

## **Rappel de lot**

**Nom du produit :** Advagraf<sup>1</sup> 0,5 mg gélules à libération prolongée

**Forme pharmaceutique :** gélules à libération prolongée

<b>Pays</b>	<b>Lot n°</b>	<b>Date d'exp.</b>	<b>Numéro de l'AMM</b>
France	0M3006P	03 2012	EU/1/07/387/001

**Information importante destinée aux pharmaciens – Rappel de lot en raison d'un résultat hors spécifications pour Advagraf (tacrolimus) 0,5 mg gélules à libération prolongée.**

Levallois-Perret, le XX Novembre 2011

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

Nous souhaitons vous informer que le lot listé ci-dessus est rappelé avec effet immédiat. Le rappel est mis en œuvre au niveau des pharmacies d'officine et hospitalières.

Cette action a été convenue avec l'Agence européenne du médicament (EMA) et l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (L' Afssaps).

- **Motif du rappel :** Astellas a identifié un résultat de dissolution *in vitro* hors spécifications pour un lot d'Advagraf 0,5 mg gélules à libération prolongée au cours d'une étude de stabilité. La dissolution *in vitro* moyenne à 1,5 heure montrait une quantité de tacrolimus libérée supérieure à la valeur maximale autorisée. La quantité dissoute moyenne observée était de 70,0 %, alors que l'intervalle autorisé est de 48 à 68 %. La valeur individuelle observée la plus élevée était de 74,3 % et la plus faible de 64,6 %. Les autres dosages de gélules restent conformes aux spécifications et ne sont donc pas concernés.
- Le résultat hors spécifications se traduit par le fait que, pour le lot concerné, la quantité dissoute moyenne supérieure à la normale pourrait entraîner une augmentation de la concentration maximale atteinte par le médicament dans le sang.
- La population la plus à risque de présenter une augmentation des concentrations sanguines de tacrolimus est celle des patients recevant un traitement d'entretien à la posologie quotidienne totale de 0,5 mg. Il s'agit essentiellement des patients nécessitant un traitement concomitant par d'autres médicaments connus comme étant des inhibiteurs puissants du métabolisme du tacrolimus tels que les antifongiques (par exemple le fluconazole) et les inhibiteurs de protéase (par exemple le ritonavir). Ils pourraient présenter une augmentation des concentrations sanguines de tacrolimus.

---

<sup>1</sup> Advagraf (tacrolimus) est indiqué dans la prévention du rejet du greffon chez les adultes transplantés rénaux ou hépatiques ainsi que dans le traitement du rejet de l'allogreffe résistant à un traitement par d'autres médicaments immunosuppresseurs chez les patients adultes.

- Les patients stabilisés à une posologie donnée et qui ont par conséquent une surveillance des concentrations sanguines plus espacée, seraient plus à risque compte tenu du retard éventuel pour détecter une augmentation des concentrations sanguines en tacrolimus.

Astellas a communiqué cette information aux prescripteurs d'Advagraf.

Nous vous remercions de demander :

- aux patients susceptibles d'être en possession de ce lot (0M3006P, péremption Mars 2012) de rapporter leurs boîtes pour échange
- à ces mêmes patients de contacter leur médecins spécialistes en transplantation ayant prescrit le traitement pour une surveillance éventuelle des concentrations sanguines de tacrolimus.

Nous vous remercions de mettre immédiatement en quarantaine les unités de ce lot que vous auriez en votre possession et de retourner le stock concerné selon les modalités mentionnées dans le message de rappel.

Ce rappel n'entraînera pas de rupture d'approvisionnement du produit. D'autres lots sont disponibles.

Nous vous prions de bien vouloir nous excuser pour les inconvénients que cette procédure de rappel pourrait entraîner. Si vous avez des questions, veuillez contacter Astellas Pharma au numéro de téléphone 01 55 91 75 00.

Avec nos sincères salutations,

---

Mr Michel MIGNOT  
Pharmacien Responsable