

Information importante de pharmacovigilance :

Advagraf¹(tacrolimus) 0.5 mg, gélule à libération prolongée (lot N°0M3006P, péremption mars 2012) – Risque potentiel de modifications des concentrations sanguines de tacrolimus.

Levallois-Perret, le XX Novembre 2011

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

En accord avec l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps), Astellas a procédé, par mesure de précaution, au rappel du lot N° 0M3006P de la spécialité Advagraf 0,5mg, gélules à libération prolongée (date de péremption : mars 2012). Les autres lots du même dosage ne sont pas impactés.

Cette décision est motivée par un défaut qualité sur le lot précité pouvant entraîner un risque potentiel de modifications des concentrations sanguines d'Advagraf (tacrolimus) 0,5 mg gélules à libération prolongée. Les autres dosages de gélules sont conformes aux spécifications et ne sont donc pas concernés.

- **Le défaut de qualité sur ce lot a été identifié lors d'une étude de stabilité. Le résultat du test de dissolution de ce lot n'est pas conforme aux spécifications du produit : cela peut donc entraîner chez les patients une augmentation de la concentration maximale (Cmax) atteinte par le médicament dans le sang.**
- **Les prescripteurs devront en tenir compte lors de l'interprétation des concentrations sanguines de tacrolimus et lors de leurs évaluations cliniques chez les patients susceptibles d'être exposés au lot concerné, et tout particulièrement chez les patients pour lesquels la gélule à 0,5 mg correspond à la posologie quotidienne totale (comme indiqué ci-dessous).**
- **Les données actuellement disponibles ne semblent pas indiquer que le défaut de qualité puisse entraîner une augmentation de la fréquence des effets indésirables.**
- **Un rappel auprès des pharmacies est débuté immédiatement. D'autres lots sont disponibles.**

Données de sécurité complémentaires

Un résultat hors spécifications d'un test de dissolution *in vitro* pour un lot d'Advagraf 0,5 mg gélules à libération prolongée a été identifié 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 %.

Une augmentation de la Cmax peut être à l'origine d'effets indésirables tels qu'une altération de la fonction rénale, des troubles du métabolisme du glucose ou des tremblements. Toutefois, compte tenu des résultats des tests de dissolution obtenus, le défaut qualité ne devrait pas entraîner d'élévation majeure de la Cmax.

¹ 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.

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.

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 d'un retard éventuel pour détecter une augmentation des concentrations sanguines de tacrolimus.

Le lot concerné a été distribué en France depuis le 3 mars 2010 et il est toujours susceptible d'être utilisé. **Nous vous remercions de demander aux patients susceptibles d'être en possession de ce lot (lot N°0M3006P, péremption Mars 2012) de rapporter leurs boîtes pour échange à leurs pharmaciens et d'envisager une surveillance de leurs concentrations sanguines de tacrolimus le cas échéant.**

Le rappel du lot concerné auprès des pharmaciens d'officine et hospitaliers et des grossistes-répartiteurs a débuté.

Si vous souhaitez d'autres informations, veuillez contacter Astellas Pharma au 01 55 91 75 00.

Pour plus d'informations, vous pouvez consulter le site de l'AFSSAPS.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées sur le site internet de l'AFSSAPS : www.afssaps.fr et dans les premières pages du dictionnaire Vidal).

Avec nos sincères salutations,

Bert van Leeuwen

Dr Sophie Poitevin

EU Qualified Person for Pharmacovigilance

Médecin Responsable
Pharmacovigilance Astellas Pharma
France