ENVARSUS PA est utilisé pour aider à prévenir le rejet d'organe.
- Il est utilisé chez les adultes ayant reçu une greffe de rein ou de foie.
- Il est utilisé avec d'autres médicaments.
- C'est un comprimé à libération prolongée qui n'est pas identique aux capsules de tacrolimus à libération prolongée ou à libération immédiate. Votre médecin décidera quel médicament vous convient.

Comment ENVARSUS PA agit-il?

Votre système immunitaire protège votre corps des infections et corps étrangers. Lorsque vous recevez un organe, votre système immunitaire essaiera de le rejeter. ENVARSUS PA est un immunosuppresseur qui bloque certaines parties de votre système immunitaire et aide votre corps à accepter l'organe transplanté.

Quels sont les ingrédients d'ENVARSUS PA?

Ingrédient médicinal : tacrolimus

Ingrédients non médicinaux : acide tartrique, diméthicone, hydroxytoluène butylé, hypromellose, lactose monohydraté, poloxamère 188, polyéthylène glycol, stéarate de magnésium.

ENVARSUS PA est disponible en :

Comprimés de 0,75 mg, 1 mg et 4 mg.

Ne prenez pas ENVARSUS PA si:

- vous êtes allergique au tacrolimus.
- vous êtes allergique à tout ingrédient du médicament ou du contenant.

Pour aider à éviter les effets secondaires et assurer une utilisation adéquate, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre ENVARSUS PA. Informez-le de tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- avez un problème héréditaire d'intolérance au galactose, tel que le déficit en lactase de Lapp ou une malabsorption du glucose-galactose;
- avez ou avez eu un problème cardiaque, tel qu'une insuffisance cardiaque, une arythmie, un allongement congénital ou acquis de l'intervalle QT;
- avez ou avez eu une pression sanguine élevée (hypertension);
- avez ou avez eu des problèmes aux reins ou au foie;
- avez des infections;
- avez une enflure ou un œdème;
- avez ou avez eu une diarrhée.

Autres mises en garde:

ENVARSUS PA peut causer l'apparition de diabète. Votre médecin peut prescrire des tests pour surveiller votre niveau de sucre dans le sang.

Vous devriez limiter votre exposition au soleil et à la lumière ultraviolette (UV) en prenant ENVARSUS PA. Les immunosuppresseurs peuvent accroître le risque de cancer de la peau. Il faut porter des vêtements de protection et utiliser un écran solaire avec indice de protection élevé de FPS 30 ou plus. Votre docteur peut surveiller tout changement de votre peau pendant que vous prenez ENVARSUS PA.

Arrêter votre traitement peut augmenter le risque de rejet de l'organe greffé. Ne cessez pas votre traitement sauf sur avis contraire de votre médecin.

Vous ne devez recevoir aucun vaccin en prenant ENVARSUS PA. Dites à votre docteur si vous avez reçu un vaccin ou prévoyez en recevoir un.

Grossesse et allaitement: si vous êtes enceinte ou allaitez, prévoyez de tomber enceinte ou croyez l'être, ne prenez pas ce médicament sauf sur avis de votre médecin. On ne sait pas s'il peut causer du tort à votre futur bébé. ENVARSUS PA peut passer dans votre lait maternel et nuire à votre enfant.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec ENVARUSUS PA :

- L'alcool;
- Les médicaments contre le rythme cardiaque irrégulier, tel l'amiodarone;
- Les médicaments contre les infections bactériennes, tels la clarithromycine, le chloramphénicol, l'érythromycine et la troléandomycine;
- Les médicaments pour contrôler les convulsions et/ou l'épilepsie tels la phénytoïne, la carbamazépine et le phénobarbital;
- Les médicaments contre les nausées et vomissements, tel le métoclopramide;
- Les médicaments contre la tuberculose, telles la rifampicine et la rifabutine;
- Les médicaments contre les infections fongiques tels le clotrimazole, le fluconazole, le voriconazole, le posaconazole, l'itraconazole et le kétoconazole;
- Les médicaments pour traiter les inflammations ou inhiber le système immunitaire (par ex.: rejet du transplant), telles la méthylprednisolone et la prédnisone;
- Le pamplemousse et jus de pamplemousse;
- Les médicaments pour traiter l'hépatite C, tels le télaprévir et le bocéprévir;
- Les médicaments contre les problèmes d'estomac, tels la cimétidine, le lansoprazole, l'oméprazole et les antiacides (par ex.: antiacides contenant de l'hydroxyde de magnésium et d'aluminium);
- Les médicaments contre l'infection au VIH, tels le ritonavir, le nelfinavir et le saquinavir;
- Les traitements hormonaux, y compris les contraceptifs oraux, tels le danazol et l'éthinylestradiol;
- Les médicaments appelés inhibiteurs des canaux calciques pour la pression sanguine élevée, tels le vérapamil, le diltiazem, la nifédipine, la nicardipine;
- La néfazodone pour traiter la dépression;
- Le sirolimus, utilisé contre le rejet du rein transplanté;
- Le millepertuis, une plante médicinale contre la dépression.

Comment prendre ENVARUSUS PA:

Assurez-vous de recevoir le même traitement de tacrolimus chaque fois que vous renouvelez votre prescription, à moins que votre docteur n'ait changé votre formulation de tacrolimus. Consultez votre pharmacien dès que possible afin de vous assurer que vous avez le bon médicament si:

- l'aspect du médicament n'est pas comme d'habitude;
 - la dose indiquée est différente ou;
 - le nom du médicament est différent.
-
- Prenez ENVARUSUS PA tel que prescrit par votre docteur.
 - Avalez les comprimés entiers avec un liquide (de l'eau de préférence).

- Ne pas mâcher, couper ou écraser les comprimés d'ENVARSUS PA avant de les avaler. Si vous ne pouvez pas les avaler entiers, informez votre médecin.
- Prenez les comprimés une fois par jour, à la même heure chaque jour, de préférence le matin.
- Il est recommandé de prendre votre médicament au moins 1 heure avant ou 2 heures après un repas.
- Si votre docteur décide de changer votre formulation actuelle de tacrolimus pour ENVARSUS PA, continuez de prendre votre traitement lors des repas, si tel était le cas avant.

Dose habituelle:

Votre docteur vous dira combien de comprimés prendre. Il peut changer votre dose au besoin. **N'arrêtez jamais de prendre ENVARSUS PA et ne changez jamais votre dose sans consulter votre docteur.**

Surdosage:

Si vous pensez avoir pris trop d'ENVARSUS PA, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée:

Si vous oubliez de prendre votre dose d'ENVARSUS PA, prenez-la le plus tôt possible dans la même journée. Prenez votre dose habituelle le lendemain matin comme d'habitude. Ne doublez pas la dose pour compenser la dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ENVARSUS PA?

Lorsque vous prenez ENVARSUS PA, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires les plus fréquents comprennent :

- Anxiété
- Constipation
- Insomnie
- Œdème (enflure) des jambes et bras
- Tremblement (secousse), en particulier des mains.

ENVARSUS PA peut causer des résultats anormaux des analyses de sang. Votre docteur peut demander des analyses et en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme/effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
TRÈS COMMUN			
Anémie (diminution des globules rouges) : accélération des battements du cœur, essoufflement, étourdissement, évanouissement, faiblesse, fatigue, peau pâle, manque d'énergie, selles pâles		✓	
Diabète (niveau élevé de sucre dans le sang) : augmentation de la soif et de la faim, besoin fréquent d'uriner, confusion, douleur à l'estomac ou vomissement, nausées, odeur fruitée de l'haleine, perte d'appétit, somnolence, vision floue		✓	
Hypertension (pression sanguine élevée): généralement sans symptôme mais peut causer : acouphène (bourdonnement ou sifflement dans les oreilles), étourdissement, évanouissement, mal de tête, sensation de tête légère, vertige, vision altérée		✓	
Infections des voies urinaires: besoin fréquent d'uriner, douleur ou sensation de brûlure en urinant, douleur ou pression au bas du dos ou de l'abdomen, odeur ou couleur anormale de l'urine		✓	
Leucopénie (diminution des globules blancs): douleurs et symptômes de type grippal, fatigue, fièvre, infections, maux, transpiration, ulcères de la bouche		✓	
Problèmes de foie: jaunissement de la peau ou des yeux, mal au dos		✓	
Problèmes de rein: changement de couleur de l'urine (pâle ou foncée), diminution de la quantité d'urine, douleur au dos et à l'abdomen, douleur ou inconfort en urinant, enflure des jambes et chevilles		✓	

COMMUN			
Infections des voies respiratoires supérieures (sinus, nez, gorge): congestion nasale, douleur ou pression au visage, éternuements, fièvre, mal de gorge, mal de tête, nez bouché ou qui coule, symptômes du rhume, toux		✓	
Troubles des électrolytes (hauts/bas niveaux de calcium, magnésium et/ou de phosphate dans le sang): déshydratation, diarrhée, troubles alimentaires, vomissements		✓	
RARE/INCONNU			
Syndrome de l'encéphalopathie postérieure (désordre du système nerveux): changement de l'état mental, changements de la vision, coma, confusion, convulsions, engourdissement et picotement, mal de tête		✓	
Problèmes cardiaques: absence ou faible pouls, douleur à la poitrine, douleur se propageant dans le bras, le cou ou le dos, étourdissement, évanouissement, nausées, palpitations, souffle court, rythme anormal du cœur, transpiration			✓
Perforation gastro-intestinale (trou dans votre estomac ou intestin): douleur abdominale sévère, fièvre ou frissons, nausées, vomissements			✓
Détresse respiratoire: difficulté à respirer, douleur à la poitrine, respiration courte			✓
Septicémie: confusion, enflure, fièvre, respiration rapide, rythme cardiaque élevé, température corporelle basse			✓

<p>Cancer: apparition de nodules dans les seins ou d'autres parties du corps, changement de grosseur ou forme d'un grain de beauté, ganglions lymphatiques enflés, grain de beauté nouveau ou anormal, maux de tête persistants et sévères, modification dans les habitudes de la vessie ou des intestins, tache sur la peau qui ne guérit pas ou qui démange, saigne ou suinte, ulcères de la peau (plaie ouverte), toux persistante ou voix enrouée</p>		✓	
<p>Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) (infection cérébrale rare): changement de la mémoire, orientation et personnalité, confusion mentale, faiblesse progressive d'un côté du corps, maladresse des membres, modifications de la pensée, perturbation de la vision</p>		✓	
<p>Aplasie pure des globules rouges (arrêt de production de globules rouges par la moelle osseuse): essoufflement, évanouissements, faiblesse, fatigue, malaise, peau pâle, selles pâles, rythme cardiaque rapide, vertiges</p>		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné ci-haut ou d'aggravation d'un symptôme vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé en:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage:

Conserver entre 15°C-25°C, protéger de la lumière.

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

Pour en savoir plus sur ENVARUSUS PA:

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit complète rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur le médicament. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>), le site Web du distributeur, www.paladinlabs.com, ou en téléphonant au 1-888-867-7426.

Ce feuillet a été rédigé par Endo Ventures Ltd.

Dernière révision : 15 février 2019